



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dirección de prestaciones médicas

Coordinación de Investigación en Salud

HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚM. 1 "DR. CARLOS MACGREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO"

Título:

**"Índice Triglicéridos/Glucosa como marcador pronóstico de severidad y
letalidad de neumonía por SARS-COV2"**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. NATALIA LEONOR RAZO LÓPEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. TERESA JUÁREZ CEDILLO

CO-TUTOR:

DR. LUIS GUILLERMO MORENO MADRIGAL



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título:

“Índice Triglicéridos/Glucosa como marcador pronóstico de severidad y letalidad de neumonía por SARS-COV2”

Identificación de los investigadores

Dra. Teresa Juárez Cedillo

Maestra en Ciencias

Adscripción: Unidad de Investigación Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" CMN SXXI UMAE

Matrícula: 99091872

Teléfono: 55 54 04 04 13

Correo electrónico: terezillo@yahoo.com.mx

Dr. Luis Guillermo Moreno Madrigal

Medico Base de Medicina Interna

Adscripción: Servicio Medicina Interna

Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Matrícula: 98384095

Teléfono: 55 54 56 45 67

Correo electrónico: dr.luismoreno23@gmail.com

Dra. Natalia Leonor Razo López

Residente de Medicina Interna

Adscripción: Servicio Medicina Interna

Hospital General Regional No.1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro”

Matrícula: 97372583

Teléfono: 68 78 57 08 51

Correo electrónico: natalia.razo.lopez@gmail.com

Investigador Principal

Juárez Cedillo Teresa, Razo López Natalia Leonor

Investigador asociado

Moreno Madrigal Luis Guillermo

Contenido

	TEMA	PAGINA
1	<u>Resumen</u>	<u>6</u>
2	<u>Marco teórico</u>	<u>10</u>
3	<u>Justificación</u>	<u>18</u>
4	<u>Planteamiento del problema</u>	<u>19</u>
5	<u>Pregunta de investigación</u>	<u>20</u>
5	<u>Objetivo General</u>	<u>20</u>
6	<u>Objetivos específicos</u>	<u>20</u>
7	<u>Hipótesis</u>	<u>20</u>
8	<u>Pacientes y métodos</u>	<u>21</u>
9	<u>Criterios de selección</u>	<u>22</u>
10	<u>Tamaño de la muestra</u>	<u>22</u>
11	<u>Diseño del estudio</u>	<u>23</u>
12	<u>Análisis estadístico</u>	<u>24</u>
13	<u>Definición de variables</u>	<u>25</u>
14	<u>Consideraciones éticas</u>	<u>31</u>
15	<u>Recursos Humanos</u>	<u>32</u>
16	<u>Materiales y equipo</u>	<u>32</u>
17	<u>Recursos físicos</u>	<u>32</u>
18	<u>Recursos financieros</u>	<u>32</u>
19	<u>Resultados</u>	<u>33</u>
20	<u>Discusión</u>	<u>35</u>

21	<u>Conclusión</u>	<u>36</u>
22	<u>Referencias</u>	<u>41</u>
23	<u>Anexos</u>	<u>44</u>

Resumen:

Índice Triglicéridos/Glucosa como marcador pronóstico de severidad y letalidad de neumonía por SARS-COV2.

Introducción:

La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-COV-2, continúa siendo de gran impacto mundial. Se han documentado diferentes factores de riesgo para un peor desenlace o cuadro clínico severo de la enfermedad, entre los que se incluyen: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y enfermedades cardiovasculares.

El índice Triglicéridos/glucosa (TyG) se desarrolló en 2008 por Simental-Mendía y Guerrero-Romero como modelo para medir resistencia a la insulina, el papel del índice TyG como marcador pronóstico de severidad en COVID-19, ha sido poco explorado, al momento en la literatura solo existe un estudio realizado en Wuhan, China al respecto, en el cual se estableció su asociación con casos severos de COVID-19. Nuestro estudio pretende validar en nuestra población a el índice TyG, como marcador pronóstico de severidad y letalidad.

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación y fuerza del índice TyG como marcador pronóstico de severidad y letalidad por COVID-19 en adultos.

Pacientes y método

Se realizó un estudio de cohorte con la información de los derechohabientes del IMSS, que ingresarán al servicio de urgencias por caso sospechoso de infección por SARS-COV-2, a través del expediente médico y la base de datos de los casos de COVID-19. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 de 18 años o más. El cálculo del índice TyG, se realizó de la siguiente manera: $\text{Ln} [(\text{triglicéridos en ayuno en mg/dL}) / (\text{glucosa en ayuno en mg/dL})] / 2$. Se realizaron modelos de regresión logística para evaluar el índice TyG como marcador pronóstico de severidad y letalidad de neumonía por SARS-COV2.

Resultados

Se incluyeron un total de 347 pacientes con infección por SARS-COV-2, 210 (60.5%) hombres y 137 (39.5%) mujeres. El promedio de edad de la población fue de 59.8 ± 14.2 años. La distribución por grupos de edad fue mayor de: 24 a 55 años: 122 (35.2%); mientras que por sexo la mayor frecuencia para los hombres se observó en el grupo de 24 a 55 años; y para mujeres fue mayor en el grupo de 67 a 99 años: 57 (41.6%).

La mayor letalidad se presentó entre los hombres 84.2% ($p = 0.0028$) en comparación con las mujeres 44.4%, el grupo de edad en el que se registraron más muertes fue el de 67 a 99 años: 61.6%, seguido del 56 a 66 años: 54.5%. El 59.8% de los pacientes que presentó una severidad considerada como grave por tomografía de tórax murió en comparación con el 28.7% y 7.7% de moderada y leve, respectivamente ($p < 0.0001$).

La resistencia a la insulina dada por el índice triglicéridos/glucosa, por arriba de 8.7 mostro un mayor riesgo de mortalidad OR= 1.51 IC95% (p de 0.004).

Conclusiones

Nuestro estudio muestra que, en una población con alta prevalencia de sobrepeso, obesidad y DM2, tener resistencia a insulina, una alteración temprana en el metabolismo de los carbohidratos, donde puede haber incluso niveles de glucosa en ayuno normal o ligeramente elevada, es un factor pronóstico de riesgo para tener un desenlace fatal por COVID-19. La relevancia de nuestro estudio es que hemos logrado establecer una relación estrecha entre una alteración metabólica subdiagnósticada y subtratada en nuestro país con desenlaces desfavorables para el paciente. Estos resultados deben de generar conciencia en los tres niveles de atención médica, acerca del impacto que puede tener en un paciente investigar, diagnosticar y tratar resistencia a insulina; siendo el índice TyG una opción adecuada y preferible según los estudios que lo compararon con el índice de HOMA-IR (método más usado), y que puede ser usada en países subdesarrollados y desarrollados.

