



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

T E S I S

**“ASOCIACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y
LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO
CONFIRMADO O SOSPECHA DE COVID-19”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. JULIO CÉSAR RAMÍREZ VENTURA

DRA. ALEJANDRA LÓPEZ FLORES

ASESORES DE TESIS

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Titular del Curso de especialización en Medicina Interna UNAM

Jefe de Servicio de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro

Asesor de Tesis

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dr. Julio César Ramírez Ventura

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Alejandra López Flores

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro: R-2020-3501-144

ÍNDICE:

Contenido:	Página:
I. Resumen	4
II. Abstract	5
III. Introducción	6
IV. Material y Métodos	12
V. Resultados	15
VI. Discusión	23
VII. Conclusiones	27
VIII. Bibliografía	28
IX. Anexos	32

L RESUMEN

Título: Asociación de la resistencia a la insulina y la mortalidad en pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID-19.

Objetivo. Demostrar la asociación de resistencia a la insulina y la mortalidad en pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID-19.

Material y métodos. Realización de un estudio de prueba diagnóstica. Analítico observacional, longitudinal, prospectivo. Realizando un muestreo no probabilístico, en los que incluirán a pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID-19. **Análisis estadístico:** Se realizó análisis con software estadístico SPSS versión 25.0 y Excel. Se elaboró, además, de acuerdo a los datos arrojados por cuartiles, un análisis de Kaplan-Meier para la representación de la supervivencia de cada uno de los grupos. En cuanto a la utilidad del índice de resistencia a la insulina, mediante la determinación de HOMA-IR, se utilizará X², para valorar la asociación de la resistencia a la insulina y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19, tomando como valor significativo $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 123 pacientes, con resistencia a la insulina, con 77 hombres (62.6%) y 46 mujeres (37.4%), la edad media fue de 53 ± 15 años, las comorbilidades más comunes fueron hipertensión 46 pacientes (37.4%), obesidad 46 pacientes (37.4%), los no sobrevivientes fueron 43 pacientes (35%) y sobrevivientes 80 pacientes (65%), lo cual fue estadísticamente no significativo.

Conclusiones: No existe asociación entre la resistencia a la insulina y la mortalidad por COVID-19.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, Mortalidad por COVID-19

ABSTRACT

Title: Association of insulin resistance and mortality in patients with confirmed or suspected diagnosis of COVID-19.

Objective: Demonstrate the association of insulin resistance and mortality in patients with confirmed or suspected diagnosis of COVID-19.

Material and methods: Carrying out a diagnostic test study. Observational, longitudinal, prospective analytic. Carrying out a non-probabilistic sampling, in which they will include patients over 18 years of age, with a confirmed or suspected diagnosis of COVID-19. Statistical analysis: Analysis was performed with statistical software SPSS version 25.0 and Excel. In addition, according to the data obtained by quartiles, a Kaplan-Meier analysis was elaborated to represent the survival of each one of the groups. Regarding the usefulness of the insulin resistance index, by determining HOMA-IR, X² will be used to assess the association of insulin resistance and mortality in patients diagnosed with COVID-19, taking as value significant $p < 0.05$.

Results: 123 patients with insulin resistance were included, with 77 men (62.6%) and 46 women (37.4%), the mean age was 53 ± 15 years, the most common comorbidities were hypertension 46 patients (37.4%), obesity 46 patients (37.4%), non-survivors were 43 patients (35%) and survivors 80 patients (65%), which was not statistically significant.

Conclusions: There is no association between insulin resistance and mortality from COVID-19.

Key words: Insulin resistance, COVID-19 mortality

II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV2), se reportó por primera ocasión en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre 2019 (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por COVID-19 como emergencia de salud pública de preocupación internacional y declarada como pandemia el 30 de enero del 2020 (2).

Las principales manifestaciones clínicas de COVID-19 son fiebre, dolor de cabeza, tos seca, con evidencia radiológica de neumonía viral (2), la mediana del periodo de incubación desde la exposición, hasta que el inicio de los síntomas es de aproximadamente 4 a 5 días, de los pacientes sintomáticos aproximadamente el 97.5% tendrá síntomas dentro de los 11.5 días después de la infección (3).

En México hasta inicio de febrero del 2022, los datos emitidos por la Dirección General de Epidemiología son más de 5 millones de casos confirmados, con más de 300 mil defunciones, las comorbilidades asociadas son hipertensión en el 13.0%, obesidad en el 10.76%, diabetes en el 9.81% (4).

La enfermedad grave generalmente se presenta una semana después del inicio de los síntomas, la disnea es el síntoma más común a menudo acompañado de hipoxemia (5), los datos clínicos de COVID-19 severo son disnea, frecuencia respiratoria mayor o igual a 30 por minuto, saturación en sangre menor a 90%, una relación de presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno de menos de 300 mm Hg, infiltrados pulmonares por imagen de más del 50% dentro de las 24 a 48 h desde el inicio de los síntomas (2) (5).

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), determino los grupos con mayor riesgo para desarrollar COVID-19 grave, los cuales fueron; obesidad, asma, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, hipertensión, afección cardíaca grave, enfermedad renal crónica, mayores de 65 años, malignidad, inmunocompromiso primario o secundario y enfermedad hepática, de la misma

manera estas patologías se asocian a una mayor mortalidad (3) (6) (7).

Estos pacientes a nivel bioquímico presentan un drástico aumento de citocinas, catalogado como síndrome de tormenta de citocinas, el cual es un estado hiperinflamatorio que se caracteriza por una falla orgánica fulminante y elevación de los niveles de citocinas (6), se ha determinado que la respuesta hiperinflamatoria inducida por el SARS CoV2, es una causa importante de gravedad de la enfermedad y mortalidad en pacientes infectados (8) (9).

