



# Respuesta inmune e inmunosupresión en pacientes con ventilación mecánica por infección por SARS-CoV-2

Immune response and immune suppression in patients with mechanical ventilation secondary to SARS-CoV-2 infection

Resposta imune e imunossupressão em pacientes com ventilação mecânica devido à infecção por SARS-CoV-2

Diego Andrés Ramírez Urízar,\* Alfredo Aisa Álvarez,\* Janet Silvia Aguirre Sánchez,\* Rodrigo Chaires Gutiérrez,\* Yazmín Fabiola Bórquez López,\* Celia Margarita Coronado Robles\*

## RESUMEN

**Introducción:** La pandemia por SARS-CoV-2 ha inspirado intriga sobre la respuesta inmune a dicho virus, especialmente en pacientes graves con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Este estudio describe el comportamiento de la respuesta inmune, la inmunosupresión y sus desenlaces en los pacientes con ventilación mecánica (VM).

**Material y métodos:** Cohorte prospectiva. Del 23 de marzo al 31 de diciembre de 2020 se recolectó información basal, parámetros ventilatorios, gasométricos y estudios de laboratorio de todos los pacientes mayores de 18 años que recibieron VM por COVID-19 con registros hasta el día 15 de VM. Se dividieron los grupos en pacientes vivos a los 90 días y defunciones.

**Resultados:** Registraron 218 pacientes, con mortalidad de 23%. En el día 1 de VM, los pacientes no presentaron diferencias en conteos celulares o reactantes de fase aguda, excepto dímero D de 1,020 (705-1,711) vs 1,328 (940-2,340) ng/dL  $p = 0.035$ . En el análisis de regresión lineal de efectos mixtos se observaron diferencias cronológicas estadísticamente significativas en leucocitos y proteína C reactiva (PCR) concordante con la elevación de la presión de distensión alveolar (PDalv). No se encontró asociación con mortalidad en el uso de tocilizumab 2.20 (0.279-17.358) y corticosteroides 0.54 (0.229-1.273) en riesgos proporcionales de Cox al día 1 de VM. Durante los 15 días de VM los pacientes que fallecieron recibieron dosis más altas de corticosteroides, dosis mayores de 150 mg/día equivalente a prednisona se asocian a mortalidad.

**Conclusiones:** Existe evolución cronológica similar en elevación de PCR, leucocitos y elevación de la PDalv, las cuales se explican por la disminución de la distensibilidad pulmonar estática (Cstat) y la presión positiva al final de la inspiración total (PEEP total). El uso de tocilizumab no tuvo asociación con la mortalidad y dosis equivalentes a prednisona entre 100-150 mg/día se asocian a mejores resultados.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, ventilación mecánica, inmunidad, inmunosupresión, lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica.

## ABSTRACT

**Introduction:** The SARS-CoV-2 pandemic has inspired interest in the immune response to the virus, especially in severe patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). The study describes the behaviour of the immune response, immune suppression, and their results in patients under mechanical ventilation (MV).

**Material and methods:** Prospective cohort. From March 23rd to December 31st, 2020, we recollect basal information, MV parameters, blood gas analysis and laboratory studies of all the patients over 18 years who received MV secondary to COVID-19. We registered 15 continuous days of MV. We divided the groups in patients alive at day 60 and deaths.

**Results:** We included 218 patients with a mortality of 23%. In day 1 of MV, the patients didn't have any differences in cell counts or acute phase reactants, except for D Dimer (705-1,711) vs 1,328 (940-2,340) ng/dL  $p = 0.035$ . In mixed effects linear regression, we found statistically significant chronological differences in C reactive protein (PCR) and leucocyte count, concordant with the elevation of the driving pressure (DP). In the Cox regression we found no association with tocilizumab and corticosteroids with mortality on day 1 of MV. Patients who died received higher doses of corticosteroids throughout the 15 days of MV, with doses equivalent to prednisone over 150 mg/day are associated with mortality.

\* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 15/10/2021. Aceptado: 20/10/2021.

**Citar como:** Ramírez UDA, Aisa ÁA, Aguirre SJS, Chaires GR, Bórquez LYF, Coronado RCM. Respuesta inmune e inmunosupresión en pacientes con ventilación mecánica por infección por SARS-CoV-2. Med Crit. 2022;36(3):148-154. <https://dx.doi.org/10.35366/105380>

[www.medigraphic.com/medicinacritica](http://www.medigraphic.com/medicinacritica)

**Conclusions:** There is a similar chronological behaviour in the elevation of acute phase reactants and the elevation on DP with no elevation of  $V_t$ , which can be explained by the drop of total PEEP and Cstat. There was no association with the use of tocilizumab and mortality, and a dose of 100-150 mg/día of equivalent of prednisone was associated with better results.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, mechanical ventilation, immunity, immune suppression, ventilator induced lung injury.

## RESUMO

**Introdução:** A pandemia de SARS-CoV-2 inspirou intrigas sobre a resposta imune ao referido vírus, especialmente em pacientes gravemente doentes com síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA). Este estudo descreve o comportamento da resposta imune, imunossupressão e seus desfechos em pacientes em ventilação mecânica (VM).

