



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

**ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO Y MUERTE  
EN PACIENTES CON COVID-19 GRAVE ADMITIDOS EN  
EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

**TÍTULO DE ESPECIALISTA**

EN:

**ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

**TINOCO MONTES LUIS ENRIQUE**

TUTOR DE TESIS

**ERNESTO SOSA EROZA**

CO-ASESORES

**ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ**

**CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA**





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.



---

M. EN C.  
**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



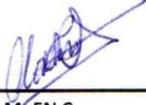
---

M. EN C.  
**GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

M. EN C.  
**ERNESTO SOSA EROZA**  
TUTOR PRINCIPAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

M. EN C.  
**CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA**  
CO-TUTORA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



---

M. EN C.  
**ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ**  
CO-TUTORA  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Miércoles, 25 de agosto de 2021**

**M.C. Ernesto Sosa Eroza**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación del síndrome metabólico y muerte en pacientes con COVID-19 grave admitidos en el Hospital de Especialidades CMN SXXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-157

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	TEMA	PÁGINA
1	<b><u>RESUMEN</u></b>	5
2	<b><u>MARCO TEÓRICO</u></b>	
	<b><u>INTRODUCCIÓN SOBRE LA INFECCIÓN POR SARS CoV-2</u></b>	8
	<u>Fisiopatología</u>	9
	<u>Cuadro clínico, diagnóstico y clasificación</u>	10
	<u>Panorama epidemiológico</u>	12
	<b><u>SÍNDROME METABÓLICO</u></b>	13
	<u>Definición e historia</u>	
	<u>Definiciones actuales</u>	15
	<u>Fisiopatología</u>	17
	<u>Evaluación de la Resistencia a la Insulina</u>	20
	<u>Epidemiología</u>	20
	<b><u>COMÓRBIDOS EN PACIENTES CON COVID-19</u></b>	21
	<b><u>SÍNDROME METABÓLICO Y COVID-19</u></b>	23
3	<b><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u></b>	24
4	<b><u>JUSTIFICACIÓN</u></b>	24
5	<b><u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u></b>	25
6	<b><u>HIPÓTESIS</u></b>	25
7	<b><u>OBJETIVOS</u></b>	25
9	<b><u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u></b>	25
10	<b><u>CRITERIOS DEL ESTUDIO</u></b>	26
11	<b><u>TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u></b>	26
12	<b><u>DEFINICIÓN DE VARIABLES</u></b>	27
13	<b><u>ASPECTOS ÉTICOS</u></b>	33
14	<b><u>RESULTADOS</u></b>	35
15	<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	45
16	<b><u>CONCLUSIÓN</u></b>	47
17	<b><u>REFERENCIAS</u></b>	48
18	<b><u>ANEXOS</u></b>	52

## RESUMEN

**Introducción.** A pesar de las medidas de control, la pandemia de infecciones por SARS-CoV-2 continúa cobrando vidas a nivel mundial. Se han descrito factores de riesgo para desarrollar la enfermedad grave y muerte, sin embargo, siguen siendo controversiales debido a la variabilidad entre poblaciones y la dificultad de evaluar a los pacientes en poblaciones abiertas o en terapia intensiva. En México, el síndrome metabólico (SMet) es frecuente en la población general, aun así, no todos han desarrollado complicaciones. Los estudios epidemiológicos en nuestro país reportan que incluso un componente de SMet puede incrementar la mortalidad, sin embargo, no han contado con antropometría o laboratorios debido a que se obtuvieron de bases de datos nacionales, muchos pacientes desconocen sus antecedentes o no pueden clasificarse correctamente, por lo que se desconoce si la gravedad de estos marcadores es relevante.

**Objetivo.** En pacientes con COVID-19 grave admitidos en el HE CMNSXXI, determinar si existe una diferencia en la mortalidad entre los pacientes con síndrome metabólico y aquellos sin síndrome metabólico.

**Material y métodos.** Diseño del estudio. Estudio retrospectivo, transversal, comparativo, en el que se analizó la información registrada en los expedientes de personas que requirieron hospitalización por COVID-19 grave en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Se excluyó a los pacientes en los que no se pudo evaluar los componentes de síndrome metabólico o el desenlace.

**Análisis estadístico.** Se determinó la distribución de la muestra utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnof. Las diferencias entre los grupos se estimaron con la prueba t de Student para muestras independientes (U de Mann Whitney para muestras no paramétrica) o con la prueba chi-cuadrada (Prueba Exacta de Fisher). Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para estimar la fuerza de asociación entre la presencia de SMet (Variable Independiente) y la muerte por COVID-19 (Variable Dependiente). El modelo se ajustó por aquellas variables confusoras que en el análisis bivariado mostraron significancia estadística. La significancia estadística se definió considerando un intervalo de confianza del 95% o un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados.** Se incluyeron en el estudio 88 pacientes con COVID-19 grave, con una edad de 61.5 años (RIC 48.3-71.8), de los cuales 67% fueron hombres. La prevalencia de comórbidos diagnósticos de SMet fue superior a la de la literatura referenciada. El 44.3% de los pacientes cursaba con algún grado de obesidad, mientras que el 17.4% de los pacientes tenía antecedente de dislipidemia. La hipoalfalipoproteinemia, abarcó a 9 de cada 10 hombres y estuvo presente en todas las mujeres y poco más de la mitad de los pacientes cursaban con HTAG al ingreso. Se identificó antecedente de hipertensión arterial (HA) en 55.7% de los pacientes. Se encontró que existía antecedente alteraciones en el metabolismo de la glucosa (AMG) en 76 pacientes (86.4%), de los cuales 39.5% fue diagnosticado durante el internamiento. Del total de los pacientes sólo el 18.2% de pacientes no

cumplió con tres de los criterios empleados para definir de SMet. Se encontró que la mortalidad en el grupo sin SMet fue de 31.3% en contraposición con 48.4% de los que cumplieron la definición operacional de SMet, aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas. Las cifras de mortalidad general alcanzaron el 45.5%

**Conclusiones.** La muerte de pacientes con COVID-19 grave atendidos en esta unidad con SMet no es diferente a la de los no diagnosticados, quizá por la alta prevalencia de comórbidos al ingreso. Los pacientes con antecedente de HA antes del ingreso tuvieron una probabilidad 2.75 veces mayor de morir contra los que no tenían este diagnóstico. Ningún otro criterio de SMet se demostró (solo o en conjunto) como un predictor de mortalidad en el grupo de pacientes graves, atribuido a la ausencia de un comparador sano. El conjunto de criterios diagnósticos de SMet que se empleó no es efectivo para predecir muerte en pacientes con COVID-19 grave, se precisan criterios alternos más estrictos para hacer predicciones a corto plazo sobre la mortalidad.

**Aspectos éticos.** Por el diseño del estudio, las variables a estudiar y la fuente de información se consideró un estudio de que no existen limitaciones éticas de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. En todos los casos la información recabada se manejó con base en criterios de estricta confidencialidad apegada a normas nacionales e internacionales.

**Datos del alumno.**

Apellido Paterno. Tinoco

Apellido Materno. Montes

Nombre(s). Luis Enrique

Universidad. Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad. Facultad de Medicina

Residente de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel 5556276900 ext 21553. Correo: [cornox.paladin@gmail.com](mailto:cornox.paladin@gmail.com).

Matrícula: 97382406

**Investigador principal:**

Dr. Ernesto Sosa Eroza. Endocrinología, Maestría en ciencias médicas. del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel 5556276900 ext 21553. Correo: [esosae@yahoo.com](mailto:esosae@yahoo.com). Matrícula: 11149574.

**Co-investigadores:**

Dra. Alejandra Albarrán Sánchez. Medicina Interna, Maestría en ciencias médicas. Médico especialista adscrito al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel 5556276900 ext 21553. Correo: [albarranalejandra@gmail.com](mailto:albarranalejandra@gmail.com). Matrícula: 99383917

Dra. Claudia Ramírez Rentería. Endocrinología, Maestra en ciencias. Investigador Asociado E1 adscrito a la UIM Enfermedades Endocrinas Hospital de Especialidades, CMN XXI, IMSS. Tel 56276900 ext 21551. Correo: [Clau.r2000@gmail.com](mailto:Clau.r2000@gmail.com). Matrícula: 311370044.

**Título del proyecto:** Asociación del síndrome metabólico y muerte en pacientes con COVID-19 grave admitidos en el Hospital de Especialidades CMN SXXI

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN SOBRE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Los coronavirus son un grupo de virus diverso que infecta a animales y puede causar infecciones respiratorias de intensidad leve a grave en humanos. En 2002 y 2012, dos coronavirus altamente transmisibles y de origen zoonótico, causaron enfermedades respiratorias fatales en humanos y se denominaron “Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus” (SARS-CoV) y “Middle East Respiratory Syndrome coronavirus” (MERS-CoV), respectivamente. A finales de 2019, un nuevo coronavirus provocó un brote de neumonías atípicas en la ciudad de Wuhan, China (1,2). El 11 de febrero de 2020 el Comité de Internacional Taxonomía de Virus nombró a este nuevo coronavirus “SARS-CoV-2”, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a la enfermedad “COVID-19” (3).

La organización genómica de SARS-CoV-2 se comparte con otros betacoronavirus. Los seis marcos de lectura abiertos funcionales (ORF, por sus siglas en inglés) están dispuestos en orden de 5' a 3' como sigue: replicasa (ORF1a/ORF1b), spike o pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). Aunque está relacionado filogenéticamente, el SARS-CoV-2 es distinto de todos los demás coronavirus de murciélagos y pangolines de su especie. En el dominio de unión de receptores (RBD, en inglés) de la proteína S (PSpk), la similitud de aminoácidos entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV es sólo 73%. Otra característica genómica específica del SARS-CoV-2 es la inserción de cuatro residuos de aminoácidos (PRRA) en la unión de las subunidades S1 y S2 de la PSpk. Esta inserción genera un sitio de clivaje polibásico (RRAR), que permite un corte (o clivaje) eficaz por la furina y otras proteasas. Algunos estudios sugieren que el sitio corte de la furina puede reducir la estabilidad de la PSpk del SARS-CoV-2 y facilitar la adaptación conformacional que se requiere para la unión del RBD a su receptor (1,2). El pariente más cercano relacionado con el SARS-CoV-2 conocido hasta la fecha es un coronavirus llamado “RaTG13”, detectado en *Rhinolophus affinis*, una especie de murciélago, cuya secuencia de genoma completo es 96.2% idéntica a la de SARS-CoV-2. Más allá de los murciélagos, los pangolines son otro animal silvestre probablemente involucrado en su ciclo de vida. Se han identificado múltiples virus relacionados con el SARS-CoV-2 en tejidos de pangolines malayos contrabandeados desde el sudeste asiático hacia el sur de China de 2017 a 2019. A diferencia de los murciélagos, que transportan coronavirus en ausencia de enfermedad, los pangolines infectados mostraron signos clínicos y cambios histopatológicos, incluyendo neumonía intersticial e infiltración de células inflamatorias en diversos órganos (4). Actualmente, nuestro conocimiento sobre el origen animal del SARS-CoV-2 permanece incompleto en gran parte (1,2).

## Fisiopatología de la COVID-19

Al principio de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a células como las epiteliales nasales, bronquiales y los neumocitos. A través de la PSpk se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (R-ACE2). La proteasa de serina transmembranal tipo 2 (TMPRSS2), presente en las células del hospedero, promueve la captación viral mediante el clivaje del R-ACE2 y la activación de la PSpk, que media la entrada de coronavirus. TMPRSS2 está altamente expresado en varios tejidos y se coexpresa con R-ACE2 en el epitelio nasal, pulmonar y de las ramas bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2 (1,2).