Un estudio comparo los niveles de citocina en pacientes con COVID-19 leve-moderado y COVID-19 severo, estos últimos ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde se observaron niveles plasmáticos más altos de IL2, IL7, IL10, IL6 GSCF, IP10, MCP1, TNF α (10); es importante destacar que además de los niveles de citocinas también se encuentra aumento de los reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva, ferritina, hay aumento de los niveles de productos de degradación de la fibrina (Dímero D), esta última ha cobrado mayor interés ya que se asocia a un mal pronóstico y podría representar una causa principal de insuficiencia orgánica, ya que la activación de la coagulación o la coagulación intravascular esta mediada por citocinas proinflamatorias, como las mencionadas anteriormente (7) (8) (10).

La Federación Internacional de Diabetes ha estimado que para el año 2040 habrá 202 millones de personas con diabetes (11). En la literatura internacional se ha encontrado que la prevalencia de COVID-19 y diabetes oscila entre 22.2% y 26.9% (12), en México se estima una prevalencia de 17.03%, en general los pacientes con diabetes tienen una mayor probabilidad de presentar COVID-19 grave, que los pacientes sin diabetes, además los pacientes diabéticos presentan mayor prevalencia de COVID-19 grave, así como mayor susceptibilidad a recibir ventilación mecánica, admisión a la UCI y mortalidad (12).

Se estima que los pacientes con diabetes, prediabetes y síndrome metabólico, pueden tener hasta diez veces más probabilidad de morir cuando enferman por COVID-19 en comparación con las personas sin dichas patologías (7).

Se cree que un estado proinflamatorio que presentan tanto los pacientes con diabetes y obesidad podría ser la causa de un desenlace mortal en este grupo de pacientes (7), sin embargo, estos estados proinflamatorios y de daño endotelial se ha observado desde etapas tempranas como en la resistencia a la insulina (13).

La resistencia a la insulina es el estado de disminución de la respuesta a la insulina en los tres tejidos metabólicos primarios (músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo), esta resistencia se asocia con glucotoxicidad, lipotoxicidad y un estado inflamatorio crónico, además de ser una característica común en la obesidad, diabetes y enfermedad coronaria (13) (14) (15) (16).

Se estima que la prevalencia de resistencia a la insulina varía de un 15.5 a 51% en países desarrollados, actualmente en México no se cuenta con una estadística sobre la prevalencia de resistencia a la insulina, si bien esta patología se asocia en su mayoría a personas con sobrepeso y obesidad, también puede afectar a personas jóvenes, aparentemente sanas, con peso normal, sin otros trastornos metabólicos evidentes (17).

El estado inflamatorio en la resistencia a la insulina está dado por una oxidación incompleta de los ácidos grasos, lo cual deriva en el aumento de acilcarnitina y especies reactivas de oxígeno (ROS), estas llevan a un deterioro de la función mitocondrial, la disminución de la actividad mitocondrial provoca una disminución de la producción de ATP, como consecuencia se presenta acumulación de lípidos intra miocelulares, llevando a un círculo vicioso con el persistente aumento de la producción de ROS, se ha observado que las citocinas implicadas con mayor frecuencia son TNF α , IL1, IL 6, IL8, leucotrieno B4, MCP1, galectina 3 (14) (18) (19) (20), estas citocinas como se comentó anteriormente se encuentran aumentadas en mayor proporción en los pacientes con COVID-19 grave, lo cual nos podría hablar de una probable asociación de pacientes con resistencia a la insulina y una mayor probabilidad de COVID-19 grave y por lo tanto ser asociado a una mayor mortalidad.

A nivel endotelial, la insulina estimula la producción de óxido nítrico (un potente vasodilatador) y limita el crecimiento y la migración de células de músculo liso vascular, por otro lado también participa en la liberación de endotelina 1 (un potente

vasoconstrictor), en condiciones fisiológicas normales predomina el efecto vasodilatador, sin embargo se ha observado que en pacientes con resistencia a la insulina se favorece un efecto vasoconstrictor, lo cual junto con el estado proinflamatorio deriva en una disfunción endotelial (13).

La importancia de la identificación de los pacientes con resistencia a la insulina radica en que, ante un estado proinflamatorio crónico y el daño endotelial previo, hace al paciente más susceptible a desarrollar un cuadro de COVID-19 grave, debido a que en este momento no se dispone de un tratamiento específico, el éxito del pronóstico y supervivencia de los pacientes se basa en la identificación temprana de pacientes de alto riesgo (21).

El estándar de oro para la identificación de resistencia a la insulina es la pinza de glucosa euglucémica hiperinsulinémica, sin embargo, el uso de esta prueba está limitada por su complejidad, invasividad y alto costo. Existen diferentes índices indirectos para determinar la resistencia a la insulina, el más empleado es la evaluación del modelo de homeostasis de IR (HOMA-IR), este índice es un medio conveniente y económico que tiene una adecuada correlación la pinza euglucémica, esto cobra vital importancia en la identificación de pacientes con alto riesgo de resistencia a la insulina (11).

Este índice se calcula mediante la división de la glucosa plasmática en ayuno (en mmol/L), multiplicado por la insulinemia en ayunas (uU/ml), entre una constante (22.5), la ventaja de esta índice es que se determina con una sola medición de glucosa y niveles de insulina en ayuno, existe una gran cantidad de estudios para determinar el valor a partir del cual se considere positivo, el cual depende de la raza, para fines de este estudio se empleara un punto de corte > 2.6 , el cual ha sido estandarizado para población mexicoamericana, con este valor se tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 65% (11) (14) (19) (22).

Existe un estudio en el cual se ha demostrado daño pancreático probablemente asociado a SARS CoV 2, hasta en un 17% de los pacientes, esto determinado por aumento en las concentraciones de amilasa y lipasa (23). Estos datos sugestivos de lesión pancreática podrían alterar la secreción de insulina y a su vez presentar

un índice de HOMA alterado. Por lo que es importante evidenciar la asociación que existe entre la resistencia a la insulina y la mortalidad asociada en pacientes con COVID 19.