**Material e métodos:** Coorte prospectiva. De 23 de março a 31 de dezembro de 2020, foram coletadas informações basais, parâmetros ventilatórios e gasométricos e estudos laboratoriais de todos os pacientes maiores de 18 anos que receberam VM para COVID-19 com registros até o dia 15 de VM. Os grupos foram divididos em pacientes vivos em 90 dias e óbitos.

**Resultados:** Registraram 218 pacientes, com mortalidade de 23%. No dia 1 de VM, os pacientes não apresentaram diferenças na contagem de células ou reagentes de fase aguda, exceto dímero D 1020 (705-1711) vs 1328 (940-2340) ng/dL  $p = 0.035$ . Na análise de regressão linear dos efeitos mistos, observaram-se diferenças cronológicas estatisticamente significativas nos leucócitos e na proteína C reativa (PCR), consistentes com o aumento da pressão de distensão alveolar (PDalv). Não foi encontrada associação com mortalidade no uso de tocilizumab 2.20 (0.279-17.358) e corticoide 0.54 (0.229-1.273) nos riscos proporcionais de COX no 1º dia de VM. Durante os 15 dias de VM, os pacientes que foram a óbito receberam doses maiores de corticosteróides, doses a partir de 150 mg/dia equivalentes a prednisona estão associadas à mortalidade.

**Conclusões:** Há evolução cronológica semelhante em PCR e leucócitos elevados e PDalv elevados, explicados pela diminuição da complacência pulmonar estática (Cstat) e da pressão positiva ao final da expiração total (PEEPtotal). O uso de tocilizumab não foi associado à mortalidade e doses equivalentes à prednisona entre 100-150 mg/dia estão associadas a melhores resultados.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, COVID-19, ventilação mecânica, imunidade, imunossupressão, lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

## INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del SARS-CoV-2 y sus primeras descripciones, denotan su característica de causar infección a nivel respiratorio y lesión pulmonar aguda.<sup>1</sup> La descripción del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ha variado por fenotipos y se han tratado de explicar los efectos fisiopatológicos causantes de la lesión pulmonar aguda.<sup>2,3</sup> La respuesta inmune juega un papel sumamente relevante en la fisiopatología de COVID-19 y se ha descrito su interacción en el sistema inmune en búsqueda de tratamiento efectivo.

Desde su unión por su proteína S de la membrana vírica a su receptor humano, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2) y la proteasa de serina TM-PRSS2 causan infección y destrucción de las células

pulmonares, ocasionando una reacción inflamatoria local y pyroptosis asociada al virus,<sup>4</sup> lo que promueve la secreción no controlada de interleucinas proinflamatorias y quimiocinas, aumentando la migración linfocítica y monocítica al tejido pulmonar, lo que explica la linfopenia. Los pacientes que no tienen recuperación de la infección del virus desarrollan tormenta de citocitas, condición que atenta la vida.<sup>5</sup>

El tratamiento para el paciente grave por COVID-19 con SDRA se basa en dos pilares, el tratamiento de soporte ventilatorio y tratamiento inmunosupresor. El uso de ventilación mecánica invasiva salva vidas en pacientes con SDRA, pero se han documentado parámetros que pueden causar lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica; entre ellos el volumen corriente (Vt),<sup>6</sup> presión meseta,<sup>7</sup> presión de distensión alveolar<sup>8</sup> causando inflamación localizada a nivel pulmonar y posteriormente falla multiorgánica.<sup>9</sup> También se han documentado propiedades antiinflamatorias de la presión positiva al final de la espiración (PEEP).<sup>10</sup>

Previo al inicio de la pandemia, se discutía el uso de corticoesteroides en pacientes con SDRA, con resultados favorables con el uso de dexametasona a dosis altas.<sup>11</sup> Durante la pandemia el uso de corticoesteroides, especialmente dexametasona, se utiliza como tratamiento efectivo en pacientes graves por COVID-19, así como el uso de tocilizumab.<sup>12,13</sup> El tratamiento antiinflamatorio ha resultado efectivo en reducir la mortalidad en los pacientes graves por infección por SARS-CoV-2.

En pacientes con ventilación mecánica por infección por SARS-CoV-2, la respuesta inmune puede variar según los parámetros ventilatorios utilizados, el uso de inmunosupresión y posterior riesgo a infecciones por ambas maniobras. El objetivo principal de este estudio busca documentar la evolución cronológica de la respuesta inmune en pacientes con ventilación mecánica por infección por SARS-CoV-2 y cuáles de estos factores se asocian a mortalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Se trata de un estudio prospectivo, de cohorte, de pacientes mayores de 18 años, quienes ingresaron a Terapia Intensiva con requerimiento de ventilación mecánica del 23 de marzo al 31 de diciembre de 2020. El estudio se aprobó por el comité de ética de nuestro centro. Este estudio se reporta de acuerdo con las guías *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE, por sus siglas en inglés).<sup>14</sup>