Se ha demostrado que otras proteasas del hospedero participan en el clivaje de la proteína S e incluyen a la catepsina y la furina. Cuando el SARS-CoV-2 infecta y destruye a los linfocitos T puede generar linfopenia. Además, la respuesta inflamatoria contra virus, que comprende tanto la respuesta inmune innata como la respuesta adaptativa (que a su vez se divide en humoral y celular), afecta la linfopoyesis e incrementa la apoptosis de linfocitos. Aunque se ha propuesto que la regulación al alza de los R-ACE2 por medicamentos inhibidores de la ECA (IECA) y de los antagonistas de los R-ACE2 (ARA-II) puede aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, las grandes cohortes observacionales no han encontrado una asociación entre su uso y el riesgo de infección o mortalidad hospitalaria debido al COVID-19. En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se acelera, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se compromete. Al unirse a las células epiteliales en las vías respiratorias, el SARS-CoV-2 comienza su replicación y posterior migración, alcanzando a las células epiteliales alveolares. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales de los capilares pulmonares con la consecuencia de un incremento de la respuesta inflamatoria y de la afluencia de monocitos y neutrófilos. El tejido pulmonar inflamado y las células endoteliales pueden desencadenar la formación de microtrombos (1,2).

La desregulación de la respuesta inmune es una característica clave de la COVID-19, en ella, existe un aumento en la liberación de citoquinas asociada con una inadecuada respuesta al interferón, principalmente por la depleción de linfocitos T sumada a una hiperactivación de la inmunidad innata. En las personas mayores de 60 años, en aquellos con obesidad, y en pacientes con diabetes hay una respuesta temprana atenuada al interferón. Además, la infección por SARS-CoV-2 también potencia el estado inflamatorio crónico existente, lo que resulta en una enfermedad grave. En otras palabras, en paralelo con la atenuación de la señalización entre interferones hay una clara activación de neutrófilos y monocitos que son los principales mediadores de la hiperinflamación (5).

## Cuadro Clínico, Diagnóstico y Clasificación

La infección por SARS-CoV-2 en humanos se manifiesta como un espectro de síntomas leves hasta la insuficiencia respiratoria grave (IRG). Una consideración relevante en el contexto de la inflamación es la tormenta de citoquinas que causa síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y se considera la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19 (1,2).

El período de incubación para la cepa inicial de COVID-19, que es el tiempo entre la exposición al virus (infectarse) y la aparición de síntomas, fue en promedio de 5 a 6 días, pero puede ser de hasta 14 días. Durante este período, también conocido como el período "presintomático" o "asintomático", algunas personas infectadas pueden contagiar de 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas. Del 40 al 50% de los casos pueden ser atribuidos a la transmisión de personas asintomáticas o presintomáticas (6,7).

Los signos y síntomas de COVID-19 son variados. La mayoría de las personas experimentan fiebre (83-99%), tos (59-82%), fatiga (44-70%), anorexia (40-84%), disnea (31-40%), mialgias (11-35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor faríngeo, congestión nasal, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Se ha notificado pérdida del olfato (anosmia) o pérdida del sabor (ageusia) previo a la aparición de síntomas respiratorios (6). El diagnóstico precoz es crucial. La detección molecular de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 es el estándar de oro. Existen paquetes de detección viral dirigidos a genes como ORF1b, N, E o S. El tiempo de detección oscila entre varios minutos y horas dependiendo del análisis empleado. Aunque el SARS-CoV-2 se ha detectado en una variedad de fuentes respiratorias incluyendo hisopado faríngeo, saliva de la orofaringe posterior, hisopado nasofaríngeo, esputo y lavado bronquial, la carga viral es mayor en muestras de vías respiratorias inferiores. La tomografía computada (TC) torácica se utilizó para identificar rápidamente a pacientes infectados cuando la capacidad de detección molecular estaba rebasada en Wuhan. Los hallazgos comunes incluyen opacidades bilaterales multilobares con patrón de vidrio despolido y una distribución periférica o posterior. Por último, las pruebas serológicas SARS-CoV-2 que detectan anticuerpos a la proteína N o S pueden complementar el diagnóstico molecular, especialmente en fases tardías después de la aparición de la enfermedad o para estudios retrospectivos. La extensión y duración de la respuesta inmune aún no está clara (5).

En pacientes sintomáticos con COVID-19, el curso de la enfermedad se puede dividir didácticamente en cuatro fases: la fase 1 comienza cuando un individuo se vuelve sintomático; la fase 2 es la etapa pulmonar de la enfermedad, cuando los individuos desarrollan inflamación pulmonar y neumonía, basándose en la presencia o no de hipoxia esta fase puede subdividirse en 2b o 2a; fase 3 cuando hay progresión de la enfermedad, es decir los pacientes desarrollan SIRA y síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar, choque, vasoplejía, insuficiencia respiratoria, colapso cardiopulmonar, miocarditis y lesión renal aguda. Por último, la fase 4 es la etapa de recuperación y supervivencia (5).

Con respecto a la gravedad de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado la siguiente división:

a) Enfermedad leve. Pacientes sintomáticos que cumplen con la definición de caso para COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. b) Enfermedad moderada. Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) sin signos de neumonía grave, e incluye saturación de oxígeno (SPO<sub>2</sub>) = 90% al aire ambiente. Las imágenes torácicas (radiografía, tomografía computarizada y/o ultrasonido) pueden ayudar en el diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares. c) Enfermedad grave. Adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min; dificultad respiratoria grave; o SpO<sub>2</sub> < 90% en el aire ambiente. d) Enfermedad crítica. Se presenta en los siguientes escenarios:

SIRA (Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), del que se debe caracterizar 3 componentes: Inicio. Debe estar dentro de la primera semana de un insulto clínico conocido (es decir, neumonía) o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. Imagenología torácica. Con opacidades bilaterales, no completamente explicadas por sobrecarga de volumen, colapso de lobar o pulmonar, o nódulos en radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido pulmonar. Origen de los infiltrados pulmonares. Insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos y necesita una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir origen hidrostático de los infiltrados/edema si no hay factor de riesgo presente. Se subdivide en relación con su gravedad en: SIRA leve: Presión Parcial de Oxígeno sobre Fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) menor 200 mmHg o < = 300 mmHg con Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP) o Presión Positiva Continua en las Vías Respiratorias (CPAP) = 5 cmH<sub>2</sub>O. SIRA moderado: 100 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 200 mmHg (con PEEP = 5 cmH<sub>2</sub>O) y SIRA grave: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 100 mmHg (con PEEP = 5 cmH<sub>2</sub>O).

Sepsis. Disfunción orgánica (DO) aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del hospedero a una infección sospechosa o probada. Los signos de DO incluyen alteración del estado mental, respiración difícil o rápida, saturación baja de oxígeno, reducción de la producción de orina. frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, moteado de la piel, evidencia de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato alto o hiperbilirrubinemia.

Choque séptico. Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen y que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) = 65 mmHg acompañada de un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L (6). Otras caracterizaciones específicas han incorporado referentes distintos para los valores de la SPO2, por ejemplo, el estar a nivel del mar, o incluso catalogar a los pacientes con enfermedad grave cuando en el estudio radiológico la cantidad de infiltrados excede el 50% de parénquima pulmonar (7).

## **Panorama epidemiológico**

Por su rápida expansión global, el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró oficialmente el brote de COVID-19 como una pandemia (1). Poco después de un año de tal declaración, el 16 de marzo de 2021, el reporte oficial de la OMS suma casi 120 millones de casos y poco más de 2.5 millones de muertes a nivel mundial (8).

En México, el primer caso de COVID-19 se detectó el 27 de febrero de 2020. En los siguientes días se reportaron casos similares en personas con antecedente de haber viajado al extranjero. El 18 de marzo de 2020 se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19 y el secretario de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19. Después del 13 de marzo de 2020, el número de casos comunitarios confirmados comenzaron a exceder el número de casos importados. El 30 de abril, 64 días después del primer diagnóstico, el número de pacientes aumentó exponencialmente, alcanzando un total de 19.224 casos confirmados y 1.859 (9,67%) fallecidos (9). En nuestro país, la mortalidad registrada durante 2020 en pacientes con COVID-19 confirmado fue del 10.5% aproximadamente y bajó al 8.5% para lo transcurrido hasta el 20 de febrero de 2021. Este valor se encuentra entre los más altos según los registros internacionales. La OMS afirma que la tasa de mortalidad de COVID-19 es de 139,14 muertes por cada 100.000 habitantes, solo por debajo de Italia (157,51 por 100.000) y Estados Unidos (147,84 por 100.000) (10).

# SÍNDROME METABÓLICO

## Definición e historia

En 1988, Gerald Reaven explicó cómo la resistencia a la insulina (RI) y la hiperinsulinemia compensadora podrían conducir a la diabetes tipo 2 (DM2) y la Enfermedad Cardiovascular (ECV) (11). La RI es una afección en la que las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal de los músculos, la grasa, el hígado u otras células. Reaven denominó a este agrupamiento “síndrome X” y la definición original de los componentes incluía intolerancia a la glucosa (ITG), hiperinsulinemia, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento del colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), hipertrigliceridemia (HTAG) e hipertensión arterial (HA). La RI puede resultar en niveles elevados de glucosa en la sangre debido a la disminución de la captación por las células, así como a efectos sobre el almacenamiento del glucógeno y el metabolismo de los lípidos. Se sugirió que la RI era la causa subyacente este agrupamiento, al que más tarde se le llamó “síndrome de resistencia a la insulina” (SRI). Dicho agrupamiento ahora se conoce como “síndrome metabólico” (SMet), aunque existe una controversia considerable dentro de las comunidades médicas en cuanto a si el SMet existe como un síndrome separado y cómo debe definirse (12). En términos generales, la elevada mortalidad que causan la DM2 y la ECV en el mundo ha estimulado su estudio (13).

Una década después de la descripción original por Reaven, la OMS introdujo el término SMet con atención principal en la RI y la hiperglucemia. Para este grupo, la demostración de la RI era fundamental para su diagnóstico. Por tanto, los criterios de la OMS estaban basados en marcadores de RI más dos factores de riesgo adicionales, incluyendo obesidad, HA, HTAG, niveles de HDL bajos, o microalbuminuria. Los pacientes con DM2 no eran excluidos en caso de cumplir con la definición. A la postre, esta definición creó controversia sobre si el mecanismo conductor principal del SMet es la RI o la obesidad (14,15).

En 1999, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, por sus siglas en inglés) cambió la definición de la OMS por SRI. Más tarde, en 2001, el Tercer Panel de Tratamiento de los Adultos del Programa Nacional de Educación Sobre el Colesterol de Estados Unidos (NCEP-ATP III, por sus siglas en inglés) emitió su reporte destacando el papel de la obesidad abdominal (OA), que está altamente correlacionada con la RI, identificada a través del aumento de la circunferencia de la cintura (CC), además de incorporar al estado inflamatorio/protrombótico concomitante como componente del síndrome. Diferencialmente, estos criterios no requerían la demostración de RI e incorporaron el concepto de OA. Además, no requerían un criterio necesario o inicial para el diagnóstico; más bien, la presencia de cualquiera de al menos 3 de 5 factores para establecerlo (13-15).

Hacia 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IFD, por sus siglas en inglés) emitió sus propios criterios. Para ellos era necesario demostrar primero la OA y después, la presencia de dos alteraciones más para considerar a una persona como portadora del SMet. El valor del perímetro de la cintura que señala que hay OA, depende del origen étnico. Para América Latina no había datos en el momento de la publicación y se recomendó que se usaran los del sudeste de Asia. En ese mismo año, la Sociedad Americana del Corazón en asociación con el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI, en inglés) modificó ligeramente la definición originalmente propuesta por el grupo de la NCEP-ATP III, sin considerar a la OA como un factor diagnóstico necesario (13,15). Cabe mencionar que antes de hacer sus respectivas publicaciones, ambas asociaciones intentaron reconciliar diferencias en cuanto a criterios diagnósticos (15).