OBJETIVO

Demostrar la asociación entre la resistencia a la insulina y la mortalidad en pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de COVID 19.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

- 1. Tipo de estudio:** Prueba diagnóstica. Analítico observacional, longitudinal, prospectiva.
- 2. Centro de estudio:** UMAE-Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.
- 3. Población en estudio:** Pacientes confirmados o con sospecha de COVID 19 que ingresaran a hospitalización en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

El trabajo que se realizó comprendió la toma de muestras sanguíneas, para medición de niveles de insulina y glucosa séricos en ayuno, con posterior cálculo de índice de HOMA, se tomaron los antecedentes sociodemográficos de los pacientes incluidos en este estudio. El tipo de estudio realizado fue prueba diagnóstica, de acuerdo con el periodo en que captó la información: prospectivo, por la evolución del fenómeno y dirección del análisis: longitudinal. Todo esto realizado con base a los lineamientos de la ley general de salud, en materia de investigación para la salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012(24) (25) (26)

Nuestros criterios de selección de la muestra fueron para inclusión: Edad mayor de 18 años, de ambos sexos, pacientes que requirieran admisión hospitalaria con diagnóstico confirmado o sospecha de infección por COVID-19. Nuestros criterios de no inclusión fueron: pacientes embarazadas o en periodo de lactancia o con uso previo de insulina. Nuestros criterios de exclusión fueron: pacientes cuyas muestras fueran tomadas posterior a la administración de solución glucosada o posterior a la administración de insulina exógena y pacientes que no desearan participar en el estudio.

El tamaño de la muestra fue seleccionado mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron los criterios de inclusión. Se realizaron 270 determinaciones, incluyéndose al análisis final 123 pacientes, con resistencia a la insulina y con resultado positivo para prueba de COVID-19.

Análisis estadístico

Se realizó análisis con software estadístico SPSS versión 25.0. y Excel. Se elaboro, además, de acuerdo a los datos arrojados por cuartiles, un análisis de Kaplan-Meier para la representación de la supervivencia de cada uno de los grupos.

En cuanto a la utilidad del índice de resistencia a la insulina, mediante la determinación de HOMA IR, se utilizó X², para valorar la asociación de la resistencia a la insulina y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID 19, tomando como valor significativo $p < 0.05$.

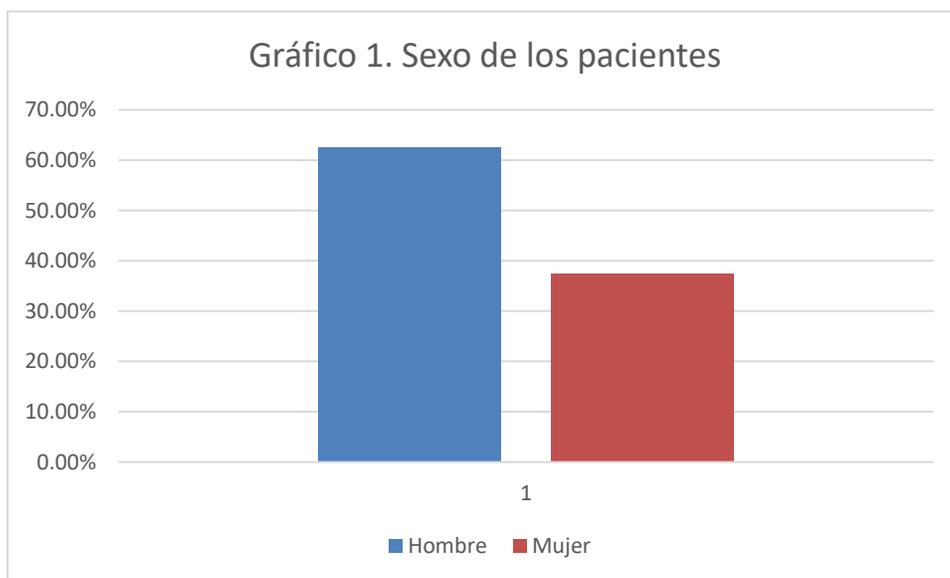
V. RESULTADOS

Se eligieron en total 123 pacientes con resistencia a la insulina y resultado de COVID-19 positivo, que se sometieron a evaluación, se excluyeron pacientes con uso previo de insulina.

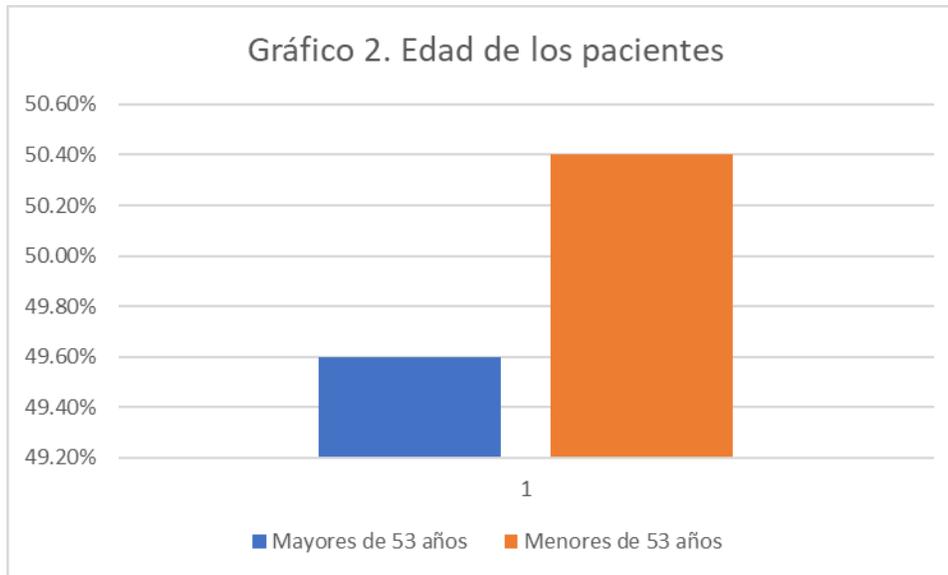
De los 123 pacientes incluidos, 77 fueron hombres y 46 mujeres. Para el análisis estadístico se tomaron en cuenta los pacientes que contaban con prueba confirmatoria de COVID 19 y que contaran con los elementos necesarios para el cálculo de HOMA

Los 123 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión contaron con las siguientes características:

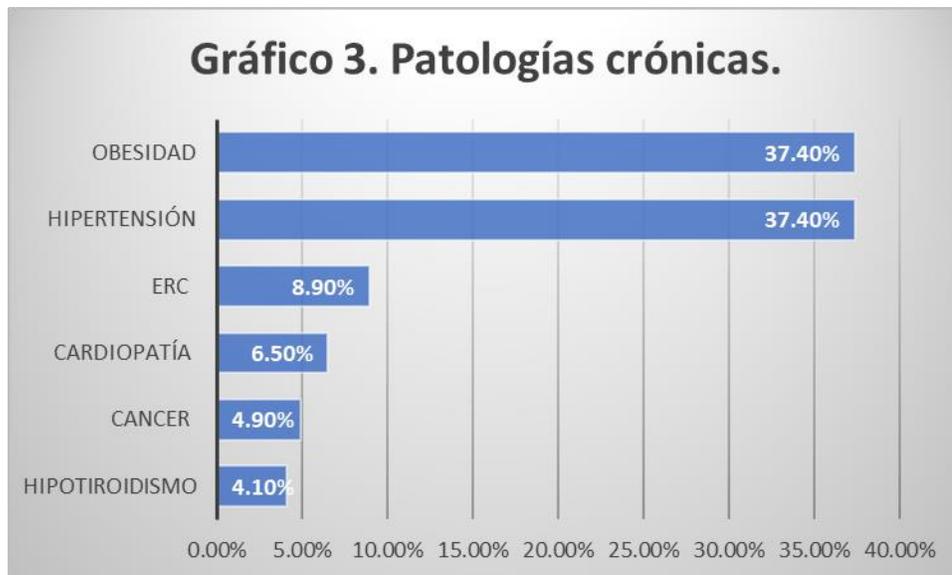
A. De los 123 pacientes incluidos para el análisis estadístico, setenta y siete fueron hombres (62.6%) y 46 mujeres (37.4%).



B. La edad media de los pacientes fue de 53 ± 15 años, 61 pacientes mayores de 53 años (49.6%).

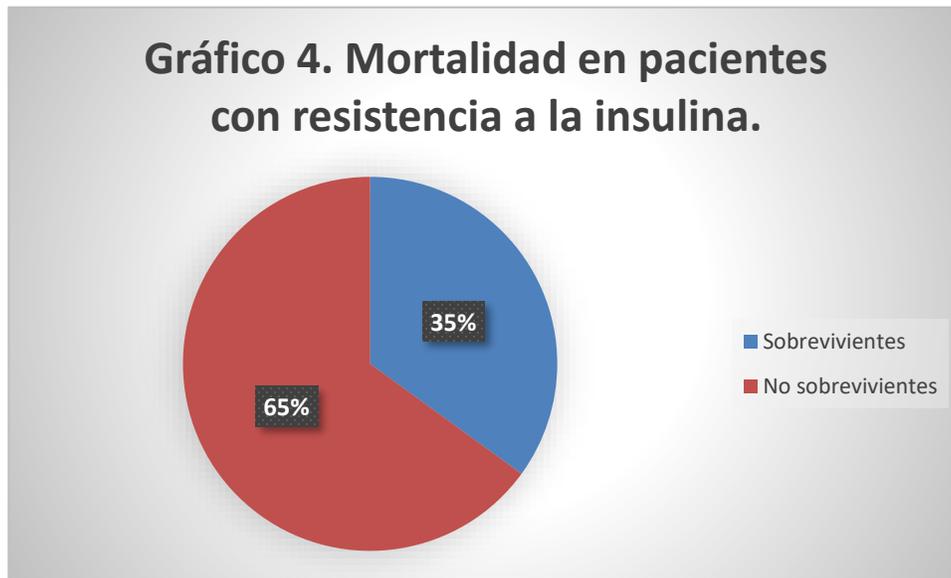


C. Las patologías crónico degenerativas más prevalentes fue Hipertensión arterial sistémica 46 pacientes (37.4%), obesidad 46 pacientes (37.4%) y enfermedad renal crónica (ERC) 11 pacientes (8.9%)



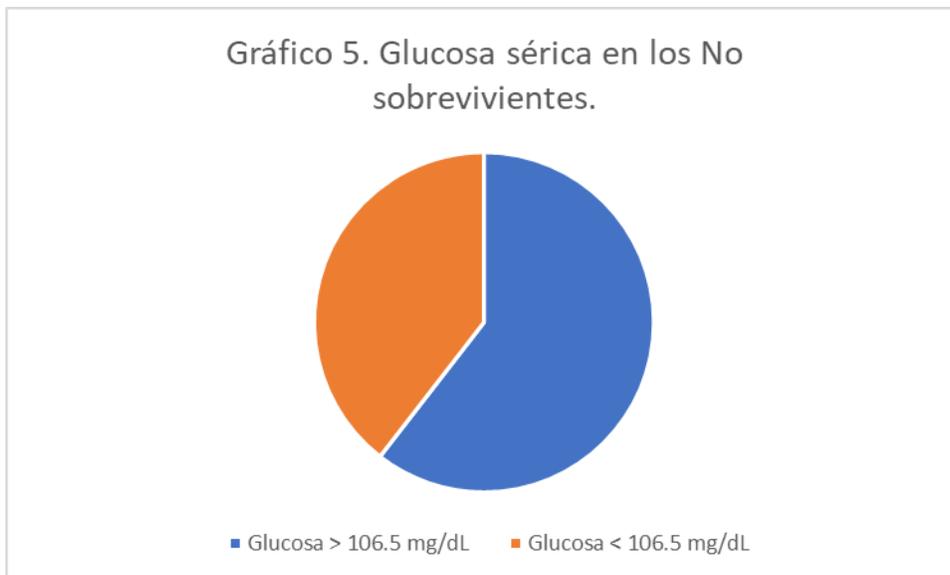
D. De los 123 pacientes (100%) con un HOMA mayor de 2.6, los no sobrevivientes fueron 43 pacientes (35%) y sobrevivientes 80 pacientes (65%), con una p de 0.811, siendo estadísticamente no significativo.