**Población y colección de datos.** Los datos de los pacientes se recabaron de expedientes electrónicos y en físico por médicos entrenados en medicina crítica con un protocolo estandarizado de colección de datos. Cada investigador tiene acceso a los expedientes

electrónicos (TIMSA) y se recolectaron los expedientes en físico para datos faltantes. Se aseguró que los expedientes hayan cumplido cuarentena con adecuada esterilización posterior al ser utilizados en el área de atención de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Se registraron todos los pacientes mayores de 18 años, intubados, con ventilación mecánica, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR del tracto respiratorio y que presentaran SDRA por criterios de Berlín, que incluye nuevos síntomas respiratorios por infección por COVID-19 o empeoramiento de estos, infiltrados pulmonares bilaterales por imagenología (radiografía o tomografía de tórax), ausencia de hipertensión del atrio izquierdo o sin hallazgos de falla cardiaca izquierda e hipoxemia. Se define hipoxemia como la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$  mmHg con una presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O sin tomar en cuenta la FiO<sub>2</sub>.

Los criterios de exclusión fueron los pacientes con infección no confirmada por SARS-CoV-2 según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes sin datos basales, pacientes sin información de los parámetros ventilatorios o gasométricos y no intubados.

Los datos tomados en el estudio incluyen: datos demográficos (edad, sexo, peso actual, peso predicho ARDSnet,<sup>15</sup> índice de masa corporal [IMC], comorbilidades), parámetros de laboratorio (leucocitos, linfocitos, dímero D, proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, interleucina-6, plaquetas), parámetros gasométricos (pH, presión parcial de oxígeno arterial [ $\text{PaO}_2$ ], presión parcial de dióxido de carbono arterial [ $\text{PaCO}_2$ ], saturación arterial de oxígeno [ $\text{SaO}_2$ ] y saturación venosa central de oxígeno [ $\text{SvCO}_2$ ], bicarbonato, exceso/déficit de base), parámetros ventilatorios (volumen corriente, fracción inspirada de oxígeno [ $\text{FiO}_2$ ], frecuencia respiratoria [FR], presión positiva al final de la espiración [PEEP, por sus siglas en inglés], presión meseta y distensibilidad pulmonar estática), días de ventilación mecánica, días en Terapia Intensiva, días de hospitalización, evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA, por sus siglas en inglés), APACHE II, SAPS II, falla a la extubación, reintubación, colocación de traqueostomía y muerte.

Los datos completos de los pacientes fueron tomados el día 1 de VM, y los datos de laboratorio, gasométricos y parámetros ventilatorios se tomaron desde el día 1 de ventilación mecánica hasta el día de la primera extubación, muerte o hasta 15 días de VM. Todos los parámetros gasométricos y ventilatorios fueron tomados a las 5:00-6:00 horas de todos los días con FiO<sub>2</sub> al 100% como protocolo de atención de los pacientes del centro de estudio. Dos investigadores valoraron la base de datos para errores, se validaron resultados y se corrigieron errores.

**Ánálisis estadístico.** Para el objetivo principal se dividió la cohorte en dos grupos, pacientes que fallecieron

**Tabla 1:** Características clínicas y demográficas por grupos de extubación temprana y ventilación mecánica prolongada.