En el año 2009, representantes de la IDF, AHA/NHLBI - Guías del ATP III, discutieron resolver las diferencias entre las definiciones del SMet, para unificar criterios. Esta unificación fue publicada bajo el título de "Harmonizing the Metabolic Syndrome" (HMS), donde se consideró a la CC o perímetro abdominal (PA) como uno más de los componentes diagnósticos del SMet, aunque sin ser prioritario para el diagnóstico. El SMet fue definido como la presencia de tres componentes indistintos: uno de los criterios fue la CC aumentada, la cual debía ser específica para la población estudiada. Definiciones anteriores ya habían equiparado los valores corte de CC para Latinoamérica y el Sudeste Asiático por lo que hubo discusión y controversia. Se presentaron varios trabajos, de entre los cuales destacó que los cortes para CC indicativos de riesgo cardiovascular en población latinoamericana estaban por encima de los sugeridos por IDF (16), señalando la necesidad de más y mejores estudios para su caracterización.

El año 2010, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publicó el consenso de "Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos" (17). Con base en la información de estudios en América Latina, la ALAD consideró la CC corte para diagnóstico de SMet en varones como más de 94 cm y en mujeres más de 88 cm de cintura, con el resto de los criterios similares a los propuestos en la definición comprendida en HMS (16). Entre los estudios más importantes para la definición del corte de PA elevada se encuentra el estudio del Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO), publicado en 2011 (18). El GLESMO, realizó la determinación de los puntos de corte del PA mediante curvas de Característica Operativa del Receptor (cROC) según la Adiposidad Visceral (VAT, por sus siglas en inglés) medida por Tomografía Computarizada (TC) en varones y mujeres de América Latina, y sugirió que las medidas comprenden 94 cm y entre 90 y 92 cm, respectivamente (16,18).

En el manuscrito de la HMS, el grupo de trabajo estableció que ni los criterios ATP III ni de IDF excluyeron la hiperglucemia en el rango de diabetes como 1 de los 5 criterios para el diagnóstico del SMet, y abundan en que,

según esos criterios, la mayoría de los pacientes con DM2 cursan con SMet. Postularon que las personas con DM2 tienen un mayor riesgo a largo plazo de desarrollar ECV y que lo mismo ocurre con los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Por lo tanto, cualquier paciente con DM1 o DM2 que tenga otros factores de riesgo debía ser tratado con intervenciones en el estilo de vida, seguido de medicamentos para modificar favorablemente otros componentes del síndrome (15).

### **Definiciones actuales**

Los términos han seguido evolucionando, cada uno centrado en diferentes aspectos de la fisiopatología. Nominaciones alternativas como Síndrome Dismetabólico o Síndrome Cardiometabólico han sido descritas, este último término inicialmente acuñado por la industria (14). Por otro lado, existen caracterizaciones más recientes de los componentes del SMet (14,19). En el trabajo de Sperling y colaboradores en 2015, la definición de SMet retomó el papel de los llamados marcadores de riesgo residual (mRR) que se asocian con el riesgo de ECV y enfermedad metabólica, pero que no son aceptados universalmente como criterios para el diagnóstico de SMet. Estos incluían niveles elevados de apolipoproteína B (apoB), de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL, en inglés) pequeñas y densas; un estado protrombótico y proinflamatorio caracterizado por niveles altos de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, fibrinógeno, y microalbuminuria.

Otro concepto revisado fue que las personas con SMet cursan o presentan riesgo de daño a órgano blanco (DOB) múltiple, que incluye: daño cardiovascular (relacionado y no relacionado con aterosclerosis), metabólico (DM2 y dislipidemia), hormonal (síndrome de ovárico poliquístico), apnea obstructiva del sueño (AOS), ciertas neoplasias malignas, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión), enfermedad renal crónica (ERC), padecimientos ortopédicos/articulares, y enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés). Incorporó el concepto de indicadores de riesgo residual (iRR), que son mRR o factores no incluidos en el marco conceptual original del SMet pero que se relacionan con él y se asocian a desenlaces adversos (14). Por ejemplo, algunos factores como el bajo peso al nacer, la circunferencia cefálica pequeña, la diabetes gestacional y la ausencia de lactancia materna predisponen a los infantes a riesgo de SMet en la adolescencia y la edad adulta (20). Finalmente, estableció un modelo teórico por estadios de la letra A - D. El modelo avanza de acuerdo con el número de criterios diagnósticos, mRR y DOB. Comienza con las personas que están en riesgo para MetS sin alguno de sus criterios diagnósticos, a quienes asigna el estadio A. El estadio B comprende a personas con uno o dos criterios de SMet. Finalmente, las letras C y D abarcan a pacientes que cumplen con 3 o más componentes del síndrome en ausencia o presencia de DOB, respectivamente. Esta definición inclusiva para pacientes con ECV y/o DM2 (14).

En 2019 la Sociedad de Endocrinología (ES, por sus siglas en inglés) publicó guías actualizadas en las que decidió realizar un cambio en la denominación de SMet, introduciendo el concepto de "Riesgo Metabólico" (RMet). Inicialmente fijan una población blanco, que comprende a aquellas personas entre 40 y 75 años, al tomar en cuenta que en este grupo etario es en el que las intervenciones farmacológicas y de comportamiento pueden tener el impacto más favorable. Establece 5 categorías análogas a las de la HMS que incluyen pacientes con: a) PA elevado, dicotomizado en pacientes de origen no-asiático y la conjunción de originarios del Este y Sur de Asia, b) HDL disminuido o en tratamiento farmacológico, c) HTAG o que reciba manejo farmacológico para esta condición, d) HA con o sin manejo medicamentoso, y e) Glicemia elevada, ya sea con glucosa alterada en ayuno (GAA), con ITaG, o con Hemoglobina Glucosilada (Hb1AC) mayor o igual a 5.7 y hasta 6.4%, o que reciba tratamiento con medicamento para cualquiera de las anteriores, es decir "prediabetes" (preDM); excluyendo a aquellos con DM2 diagnosticada (20).

La preferencia del término RMet sobre SMet proviene de una discusión sobre los criterios diagnósticos de las guías previas que delinear al SMet. Para la ES, emplear la definición dicotomizada de si un paciente tiene o no SMet, no debe ser interpretada como un indicador de riesgo absoluto a corto plazo, además de que no contiene todos los factores de riesgo documentados en modelos recientes y validados a largo plazo para estimar Enfermedad Cardiovascular Ateroesclerótica (ECV-AS) o DM2. La ECV-AC es definida como infarto al miocardio o enfermedad arterial coronaria fatal y no fatal (CHD, en inglés) o enfermedad vascular cerebral (EVC) fatal y no fatal. La guía incluso recomienda el uso de calculadoras de riesgo cardiovascular para diferentes componentes de su definición de manera aislada (20, 21, 22). Usar la terminología RMet tiene la intención de reflejar la predisposición individual de desarrollar ECV-AS y/o DM2 (20), tomando estas dos condiciones como desenlaces.

## **Fisiopatología**

Las definiciones del SMet se pueden destilar en cuatro características fisiopatológicas centrales: a) RI, b) obesidad visceral (OV), c) dislipidemia aterogénica (DA) y d) disfunción endotelial (DE). Los dos primeros parecen ser absolutamente necesarios para el SMet. La pérdida de peso conduce a la mejoría de varios de los componentes del síndrome; por el contrario, hay pacientes que son obesos pero que no manifiestan ninguno de los otros componentes del SMet. La DA sigue de la RI y la OV, y se puede distinguir en la definición mediante la inclusión de criterios separados para HTAG y HDL bajo. La DA también se deriva de la RI y de las adipocinas y ácidos grasos libres (FFAs, en inglés) que se liberan del VAT. La DA explica en parte la HA en las definiciones de SMet (23).

a) Resistencia a la insulina. Los tejidos que eliminan la glucosa de la circulación son el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. En el músculo esquelético y el tejido adiposo, la insulina estimula la absorción de glucosa mediante la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la superficie celular. En el tejido adiposo, la insulina inhibe la lipólisis, y estimula la captación de la glucosa. En la RI, los adipocitos, miocitos y hepatocitos no responden adecuadamente a la insulina, por lo que los niveles circulantes de glucosa se mantienen elevados, lo que conduce a enfermedad. Este proceso se ve exacerbado por la desregulación de los mecanismos de retroalimentación. La RI es un predictor de DM2, y la hiperinsulinemia es un marcador sustituto de la RI. La unión de la insulina a sus receptores da como resultado la fosforilación de residuos de tirosina, con la posterior activación de dos vías paralelas: la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la vía quinasa de proteína activada por mitógenos (MAP). La fosforilación de los residuos de tirosina del receptor de la insulina activa la vía PI3K, lo que conduce a la activación de la proteína quinasa 1 (PDK1) dependiente de fosfatidilinositol, y de la quinasa Akt. La vía PI3K-Akt es responsable de muchos de los efectos metabólicos “cascada abajo” de la

insulina. La cinasa de Akt fosforila y activa la sintasa de óxido nítrico del endotelio (eNOS). En el músculo esquelético y el tejido adiposo, la cinasa Akt estimula la translocación del transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT4) a la superficie celular, lo que conduce a una mayor captación de la glucosa. Por otro lado, la fosforilación de residuos de tirosina en la proteína Shc activa al factor Sos. Esto da lugar a la inactivación de la vía MAP cinasa que involucra a Ras, Raf, MAP cinasa cinasa (MEK) y a la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). La vía de la MAP cinasa media la producción de endotelina-1 (ET 1), un potente vasoconstrictor. En la RI, la vía PI3K-Akt se ve afectada, mientras que la vía de MAP cinasa se mantiene inalterada. La inhibición de la vía PI3K-Akt conduce a una reducción en la producción de óxido nítrico endotelial (NO), lo que resulta en DE, y una reducción en la translocación de GLUT4. La vía de la MAP cinasa no se ve afectada, por lo que existe una producción continua de ET-1, además de que coexiste con un aumento de la expresión de moléculas de adhesión, y de estímulos mitogénicos a las células musculares lisas vasculares. De esta manera, la RI conduce a anomalías vasculares que predisponen a la aterosclerosis.

b) Obesidad visceral. La OV causa una disminución en la captación de glucosa mediada por insulina y está relacionada con la RI. Los mecanismos subyacentes probablemente implican la presencia de adipocinas. Estas adipocinas son sintetizadas en el tejido adiposo y se consideran moduladores entre las funciones metabólicas y la función vascular. La adiponectina es una adipocina protectora que favorece la sensibilidad a la insulina. Los niveles de adiponectina se encuentran reducidos en la obesidad, DM2 y SMet. Aunado a esto, los FFAs, que se liberan de grasa visceral, y los intermedios lipídicos bioactivos actúan juntos para inactivar la vía PI3K-Akt y aumentar el estrés oxidativo.

c) Dislipidemia aterogénica. Las características clave de la DA son niveles plasmáticos de triglicéridos (TAG) altos, niveles de colesterol HDL bajos y un aumento de partículas LDL pequeñas y densas. En primer lugar, la insulina normalmente suprime la lipólisis en los adipocitos, por lo que la señalización de insulina deteriorada aumenta la lipólisis. El resultado es un aumento de los niveles de FFA. En el hígado, los FFAs sirven como sustrato para la síntesis de TAG y también estabilizan la producción de apoB, la lipoproteína principal de partículas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).