Gráfico 4. Mortalidad en pacientes con resistencia a la insulina.

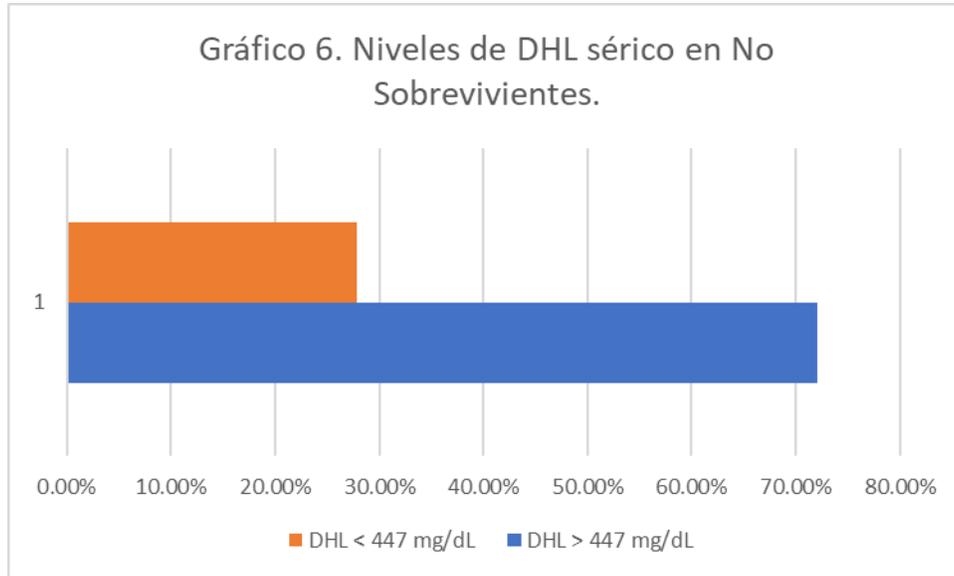


E. Dentro del grupo de no sobrevivientes (43 pacientes), 26 pacientes (60.5%), presentaron glucosa mayor de 106.5, lo cual resultó estadísticamente significativo.

Gráfico 5. Glucosa sérica en los No sobrevivientes.



F. La DHL mayor de 447 mg/dl, se presentó en 31 pacientes (72.1%) de los no sobrevivientes (43 pacientes), con una $p < 0.0001$



G. La linfopenia y la hipoalbuminemia en los pacientes no sobrevivientes, no resulto estadísticamente significativa.

Tabla 1. Análisis univariado de características demográficas y bioquímicas de pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes por COVID-19				
	Todos n= 123 (100%)	No sobrevivientes n= 43 (35%)	Sobrevivientes n= 80 (65%)	P
Edad, años	53 ± 15	60 ± 13	49 ± 15	<0.0001
IMC [§] kilogramos/m ²	28.7 ± 4.7	28.7 ± 3.8	28.7 ± 5.1	0.988
Glucosa, mg/dl	106 (61-342)	115 (64.6-282)	100.5 (61-342)	0.056
Insulina, UI/L	10.7 (0.2-59.9)	10 (0.2-36.9)	10.95 (1.6-59.9)	0.146
HOMA IR [£]	2.83 (0.05-18.66)	2.84 (0.05-18.66)	2.81 (0.32-18.32)	0.811
Creatinina, mg/dL	0.95 (0.4-16.7)	0.98 (0.4-7.3)	0.92 (0.5-16.7)	0.855
Albúmina, g/dL**	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.7 n=38	3.6 ± 0.5 n= 58	0.118
LDH, UI/L	439 (115-17057)	593 (229-17057)	392 (115-1258)	<0.0001
Hemoglobina, g/dL	14.8 (5.8-24.3)	14.9 (6.0-19.5)	14.6 (5.8-24.3)	0.353
Leucocitos, células/ml	9200 (1800-52200)	12400 (4300-52200)	7600 (1800-22500)	<0.0001
Linfocitos, células/ml [#]	928 (139-5951)	846 (333-5951)	965 (139-4019)	0.592
Eosinófilos, células/ml [#]	7 (0-2060)	6 (0-784)	7 (0-2060)	0.759

[§]IMC: Índice de masa corporal. [£]HOMA IR

[#]Parámetros de referencia: Creatinina 0.6-1.2 mg/dl, hemoglobina 12-16 gr/dl, leucocitos 4500-9000 células/ml, neutrófilos 1500-7500 células/ml, linfocitos 1500-4000 células/ml, DHL 123-245 U/L, fibrinógeno 220-496 mg/dl, dímero-D <500 mg/dl, PCR <7.44 mg/L, ferritina 18-341 ng/ml, albúmina 3.4-5.0 mg/dl, glucosa 70-105 mg/dl, sodio 135-145 mEq/L, potasio 3.5-5.5 mEq/L.

**96 pacientes contaban con albúmina.

Análisis estadístico: Test T de Student para variables con distribución normal y prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución anormal.

Tabla 2. Análisis bivariado de características demográficas y de laboratorio de pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes por COVID-19.				
	Todos n= 123 (100%)	No sobrevivientes n= 43 (35%)	Sobrevivientes n= 80 (65%)	P
Edad >53 años	61 (49.6%)	30 (69.8%)	31 (38.8%)	0.001
Hombres	77 (62.6%)	26 (60.5%)	51 (63.7%)	0.720
Mujeres	46 (37.4%)	17 (39.5%)	29 (36.3%)	
Glucosa >106.5	59 (48%)	26 (60.5%)	33 (41.3%)	0.042
Insulina <10.3	57 (46.3%)	23 (53.5%)	34 (42.5%)	0.244
HOMA RI >2.6	71 (57.7%)	26 (60.5%)	45 (56.3%)	0.652
HOMA RI >2.84	62 (50.4%)	22 (51.2%)	40 (50%)	0.902
Hipertensión arterial sistémica	46 (37.4%)	15 (34.9%)	31 (38.8%)	0.673
Cardiopatía	8 (6.5%)	5 (11.6%)	3 (3.8%)	0.091
Obesidad	46 (37.4%)	14 (32.6%)	32 (40%)	0.442
Hipotiroidismo	5 (4.1%)	3 (7%)	2 (2.5%)	0.231
Enfermedad renal crónica terminal	11 (8.9%)	1 (2.3%)	10 (12.5%)	0.059
Cáncer	6 (4.9%)	2 (4.7%)	4 (5%)	0.932
Dislipidemia	4 (3.3%)	0 (0%)	4 (5%)	0.136
Autoinmune	2 (1.6%)	0 (0%)	2 (2.5%)	0.296
Linfopenia	68 (55.3%)	26 (60.1%)	17 (21.3%)	0.450
DHL >447	61 (49.6%)	31 (72.1%)	30 (37.5%)	<0.0001
Hipoalbuminemia	39 (31.7%)	47.4 (47.4%)	21 (36.2%)	0.276