Recursos físicos y materiales:

Se contó con el programa estadístico SPSS, así como con el equipo de oficina requerido para la captura y análisis de la información, los gastos que se generaron por los insumos requeridos fueron cubiertos por los investigadores responsables. Se contó con investigadores expertos.

Experiencia del grupo de estudio:

El grupo de investigadores cuenta con experiencia en la realización de proyectos en el área de epidemiología, así como en los temas relacionados con el presente estudio.

Introducción:

A finales de diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan en China, se presentó un brote de neumonías de etiología desconocida (*Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). Con el estudio de los casos, se documentó como etiología el virus SARS-COV2. En febrero del 2020 la Organización Mundial de la Salud denominó a la enfermedad COVID 19 ⁽²⁾. El 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a la enfermedad como pandemia ⁽³⁾.

El primer caso de Covid-19 en México se detectó en febrero 2019⁽⁴⁾, el 18 de marzo del 2020 se registra la primera defunción en México, lo que iniciaría una emergencia sanitaria que llevó a colapsar los servicios de salud.

Desde entonces ha habido un incremento de casos y muertes, hasta alcanzar una cifra total 172 663 305 casos confirmados de COVID-19 a nivel mundial, con 3,720,292 muertes para junio del 2021. A junio del 2021 México presenta una incidencia acumulada de 2,448,820 casos confirmados, con un total de 229,823 muertes por COVID-19, con un índice de fatalidad de 9.39%, según reportes de la Organización mundial de la salud (OMS) ⁽⁵⁾.

El tropismo viral que presenta el SARS-CoV-2 para la célula β del páncreas podría causar discapacidad aguda de la secreción de insulina o destrucción de la célula β teniendo como resultado el desarrollo de diabetes de novo⁽⁶⁾, como se mostró en un estudio donde se relacionó la infección por herpes virus 8 y el desarrollo de diabetes mellitus propensa a la cetosis⁽⁷⁾.

Se han reportado infecciones virales que interfieren con progresión de prediabetes a DM2. La RI puede presentarse con niveles de glucosa normales durante un

tiempo, la tolerancia a la glucosa puede interrumpirse por eventos agudos como infecciones ⁽⁸⁾.

La resistencia a la insulina (RI), un factor etiopatogénico de DM2, es un indicador de metabolismo anormal, se define como la disminución de la captación de glucosa por tejidos u órganos mediada por insulina y es representada por hiperinsulinemia (reflejo directo de la RI).

Sestan et al. propuso mecanismos por los cuales la inflamación inducida por el virus promueve la RI⁽⁹⁾, demostró que la inflamación inducida por el virus causada por el interferón- γ causa resistencia a la insulina en miocitos del músculo esquelético por una regulación negativa en la expresión del receptor de la insulina, provocando hiperinsulinemia. En un modelo de ratón, se demostró que la hiperinsulinemia desencadena una respuesta antiviral de las células T CD8 y producción de citoquinas inflamatorias.

La RI interfiere en el metabolismo de la glucosa, presentando hiperglucemia e hiperinsulinismo, desencadenando también estrés oxidativo y respuesta inflamatoria, así también interfiere en el metabolismo de los lípidos permitiendo la liberación de ácidos grasos libres a la circulación sistémica que incrementara la síntesis de triglicéridos, lo que causa hipertrigliceridemia, promoviendo esteatosis hepática y el almacenamiento en tejidos periféricos como músculo esquelético. Kelley y colaboradores establecieron que un exceso de triglicéridos almacenados en musculo esquelético está en estrecha relación con RI⁽¹⁰⁾.

El aumento de los ácidos grasos circulantes y almacenados participa en la inhibición de la actividad de la insulina, creando un círculo vicioso, que se acompaña también de una disminución de los niveles de colesterol-HDL (lipoproteína de alta densidad)

e incremento de colesterol-LDL (lipoproteína de baja densidad), disfunción endotelial, disminución del óxido nítrico e incremento de factores procoagulantes, estableciendo así una importante relación con el riesgo cardiovascular⁽¹¹⁾.

La determinación plasmática de insulina es compleja y su medición no ha sido estandarizada, aunado a esto la prueba de insulina es costosa y no está disponible en la mayoría de los laboratorios⁽¹²⁾. Existen diferentes métodos para calcular la RI, uno de ellos es el “Homeostatic Model Assessment” por sus siglas en inglés HOMA-IR, el cual utiliza glucosa e insulina plasmática en ayuno ⁽¹³⁾, es uno de los más usados actualmente a la hora de valorar la presencia de RI; sin embargo, recientemente el índice triglicéridos y glucosa (TyG), ofrece una oportunidad en países poco desarrollados⁽¹²⁾.

El cálculo del índice TyG, se realiza de la siguiente manera: $[(\text{triglicéridos en ayuno en mg/dL}) (\text{glucosa en ayuno en mg/dL})]/2$. El índice TyG predice la resistencia a insulina de una mejor manera que HOMA-IR, según un estudio en población brasileña. Además de una mejor correlación con la distribución de grasa, parámetros metabólicos y marcadores de aterosclerosis ⁽¹⁴⁾.

Antecedentes:

Se ha documentado en diferentes series factores de riesgo para un peor desenlace o cuadro clínico severo en las personas con COVID-19, los cuales incluyen: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica y enfermedades cardiovasculares.

Se han definido como casos graves de COVID-19 a pacientes que presentaban alguna de las siguientes características: saturación de oxígeno medida por pulsoximetría <94% al aire ambiente, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto en adultos, signos de distrés respiratorio severo (uso de músculos accesorios, incapacidad para completar frases, PaO₂/FiO₂ <300 y/o infiltrados pulmonares >50% en estudios de imagen) ⁽¹⁵⁾.

Existen varios estudios que sugieren que los pacientes con DM2 y COVID-19 tienen mayor riesgo de cursar con enfermedad grave, comparada con pacientes con COVID-19 sin DM2 ⁽¹⁶⁾, un estudio realizado por Crouse y colaboradores, documentaron que los pacientes con DM2 tuvieron un incremento casi 4 veces mayor en la mortalidad (RM=3.62; IC_{95%} 2.11-6.2; p <0.0001) comparada con los pacientes sin DM2 y se determinó a DM2 un factor de riesgo independiente aún después de ser ajustado por edad, sexo, obesidad e hipertensión arterial sistémica ⁽¹⁷⁾.

El índice Triglicéridos/Glucosa (TyG) se ha asociado al desarrollo de eventos cardiovasculares (CVD). Da Silva et al en 2019 reportó que el índice de TyG se vinculaba con un predominio de enfermedad arterial coronaria (CAD) sintomática

(18). La medición de este índice necesita parámetros simples de laboratorio: triglicéridos (estandarizada y accesible) y glucosa (19).