Al cumplirse lo anterior, prevalece una mayor producción de VLDL. En segundo lugar, la insulina normalmente degrada el apoB a través de vías dependientes de PI3K, por lo que la RI aumenta directamente la producción de VLDL. En tercer lugar, la insulina regula la actividad de la lipoproteína lipasa, que es la principal mediadora del aclaramiento de VLDL. Así, la HTAG en la RI, es el resultado de un aumento en la producción, y de la disminución del aclaramiento de VLDL. El VLDL se metaboliza a LDL pequeños y densos, entre otros, que pueden promover la formación de la placa de ateroma. Los TAG que viajan con VLDL son transferidos al HDL por la proteína de transporte de ésteres de colesterol (CETP, en inglés) a cambio de ésteres de colesterol, lo que produce HDL enriquecidas con TAG y VLDL ricos en ésteres de colesterol. El HDL enriquecido con TAG es un mejor sustrato para la lipasa hepática, por lo que los HDL son eliminados rápidamente de la circulación. Lo anterior establece un balance negativo de partículas HDL, que en condiciones normales median el transporte inverso de colesterol desde los vasos sanguíneos.

d) Disfunción endotelial. Es la vía común final entre múltiples factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de la aterosclerosis. El endotelio detecta y responde a estímulos fisiológicos y patológicos, y produce sustancias vasoactivas, incluyendo NO, prostaciclina y endotelinas. La DE ocurre cuando el endotelio no cumple su función protectora. La fosforilación en la posición S1177 de la eNOS parece ser un regulador crucial de la adecuada función endotelial. Al fosforilarse, la eNOS se vuelve más activa y produce más NO. Se ha demostrado que eNOS disminuye en el contexto de diabetes, hipercolesterolemia y aterosclerosis. La RI causa DE al disminuir la actividad de la quinasa de Akt, lo que conlleva una disminución de la actividad de eNOS (23). Este proceso se vincula a la HA, sin embargo, no la explica completamente, por lo que otros estudios han intentado describir este proceso. En términos generales, aunque la hiperinsulinemia y la RI tienen un rol principal en la génesis de algunos componentes del SMet, existe evidencia experimental en humanos y animales, que concluye que la hiperinsulinemia, con o sin RI, no juega un papel importante en el inicio de la HA en presencia de obesidad/SMet. Otros factores como la compresión física de los riñones, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS, en inglés), la activación del sistema nervioso simpático (SNS), la hiperleptinemia, y la activación de los receptores de melanocortina cerebral tipo 4 (MC4R) son críticos para vincular el exceso de OV con el aumento de la TA en la obesidad/SMet. Aunque la hiperinsulinemia no parece tener un papel importante en el inicio de la hipertensión en pacientes obesos, la hiperglucemia y la dislipidemia asociadas con la RI probablemente contribuyan a lesiones vasculares y renales progresivas que, a largo plazo, pueden aumentar la TA (24).

## **Evaluación de la resistencia a insulina**

En los últimos años, el índice glucemia-triglicéridos (TyG) se ha utilizado internacionalmente para el diagnóstico de la RI. Este índice se calcula de la siguiente manera:  $\ln(\text{glucosa} \times \text{TAG} / 2)$ . En un estudio en pacientes cubanos con HA se determinó un punto de corte de 8.1 que mostró de una sensibilidad 98.6%, con una especificidad de 41.4%. Las curvas ROC mostraron una AUC de circa 0.7 con un índice de kappa de 88.4% con respecto al Modelo de Evaluación de la Homeostasis (índice de HOMA, en inglés) en su población (25). Se ha reportado que el TyG tiene alta sensibilidad para reconocer la RI en sujetos mexicanos aparentemente sanos, en comparación con HOMA-IR, por lo que se ha profundizado en su aplicación. En el estudio de Guerrero-Romero, se incluyeron 77 sujetos sanos y 32 sujetos con DM2 para realizar una comparación del TyG contra el clamp hiperinsulinémico-euglucémico; que es el estándar de oro para valorar la RI. El valor óptimo del TyG para el diagnóstico de RI se estableció en una gráfica ROC. El gráfico de dispersión del ROC AUC reveló que el mejor valor diagnóstico de RI es de 4.68, que mostró la mayor sensibilidad (96.5%) y especificidad (85.0%; AUC 0,858) (26).

## **Epidemiología**

Los grupos de trabajo de Aguilar-Salinas y de Lorenzo, C., realizaron comparativos en relación con la prevalencia del SMet usando diferentes criterios diagnósticos de datos colectados antes del año 2000. Empleando la definición de la NCEP-ATPIII, el primer grupo encontró una prevalencia total de 26.6% y de 28.5% en hombres contra 25.2% en mujeres. El segundo grupo, en una población de la Ciudad de México, encontró una prevalencia de SMet de 31.9% en hombres y de 56.3% en mujeres usando los mismos criterios (27,28). De acuerdo con lo reportado en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos, al emplear los criterios de la NCEP-ATP III, la prevalencia ajustada por edad del SMet para el ciclo 2009-2010 fue del 22.9%. La prevalencia del SMet fue mayor en las mujeres mexicano-americanas que en mujeres caucásicas y afroamericanas en el ciclo NHANES 1999-2010, con una prevalencia ajustada para la edad para el ciclo de 2009 a 2010 de 28.5% contra 20.3% y 24.3%, respectivamente. En la estadística de NHANES 2001 a 2012, la prevalencia del SMet fue mayor entre las mujeres (34.4%) que en los hombres (29%). Utilizando datos representativos del Estudio de la Salud de la Comunidad Hispana / Estudio de los Latinos (HCHS/SOL) del 2008 al 2011, la prevalencia total del SMet en población Hispana/Latina fue de 34% en hombres y de 36% en mujeres. La prevalencia total, específica para grupos de origen mexicano ajustada para la edad fue de aproximadamente 35% y ligeramente superior en mujeres (22).

Para cada componente de SMet, la prevalencia de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de 2018, que incluyó población mayor de 20 años, mostró lo siguiente: 30.5% de los hombres y 40.2% de las mujeres presentaban obesidad. En rubro de HA se describió un cambio porcentual a la alza para población masculina que sumó 1.2% con respecto a ENSANUT 2012; también existió un ascenso porcentual de 2.9% para mujeres para un total de 20.9% en 2018, y una prevalencia para ambos grupos de 18.4% en las últimas cifras. Para el estudio de la Dislipidemia se describió un aumento en la prevalencia total de la enfermedad de 6.5% en 6 años. Finalmente, para la Diabetes, se reportó una prevalencia total en 2018 de 10.3% que representa cerca de 8.6 millones de personas (29).

## **COMÓRBIDOS EN PACIENTES CON COVID-19**

La pandemia COVID-19 coexiste con otra causada por alteraciones metabólicas como la obesidad y la DM2. En 2016, la OMS informó que 650 millones de personas padecen obesidad. Además, la IFD indicó que 463 millones de adultos vivían con diabetes en 2019 (10). En los primeros informes de enfermos por SARS-CoV-2, el 32% de los pacientes confirmados tenían comorbilidades concomitantes y entre ellos, los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tenían significativamente mayor número de patologías concomitantes. Muchos pacientes de edad avanzada que enfermaron de gravedad tenían evidencia de enfermedad subyacente de origen cardiovascular, hepático y/o renal o tumores malignos. La presencia de comorbilidades y desenlaces en el escenario de COVID-19 en población mexicana fueron estudiadas por Denova-Gutiérrez *et alli*, y Kammar-García y colaboradores (30, 31).

En el primero, que comprendió un análisis de 3,884 pacientes con prueba positiva para COVID-19, se encontró una prevalencia de 17.4%, 14.5%, 18.9%, y 2.8 % para obesidad, diabetes, HA y ECV, respectivamente, que, comparada contra aquellos con prueba negativa, fue estadísticamente significativa excepto para ECV. La razón de probabilidades (OR, en inglés) de mortalidad reportada para COVID-19 grave fue de 1.87, 1.77 y 1.43 con intervalos de confianza (IC) al 95%, en presencia de DM2, HA y obesidad, respectivamente (30).

En el estudio por Kammar-García, se incluyeron como comórbidos: diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, inmunosupresión, HA, ECV, obesidad y enfermedad renal crónica (ERC) y se clasificaron a los pacientes en categorías que incluían infectados con SARS-CoV-2 sin comórbidos, con 1 comorbilidad y así progresivamente. De una n=13,842 pacientes, encontraron que el 18.1% tenía diagnóstico de diabetes, 21.94% cursaba con HA, 2.9% tenía antecedente de ECV, 20.2% tenía obesidad, y 2.3% tenía ERC. Más aún, consideraron la presencia de comorbilidades individuales y agrupadas. Encontraron una supervivencia del 96.6% en ausencia de comorbilidades, 88.5% en pacientes con una comorbilidad, 81.8% con dos comorbilidades y el 73.7% en presencia de más de tres comorbilidades. Para los componentes del SMet, obtuvieron cocientes de riesgo (HR, en inglés) con intervalos de confianza del 95% de 1.9 (1.8–2.2) para pacientes con diabetes, 1.8 (1.6-2.1) para obesidad, 1.6 (1.5-1.8) para hipertensión, y 1.3 (1.01- 1.6) para ECV. La combinación de diabetes y obesidad fue la más significativa en todos los resultados, y la diabetes y la ERC llevaron a un mayor riesgo de hospitalización, neumonía y tasa de letalidad (31).

Un tercer estudio se enfocó en los desenlaces clínicos en pacientes con diabetes y obesidad. Entre los 177,133 sujetos analizados hasta el 20 de mayo de 2020, que cumplían con la definición de caso sospechoso de COVID-19, se identificaron 51,633 sujetos con SARS-CoV-2 y dentro de ese grupo 5,332 muertes. Los factores de riesgo para letalidad en COVID-19 incluyeron diabetes de inicio temprano; definida como aquella diagnosticada antes de los 40 años, obesidad, EPOC, edad mayor a 65 años, HA, inmunosupresión y ERC. La obesidad fue la única comorbilidad que confirió un mayor riesgo de muerte exclusivamente para COVID-19 en comparación con los casos sospechosos sin COVID-19 con un HR 1.261 (IC del 95%, 1.109-1.433). Al comparar pacientes con diabetes con COVID-19 y sin COVID-19, se observó un riesgo superior a 3 veces de muerte asociado con COVID-19 con un HR 3.375 (IC 95%, 3.103-3.672) después de ajustarse para edad, sexo y comorbilidades. La COVID-19 aumentó el riesgo de morir en pacientes con obesidad casi 5 veces (HR 4.989; IC del 95%, 4.444-5.600) (32).