Curvas ROC:

Edad >53 S 70%, E 61%, AUC 0.709.

Glucosa >106.5 S 61%, E 59%, AUC 0.605.

Insulina <10.3 S 58%, E 53%, AUC 0.580.

HOMA RI >2.84 S 47%, E 50%, AUC 0.487.

DHL >447 S 72%, E 62%, AUC 0.734.

Tabla 3. Análisis univariado de características demográficas y bioquímicas de pacientes con y sin resistencia a la insulina con COVID-19				
	Todos n= 123 (100%)	Con RI n= 71 (57.7%)	Sin RI n= 52 (42.3%)	P
Edad, años	53 ± 15	53 ± 15	53 ± 16	0.958
IMC ^δ kilogramos/m ²	28.7 ± 4.7	29.2 ± 4.9	28 ± 4.4	0.170
Glucosa, mg/dl	106 (61-342)	122 (72-342)	87.3 (61-164)	<0.0001
Insulina, UI/L	10.7 (0.2-59.9)	13.8 (5.4-59.9)	6.15 (0.2-11.4)	<0.0001
Creatinina, mg/dL	0.95 (0.4-16.7)	0.95 (0.6-13.3)	0.93 (0.4-16.7)	0.937
Albúmina, g/dL**	3.5 ± 0.6	3.6 ± 0.5 n=58	3.4 ± 0.8 n= 38	0.317
LDH, UI/L	439 (115-17057)	460 (208-3050)	417 (115-17057)	0.232
Hemoglobina, g/dL	14.8 (5.8-24.3)	15.5 (5.8-19.5)	14.2 (6-24.3)	0.004
Leucocitos, células/ml	9200 (1800-52200)	8500 (1800-32700)	9200 (1900-52200)	0.858
Linfocitos, células/ml [#]	928 (139-5951)	930 (139-3717)	895 (173-5951)	0.927
Eosinófilos, células/ml [#]	7 (0-2060)	6 (0-2060)	8 (0-784)	0.279

^δIMC: Índice de masa corporal. [£]HOMA IR:

[#]Parámetros de referencia: Creatinina 0.6-1.2 mg/dl, hemoglobina 12-16 gr/dl, leucocitos 4500-9000 células/ml, neutrófilos 1500-7500 células/ml, linfocitos 1500-4000 células/ml, DHL 123-245 U/L, fibrinógeno 220-496 mg/dl, dímero-D <500 mg/dl, PCR <7.44 mg/L, ferritina 18-341 ng/ml, albúmina 3.4-5.0 mg/dl, glucosa 70-105 mg/dl, sodio 135-145 mEq/L, potasio 3.5-5.5 mEq/L.

**96 pacientes contaban con albúmina.

Análisis estadístico: Test T de Student para variables con distribución normal y prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución anormal

Tabla 4. Análisis bivariado de características demográficas y de laboratorio de pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes por COVID-19.				
	Todos n= 123 (100%)	Con RI n= 71 (57.7%)	Sin RI n= 52 (42.3%)	P
Defunción	43 (35%)	26 (36.6%)	17 (32.7%)	0.652
Hombres	77 (62.6%)	44 (62%)	33 (63.5%)	0.866
Mujeres	46 (37.4%)	27 (38%)	19 (36.5%)	
Glucosa >98.5	74 (60.2%)	59 (83.1%)	15 (28.8%)	<0.0001
Insulina >7.35	85 (69.1%)	67 (94.4%)	18 (34.6%)	<0.0001
Hipertensión arterial sistémica	46 (37.4%)	28 (39.4%)	18 (34.6%)	0.585
Cardiopatía	8 (6.5%)	5 (7%)	3 (5.8%)	0.777
Obesidad	46 (37.4%)	29 (40.8%)	17 (32.7%)	0.356
Hipotiroidismo	5 (4.1%)	2 (2.8%)	3 (5.8%)	0.413
Enfermedad renal crónica terminal	11 (8.9%)	4 (5.6%)	7 (13.5%)	0.133
Cáncer	6 (4.9%)	3 (4.2%)	3 (5.8%)	0.695
Dislipidemia	4 (3.3%)	3 (4.2%)	1 (1.9%)	0.477
Autoinmune	2 (1.6%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.096
Linfopenia	68 (55.3%)	38 (53.5%)	30 (57.7%)	0.646
Hipoalbuminemia	39 (31.7%)	20 (34.5%)	19 (50%)	0.130

Curvas ROC:

Glucosa >98.5 S 83%, E 71%, AUC 0.852.

Insulina >7.35 S 94%, E 65%, AUC 0.950

VI. DISCUSIÓN

Actualmente, la COVID-19 es una de las principales causas de muerte a nivel mundial con 5.6 millones de muertes reportadas por la Organización Mundial de la Salud (27). En México, la última cita reportada es de más de 5 millones de casos, causando más de 300 mil muertes desde el inicio de la pandemia (4). Diversos estudios han reportado que las enfermedades crónicas, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular y obesidad, se asocian con mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19 (16) (28) (29).