Variable	Total	Vivos	Defunciones	p
Edad (años)*,‡	60.51 ± 1.37	57.20 ± 11.72	70.33 ± 11.30	0.000
<b>Sexo, n (%)</b>				
Masculino§	168 (77)	131 (78)	37 (72)	
Femenino§	50 (23)	36 (22)	14 (28)	0.381
Peso predicho (kg)**,¶	66 (61-71)	66 (62-71.84)	65.84 (56-70)	0.568
IMC (kg/m <sup>2</sup> )**,¶	28 (25.9-32)	28.78 (26.21-33.04)	26.65 (25-29.1)	0.660
<b>Escalas pronósticas</b>				
SAPS II**,¶	28 (22-43)	26 (22-37)	43 (29-59)	0.000
APACHE II**,¶	12 (8-19)	10 (7-18)	18 (12-25)	0.000
SOFA**,¶	6 (3-9)	6 (3-8)	8 (6-11)	0.000
NUTRIC**,¶	3 (1-4)	2 (1-3)	5 (3-6)	0.000
<b>Estudios de laboratorio</b>				
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)**,¶	10.8 (7.5-14.8)	10.25 (6.9-14.7)	11.7 (8.6-15.3)	0.127
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /L)**,¶	0.7 (0.48-1.06)	0.70 (0.47-1.06)	0.69 (0.48-1.14)	0.923
Dímero D (ng/mL)**,¶	1,161 (756.5-1,863)	1,020 (705-1,711)	1,328 (940-2,340)	0.035
PCR (mg/dL)**,¶	15.55 (8.52-25.68)	15.55 (8.8-25.97)	14.97 (7.25-22.54)	0.240
PCT (ng/dL)**,¶	0.325 (0.13-0.92)	0.34 (0.13-0.79)	0.28 (0.15-1.21)	0.554
Ferritina (ng/mL)**,¶	1,427 (839-2,551)	1,454 (817-2,584)	1,278.5 (855-2,433)	0.577
IL-6 (pg/mL)**,¶	164 (36.4-317)	158 (34.05-299.5)	177 (48.6-388)	0.396
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)**,¶	236 (172-300)	243 (173-305)	210 (167-280)	0.125
<b>Comorbilidades, n (%)</b>				
Consumo de alcohol§	35 (16.13)	30 (18)	5 (10)	0.383
Diabetes§	56 (26)	36 (2)	20 (39)	0.012
Hipertensión§	110 (51)	81 (49)	29 (57)	0.296
EPOC§	7 (3)	2 (1)	5 (10)	0.002
Tabaquismo§	55 (25)	40 (24)	15 (29)	0.432
Cáncer§	16 (7)	9 (5)	7 (14)	0.046
Enfermedad renal crónica§	9 (4)	5 (3)	4 (8)	0.128
Insuficiencia cardíaca§	6 (3)	4 (2)	2 (4)	0.560
Cardiopatía isquémica§	11 (5)	4 (2)	7 (14)	0.001
Evento cerebrovascular§	4 (2)	2 (1)	2 (4)	0.205
Tromboembolia pulmonar§	2 (1)	1 (0.5)	1 (2)	0.372
Trombosis venosa profunda§	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0.580
Fibrilación atrial§	5 (2.5)	1 (0.5)	4 (8)	0.002
Uso de hemodiálisis§	4 (2)	1 (0.5)	2 (4)	0.075
<b>Análisis gasométrico</b>				
pH**,¶	7.33 (7.27-7.39)	7.34 (7.28-7.39)	7.29 (7.22-7.37)	0.002
SvCO <sub>2</sub> (%)**,¶	128.25 (83-201)	82 (78-86.5)	82.5 (75-87.2)	0.401
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> **,¶	45 (38.8-53)	130 (85.3-207)	115 (80-167)	0.168
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)**,¶	23.55 (20.65-25.4)	44 (39-53)	48 (38.2-54)	0.319
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)**,¶	1.4 (1.1-1.6)	23.8 (21.4-25.4)	22.25 (19-25.3)	0.086
Lactato arterial (mmol/L)**,¶	1.4 (1.1-1.6)	1.4 (1.12-1.58)	1.35 (1.1-1.95)	0.464
<b>Ventilación mecánica</b>				
Tiempo a ventilación mecánica (h)**,¶	12 (2-28)	11.5 (2-24)	12.5 (1-34)	0.879
Distensibilidad estática (mL/cmH <sub>2</sub> O)**,¶	37 (30-44)	37 (30-45)	34.5 (26-42)	0.110
Volumen corriente (mL/kg peso predicho)**,¶	6.55 (6.06-7.08)	6.56 (6.06-7.00)	6.50 (6.20-7.10)	0.748
Presión de distensión alveolar (cmH <sub>2</sub> O)**,¶	13 (11-14)	13 (11-15)	12 (11-14)	0.540
Presión meseta	26 (24-28)	26 (24-27)	26 (23-28)	0.790
PEEP total	13 (10-14)	13 (11-14)	12 (10-14)	0.289
Prono, n (%)	85 (38)	61 (37)	24 (47)	0.136
<b>Inmunosupresión</b>				
Corticosteroides, n (%)	193 (89)	144 (86)	49 (96)	0.053
Tocilizumab, n (%)	89 (41)	77 (46)	12 (23)	0.004
Dosis total de tocilizumab (mg)‡	685.50 ± 320.23	701.94 ± 331.53	580 ± 216.75	0.221
<b>Desenlaces</b>				
Días en ventilación mecánica**,¶	11 (8-17)	10 (8-13)	23 (16-33)	0.000
Días en UCI**,¶	16 (11-24)	14 (10-19)	29 (18-35)	0.000
Días de hospitalización**,¶	21 (16-29)	19.5 (16-27)	29 (20-38)	0.000
Mortalidad, n (%)	51 (23)			

IMC = índice de masa corporal, SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II, APACHE II = Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, NUTRIC = Nutrition Risk in Critically Ill score, PCR = proteína C reactiva, PCT = procalcitonina, IL-6 = interleucina 6, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SvCO<sub>2</sub> = saturación venosa central de oxígeno, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = relación presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno, PaCO<sub>2</sub> = presión parcial de dióxido de carbono arterial, HCO<sub>3</sub> = bicarbonato, PEEP = presión positiva al final de la inspiración, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

\* Media ± desviación estándar; \*\* mediana (p25-p75).

Estadístico de prueba: ‡ t de Student, § prueba exacta de Fisher, ¶ suma de rangos de Wilcoxon.

y supervivientes. Al dividir los dos grupos se describieron las características clínicas, los datos de ventilación mecánica y los parámetros ventilatorios y gasométricos. Las variables descriptivas se expresan como porcentajes, media y desviación estándar o mediana con rangos intercuartiles, como apropiado. Despues, se compararon las variables entre los grupos, usando suma de rangos de Wilcoxon o t de Student para variables numéricas y  $\chi^2$  con prueba exacta de Fisher para variables categóricas. El análisis multivariable con riesgos proporcionales de Cox se utilizó para la asociación de

mortalidad en variables basales y la regresión lineal multinivel de efectos mixtos para variables con evolución cronológica. Se realizaron regresiones no paramétricas de Kernel para las variables dosis equivalente de prednisona, PDaly, muerte y SOFA.