## SÍNDROME METABÓLICO Y COVID-19

En población mexicana se ha estudiado la presencia del SMet y COVID-19 por parte del grupo de León-Pedroza. El análisis incluyó 528,651 casos sospechosos, de los cuales 202,951 fueron casos confirmados para COVID-19. Este estudio definió la presencia de SMet de acuerdo con la clasificación de la etapa D propuesta por Sperling e incluyó componentes del síndrome en presencia de DM2 y ECV. Se consideraron 4 componentes del síndrome: obesidad, DM2, ECV e HA. Este estudio analizó la supervivencia general a 50 días (OS, overall survival) y el riesgo de muerte, tanto en casos confirmados de COVID-19 como en el número total de pacientes. Esto evitó la exclusión de falsos negativos y pacientes que cumplieron con la definición operativa de enfermedad respiratoria viral y cuyas muestras no fueron tomadas o no cumplieron con las condiciones para el procesamiento. Del grupo de pacientes con COVID-19 el 54.8% fueron hombres y la mortalidad general fue de 12.3%. La prevalencia de DM2, HA, Obesidad y ECV fueron 16.6%, 20.2%, 19.7% y 2.4%, respectivamente. En el grupo que cursaba con COVID-19, 59.7% de los sujetos no presentaba ningún componente del síndrome, pero 25%, 11.2%, 3.3% y 0.3% presentaban uno, dos, tres y cuatro componentes de SMet, correspondientemente. En el análisis multivariado de mortalidad, los OR fueron de 1.83 (IC del 95%, 1.77–1.89), 2.58 (IC del 95%, 2.48-2.69), 2.83 (IC del 95%, 2.66-3.01) y 3.36 (IC del 95%, 2.83-3.99) para cero, uno, dos, tres y cuatro componentes SMet, respectivamente. La OS entre los pacientes confirmados fue de 0.93, 0.89, 0.87, 0.86 y 0.83 para cero, uno, dos, tres, y cuatro criterios. Este estudio proporcionó información sobre la contribución al riesgo de muerte por COVID-19 basado en el número de componentes de SMet. Se demostró que en combinación la obesidad, DM2, HA, y CVD representan hasta el 60% de la mortalidad. Los datos muestran que cualquiera de las dos comorbilidades duplica el riesgo de mortalidad por COVID-19 con respecto a la población sin comórbidos. Cuando se combinan estas comorbilidades, los OR para el desenlace fatal alcanzan 2.2 (IC del 95%; 2.15–2.28) particularmente en pacientes con HA y DM2. Del resto, oscilan entre 1.63 (IC del 95%; 1.50-1.77) como es el caso de la combinación HA y ECV, y hasta 2.07 (IC del 95%; 1.74, 2.46) en caso de la combinación de HA, ECV, DM2 y Obesidad (10). Los artículos que abordan el tópico de SMet y la mortalidad, suelen hacer hincapié en la ausencia de mediciones específicas para dislipidemia, aunque se han reportado desenlaces adversos asociados. En un estudio prospectivo en población de China, conducido por Sun y colaboradores, se investigó el perfil de lípidos en 99 pacientes con COVID-19, de los que 49 tenían enfermedad leve y 50 pacientes tenían enfermedad grave, de estos últimos se hizo una subdivisión supervivientes y finados, además de un seguimiento a 50 días. Ellos encontraron que los niveles de HDL y de apolipoproteína A-1 (apoA-1) se encontraban disminuidos significativamente en el grupo de pacientes con enfermedad grave, y que los pacientes finados mostraron los niveles más bajos ( $p < 0.001$ ), esto no sucedió para

el análisis de los TAG. Aquellos con HDL<32.48 mg/dL presentaron las tasas de mortalidad más altas durante la hospitalización con un log-rank  $p < 0.001$ ; en paralelo, usando el mismo valor de corte, la AUC de HDL para muerte fue de 0.75 (95% CI: 0.61–0.88,  $p < 0.002$ ). En general, se consideró que los niveles más altos de HDL pudieron distinguir entre pacientes con enfermedad leve y enfermedad grave con una  $p < 0.0001$  y que las cifras de TAG más elevadas se encontraron en el grupo de pacientes finados con enfermedad grave con una  $p < 0.01$  contra los supervivientes con enfermedad grave (33).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La identificación temprana de factores para progresión de COVID-19 es vital para el manejo integral y sus desenlaces. Los componentes del SMet han sido mencionados frecuentemente pero no han sido analizados a detalle en nuestro país debido a que los registros no cuentan con laboratorios completos, no se hace antropometría ni se evalúa la presencia de comorbilidades metabólicas de manera sistemática. Los pacientes desconocen sus antecedentes y mucha información no se sistematiza de manera suficiente como para poder clasificar a un paciente claramente en un grupo de riesgo. En México, los componentes del SMet son comunes, por lo que determinar su verdadera importancia en pacientes que tuvieron progresión a un cuadro severo e incluso muerte es importante para evaluar cuáles son los que deben tener mayor relevancia y establecer puntos de corte para nuestra población.

## **JUSTIFICACIÓN**

La Ciudad de México ha sido enormemente afectada por la pandemia de COVID-19 debido a la gran cantidad de población existente y a la alta frecuencia de comorbilidades metabólicas de la población. El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMNSXXI), IMSS, fue un centro de referencia para casos severos de COVID-19 en el que se atienden pacientes con alta probabilidad de complicaciones hasta marzo 2021. A diferencia de otros niveles de atención, se cuenta con un servicio de admisión continua y un TRIAGE respiratorio en donde personal de salud especializado, labora de manera integral para la evaluación de los pacientes, no solamente por la sospecha de COVID-19 sino por sus comorbilidades. Esto permite que, de manera inicial y rápida, se haya contado con estudios generales y valoraciones interdisciplinarias que permiten obtener la información relevante para clasificar las comorbilidades metabólicas de los pacientes. Se cuenta con equipos calibrados para toma de peso y talla, así como laboratorios estandarizados. Con los datos obtenidos, se puede generar información que sea de utilidad para otros niveles de atención y sistemas de salud, ya que durante la contingencia se atendió a pacientes que no contaban con servicios médicos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

En pacientes con COVID-19 grave admitidos en el HE CMNSXXI:

¿Existe diferencia en la mortalidad entre los pacientes con SMet y aquellos sin SMet?

## **HIPÓTESIS**

En pacientes con COVID-19 grave admitidos en el HE CMNSXXI:

Aquellos con SMet tendrán un 100% más de mortalidad (10) que los que no tuvieron SMet

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Generales**

En pacientes con COVID-19 grave admitidos en el HE CMNSXXI:

- Determinar la frecuencia de fallecimiento en pacientes con SMet y sin SMet
- Determinar si existe una diferencia en la mortalidad entre los pacientes con SMet y aquellos sin SMet

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Por la maniobra: observacional.

Por el seguimiento: transversal.

Por la direccionalidad en la obtención de datos: retrolectivo.

Por la direccionalidad en la observación: retrospectivo.

Por la asociación de variables: comparativo.

Por la medición: proporción de casos.

Enfoque: basado en la clínica.

## CRITERIOS DEL ESTUDIO

### Criterios de inclusión

Hombres y mujeres mayores de 18 años que hayan sido internados en el HE CMNSXXI, IMSS por COVID-19 grave. Se definió como enfermo a todos aquellos pacientes con prueba de amplificación de ácidos nucleicos positiva (PCR, por sus siglas en inglés, de *Polymerase Chain Reaction*) para SARS-CoV-2.

Se delimitó como enfermedad grave a aquellos con uno o más de los siguientes criterios:

- 1) Dificultad respiratoria
- 2) Frecuencia respiratoria de 30 por minuto o más
- 3) Saturación en pulsioximetría con oxígeno al aire ambiente de 93% o menor
- 4) Presión parcial de oxígeno/ fracción inspirada <300 mmHg
- 5) Infiltrados pulmonares > 50%.

El SMet fue definido de acuerdo con una modificación a los criterios propuestos por la HMS (15) empleando el Índice de Masa Corporal (IMC) en ausencia de protocolos específicos de medición de perímetro abdominal en el contexto de gravedad por COVID-19

### Criterio de eliminación

- 1) Pacientes en los que no se cuente con la información para determinar los componentes del SMet
- 2) Pacientes en los que no haya datos sobre el motivo de alta o que hayan tenido alta voluntaria en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Universo de Estudio

Pacientes con COVID-19 grave que requirieron internamiento en HE CMNSXXI

### Universo Muestral

Pacientes con COVID-19 grave que recibieron atención en el HE CMNSXXI, IMSS en el período de febrero a diciembre del 2020.

### Tamaño Muestra

Se incluyeron todos los registros de pacientes internados para su atención por COVID-19 en el hospital señalado que cumplieron los criterios de inclusión y que no tuvieron los criterios de eliminación. Se hizo un muestreo por conveniencia de los casos disponibles. Debido a que se esperaba una diferencia de más del 100% entre los que tienen o no la característica y el desenlace, la muestra sería de 8 pacientes, pero se obtuvo la información de todos los disponibles.

### Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presentaron criterios de elegibilidad fueron invitados a participar. La información correspondiente a las variables en estudio se recuperó de los expedientes clínicos en físico o electrónicos disponibles, incluyendo el historial de laboratorio.

### Procedimientos

Se recabó la información pertinente para el desarrollo del análisis requerido de los expedientes de pacientes hospitalizados por sospecha de COVID-19 en el período de febrero a diciembre del 2020 en una hoja de recolección de datos (**Anexo 1**). La información extraída se vació a una página de Excel para su posterior exportación al programa SPSS versión 15.0 para Windows y se procedió a su análisis. En todo el proceso, se tuvo como eje rector la estricta confidencialidad en el manejo de datos.

### Análisis estadístico

Previo al análisis de los datos se determinó la distribución de la muestra utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnof. Las diferencias entre los grupos se estimaron con la prueba t de Student para muestras independientes (U de Mann Whitney para muestras no paramétricas) o con la prueba chi-cuadrada (Prueba Exacta de Fisher). Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para estimar la fuerza de asociación entre la presencia de fallecimiento y la presencia de al menos tres componentes del SMet. El modelo se ajustó por aquellas variables confusoras que en el análisis bivariado mostraron significancia estadística. La significancia estadística se definió considerando un intervalo de confianza del 95% o un valor de  $p < 0.05$ . La información fue procesada en el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Variable dependiente

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
<b>Muerte</b>	Cualitativa. Categorica. Dicotómica.	El paciente falleció durante el internamiento	El paciente falleció durante el internamiento	Sí/No.	Expediente clínico

**Variable independiente**

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
<b>Síndrome metabólico (SMet)</b>	Cualitativa. Categorica. Dicotómica.	El paciente tiene datos de Samet	Presencia de 3 o más de los siguientes criterios: <b>1)</b> Obesidad IMC >30 kg/m <sup>2</sup> <b>2)</b> Hipoalfalipoproteinemia HDL < 40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres <b>3)</b> Hipertrigliceridemia (HTAG) Triglicéridos mayores a 150 mg/dl o uso de fármacos dirigidos <b>4)</b> Hipertensión Arterial (HA) Tensión arterial mayor o igual a 135/85 mm Hg en más de una ocasión durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, con antecedente de HA y/o uso de antihipertensivos <b>5)</b> Alteración del metabolismo de la glucosa (AMG) Diagnóstico previo de diabetes, prediabetes, tratamiento previo con antidiabéticos o determinación en el hospital de glucosa >100 mg/dL en ayuno en hospitalización antes del inicio de esteroides, > 200 en cualquier momento o una HbA1c 6.5% o mayor)	Sí/No	Expediente clínico y laboratorio

**Variables demográficas y confusoras**

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
<b>Enfermedades concomitantes</b>	Cualitativa Nominal	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio.	Presencia de alguna otra enfermedad diferente a la enfermedad de estudio.	Nombre de la enfermedad presente	Expediente clínico
<b>Edad</b>	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnóstico	Años	Reportada en el expediente o identificación oficial
<b>Género</b>	Cualitativa Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente o identificación oficial

<p><b>Saturación de oxígeno al ingreso (Sat)</b></p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Cada gramo de hemoglobina puede transportar hasta un máximo de 1.36 ml de oxígeno cuando se encuentra completa o 100% saturada de oxígeno.</p>	<p>Porcentaje de saturación de hemoglobina reportado en el primer contacto por pulsioximetría</p>	<p>%</p>	<p>Reportada en el expediente</p>
<p><b>Frecuencia cardiaca (FC)</b></p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Cantidad de latidos cardiacos por minuto</p>	<p>Cuantificación de latidos cardiacos por minuto obtenida por telemetría</p>	<p>Latidos por minuto (lpm)</p>	<p>Reportada en el expediente</p>
<p><b>Frecuencia Respiratoria (FR)</b></p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Índice de respiración que indica el número de inspiraciones por minuto</p>	<p>Inspiraciones por minuto obtenidos por observación directa</p>	<p>Respiraciones por minuto (rpm)</p>	<p>Reportada en el expediente</p>
<p><b>Tensión Arterial Sistólica máxima en primeras 24 horas (TAS máx)</b></p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Marca el inicio de la fase I de los ruidos de Korotkoff, corresponde a la presión ejercida sobre la pared arterial.</p>	<p>Tensión sistólica máxima registrada en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria</p>	<p>mmHg</p>	<p>Reportada en el expediente</p>