El índice TyG se desarrolló en 2008 por Simental-Mendía y Guerrero-Romero para diagnosticar resistencia a la insulina, con una sensibilidad de 84% y una especificidad del 45%, comparado con el índice HOMA-IR (20). Posteriormente Guerrero-Romero et al, comparo el índice TyG con la pinza euglucémica – hiperinsulinémica (estándar de oro para determinar RI), en este estudio encontró una sensibilidad del 96.5% y especificidad del 85%, en el que también se vieron otras ventajas, como su accesibilidad y facilidad para calcularlo, en el que se muestra que el índice TyG puede ser útil en el diagnóstico de RI (21).

En 2014 fueron evaluados el índice TyG y la relación triglicéridos/colesterol HDL en sujetos con y sin síndrome metabólico, el índice TyG tenía una distribución normal en la población de estudio, mientras que la relación TG/HDL siguió una distribución no normal. El valor de punto de corte promedio fue 8.8 (8.8 en hombres y 8.7 en mujeres) de índice TyG en el grupo con síndrome metabólico y por lo tanto para RI. Se han encontrado similitudes en los puntos de corte entre hombres y mujeres, por lo que la estratificación por sexos parece no ser necesaria (22), pero aún se necesitan más estudios para validar un punto de corte.

Los puntos de corte del índice TyG son diferentes de acuerdo con la población estudiada. En 2017, Moons tomo una muestra representativa de Adolescentes mexicoamericanos, blancos no hispanos, negros no hispanos y coreanos, se reportó un punto de corte para síndrome metabólico de 8.55 para mexicoamericanos y blancos no hispanos, 8.35 para negros no hispanos y 8.45 para coreanos, para estos grupos la Federación Internacional de Diabetes establecio otros puntos de

corte: 8.65, 8.65, 8.15 y 8.55, respectivamente ⁽²³⁾. Dikaiakou y colaboradores reportaron un punto de corte de índice de TyG de 7.96 contra HOMA-IR (sensibilidad 65% y especificidad 58%) y de 7.91 contra índice Matsuda 7.91 (sensibilidad 85% y especificidad 61%) ⁽²⁴⁾, demostraron la asociación con RI comparado con estos modelos ya validados para resistencia a insulina.

Diferentes estudios han logrado colocar al índice de TyG como un predictor de DM2, hipertensión arterial, esteatohepatitis no alcohólica y eventos cardiovasculares.

En cuanto a eventos cardiovasculares, se encontró que un índice TyG elevado está asociado con el puntaje SYNTAX (sistema de clasificación que evalúa complejidad y pronóstico de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea), así como a eventos cardiacos adversos mayores (MACE) ⁽²⁵⁾ como un predictor independiente de la enfermedad arterial coronaria, así como predictor de mal pronóstico en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICA SEST).

Lou y colaboradores en 2019, realizaron un estudio observacional que incluyó a 1,092 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICA CEST) que se sometieron a intervención coronaria percutánea (ICP), una relación entre el riesgo de MACE y un índice TyG >9.6; así también, el índice TyG se asoció con un aumento de riesgo de MACE en estos mismos pacientes un año después de la ICP ⁽²⁶⁾.

En un estudio realizado por Zhang et. al. en 2020, se estimó el valor pronóstico del índice TyG en pacientes con infarto agudo de miocardio, incluyendo SICA SEST y SICA CEST, reportando que los pacientes con un índice TyG >8.88, reúnen mayor

riesgo de MACE, predominando en los subgrupos de hombres y tabaquismo positivo (11).

Otro estudio exploró la relación del índice TyG con los eventos vasculares cerebrales (EVC)⁽²⁷⁾, mostró que los pacientes con índice TyG ≥ 8.73 , presentaron mayor probabilidad de tener otro EVC, mayor incidencia de muerte por cualquier causa y mayor deterioro neurológico después de un EVC isquémico, esto ya que algunos estudios asocian la resistencia a la insulina con la progresión de un EVC isquémico, por factores como aterosclerosis ⁽²⁸⁾.

En otra investigación realizada en 2020 por Wang y colaboradores, se investigó el índice TyG como predictor de eventos cardíacos adversos mayores en pacientes con DM2 y síndrome coronario agudo. Se seleccionaron 2,531 pacientes con DM2 y con síndrome coronario agudo que se someterían a angiografía coronaria. El índice TyG se asoció positivamente con un mayor número de MACE y después del ajuste multivariado se determinó el índice TyG como un predictor independiente de MACE. Este estudio mostró que el índice TyG se asoció con el IMC, HbA1c y ácido úrico ⁽²⁹⁾.

En un proyecto multicéntrico, prospectivo que fue realizado por Park et al en 2020, se estudió la vinculación del índice TyG con el pronóstico de la pancreatitis aguda, específicamente de grado severo, se mostró que el índice TyG fue más alto en pacientes que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos y en los que murieron posteriormente por complicaciones relacionadas. Se reportó un valor de corte de 4.92 (sensibilidad 92%, especificidad 37%) para pancreatitis aguda grave y de 4.78 para los pacientes admitidos al área de cuidados intensivos (sensibilidad

83%, especificidad 48%). El índice TyG fue un factor pronóstico para diferenciar un evento de pancreatitis aguda grave de no grave ⁽³⁰⁾.

El papel de índice TyG como marcador pronóstico de severidad en COVID-19, ha sido poco explorado, al momento en la literatura solo existe un estudio al respecto, se trata de un cohorte retrospectivo realizado en Wuhan, China, que analizó los datos de 151 pacientes que estuvieron hospitalizados desde el 12 de enero del 2020 hasta 13 de febrero del 2020 en el hospital Tongji de la Universidad de ciencia y tecnología de Huazhong, que reporto, por primera vez, la incidencia de niveles altos de índice TyG en pacientes con casos severos de COVID 19, aun después de ajustar variables de confusión se establecio la asociación de este índice con casos severo de COVID 19 ⁽³¹⁾. Todavía existe un largo camino por explorar, y al menos por ahora no hay publicaciones recientes que exploren el papel del índice de TyG como marcador de letalidad en COVID-19.

Justificación

Las enfermedades crónicas no transmisibles son las principales causas de muerte general, como la DM2 El 14.4% de los adultos de más de 20 años presentan diabetes mellitus, el 30% de los adultos mayores de 50 años. Según la Encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) del 2018-2019 la DM2 es una de las enfermedades con mayor impacto económico en el sistema de salud.

La prevalencia de obesidad en nuestro país es de 40.2% en mujeres y 30.5% en hombres, observándose un incremento del 3.7% en hombres y 2.7% en mujeres del 2012 al 2018. En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor que en el resto del mundo, las dos terceras partes de los mexicanos tienen sobrepeso u obesidad.