Como estudio observacional, no presentó beneficio o daño a los pacientes. Nuestra meta fue evaluar a todos los pacientes ingresados a nuestro centro, quienes recibieron ventilación mecánica por infección por SARS-CoV-2, sin ningún tamaño de muestra predefinido. Se determinó como día 1 el primer día de ventilación mecánica invasiva. Datos faltantes no fueron imputados. Todos los análisis fueron de dos grupos y un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con Stata versión 17.

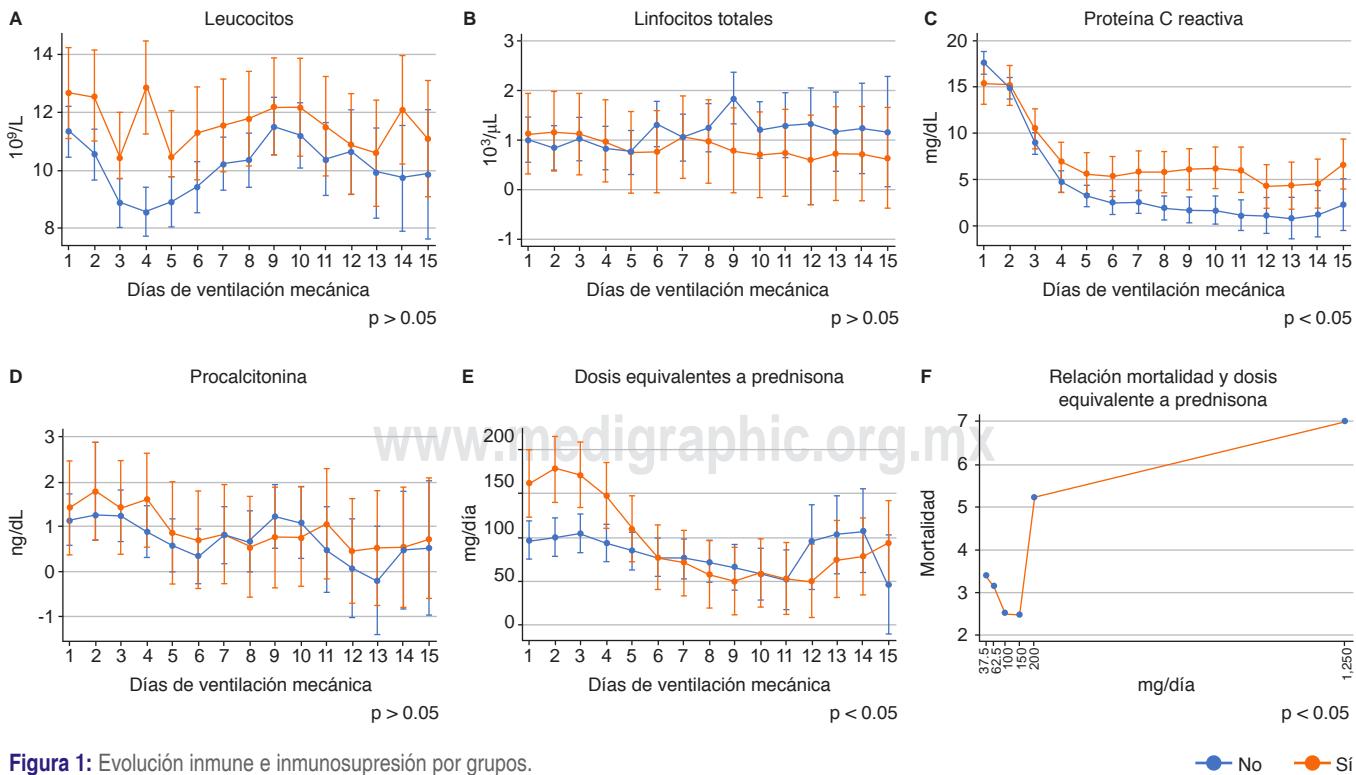
**Tabla 2: Riesgos proporcionales de Cox para variables asociadas.**

Variable	HR	p	IC
Edad	1.06	0.000	1.030-1.105
Uso de corticosteroides	2.20	0.454	0.279-17.358
Uso de tocilizumab	0.54	0.159	0.229-1.273
SOFA	2.31	0.039	1.043-5.152
APACHE II	1.10	0.864	0.339-3.610
SAPS II	0.94	0.939	0.247-3.646
Diabetes mellitus	2.47	0.019	1.163-5.264
EPOC	1.35	0.632	0.392-4.672
Cáncer	0.41	0.262	0.092-1.914
Cardiopatía isquémica	3.29	0.069	0.944-11.505
Fibrilación atrial	0.57	0.546	0.094-3.481
pH	0.04	0.069	0.001-1.265
Dímero D	1.00	0.320	0.999-1.000

HR = Hazard Ratio, IC = intervalo de confianza, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II = Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation, SAPS II = Simplified Acute Physiology score II, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## RESULTADOS