Está bien documentado, en diferentes poblaciones, que la diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo para mayor severidad y mortalidad por COVID-19 (16) (28) (29). Sin embargo, también existen pacientes no diabéticos, y sin ninguna otra comorbilidad, que fallecen. Debido a esto, se ha planteado la interrogante si existe, en estos pacientes, un estado subyacente de resistencia a la insulina (RI) que favorezca la aparición de un cuadro grave de COVID-19 y, por lo tanto, mayor mortalidad por esta enfermedad. Los pacientes con RI presentan una sobreexpresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (30) (31) (32), enzima necesaria para la entrada del coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) a la célula huésped y que normalmente se expresa a nivel de pulmón, sistema cardiovascular, páncreas, intestino, hipotálamo, glándula pituitaria, glándulas suprarrenales, células inmunes, testículos, etc (33) (34).

Govender N y cols (35) y Finucane F y cols (30), han señalado la escasez de estudios que aborden la relación entre RI y COVID-19. Esto puede deberse a que los niveles séricos de insulina, necesarios para el cálculo de HOMA-IR, no son medidos de forma rutinaria en la mayoría de los centros hospitalarios (30).

Existen reportes de casos, revisiones narrativas y algunos estudios observacionales sobre la asociación de la RI y la COVID-19 (30) (31) (32), Santos A y cols (36) asocian la RI con un estado hiperinflamatorio con hiperinsulinemia, especialmente en estudios en ratas en las cuales se encontró modificación de la mecánica pulmonar; Finucane F y cols (30) comparten dicha teoría, sin embargo consideran que el factor que se debiera

considerar como predictor directo de la mortalidad es la hiperglucemia.

Rajpal A y cols (32) analizaron los factores que conducían a una alta mortalidad por COVID-19; encontraron una asociación directa en pacientes con diabetes tipo 2; sin embargo, incluyeron en este mismo grupo a pacientes con RI, ya que consideraron que los pacientes con RI poseían un estado proinflamatorio, que aumentaría considerablemente la mortalidad. De forma similar, Rieterer M y col (37) hacen hincapié entre la asociación de la RI y un aumento de mortalidad y mayor estancia intrahospitalaria; sin embargo, su estudio incluye pacientes diabéticos y en tratamiento con insulina, lo cual sesga sus resultados.

En nuestro estudio, la medición de glucosa e insulina y calculo de HOMA se realizaron al ingreso hospitalario de los pacientes con COVID-19 severa y crítica, y se analizó la relación entre RI y mayor riesgo de mortalidad. A diferencia de Rajpal y Rieterer, nosotros excluimos a los pacientes diabéticos. Finalmente, encontramos que no existe una asociación estadísticamente significativa entre RI y mortalidad por COVID-19. Nuestros resultados son concordantes con lo reportado por Ilias I y cols (38), quienes tampoco encontraron asociación entre RI y mortalidad por COVID-19. Aunque estos autores calcularon HOMA-IR a pacientes no diabéticos con COVID-19 de la unidad de cuidados intensivos y de sala general, no especifican si sus pacientes contaban ya o no con el uso de dexametasona, fármaco fundamental en el tratamiento de la COVID-19 y que altera los niveles de glucosa y, por lo tanto, los valores del HOMA-IR. Nuestro estudio tiene la ventaja de que el cálculo de HOMA-IR se realizó previo al inicio de tratamiento con esteroide.

Por otro lado, existen estudios que señalan una asociación inversa entre RI y la COVID-19; es decir, que la COVID-19 es un factor de riesgo para el desarrollo de RI. Cheng M y cols (39), dieron seguimiento a 64 pacientes no diabéticos recuperados de COVID-19, se calculó el HOMA-IR a su ingreso y con seguimiento a los tres y seis meses. De igual manera, no encontraron un aumento de la mortalidad por COVID-19 en los pacientes con RI; sin embargo, si evidenciaron un incremento del HOMA-IR a los tres meses de seguimiento, sin variación del HOMA-IR posterior a los seis meses, por lo que consideraron que el antecedente de COVID-19 aumenta el riesgo de desarrollo de RI.

Aunque una desventaja en este estudio fue el número pequeño de pacientes que se estudiaron, un hecho importante a considerar es si el tropismo del SARS-CoV2 hacia las células pancreáticas es el factor determinante para el desarrollo de RI o, bien, si estos pacientes ya tenían esta condición preexistente, como lo argumenta Affinati H y cols (31), quienes encontraron una mayor prevalencia de RI en pacientes con antecedente reciente de COVID-19. Con respecto a esto, una desventaja de nuestro trabajo es que no obtuvimos un HOMA-IR en el periodo de recuperación de los pacientes, ni meses más tarde, por lo que no pudimos valorar si los valores de HOMA-IR mejoraban o, por el contrario, incrementaban. Por el momento, no hay estudios que estimen el tiempo de seguimiento de los pacientes recuperados de COVID-19 y con RI para valorar sus posibles complicaciones a futuro como el desarrollo de diabetes (40).

LIMITACIONES.

Las limitaciones que identificamos en nuestro estudio fue la falta de controles sanos, para identificar la prevalencia de resistencia a la insulina en nuestra población de estudio y de esta manera poder corroborar si se trata de una condición preexistente o una consecuencia de la enfermedad.

FORTALEZA

Las determinaciones de glucosa e insulina de nuestro estudio, fueron tomadas antes de la introducción de la dexametasona como tratamiento para COVID-19 moderado y severo, por lo que dichas determinaciones no se ven alteradas por este tratamiento.

VII. CONCLUSIONES:

Con nuestro estudio concluimos que no hay asociación entre RI y mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 severa o crítica. En la literatura internacional no existe suficiente evidencia que demuestren la asociación entre resistencia a la insulina y mortalidad por COVID-19.