No existen cifras en México sobre prevalencia de resistencia a insulina (RI), ya que no es un padecimiento que se busque de manera intencionada, sin embargo, considerando que DM2 es un reflejo de RI y que, el sobrepeso y obesidad son los factores de riesgo más importantes para tener RI, entenderemos el impacto tan importante en la salud de nuestra población.

En el presente julio de 2021, los casos de COVID-19 van en aumento esperándose un tercer pico en la curva de casos; al momento hay una incidencia acumulada de 2,590,500 casos confirmados, con un total de 234,969 muertes por COVID-19, con un tasa de letalidad de 9.06%, reportes de la OMS.

Como se observa la alta letalidad que se ha presentado en el país, en el que existe además una alta prevalencia de obesidad y diabetes, hace necesario mostrar como contribuye la resistencia a la insulina, y con ello mostrar la utilidad de un índice que

mide indirectamente la resistencia. Tomando como referencia el estudio que mostró la asociación entre el índice de TyG y casos graves de COVID-19, y dada la elevada prevalencia en nuestra población de síndrome metabólico, como una expresión clínica de resistencia a insulina, el presente estudio podrá mostrar la utilidad de este índice como pronóstico de las presentaciones graves y la alta letalidad por la COVID 19, sobre todo por ser un método sencillo y accesible a todos los niveles de atención médica.

Planteamiento del problema

Como se muestra en la literatura, la importancia del índice TyG, como pronóstico de eventos cardiovasculares, así como de otras patologías; sin embargo, debido a la reciente aparición de la COVID 19, sólo un estudio ha establecido esta relación con la letalidad.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha generado un impacto importante en el sistema de salud mexicano, acorde a la OMS se han alcanzado en nuestro país arriba de 220,000 muertes por COVID-19, con un índice de letalidad de 9.39% para junio del 2021⁽⁵⁾ y continúa incrementándose.

Se han identificado factores de riesgo asociados a la presentación de cuadros clínicos graves, pero sobre todo una alta letalidad, destaca entre ellos la DM2, sin embargo, una elevada proporción de casos cursan con un cuadro clínico grave aún en ausencia de factores de riesgo identificables, por lo que se requiere se requiere profundizar en el estudio de otros factores que puedan explicar el curso de la infección con un desenlace grave de la enfermedad.

Debido a la escases de evidencia científica, es que se propone estudiar la resistencia a insulina a través de un índice sencillo como lo es el de TyG, que es un índice validado y su accesibilidad y facilidad de cálculo, a diferencia del costo que tiene estudiar la resistencia de la insulina, con la prueba que es más costosa. Por lo que surge la siguiente:

Preguntas de investigación

- 1) ¿Cuál es la asociación y fuerza del índice TyG como marcador pronóstico de letalidad de COVID-19 en adultos?
- 2) ¿Cuál es la asociación entre el índice de TyG como marcador para pronóstico de cuadro severo por COVID-19?

Objetivo General:

Determinar la asociación y fuerza del índice TyG como marcador pronóstico de letalidad por la infección por SARS CoV2 en adultos.

Objetivos específicos:

Determinar la fuerza de asociación del índice TYG elevado como marcador pronóstico de letalidad por la COVID-19 por grupo de edad y sexo.

Hipótesis de investigación

- 1) Un índice TyG mayor o igual a 8.7 aumenta un 30% el riesgo de letalidad por COVID-19 en adultos.

- 2) Un índice TyG mayor o igual a 8.7 aumenta un 45 % el riesgo de padecer un cuadro severo de COVID-19 en adultos.

Hipótesis nula

- 1) Un índice TyG mayor o igual a 8.7 no se asocia con un aumento de riesgo de letalidad por COVID-19 en adultos.
- 2) Un índice TyG mayor o igual a 8.7 no se asocia con un aumento de riesgo de cuadro severo por COVID-19 en adultos.

Pacientes y métodos

Tipo de estudio: analítico, longitudinal, observacional, retrospectivo.

Población de estudio: Derechohabientes del IMSS, que hayan ingresado al servicio de urgencias por caso sospechoso de infección por SARS-COV-2. Y que se haya confirmado como caso de la COVID 19.

Periodo del estudio: de agosto a septiembre 2021 recolección de datos y término proyecto octubre 2021.

Lugar de estudio: Hospital General Regional No.1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro”, Ciudad de México.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- De ambos sexos
- Con prueba PCR positiva para infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes que cuenten con medición de glucosa y triglicéridos.
- Pacientes con estudios tomografía computarizada de tórax

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no se obtengan los registros de laboratorio de glucosa o triglicéridos.
- Pacientes que no tengan tomografía computarizada
- Pacientes no derechohabientes

Criterios de eliminación:

- Ninguno.

Tamaño de la muestra:

Se registrarán a todos los pacientes que fueron atendidos durante el periodo de estudio de agosto de 2020 a diciembre del 2020.

Muestreo: Se censó el total de pacientes derechohabientes que se encontrarán durante el período de estudio, el expediente, o la base de datos de los casos de COVID-19. Al final se calculó la potencia obtenida con la muestra analizada.

Descripción general del estudio.

Con previa aprobación del proyecto de investigación, se inició la búsqueda y recolección de la información de los derechohabientes del IMSS, que ingresarán al servicio de urgencias por caso sospechoso de infección por SARS-COV-2, y que se confirmaron por PCR como caso de COVID-19 del Hospital General Regional 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS Sur, Ciudad de México de Julio a Noviembre del 2020.

Procedimientos:

Se buscó la información de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, mediante el expediente clínico de cada uno de estos pacientes, se obtuvo sus datos demográficos y clínicos, toda la información recabada se capturó en la cédula de recolección de datos diseñada para este estudio.

Posteriormente se recolectaron los resultados de laboratorio, de glucosa y triglicéridos, antecedentes de hemoglobina glucosilada, poliuria, polidipsia, polifagia. Así como los hallazgos en la tomografía de tórax.

Se realizó el análisis de la información para conocer si existe una asociación del índice TyG como marcador pronóstico de severidad y letalidad por la infección por SARS CoV2 en adultos.

Finalmente, los resultados permitieron conocer obtener el grado de médico especialista a un alumno y se difundió entre las autoridades del hospital para su conocimiento.

Análisis estadístico.

Se obtuvieron frecuencias simples y proporciones de las variables cualitativas. Media y desviación estándar para las distribuciones normales; mediana y rango intercuartil para las distribuciones no normales.

Se determinó la diferencia entre los casos positivos y los negativos por COVID-19, de los valores de TyG con “T” de Student, y para medianas la U de Mann y Whitney, con un valor alfa al 0.05% (“p”). Se establecerán puntos de corte a través de la mediana de la distribución tomando los puntos de corte de los negativos. Se calculó el riesgo de ser positivo, con menor o mayor valor del índice TyG. Se obtuvo como medida de asociación (chi 2) y la medida de efecto la Razón de momios (RM), e intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}).