**Características basales.** En un periodo de 283 días, se ingresaron 231 pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y se les dio seguimiento por al menos 90 días. De los 231 pacientes, se excluyeron 13 por falta de datos basales completos. Se analizaron 218 pacientes desde el día 1 de VM hasta su extubación o al cumplir criterios de ventilación mecánica prolongada ( $\geq 15$  días).<sup>16</sup> Se dio seguimiento por 90 días más, se documentó mortalidad de 23% a los 90 días. Los datos demográficos, comorbilidades, escalas APACHE II, SAPS II, SOFA, estudios de laboratorio, días de ventila-



**Figura 1:** Evolución inmune e inmunosupresión por grupos.

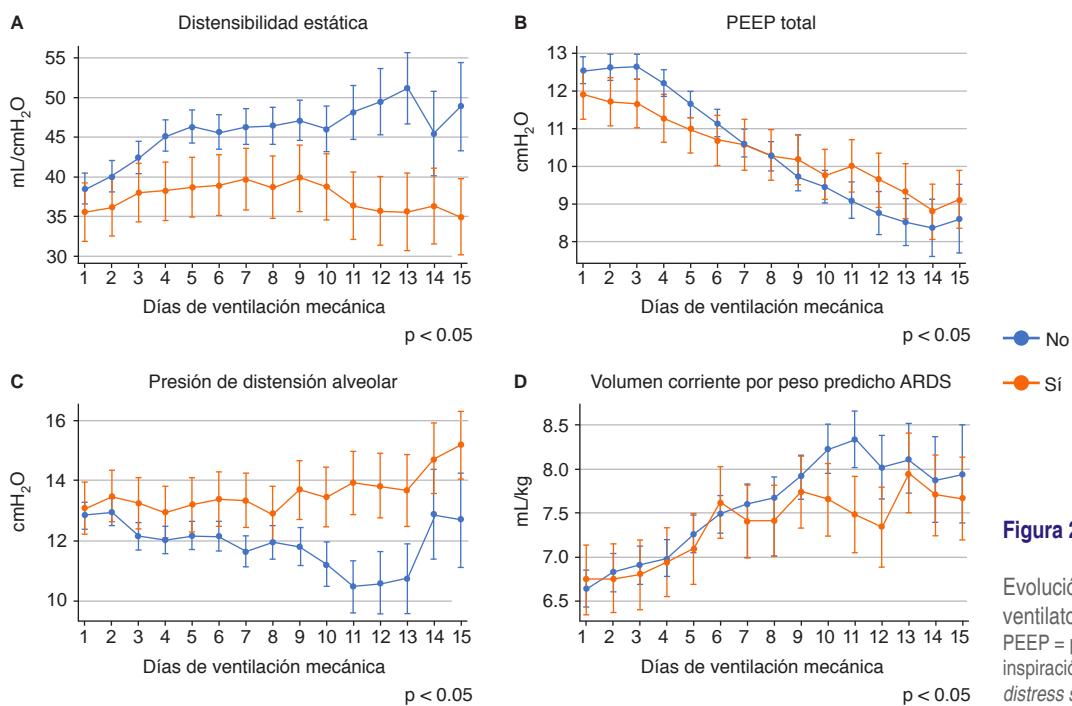


Figura 2:

Evolución cronológica de mecánica ventilatoria por grupos.

PEEP = presión positiva al final de la inspiración, ARDS = *acute respiratory distress syndrome*.

ción mecánica, días en la UCI y días de hospitalización se describen en la *Tabla 1*.

Al día 1 de VM todos los pacientes presentaron puntuajes elevados en escalas pronósticas, elevación de reactantes de fase aguda y mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo. Los pacientes se intubaron con una media de tiempo de 12 (2-28) horas al ingreso a Terapia Intensiva. Con mediciones medias de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de 128.25 mmHg, PEEP total de 13  $\text{cmH}_2\text{O}$ , clasificándolos en SDRA moderado por criterios de Berlín.<sup>17</sup> Se les brindó ventilación mecánica con protección alveolar por PDalv, Vt y presión meseta. Ochenta y nueve por ciento de los pacientes recibieron corticosteroides con una dosis media equivalente a prednisona de 100 mg/día y 41% de los pacientes recibieron tocilizumab, con dosis promedio de 685.50 mg. La administración de inmunosupresor y la dosis se decidió a criterio médico. Se valoraron grupos (sobrevivientes vs defunciones) heterogéneos en edad, escalas pronósticas, niveles de dímero D, comorbilidades (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], cáncer, cardiopatía isquémica y fibrilación atrial), uso de tocilizumab, niveles de pH, días de VM, en la UCI y estancia hospitalaria. Los pacientes con mayor edad, más graves por escalas pronósticas, con niveles más altos de dímero D, comorbilidades mencionadas, menos uso de tocilizumab y niveles más bajos de pH tuvieron mayor mortalidad. En el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox con riesgos estadísticamente significativos para edad tuvieron un HR de 1.06 (1.030-1.105), SOFA de 2.31 (1.043-5.152) y diabetes de 2.47 (1.163-5.264), sin disminución de

riesgo de muerte para el uso de corticosteroides y tocilizumab (*Tabla 2*).