Durante esta pandemia se ha demostrado la necesidad de una búsqueda intencionada de resistencia a la insulina en población aparentemente sana, ya que dicha patología puede ser un factor predisponente para el desarrollo de cuadros graves de enfermedades infecciosas o inflamatorias.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kong WH, Li Y, Peng MW, et al. SARS-CoV-2 detection in patients with influenza-like illness. *Nat Microbiol.* 2020 May;5(5):675-8. DOI: 10.1038/s41564-020-0713-1.
2. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, Zhao M, Liu J, Chen D. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Ann Intensive Care.* 2020 Apr 20;10(1):45. DOI: 10.1186/s13613-020-00661-z.
3. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1757-66. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249.
4. Conacyt. COVID 19 México [Internet]. 2022 [Citado 2022 Feb 10]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
5. Berlín DA, Gulick RM, Martínez FJ. Covid-19 severo. *N Engl J Med.* 2020 17 de diciembre; 383 (25): 2451-2460. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575.
6. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):e440-69. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363.
7. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020 Jul;22(1):9-19. DOI: 10.3892/mmr.2020.11127.
8. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):355-62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
9. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun; 92(6):577-583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015 Dec;9(6):380-5. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207.

12. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Apr;8(1):1-9. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
13. Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators Inflamm*. 2016;1-9. DOI: 10.1155/2016/3634948.
14. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*. 2015 Jun;1-9. DOI: 10.1155/2015/508409.
15. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. *Cell Biosci*. 2020 Mar 16;10:40. DOI: 10.1186/s13578-020-00404-4.
16. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
17. Placzowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Sep; 163(3):187-99. DOI: 10.5507/bp.2019.021.
18. Sánchez-García A, Rodríguez-Gutiérrez R, Mancillas-Adame L, et al. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 10;2020:1-7. DOI: 10.1155/2020/4678526.
19. Petersen, MC; Shulman, GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct; 98(4):2133-2223. DOI:10.1152/physrev.00063.2017
20. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8152-8161. DOI: 10.1002/jcp.27603.
21. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020 Mar 18;10(1):1-4. DOI: 10.1186/s13613-020-00650-2.
22. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One*. 2011;6(6):1-4. DOI: 10.1371/journal.pone.0021041.

23. Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):367-70. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
24. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en I Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Feb 11]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
25. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Feb 11] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
26. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Feb 11]. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NO RMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NO%20RMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.)
27. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 February 2022 [Online]. 77 ed. 2022 Feb 01[2022 Feb 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--1-february-2022>
28. Rambhatla A, Bronkema CJ, Corsi N, et al. COVID-19 Infection in Men on Testosterone Replacement Therapy. *J Sex Med*. 2021 Jan;18(1):215-8. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.09.013.
29. Acharya D, Lee K, Lee DS, et al. Mortality Rate and Predictors of Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients with Diabetes. *Healthcare (Basel)*. 2020 Sep 13;8(3):1-8. DOI: 10.3390/healthcare8030338.
30. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Front Public Health*. 2020 May 12;8:1-5. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00184.

31. Affinati AH, Wallia A, Gianchandani RY. Severe hyperglycemia and insulin resistance in patients with SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021 May 15;7(1):1-5. DOI: 10.1186/s40842-021-00121-y.
32. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2020 Dec;12(12):895-908. DOI: 10.1111/1753-0407.13085.
33. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020 Apr 9;9(4):1-9. DOI: 10.3390/cells9040920.
34. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract*. 2021 Feb;27(2):83-9. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.10.014.
35. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021 Aug;15(4):629-34. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.04.004.
36. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Mar 1;13(1):1-14. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2.
37. Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab*. 2021 Nov 2;33(11):1-21. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.009.
38. Ilias I, Diamantopoulos A, Pratikaki M, et al. Glycemia, Beta-Cell Function and Sensitivity to Insulin in Mildly to Critically Ill Covid-19 Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 14;57(1):1-6. DOI: 10.3390/medicina57010068.
39. Chen M, Zhu B, Chen D, et al. COVID-19 May Increase the Risk of Insulin Resistance in Adult Patients Without Diabetes: A 6-Month Prospective Study. *Endocr Pract*. 2021 Aug;27(8):834-41. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.04.004.
40. Mohammad S, Aziz R, Al Mahri S, et al. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immun Ageing*. 2021 Jan 4;18(1):1-10. DOI: 10.1186/s12979-020-00212-x.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Título del proyecto: "ASOCIACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID 19".

Nombre:		Fecha de ingreso al hospital:	
NSS:		Inclusión a protocolo:	
Sexo: (M) (H)	Edad:	DEIH:	Cama:

Antecedentes personales patológicos:

Diabetes ()	EPOC ()	Tabaquismo () IT _____	Hematológica ()	Endocrina ()
Hipertensión ()	ERC ()	Obesidad ()	Hepática ()	Etilismo ()
Cardiopatía ()	Cáncer ()	Autoinmune ()	Dislipidemia ()	Otra:

EVALUACIÓN INICIAL:

T/A:	FR:	Temp:	Talla:	SAPS-II
FC:	SatO2:	Peso:	IMC:	BRESCIA:
Intubación: (Sí) (No)		Parámetros:		

Bioquímica general: ___/___/___ Hora: ___:___

Hb:	Hto:	Leu:	Neu:	Linf:	Plt:	Glu:	Cr:	Urea:	BT:
AST:	ALT:	DHL:	CK:	TP:	TTP:	INR:	DD:	PCR	Ferritina:
Gasometría arterial:		pH:	pCO ₂ :	HCO ₃ :	PaO ₂ :	FiO ₂ :	Pa/Fi:		
Prueba RT-PCR SARS-CoV2		Folio:				Resultado:			

Índice de Resistencia a la Insulina:

Insulina:	Glucosa:	HOMA IR:
-----------	----------	----------

Estudio de imagen: ___/___/___ Hora: ___:___ CORADS: _____

EVALUACIÓN SUBSECUENTE

T/A:	FR:	Temp:	Talla:	SAPS-II
FC:	SatO2:	Peso:	IMC:	BRESCIA
Intubación: (Sí) (No)		Parámetros:		

Bioquímica general: ___/___/___ Hora: ___:___

Hb:	Hto:	Leu:	Neu:	Linf:	Plt:	Glu:	Cr:	Urea:	BT:
AST:	ALT:	DHL:	CK:	TP:	TTP:	INR:	DD:	PCR	Ferritina:
Gasometría arterial:		pH:	pCO ₂ :	HCO ₃ :	PaO ₂ :	FiO ₂ :	Pa/Fi:		