Maniobras para evitar y controlar sesgos

Para evitar sesgos de selección se siguieron los criterios establecidos para la selección de la población de estudio.

Se incluyeron las variables confusoras previamente reportadas en la literatura.

Control de Sesgos de Selección

Se eligieron a todos los casos sospechosos de infección por SARS-COV-2, con una prueba PCR canfirmatoria de la COVID-19.

Control de Sesgos de Análisis.

Se controló el efecto de las variable identificadas como confusoras mediante análisis, utilizando el paquete S.P.S.S versión 25 para Windows.

Variables	definición conceptual	Definición operacional	Indicador Unidad de medición	Escala	Tipo
Dependientes					
Letalidad	Fallecimiento o cese de las funciones orgánicas del paciente durante cualquier momento de la hospitalización debido a la infección por SARS-CoV-2, entre el total de pacientes que fueron positivos a la infección por SARS-CoV-2.	Se revisarán los expedientes, así como los certificados de defunción.	0: No 1: Si	Nominal dicotómica	Cualitativa
Cuadro severo	Evaluación de severidad de la	Evaluación de severidad de la	0: No 1: Si	Nominal dicotómica	Cualitativa

	<p>enfermedad por Tomografía de Tórax del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Patrón Vidrio deslustrado, patrón empedrado, patrón de consolidación. patrón mixto. Valoración semicuantitativa de extensión de lesiones por lóbulos pulmonares.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afección Leve: 1 a 5 puntos 	<p>enfermedad por Tomografía de Tórax del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias . Valoración semicuantitativa de extensión de lesiones por lóbulos pulmonares.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afección Leve: 1 a 5 puntos • Afección moderada 5 a 15 puntos • Afección severa >15 puntos 			
--	--	---	--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Afección moderada 5 a 15 puntos • Afección severa >15 puntos 				
Independientes					
Índice glucosa Triglicéridos/Glucosa:	Triglicéridos en ayuno en mg/dL) (glucosa en ayuno en mg/dL)]/2	Triglicéridos en ayuno en mg/dL) (glucosa en ayuno en mg/dL)]/2	Resultado del índice.	Razón	Cuantitativa continua
Diabetes mellitus tipo 2	Antecedente de glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl, glucosa sérica ≥ 200 mg/dl 2 horas posterior a ingerir 75 mg de glucosa,	Antecedente de glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dl, glucosa sérica ≥ 200 mg/dl 2 posterior a ingerir 75 mg de glucosa, hemoglobina glucosilada ≥ 6.4 %,	0: No 1: Si	Nominal dicotómica	Cualitativa

	hemoglobina glucosilada ≥ 6.4 %, determinación aleatoria de glucosa sérica >200 mg/dl en presencia de poliuria, polidipsia, polifagia.	determinación aleatoria de glucosa sérica >200 mg/dl en presencia de poliuria, polidipsia, polifagia. Uso de fármacos normogluceantes o diagnóstico previo.			
Hipertensión arterial sistémica	Antecedente de cifra de tensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg.	Antecedente de cifra de tensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg, uso de fármacos antihipertensivos o diagnóstico previo.	0: No 1:Si	Nominal dicotómica	Cualitativa
Cardiopatía isquémica	Antecedentes de infarto, angina estable o inestable.	Antecedentes de infarto, angina estable o inestable.	0: No 1:Si	Nominal dicotómica	Cualitativa

Tiempo de síntomas	Tiempo transcurrido en días desde el inicio de síntomas.	Tiempo transcurrido en días desde el inicio de síntomas.	Número de días	Razón	Cuantitativa discreta
Tiempo de inicio de síntomas y demandar servicio	Tiempo transcurrido en días entre inicio de síntomas y que se solicito la primera valoración médica.	Tiempo transcurrido en días entre inicio de síntomas y que se solicito la primera valoración médica.	Número de días	Razón	Cuantitativa discreta
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido en días de estancia hospitalaria.	Tiempo transcurrido en días de estancia hospitalaria.	Número de días	Razón	Cuantitativa discreta
Tiempo en que se presentó un cuadro clínico grave	Tiempo transcurrido en días desde el inicio de síntomas y la SaO2 <90 %.	Tiempo transcurrido en días desde el inicio de síntomas y la SaO2 <90 %.	Número de días	Razón	Cuantitativa discreta

Edad	Años cumplidos desde nacimiento	Años cumplidos desde nacimiento	Número de años	Razón	Cuantitativa discreta
Sexo	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales	0: Mujer 1: Hombres	Nominal dicotómica	Cualitativa

Consideraciones éticas

El presente proyecto se apega a la normatividad en materia de investigación para la salud nacional e institucional, así como la declaración de Helsinki.

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud, artículo 17, fracción I, se considera esta investigación sin riesgo, ya que la información a ser obtenida de expedientes clínicos, no se realizará ninguna intervención o que modifique el estado de los individuos.

Toda la información se usará con criterios de confidencialidad y los datos obtenidos solo serán utilizados con fines científicos de investigación.

Solo los investigadores principales tendrán acceso a la información para proteger la confidencialidad de los participantes. Los datos de identificación personales serán sustituidos por claves alfanuméricas.

El protocolo será registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud 3609, El presente proyecto “no tiene implicaciones de bioseguridad”, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radioactivo de cual tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social o afecte al medio ambiente.

Así mismo en este proyecto de investigación, no se llevará a cabo procedimientos de trasplantes de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizará animales de laboratorio, de granja o vida silvestre.

Recursos humanos

Un médico Residente de cuarto año de Medicina interna del Hospital General Regional No.1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Un médico adscrito de Medicina interna del Hospital General Regional No.1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro. Para el análisis estadístico y diseño metodológico, una Doctora asociada a la unidad de investigación del Hospital de Pediatría CMN SXXI UMAE "Dr. Silvestre Frenk Freund"

Materiales y equipo

Expedientes clínicos, materiales de oficina.

Recursos físicos.

Instalaciones del hospital como área de captura de datos clínicos

Recursos financieros.

No se requiere apoyo financiero.

Resultados.

Se incluyeron un total de 347 pacientes con infección por SARS-COV-2, 210 (60.5%) hombres y 137 (39.5%) mujeres. El promedio de edad de la población fue de 59.8 ± 14.2 años. La distribución por grupos de edad fue mayor de: 24 a 55 años: 122 (35.2%); mientras que por sexo la mayor frecuencia para los hombres se observó en el grupo de 24 a 55 años; y para mujeres fue mayor en el grupo de 67 a 99 años: 57 (41.6%). Ver Tabla 1.