**Análisis cronológico.** Se realizaron regresiones lineales multivariadas para reactantes de fase aguda (leucocitos, linfocitos, PCR y procalcitonina [PCT]) (*Figura 1*), parámetros ventilatorios (PDalv, Vt, Cstat y PEEP total) (*Figura 2*) y dosis equivalentes a prednisona (*Figuras 1E a 1F*). Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en niveles de linfocitos y PCT entre los grupos.

Al analizar los grupos se aprecia que los pacientes que fallecieron presentaron niveles persistentemente elevados de leucocitos y PCR, los leucocitos no disminuyeron de  $10 \times 10^9/\text{L}$  en los 15 días y los niveles de PCR persistieron mayor a 5 mg/dL a partir del quinto día de VM (*Figuras 1A y 1C*). Se observa que la PDalv no disminuyó de 13  $\text{cmH}_2\text{O}$  en los pacientes que fallecieron, lo que denota mayor diferencia de los grupos a partir del segundo día de VM (*Figura 2C*).

Asimismo, la relación entre niveles de SOFA y PDalv es notable, con un efecto por cada punto SOFA hay una elevación mínima de la PDalv de  $0.135 \pm 0.063 \text{ cmH}_2\text{O}$  ( $p = 0.045$ ) por regresión no paramétrica de Kernel. La cantidad de PEEP total es mayor en el grupo de supervivientes, manteniéndose mayor a 12  $\text{cmH}_2\text{O}$  en los primeros cuatro días, con Cstat mayor a 40  $\text{mL}/\text{H}_2\text{O}$  desde el segundo día de VM, tolerando mayor Vt a partir del séptimo día de VM.

Con respecto a uso de corticosteroides, existen diferencias entre los grupos. Los pacientes que sobrevivieron recibieron dosis equivalente a prednisona de 97.21 (75.23-119.18) mg/día vs lo que fallecieron

162.43 (124.06-200.81) mg/día. Estas diferencias de dosis se mantuvieron hasta el sexto día de VM. Todos los pacientes recibieron en promedio más de 50 mg/día de equivalente a prednisona por los 15 días de seguimiento. En la búsqueda de una dosis ideal de equivalente de prednisona, se realizaron regresiones no paramétricas de Kernel, en las cuales se visualiza que los pacientes que recibieron dosis de equivalente de prednisona entre 100 y 150 mg/día tuvieron mortalidad de 25 y 24%, respectivamente, con  $p = 0.000$  (*Figura 1F*). Estos resultados son independientes de la puntuación SOFA,  $8.029 \pm 4.258$  mg por cada punto SOFA ( $p = 0.059$ ).

## DISCUSIÓN

Documentamos una mortalidad menor que la reportada en la cohorte mexicana por el Dr. Ñamendys-Silva, hasta el 15 de diciembre 2020, 23 vs 72.5%.<sup>18</sup> Las características basales de la cohorte comparten similitudes con cohortes ya reportadas<sup>19,20</sup> en niveles de reactantes de fase aguda, con elevación al ingreso. Todos los pacientes presentaron afectación grave de la infección al padecer SDRA. Con diferencias en riesgos proporcionales de Cox en escala SOFA, a pesar de la mayor gravedad de los pacientes, se denotan hallazgos sumamente relevantes en la evolución de los pacientes.

Durante los 15 días de VM de seguimiento, los que fallecieron no disminuyeron los niveles de leucocitos ( $>10 \times 10^9/L$ ) y PCR ( $> 5 \text{ mg/dL}$ ) a comparación de los que sobrevivieron, según predicciones de regresión lineal de efectos mixtos. No se ven estos cambios en los niveles de linfocitos y PCT. La linfopenia persistente en pacientes que fallecen es una característica importante en COVID-19 grave en cohortes previas;<sup>4,21</sup> sin embargo, en nuestro estudio con una muestra mayor, no hay diferencias entre los dos grupos. El seguimiento secuencial de niveles de PCT se ha estudiado para diagnóstico de neumonía asociada a VM (NAV).<sup>22,23</sup> No encontramos diferencias de niveles de PCT en nuestra cohorte, disminuyendo la sospecha de NAV como deterioro ventilatorio presentado en pacientes que fallecieron.

Uno de los factores más asociados para presentar lesión pulmonar es la PDalv<sup>8,24</sup> y existe evidencia de que la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica causa inflamación sistémica.<sup>25,26</sup> El comportamiento cronológico de los pacientes estudiados eleva la sospecha que el mayor factor de inflamación en los primeros cinco días es la ventilación mecánica con PDalv elevada. La PDalv está estrechamente relacionada con disminución de la Cstat desde los primeros cinco días, que puede ser explicado por la disminución más acelerada de la PEEP total. Los pacientes que sobrevivieron toleraron mayor Vt durante los 15 días de VM.