<p><b>Tensión Arterial Diastólica máxima en las primeras 24 horas (TAD máx)</b></p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>	<p>Corresponde a la desaparición de los sonidos (fase V) de Korotkoff</p>	<p>Tensión Diastólica máxima registrada en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria</p>	<p>mmHg</p>	<p>Reportada en expediente</p>
<p><b>Diagnóstico previo de Hipertensión Arterial</b></p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Información por auto reporte que indica cifras de TA elevada</p>	<p>Antecedente personal de TA elevada reportado al interrogatorio dirigido o con consumo de antihipertensivos</p>	<p>Sí/No</p>	<p>Reportada en el expediente</p>
<p><b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b></p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Número que se calcula con base en el peso y la estatura del individuo</p>	<p>Peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado</p>	<p>(Kg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>Reportada en el expediente</p>
<p><b>Alteración del metabolismo de la glucosa sin diagnóstico previo</b></p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Cualquier alteración del metabolismo del monosacárido más importante del cuerpo</p>	<p>Pacientes cuyas cifras de glucosa fueron &gt;100 mg/dL en ayuno en hospitalización general, &gt; 200 en cualquier momento o una HbA1c 6.5% o mayor) sin diagnóstico previo</p>	<p>Sí/No</p>	<p>Reportada en el expediente y reporte de laboratorios</p>

<b>Glucosa en ayuno</b>	Cuantitativa Discreta	Monosacárido que circula en la sangre	Nivel de glucosa con ayuno mínimo de 8 horas	mg/dL	Reporte de laboratorios
<b>Hemoglobina glucosilada (HbA1aC)</b>	Cuantitativa Discreta	Determinación cuantitativa del porcentaje de hemoglobina que se encuentra irreversiblemente unida a productos avanzados de glicosilación no enzimática de las proteínas	Valor porcentual de hemoglobina unida a productos de glicosilación	%	Reporte de laboratorios
<b>Dislipidemia previa</b>	Cualitativa Dicotómica	Trastornos en los lípidos en sangre, caracterizado por aumento de TAG o colesterol	Antecedente personal positivo de grasas elevadas reportado al interrogatorio dirigido	Sí/No	Reportada en el expediente
<b>Colesterol Total (CT)</b>	Cuantitativa Discreta	Alcohol orgánico, constituyente de membranas lipídicas, formado por cuatro anillos y una cadena lateral de ocho carbonos	Determinación expresada en mg/dL de la concentración de colesterol en suero que incluye HDL, LDL y otros lípidos	mg/dL	Registro de laboratorios

<p><b>Colesterol LDL</b></p> <p><b>(LDL)</b></p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>	<p>Partícula compuesta de un grupo lipídico y otra proteína que interviene en el transporte de grasas séricas.</p>	<p>Concentración de colesterol LDL</p>	<p>mg/dL</p>	<p>Registro de laboratorios</p>
<p><b>Colesterol HDL</b></p> <p><b>(HDL)</b></p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Discreta</p>	<p>Partícula compuesta de un grupo lipídico y una proteína, característicamente apo-A1</p>	<p>Concentración de colesterol HDL</p>	<p>mg/dL</p>	<p>Registro de laboratorios</p>

## ASPECTOS ÉTICOS

Por el diseño del estudio, las variables a estudiar y la fuente de información, y de acuerdo con lo referido en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación; el presente se trata de un estudio sin riesgo ya que se realizó en relación con elementos obtenidos de manera retrospectiva, a través de información desde el expediente clínico de los pacientes. Este estudio se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki, que considera que el propósito principal de la investigación médica es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, velando siempre por la salud, bienestar y derechos de los pacientes. Se asegurará el cumplimiento de los principios éticos básicos establecidos por el Informe de Belmont (respeto, beneficencia y justicia) y se desarrollará conforme a las bases establecidas en el artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud. En todos los casos la información recabada fue manejada con base en criterios de estricta confidencialidad, siguiendo los principios éticos básicos de la normativa nacional e internacional: justicia, autonomía, no maleficencia y beneficencia.

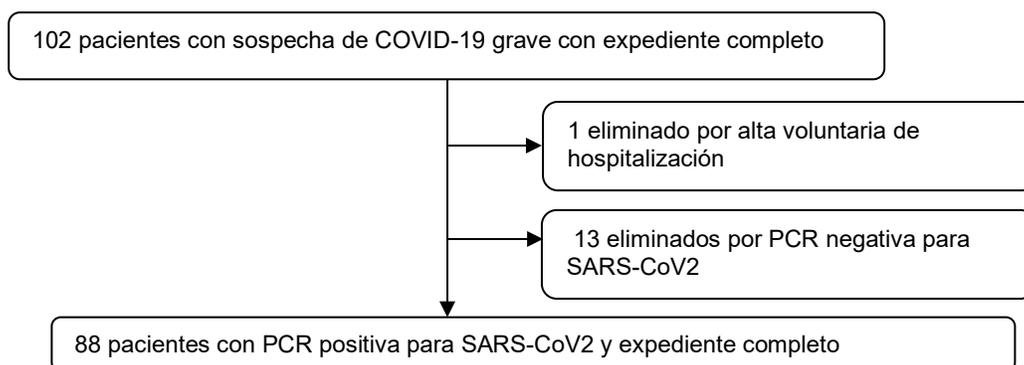
Al ser un estudio retrospectivo sin procedimientos, y al tomar en cuenta que ninguno de los participantes sufrió algún daño como consecuencia temprana o tardía, no requirió consentimiento informado. Se anexó uno en caso de que fuera requerido por algún paciente (**Anexo 2**). Los pacientes que ingresaron al área de COVID-19 y a los registros, han firmado consentimientos de atención y participación en protocolos del hospital, incluyendo la posibilidad de usar datos de expediente para otros protocolos. Aquellos que no han firmado su participación en protocolos no han sido registrados. No se obtuvo ningún beneficio para los participantes. El estudio propuesto tiene su mayor valor en la esfera científica. El valor colectivo y social deviene en caso de encontrar una asociación positiva. El estudio planteó conocer si los pacientes con SMet y COVID grave tienen mayor mortalidad que aquellos que no cuentan con esta asociación y fue aprobado por el comité local con registro: R-2021-3601-157.

### **Recursos e infraestructura**

Se evaluó a los pacientes que fueron internados entre febrero y diciembre del 2020, por lo que ya se contaba con un reporte de desenlace de cada caso y reportes finales de laboratorios, así como de comorbilidades. El HE CMNSXXI, IMSS cuenta con los recursos humanos y la infraestructura requerida para llevar a cabo el análisis que se planteó. Los investigadores cuentan con la experiencia clínica y de investigación para realizar estos estudios y concluirlos hasta la fase de publicación. Debido a que se trató de un estudio retrospectivo realizado con laboratorios solicitados de manera rutinaria en los pacientes, no se requirió de un presupuesto específico y pudo realizarse con el tiempo y recursos disponibles.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 88 pacientes con COVID-19 grave, en la **Figura 1** se describe el algoritmo de inclusión y exclusión de los pacientes, con una edad de 61.5 años (RIC 48.3-71.8), de los cuales 67% fueron hombres.



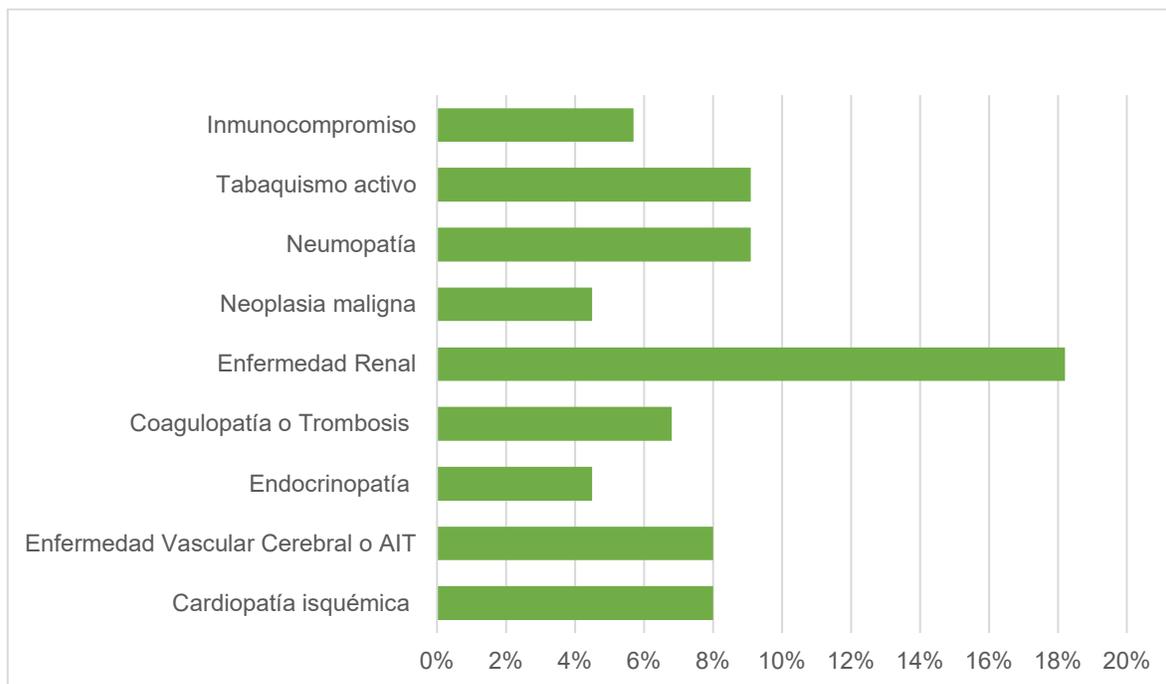
**Figura 1. Algoritmo de selección de los pacientes**

En el análisis de signos vitales y peso al arribo de los pacientes al servicio de Triage Hospitalario, se encontró que para la saturación sanguínea de oxígeno al aire ambiente (Sat) la mediana fue de 76 % (RIC 61-84) y para la frecuencia cardiaca (FC) de 98 latidos por minuto (RIC 85-112); por otro lado, la frecuencia respiratoria (FR) fue de 26 respiraciones por minuto (RIC 22-30), mientras que la tensión sistólica máxima en las primeras 24 horas (TAS máx) fue de 130 mmHg para la sistólica (RIC 116-144) y de la máxima diastólica (TAD máx) de 73 mmHg (RIC 64-81). En la **Tabla 1** se muestra la distribución de estas variables al ingreso.

	Sat (%)	FC (latidos/minuto)	FR (respiraciones/minuto)	TAS máx (mmHg)	TAD máx (mmHg)	
Percentiles	25	61	85	22	116	64
	50	76	98	26	130	73
	75	84	111	30	144	81

**Tabla 1. Signos vitales al ingreso**

La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad renal de cualquier tipo, que incluyó al 18.2% del grupo de estudio. La diabetes e hipertensión fueron las enfermedades más frecuentes asociadas a la ERC, lo cual se presentó en 12.5% de los casos. El segundo lugar por frecuencia fue compartido por los pacientes con cardiopatía y neumopatía, que abarcó al 9.1% de los pacientes cada uno, de los cuales, 8.0% tuvo cardiopatía isquémica, mientras que para las neumopatías se identificaron EPOC, asma y SAHOS. Se encontró que el 9.1% de los pacientes tenían tabaquismo activo y otro 9.1% tabaquismo previo. En cuanto a las enfermedades neurológicas el 8.0% tuvo EVC o Ataque isquémico transitorio (AIT), y se caracterizaron convulsiones en 2.3%. En la esfera hematológica, 6.8% tenía diagnóstico de coagulopatía o trombosis. Se identificó que 5.7% tenía alguna causa de inmunocompromiso (por fármacos, trasplante o co-infección por VIH). El 4.5% tuvieron alguna endocrinopatía; cabe destacar que todas las endocrinopatías adicionales al SMet comprendían afectación tiroidea. Del mismo orden porcentual (4.5%) se filió la presencia de alguna neoplasia maligna (2 de colon, uno leucemia y uno con liposarcoma). El 3.4% tenía antecedente de uso crónico de esteroides y el 1.1% de los estudiados tenía diagnóstico de hepatopatía crónica, y de la misma cifra, autoinmunidad. En la **figura 2** se muestran las comorbilidades más frecuentemente encontradas.