Como se muestra en la table 2, los días de estancia hospitalaria fueron mayor para hombres con un promedio de 10.3 ± 8.9 , según los grupos de edad, el promedio de días de la estancia hospitalaria fue menor para el grupo de 56 a 66 años: 9.4 ± 5.5 . El promedio en días para el periodo de tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y la demanda de atención médica fue para hombres de 4.8 ± 4.0 y para mujeres de 4.5 ± 4.3 , siendo menor para el grupo de edad de: 24 a 55 años 4.3 ± 2.9 .

El 44.9% (156) de los pacientes murieron durante la hospitalización como consecuencia de COVID-19, 96 (61.5%) eran hombres y 38.5% (60) eran mujeres. Por grupos de edad que registro mayor número de muertes fue el de 67 a 99 años: 44.2%. (69)

Con respetó a la severidad de la enfermedad basada en las características de la tomografía de tórax, el 74.4% (116) fue grave. De todos los pacientes incluidos en el estudio solo el 14. 1% (22) se conocía con diabetes mellitus tipo 2, el 43% (53) fue diagnosticado por cumplir criterios de hemoglobina glucosada al ingreso y 51.9% (81) no tenía diabetes.

De acuerdo con el índice de triglicéridos/glucosa, con un punto de corte 8.7 el 78,2% (122) presentaron resistencia a insulina mientras que el 21.8% (34) no presentaban resistencia a la insulina. (Tabla 3).

Los pacientes que murieron tenían un promedio de edad de 65.7 ± 11.69 años, una estancia promedio de 10.45 ± 7.84 días, el tiempo que tardaron en demandar atención medica desde el inicio de síntomas fue de 5 ± 4.71 días, el nivel de triglicéridos promedio fue de 167.19 ± 86.59 mg/dl, de glucosa 180.14 ± 109.93 mg/dl, de hemoglobina glucosilada de 7.42 ± 2.15 % y el índice triglicéridos/glucosa 9.36 ± 0.76 . todos fueron mayores al del grupo de pacientes que no murió. (Tabla 4).

La mayor letalidad se presentó entre los hombres 84.2% ($p = 0.0028$) en comparación con las mujeres 44.4%, el grupo de edad en el que se registraron más muertes fue el de 67 a 99 años: 61.6%, seguido del 56 a 66 años: 54.5%. El 59.8% de los pacientes que presento una severidad considerada como grave por tomografía de tórax murió en comparación con el con el 28.7% y 7.7% de moderada y leve, respectivamente (p de <0.0001). (Tabla 5).

La resistencia a la insulina dada por el índice triglicéridos/glucosa, por arriba de 8.7 mostro un mayor riesgo de mortalidad $OR= 1.51$ $IC95\%$ (p de 0.004).

Discusión.

La neumonía por SARS-COV2 ha generado en los últimos 18 meses un gran impacto en el sistema de salud de gran parte del mundo, incluyendo nuestro país, como resultado tanto por su elevado índice en la demanda de servicios de salud como por su alta tasa de letalidad. Hasta hoy se han identificado varios factores de riesgo relacionados tanto para un cuadro severo como para muerte por la enfermedad, entre estos factores se señala la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que se comprobó con nuestros datos en donde vemos una alta prevalencia de diabetes (48.1%) entre los pacientes que murieron. Sin embargo, no existe suficiente información que explore la relación de las alteraciones tempranas en el metabolismo de los carbohidratos. El índice glucemia-triglicéridos se utiliza para el diagnóstico presuntivo de la resistencia a la insulina, factor patogénico imprescindible en el desarrollo de la DM2, por lo que en este estudio se decidió explorar su relación con la severidad y mortalidad por COVID-19.

En la literatura solo hay un reporte que analiza esta asociación, Ren y colaboradores (31) identificaron, una relación significativa entre el índice triglicéridos/glucosa (TyG) y tener tanto un cuadro severo como mayor mortalidad por COVID-19 en una población de 151 pacientes de Wuhan, China. En este estudio se identificó una asociación de riesgo entre quienes tenían un índice TyG >8.7 con la letalidad por COVID-19 (OR= 1.51, $p=0.004$). Esto puede ser explicado por el efecto que la insulina ocasiona a nivel celular, incrementando los procesos inflamatorios, implicados en el síndrome metabólico, predisponiendo a varios trastornos tales como hipertensión, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

Estudios epidemiológicos han relacionado al sexo masculino y edad avanzada con una mayor susceptibles a tener COVID-19 y un peor pronóstico, en el presente estudio se identificó una relación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y la edad avanzada con mayor letalidad, sexo masculino ($p=0.0028$), con una edad comprendida entre 67 a 99 años ($p= <0.00001$), reforzando lo documentado en publicaciones previas.

Los resultados de este estudio confirman la relación entre un índice TyG elevado, como marcador de resistencia a insulina, con mayor letalidad por COVID-19, por lo que se podría considerar un buen marcador de mal pronóstico para los pacientes infectados permitiendo implementar estrategia terapéuticas que permitan mejorar los resultados, debido a que nuestra población presenta, una población con alto índice de sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y DM2, padecimientos estrechamente relacionados con resistencia a insulina.

Es importante señalar que no fue posible incluir otras comorbilidades en el análisis lo que podría ser considerada una limitación del estudio.

Conclusión.

Nuestro estudio muestra que, en una población con alta prevalencia de sobrepeso, obesidad y DM2, tener resistencia a insulina, una alteración temprana en el metabolismo de los carbohidratos, donde puede haber incluso niveles de glucosa en ayuno normal o ligeramente elevada, es un factor pronóstico de riesgo para tener un peor desenlace por COVID-19. La relevancia de nuestro estudio es que hemos logrado establecer una relación estrecha entre una alteración metabólica

subdiagnosticada y subtratada en nuestro país con desenlaces desfavorables para el paciente. Estos resultados deben de generar conciencia en los tres niveles de atención médica, acerca del impacto que puede tener en un paciente investigar, diagnosticar y tratar resistencia a insulina; siendo el índice TyG una opción adecuada y preferible según los estudios que lo compararon con el índice de HOMA-IR (método más usado), y que puede ser usada en países subdesarrollados y desarrollados.

TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Descripción de la población de estudio de letalidad hospitalaria por COVID-19

Variable	Número	%		
Hombre	210	60.5		
Mujer	137	39.5		
Grupo de edad				
24 a 55	122	35.2		
56 a 66	113	32.6		
67 a 99	112	32.3		
Grupo de edad y sexo	Hombres		Mujeres	
	Número	%	Número	%
24 a 55	88	41.9	34	24.8
56 a 66	67	31.9	46	33.6
67 a 99	55	26.2	57	41.6

Tabla 2. Descripción de las variables continuas

Variable	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango Intercuartil
Edad	24	99	59.8	14.3	61.0	19.0
Hombres	24	88	57.8	13.7	59.5	17.0
Mujeres	24	99	62.9	14.6	64.0	17.5
Tiempo de estancia						
24 a 55	0	64	10	10	7	7
56 a 66	0	29	9	6	10	7
67 a 99	1	42	10	7	8	7
Días estancia por sexo						
Hombres	0	64	10	9	9	8
Mujeres	0	29	9	6	8	7
Tiempo de inicio de síntomas por sexo						
Hombres	0	38	5	4	5	2
Mujeres	0	23	5	3	5	2
Tiempo de inicio de síntomas por grupo de edad						
24 a 55	0	23	4	3	4	2
56 a 66	0	38	5	5	5	3
67 a 99	0	23	5	4	5	2

Tabla 3. Descripción de los riesgos en la población

Variable	Muertes (n=156)		Sobrevivió (n=189)	
	Número	%	Número	%
Sexo				
Hombre	96	61.5	114	60.3
Mujer	60	38.5	75	39.7
Grupo de edad				
24 a 55 años	26	16.7	95	50.3
56 a 66 años	61	39.1	51	27.0
67 a 99 años	69	44.2	43	22.8
Resultado de TAC¹				
Leve	1	0.6	12	6.3
Moderado	39	25.0	99	52.4
Grave	116	74.4	78	41.3
Hipertensión arterial sistémica				
Si	28	17.9	18	9.5
No	128	82.1	171	90.5
Cardiopatía isquémica				
Si	2	1.3	2	1.1
No	154	98.7	187	98.9
Diabetes Mellitus tipo 2				
Diabetes ya diagnosticada	22	14.1	15	7.9
Nuevo diabético ²	53	34.0	73	38.6
Sin diabetes	81	51.9	101	53.4
Antecedente de Diabetes mellitus tipo 2				
Con diabetes	75	48.1	88	46.6
Sin diabetes	81	51.9	101	53.4
Índice triglicéridos/glucosa³				
Resistencia	122	78.2	121	64.0
Sin Resistencia	34	21.8	68	36.0
Índice triglicéridos/glucosa⁴				
Resistencia	80	51.3	64	33.9
Sin Resistencia	76	48.7	125	66.1

¹La severidad en la TAC fue acorde a la evaluación de severidad de la enfermedad por tomografía de tórax del INER leve: puntuación 1 a 5, moderado= puntuación 6 a 15 grave= puntuación >15.

²Nuevo paciente diabético se determino con una Hba1c >6.5%

³Índice triglicéridos/glucosa resistencia ≥ 8.7 menor a 8.7 sin resistencia

⁴Índice triglicéridos/glucosa resistencia ≥ 9.3 menor a 9.3 sin resistencia

*** pacientes fueron observaciones censuradas ya que fueron enviados a otros hospitales

Tabla 4. Descripción de variables y supervivencia.

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango intercuartil
Edad						
Murieron	24	88	65.73	11.695	65.00	15
Sobrevivieron	25	99	55.62	14.489	56.00	21
Días estancia						
Murieron	0	42	10.45	7.84	9	9
Sobrevivieron	0	64	9.93	7.78	8	7
Tiempo de inicio de síntomas (días)						
Murieron	0	38	5	4.71	5	2
Sobrevivieron	0	23	4.63	3.36	4	2
Niveles de triglicéridos (mg/dL)						
Murieron	29	501	167.19	86.59	148	87
Sobrevivieron	26	459	156.23	69.30	137	88.5
Niveles de glucosa (mg/dL)						
Murieron	62	714	180.14	109.93	142	98.5
Sobrevivieron	58	495	133.92	74.23	111.2	55.75
Niveles de hemoglobina glucosilada%						
Murieron	4.9	18	7.42	2.15	7	2
Sobrevivieron	4.7	15	7.27	2.16	6.3	1.95
Índice triglicéridos/glucosa						
Murieron	7.8	11.18	9.36	0.76	9.25	1.04
Sobrevivieron	6.97	10.87	9.05	0.61	9.03	0.75

Tabla 5. Letalidad por sexo grupo de edad y gravedad (TAC), e Índice Triglicérido/Glucosa

	Muertos	Sobrevivientes	Letalidad	IC 95%	RR ¹	IC 95% ²	chi cuadrada ³	"p" ⁴
Letalidad total	156	189	45.22	39.8-50.6				
Por sexo								
Hombres	96	114	84.2	77.1-941.3	1.48	1.145-1.92	8.9	0.0028
Mujeres	60	135	44.4	35.7-53.2	1			
Por grupo de edad								
24 a 55 (n=121)	26	95	21.8	13.8-29.2	1		18.3	<0.00001
56 a 66 (112)	61	51	54.5	44.8-64.1	2.54	1.7--3.7		
67 a 99 (112)	69	43	61.6	52.2-71.1	2.86	1.9-4.2		
Tomografía Axial Computarizada								
Leve (13)	1	12	7.7	0.2-36.0	1			
Moderado 138	39	99	28.7	20.7-36.5	3.67	0.55-24.6	39.9	<0.00001
Grave 194	116	78	59.8	52.6-67.0	7.77	1.2-51.3		
Índice*								
Sin resistencia	34	68	33.3	23.7-43.0	1			
Resistencia	122	121	50.2	43.7-56.7	1.51	1.11-2.04	8.3	0.004
Índice**								
Sin resistencia	76	125	37.8		1			
Resistencia	80	64	55.6	47.1-64.0	1.47	1.17-1.85	10.7	0.001

¹RR=Razón de riesgos

²IC95%= Intervalo de confianza

³chi 2=chi cuadrada

⁴"p"=valor alfa

*Índice triglicéridos/glucosa resistencia ≥ 8.7 menor a 8.7 sin resistencia

**Índice triglicéridos/glucosa resistencia ≥ 9.3 menor a 9.3 sin resistencia

*** Son pacientes fueron observaciones censuradas ya que fueron enviados a otros hospitales

Referencias bibliográficas:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020; 382: 727-733, 10.1056/NEJMoa2001017
2. Elizalde-Gonzalez JJ. SARS-COV-2 and COVID 19. A Pandemic Review. *Med Crit* 2020; 34 (1): 53-67. <https://dx.doi.org/10.35366/93281>
3. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes research and clinical practice*, 2020; 162 (108132) 10.1016/j.diabres.2020.108132
4. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2020; 117: 9241-9243, 10.1073/pnas.2004999117
5. WHO. World Health Organization [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/region/amro/country/mx>
6. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 8 (9), 782-792, [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
7. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, Blondeau B, Fetita LS, Lebbe C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-Saharan Africans. *JAMA*. 2008; 299(23): 2770-2776. 10.1001/jama.299.23.277
8. Kiernan KJ, Maclver NJ. Viral infection interferes with glucose tolerance. *Immunity*, 2018; 49(1): 6-8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.013>
9. Šestan M, Marinovic S, Kavazovic I, Cekinovic D, Wueest S, Wensveen TT, et al. Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity*. 2018; 49 (1): 164-177. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.005>
10. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001; 24(5): 933-941. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.933>
11. Zhang Y, Ding X, Hua B, Liu Q, Gao H, Chen H, et al. High triglyceride-glucose index is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2020; 30 (12): 2351-2362. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.07.041>
12. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, & Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008; 6 (4): 299–304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>

13. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1487-1495. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>
14. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira MdaS, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(3): 98–100. [10.1016/j.diabres.2011.05.030](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.05.030)
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-1242. [doi:10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648)
16. Kumar SA, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: A narrative review. *Diabetes research and clinical practice*, 2020; 165 (108266). [10.1016/j.diabres.2020.108266](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108266)
17. Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A, et al. Metformin Use Is Associated with Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol*. 2021, 11 (600439) [10.3389/fendo.2020.600439](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.600439)
18. Da Silva A, Silva Caldas AP, Hermsdorff HHM, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Weber B, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 89. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0893-2>
19. Khan SH, Sobia F, Niazi NK, Manzoor SM, Fazal N, Ahmad F. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr*, 2018; 10 (74). <https://dx.doi.org/10.1186/s13098-018-0376-8>
20. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The Product of fasting glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Sindrome metabolico y trastornos relacionados*. 2008; 6(4): 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
21. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al, The Product of Triglycerides y glucosa, a simple measure of insulin sensitivity. Comparason with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(7): 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
22. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61(10): 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.06.009>

23. Moon S, Park JS, Ahn Y. The cut-off values of triglycerides and glucose index for metabolic syndrome in American and Korean adolescents. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(3): 427-433. <https://dx.doi.org/10.3346%2Fjkms.2017.32.3.427>
24. Dikaiakou E, Vlachopapadopoulou EA, Paschou SA, Athanasouli F, Panagiotopoulos L, Kafetzi M, et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine* 2020; 70(1): 58-64. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02374-6>
25. Mao Q, Zhou D, Li Y, Wang Y, Xu SC, Zhao XH. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-Segment Elevation Acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2019; 6891537. doi: 10.1155/2019/6891537
26. Lou E, Wang D, Yan G, Qiao Y, Liu B, Hou J, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 150. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0957-3>
27. Zhou Y, Pan Y, Yan H, Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Triglyceride glucose index and prognosis of patients with ischemic stroke. *Front. Neurol.* 2020; 11: 456. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00456>
28. Gast KB, Smit JWA, Heijer MD, Middeldorp S, Rippe RCA, Cessie SI, et al. Abdominal adiposity largely explains associations between insulin resistance, hyperglycemia and subclinical atherosclerosis: The NEO study. *Atherosclerosis.* 2013; 229 (2): 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.021>
29. Wang L, Cong H, Zhang J, Hu Y, Wei A, Zhand Y, Triglyceride and glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(80): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01054-z>
30. Park JM, Shim SP, Cho SK, Lee JH, Kim JW, Kang CD, et al. Triglyceride and glucose (TyG) index is an effective biomarker to identify severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2020; 20 (8): 1587-1591. doi: 10.1016/j.pan.2020.09.018.
31. Ren H, Yang Y, Wang F, Yan Y, Shi X, Dong K, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01035-2>



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)
No se requiere la carta debido a que se revisará expedientes

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	Índice Triglicéridos/Glucosa como marcador pronóstico de severidad y letalidad de neumonía por SARS-COV2
Patrocinador externo (si aplica):	N/A
Lugar y fecha:	El sitio, día, mes y año cuando se llena el formato (cuando firma el paciente o se obtiene los datos de expediente)
Número de registro:	(dejar en blanco hasta que se llene el formato)
Justificación y objetivo del estudio:	Describir en términos simples el fin para el que se realiza la investigación y su justificación. Ejemplo: Le estamos invitando a participar en un protocolo de investigación que consiste en... (usar lenguaje comprensible para los participantes).
Procedimientos:	Describir todos los procedimientos que se realizarán como parte del estudio y su propósito. Ejemplo: Si usted acepta participar en el estudio, se le hará un cuestionario sobre algunos datos que le tomará 10 minutos de su tiempo y se tomarán 5 ml de sangre (equivalentes a una cucharadita).
Posibles riesgos y molestias:	Mencionar las molestias o riesgos asociados a los procedimientos programados. Ejemplo: La toma de la muestra de sangre puede generarle dolor y un pequeño moretón...
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Describir los posibles beneficios directos para el participante o si no los habrá. No se considera un beneficio si en un futuro se ayudará a otros pacientes ni la atención que debe recibir el participante como derechohabiente del Instituto
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Establecer el compromiso (Ej. El responsable del trabajo...) de proporcionar información nueva sobre su enfermedad o los resultados del estudio y de qué manera se le informará. Deberá aclararse cuál es el tratamiento que se brinda en el Instituto y si habrá acceso al tratamiento experimental posterior al estudio de encontrarse beneficio y por cuanto tiempo, de no encontrarse en el cuadro básico.
Participación o retiro:	Hacer explícita la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y la libertad de participar o retirarse y abandonar el estudio sin que afecte la atención que recibe del Instituto. Ejemplo: Usted es libre de decidir si participa en este estudio y podrá retirarse del mismo en el momento que lo desee sin que esto afecte la atención que recibe del Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Precisar el compromiso de no identificar al participante en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, y de mantener la confidencialidad de la información. Ejemplo: Sus datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio o, en su caso, de estudios futuros.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autorizo que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Luis Guillermo Moreno Madrigal. 98384095. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional No. 1 Dr Carlos Macgregor Sanchez Navarro. 55 54 56 45 67. dr.luismoreno23@gmail.com
Colaboradores:	Teresa Juarez Cedillo. 99091872. Unidad de investigación Hospital de Pediatría Dr Silvestre Frenk Freund, CMN SXXI UMAE. 55 54 04 04 13. Terezillo@yahoo.com.mx Natalia Leonor Razo Lopez. 97372583. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional No. 1 Dr Carlos Macgregor Sanchez Navarro. 687 857 0851. Naty_ralo@hotmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del IMSS: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Calle Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 3100. Teléfono (55) 50 87 58-71, Correo electrónico: conbioeticahgr@gmail.com	
Nombre y firma del sujeto	Nombre completo (de quien obtendrá directamente el consentimiento) Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	
Clave: 2810-009-013	

Cronograma:

El presente proyecto se realizará de agosto a diciembre, de acuerdo con el siguiente cronograma de actividades

LINEA DEL TIEMPO – AÑO 2021						
ACTIVIDADES	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Recopilación de literatura y elaboración del protocolo	X					
Sometimiento a comité de ética e investigación		X				
Recolección de datos		X	X			
Elaboración base de datos		X	X			
Análisis Estadístico			X			
Discusión / Conclusiones				X	X	X
Elaboración del artículo					X	X