La dosis y duración del uso corticoesteroides en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ha sido controvertida.<sup>12,27-29</sup> Nosotros no encontramos relación en el uso vs no uso de corticoesteroides, esto puede ser explicado por la cantidad de pacientes que recibieron corticoesteroides (89%). En donde existe relación con mortalidad es en la dosis administrada a los pacientes, los que sobrevivieron recibieron desde el día 1 de VM un promedio de  $97.21 \pm 11.21$  mg/día de equivalente de prednisona, y durante los 15 días no se elevó la dosis mayor a 100 mg/día, a diferencia de los pacientes que fallecieron, a quienes se les administró un promedio de  $162 \pm 19.58$  mg/día, con dosis mayores a 150 mg/día en los primeros tres días, y posterior disminución. En promedio todos los pacientes recibieron más de 50 mg/día en los primeros 14 días de VM. Por regresión no paramétrica de Kernel se demuestra que la relación entre mortalidad y dosis de corticoesteroides se eleva a dosis mayores a 150 mg/día de equivalente de prednisona, por lo que se sugiere dosis ideales en pacientes en VM por COVID-19 de 100-150 mg/día.

Este estudio tiene como fortaleza el seguimiento de parámetros inflamatorios junto con parámetros ventilatorios, demostrando similitudes en el comportamiento cronológico de los mencionados; así como en dosis diferentes de equivalente de prednisona. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones. Primero, es un estudio de cohorte, la evidencia demostrada sobre el uso de inmunosupresores y mortalidad es débil, a diferencia de estudios ya documentados sobre el uso de corticoesteroides y tocilizumab.<sup>12,13</sup> Segundo, sí hay hallazgos estadísticamente significativos que asocian la gravedad basal a mortalidad. Nuestros hallazgos descritos asociados a mortalidad pueden estar sesgados por la gravedad de los pacientes. Tercero, no tomamos en cuenta información microbiológica de sobreinfección ya que no todos los pacientes presentaron cultivos positivos, tomamos en cuenta parámetros inflamatorios que elevan la sospecha de sobreinfección (PCT).

## CONCLUSIONES

No podemos dar recomendaciones sobre el uso tocilizumab como inmunosupresor en pacientes con VM en COVID-19 por evidencia débil en este estudio. Sobre el uso de corticosteroides, se puede recomendar que se utilicen dosis entre 100-150 mg/día de equivalente a prednisona en pacientes con VM; es seguro utilizar corticosteroides más de 10 días y no recomendamos dosis mayores en bolo, lo cual se asocia a mayor mortalidad.

Durante la VM la elevación de reactantes de fase aguda de forma temprana se debe más a lesión pulmonar inducida por VM que por otras causas, por lo que recomendamos que la PDalv sea menor a  $13 \text{ cmH}_2\text{O}$ , así como mantener niveles de PEEP que favorezcan

mayor Cstat. Esta recomendación la hacemos independiente del nivel de SOFA, ya que su efecto es mínimo sobre la PDalv (0.13 cmH<sub>2</sub>O por cada punto de SOFA).

## REFERENCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):154.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):363-374. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Hojojo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. 2020;40:37.
- Amato MBP, Valente Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, De Pinto Schettino G, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Pneumologie*. 1998;52(5):285.
- Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):444-447.
- Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;372(8):747-755.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
- Schreiber T, Hueter L, Gaser E, Schmidt B, Schwarzkopf K, Rek H, et al. PEEP has beneficial effects on inflammation in the injured and no deleterious effects on the noninjured lung after unilateral lung acid instillation. *Intensive Care Med*. 2006;32(5):740-749.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
- Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandebroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-150.
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308.
- Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav*. 2017;176:139-148.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
- Namendys-Silva SA. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1):1-3. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03485-w>
- Orhan S, Tasdemir Mecit BB, Dizen Kazan E, Kazan S, Sarlak Konya P, Gulsoy KY. The effect of acute phase reactants on the survival of COVID-19 patients in intensive care. *Progr Nutr*. 2021;23(S2):e2021268.
- Gharagozloo M, Kalantari H, Rezaei A, Maracy MR, Salehi M, Bahador A, et al. The decrease in NKG2D+ Natural Killer cells in peripheral blood of patients with metastatic colorectal cancer. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(5):296-301.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):16-18.
- Jiao J, Wang M, Zhang J, Shen K, Liao X, Zhou X. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator? Associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):1051-1057.
- Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31(2):356-362.
- Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(3):303-311.
- Wilson MR, Takata M. Inflammatory mechanisms of ventilator-induced lung injury: A time to stop and think? *Anaesthesia*. 2013;68(2):175-178.
- Dos Santos CC, Shan Y, Akram A, Slutsky AS, Haitsma JJ. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):471-482.
- Gogali A, Kyriakopoulos C, Kostikas K. Corticosteroids in COVID-19: one size does not fit all. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100224.
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: evidence and hope during the pandemic. *JAMA*. 2020;324(13):1292-1295.
- Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One*. 2021;16(5):e0252057.

**Patrocinios:** Sin patrocinio.

**Conflictos de intereses:** Sin conflicto de intereses.

### Correspondencia:

**Dr. Diego Andrés Ramírez Urízar, MSc**

**E-mail:** diego@ramirez-urizar.net