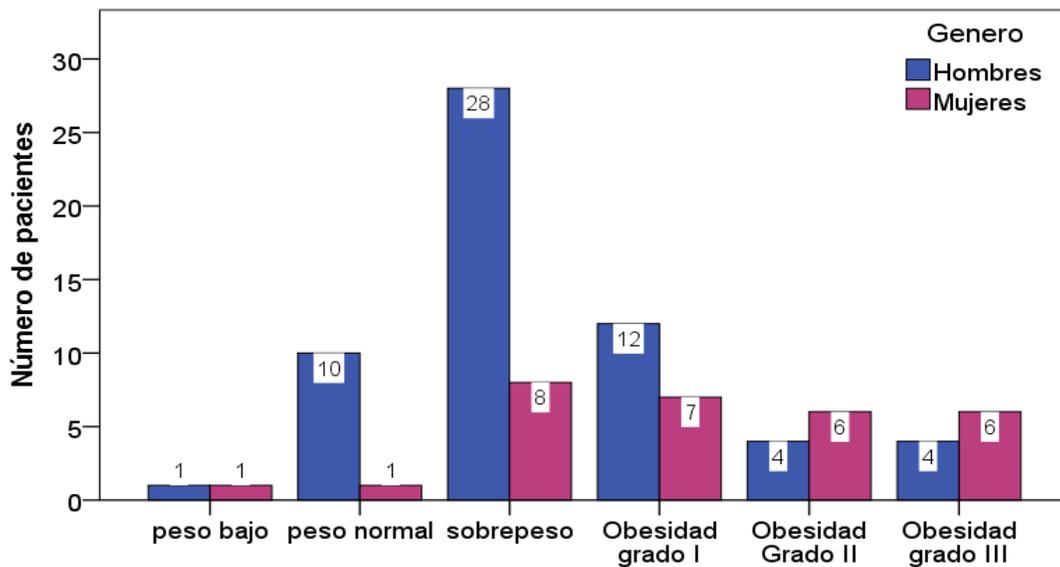
**Figura 2. Comorbilidades más frecuentemente encontradas en los 88 pacientes con COVID-19 severa, expediente completo y PCR positiva.**

**Obesidad.** El IMC fue de 29.2 kg/m<sup>2</sup>. Con respecto a la evaluación de este índice, el 44.3% de los pacientes cursaba con algún grado de obesidad, mientras que 40.9% tenía sobrepeso, sólo 12.5 % de los pacientes se encontraba con peso normal durante su hospitalización; lo anterior se muestra en la **tabla 2**.

Peso	Porcentaje
Peso bajo	2.3
Peso normal	12.5
Sobrepeso	40.9
Obesidad Grado I	21.6
Obesidad Grado II	11.4
Obesidad Grado III	11.4
<i>Total</i>	100.0

**Tabla 2. Distribución de los pacientes de acuerdo con el IMC**

Al analizar los datos anteriores de acuerdo con el género, se denota un predominio de sobrepeso en el grupo de hombres contra mujeres. Se detectó que el menor número de pacientes se encontraba en el grupo de bajo peso (N=2); En la **figura 3** se muestra lo anterior, además de la división por grupos de acuerdo con clasificación de obesidad de la OMS.



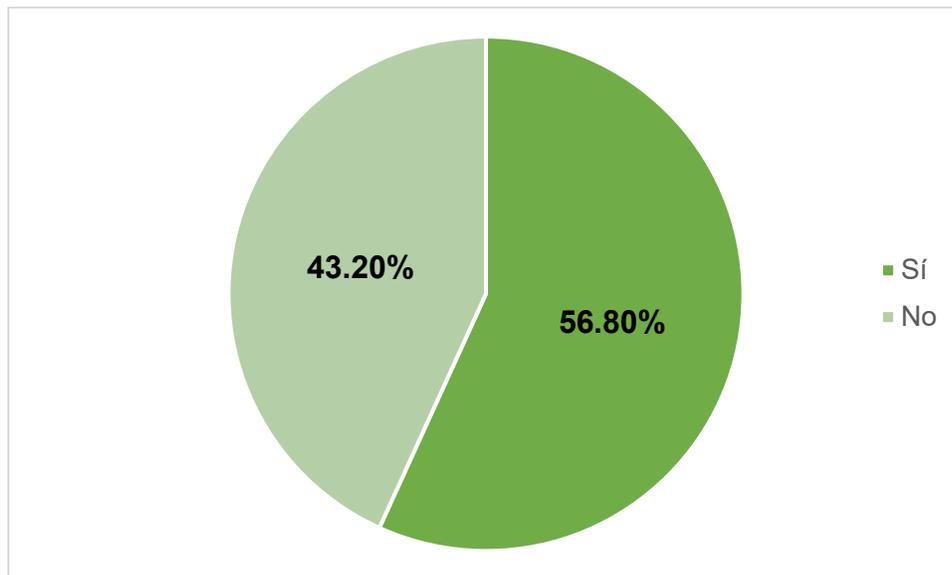
**Figura 3. Diferenciación por género del IMC**

**Dislipidemia.** El 17.4% de los pacientes cursaba con dislipidemia (**Tabla 3**). En el análisis de los lípidos al ingreso se advirtió que una gran cantidad de pacientes cursaba con hipoalfalipoproteinemia, lo que representó un 93.5%, mientras que la HTAG ocupó el 52.2%. La mediana del CT fue de 135 mg/dL (RIC 118-168), los valores de LDL fueron de 74 mg/dL (RIC 59-103). El HDL fue de 26 mg/dL (RIC19-34), mientras que los TAG fueron de 157 mg/dL (RIC 118-208).

Percentiles	CT (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TAG (mg/dL)
25	118	59	19	118
50	135	74	26	157
75	168	103	34	208

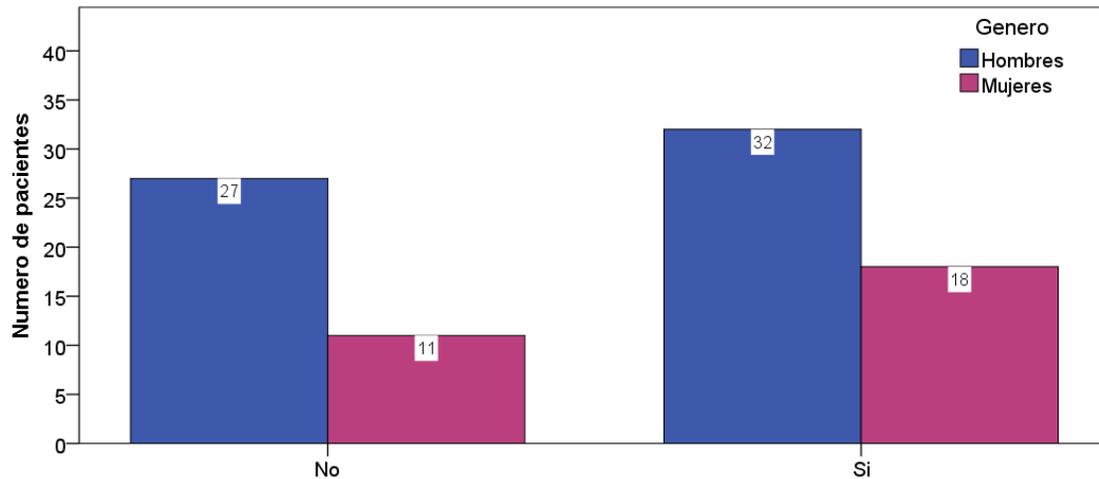
**Tabla 3. Características del Perfil lipídico**

**Antecedente de hipertensión.** Se identificó en 55.7% de los pacientes, solo 3.4% fueron detectados en el ingreso. Concluyendo que la población que cursaba con HA representaba el 56.8%. **Figura 4.**



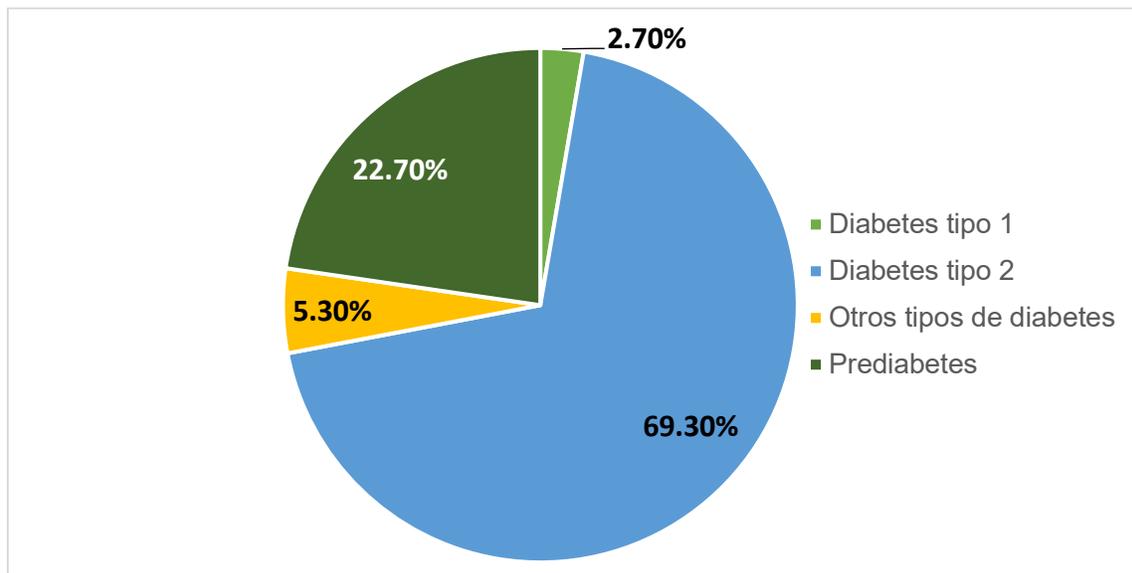
**Figura 4. Antecedente de Hipertensión Arterial en los pacientes con COVID-19 severa evaluados en la serie.**

Seguendo la descripción sobre la HA, se muestra a continuación la distribución de pacientes con antecedente de este diagnóstico por sexo. Se identificó un 54.2% de casos en el grupo de hombres, mientras que en el de mujeres este diagnóstico se determinó en el 37.9%. **Figura 5.**



**Figura 5. Distribución de la hipertensión por género.**

**Alteraciones del metabolismo de la glucosa.** Se encontró que existía antecedente de hiperglucemia en 76 pacientes (86.4%), de los cuales, 2 (2.7%) tenía diabetes tipo 1, 52 (69.3%) con diabetes tipo 2, otros tipos de diabetes 5.3%, prediabetes 22.7%. El 39.5% (n=30) fue diagnosticado durante el internamiento. **Figura 6.**



**Figura 6. Alteraciones del metabolismo de la glucosa en la serie de pacientes con COVID-19 severa.**

En la comparativa de variables por sexo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el apartado de las constantes vitales o edad. Solo algunos pacientes varones se diagnosticaron *de novo* como portadores de HA. Las mujeres presentaron IMC superiores a los de los hombres con 31.2 kg/m<sup>2</sup> contra 28.3 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. La identificación de un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> alcanzó el 62.1% en mujeres, mientras que en los hombres sólo fue de 35.6%. Comparativamente, la cantidad de mujeres que se identificó con AMG sin conocerse con patología previa fue sustancialmente mayor que la del grupo de sujetos del sexo masculino: 8 de cada 10 mujeres fueron diagnosticadas, en tanto que uno de cada 8 hombres cumplió la definición. Estas últimas tres variables mostraron significancia estadística. **Tabla 4.**

Variable	Hombres (n=59)	Mujeres (n=29)	P
Edad	61 (48-71)	62 (49-73)	0.722
<b>Constantes vitales</b>			
Saturación oxígeno ambiente (%)	77 (60-87)	75 (60-87)	0.732
Frecuencia cardiaca (latido/minuto)	97 (82-113)	99 (86-106)	0.763
Frecuencia respiratoria (rpm)	26 (22-32)	26 (22-30)	0.474
TA Sistólica máxima (mmHg)	131 (118-145)	123 (112-141)	0.196
TA Diastólica máxima (mmHg)	73 (66-86)	70 (60-80)	0.110
<b>Hipertensión Arterial</b>			
Diagnóstico previo de HA (%)	52.5%	62.1%	0.398
HA por criterios operacionales (%)	54.2%	62.1%	0.468
<b>Obesidad</b>			
<b>IMC kg/m2</b>	<b>28.3 (26.1-31.2)</b>	<b>31.2 (27.6-37.2)</b>	<b>0.010</b>
<b>Obesidad (%)</b>	<b>35.6%</b>	<b>62.1%</b>	<b>0.019</b>
<b>Alteraciones del metabolismo de la glucosa</b>			
<b>AMG sin diagnóstico previo</b>	<b>12.5%</b>	<b>80.0%</b>	<b>0.015</b>
AMG por criterios operacionales	88.1%	96.6%	0.263
Glucosa en ayuno (mg/dL)	131 (96-223)	107 (92-197)	0.344
HbA1c (%)	6.6 (5.9-9.3)	7.5 (6.1-10.3)	0.229
<b>Dislipidemia</b>			
Dislipidemia previa (%)	15.3%	13.8%	0.856
Colesterol total (mg/dL)	131 (111-168)	148 (126-163)	0.293
Colesterol LDL (mg/dL)	72 (51-167)	77 (62-103)	0.333
Colesterol HDL (mg/dL)	24 (17-33)	28 (24-39)	0.640
Triglicéridos (mg/dL)	157 (117-208)	161 (123-209)	0.968
Hipoalfalipoproteinemia	89.8%	100%	0.175
Hipertrigliceridemia (%)	55.9%	55.2%	0.946
<b>Desenlace</b>			
Falleció (%)	44.1%	48.3%	0.709

**Tabla 4. Análisis de variables por género**

La identificación de AMG de acuerdo con los criterios operacionales no alcanzó la significancia estadística, aunque fue superior en el grupo de mujeres con 96.6% frente al 88.1%. Por otra parte, el grupo de pacientes varones tuvo un predominio de elevación en los valores de glucemia en ayuno, así como de antecedente diagnóstico de dislipidemia. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a los parámetros de HA, o los explorados del metabolismo glicémico o de los lípidos como glucosa en ayuno, Hb1Ac, LDL, HDL, TAG, dislipidemia genérica o de hipoalfalipoproteinemia o HTAG (**Tabla 4**). Del análisis de lípidos, llama la atención que 9 de cada 10 hombres y la totalidad de mujeres cursaba con hipoalfalipoproteinemia. Finalmente, en el análisis de la mortalidad con respecto al género, el grupo de las mujeres alcanzó un 48.3% frente a un 44.1%, aunque no se identificó una diferencia estadísticamente significativa. En la **tabla 4** se desglosan las características generales de las variables antes descritas.

Se encontró una mortalidad general de 45.5%. Se precisó que sólo el 18.2% de pacientes no cumplió la definición de SMet. Se encontró que la mortalidad en el grupo sin SMet fue de 31.3% en contraposición con 48.4% de los que cumplieron la definición operacional de SMet (**Tabla 5**), aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, se encontró diferencia relevante en la FR, que fue más alta al ingreso en los pacientes con SMet, (28 vs 22 respiraciones por minuto), además de que contaron con diagnóstico de HA previo al internamiento más frecuentemente (65% vs 18%). Con respecto a las demás alteraciones, los IMC fueron más altos con una mediana de 30.5 kg/m<sup>2</sup> en el grupo de pacientes con SMet, mientras que ninguno de los pacientes fue diagnosticado con obesidad o tenía antecedente de AMG en el grupo opuesto. Cerca del 96% de los pacientes del grupo con el síndrome cumplió con criterios de AMG, aunque 68.8% del comparativo mostraron al menos una alteración en su perfil, con diferencias estadísticamente significativas. Los valores de TAG y HbA1C también cumplieron esta última característica en los diagnosticados. Aunque esto no fue cierto para la medición de HDL, si lo fue al elaborar los diagnósticos de HTAG y de Hipoalfalipoproteinemia con una  $p < 0.05$ . Esta información se muestra en la **tabla 5**.

Componentes del SMet Variables	< 3 criterios (n= 16)	3 o > criterios (n=72)	P
Edad (años)	63 (49-73)	61 (48-71)	0.697
<b>Constantes vitales</b>			
Saturación oxígeno ambiente (%)	80 (66-93)	76 (60-83)	0.142
Frecuencia cardiaca (latido/minuto)	87(81-113)	100 (86-112)	0.387
<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>	<b>22 (21-27)</b>	<b>28 (23-30)</b>	<b>0.030</b>
TA Sistólica máxima (mmHg)	131 (116-140)	130 (116-145)	0.750
TA Diastólica máxima (mmHg)	71 (64-80)	73 (63-82)	0.596
<b>Hipertensión Arterial</b>			
<b>Diagnóstico previo de HA</b>	<b>18.8%</b>	<b>63.9%</b>	<b>0.001</b>
<b>HA por criterios operacionales</b>	<b>18.8%</b>	<b>65.3%</b>	<b>0.001</b>
<b>Obesidad</b>			
<b>IMC kg/m2</b>	<b>25.7 (20.9-27.9)</b>	<b>30.5 (27.4-35.8)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Obesidad por criterios operacionales</b>	<b>0%</b>	<b>54.2%</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Alteraciones del metabolismo de la glucosa</b>			
<b>AMG sin diagnóstico previo</b>	<b>0%</b>	<b>62.5%</b>	<b>0.024</b>
<b>AMG por criterios operacionales</b>	<b>68.8%</b>	<b>95.8%</b>	<b>0.001</b>
Glucosa en ayuno	128 (89-227)	126 (96-205)	0.816
<b>HbA1c</b>	<b>6.0% (5.5-7.0)</b>	<b>7.4 (6.1-10.3)</b>	<b>0.003</b>
<b>Dislipidemia</b>			
Dislipidemia previa (%)	0%	18.1%	0.114
Colesterol total (mg/dL)	129 (88-176)	138 (121-161)	0.677
Colesterol LDL (mg/dL)	68 (52-106)	75 (59-103)	0.585
Colesterol HDL (mg/dL)	30 (16-41)	26 (19-33)	0.448
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>115 (93-140)</b>	<b>173 (133-215)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hipoalfalipoproteinemia (%)</b>	<b>75.0%</b>	<b>97.2%</b>	<b>0.009</b>
<b>Hipertrigliceridemia (%)</b>	<b>12.5%</b>	<b>65.3%</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Desenlace</b>			
Falleció	31.3%	48.4%	0.207

**Tabla 5. Análisis de variables en pacientes con síndrome metabólico.**

En la **figura 7** se expone la distribución de los pacientes de acuerdo a la cantidad de criterios cumplidos para SMet en relación con la mortalidad. La mediana de criterios para los varones fue de 3 independientemente del desenlace fatal con RIC de 2-4 en los sobrevivientes y de 3-4 en las defunciones. Lo mismo fue verdadero para las mujeres en las que la mediana en ambos escenarios fue de 4 criterios con RIC de 3-4 en los pacientes que no murieron y RIC de 3-5 en los que fallecieron.

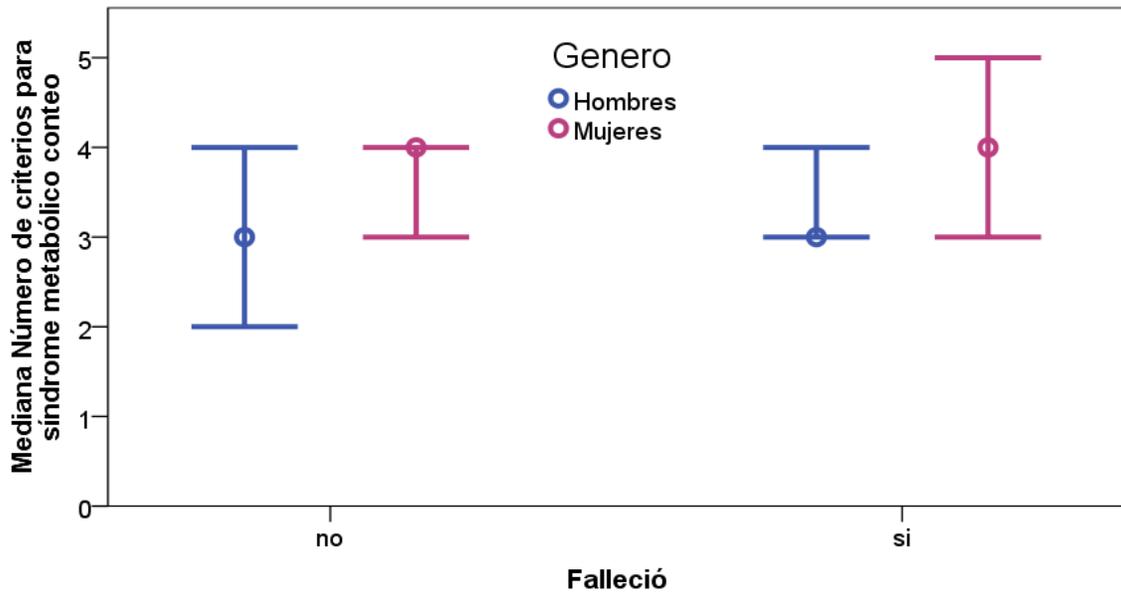


Figura 7. Distribución por género de acuerdo al número de criterios de síndrome metabólico y mortalidad

En todos los pacientes se identificó por lo menos un criterio de SMet. La mortalidad alcanzó para un solo criterio el 25%, para 2 criterios el 30.8%, para 3 creiterios el 43.3%, para 4 criterios el 46.2% y para los 5 criterios el 66.7%, que se muestra en la **figura 8**.

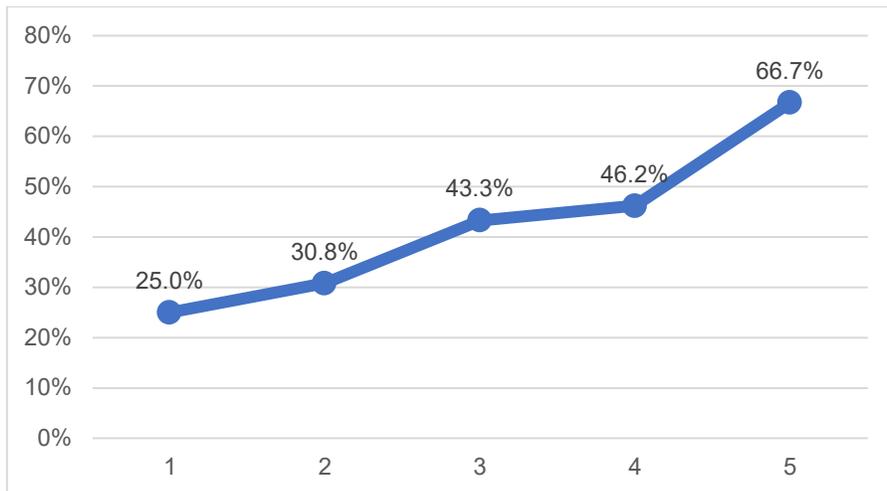
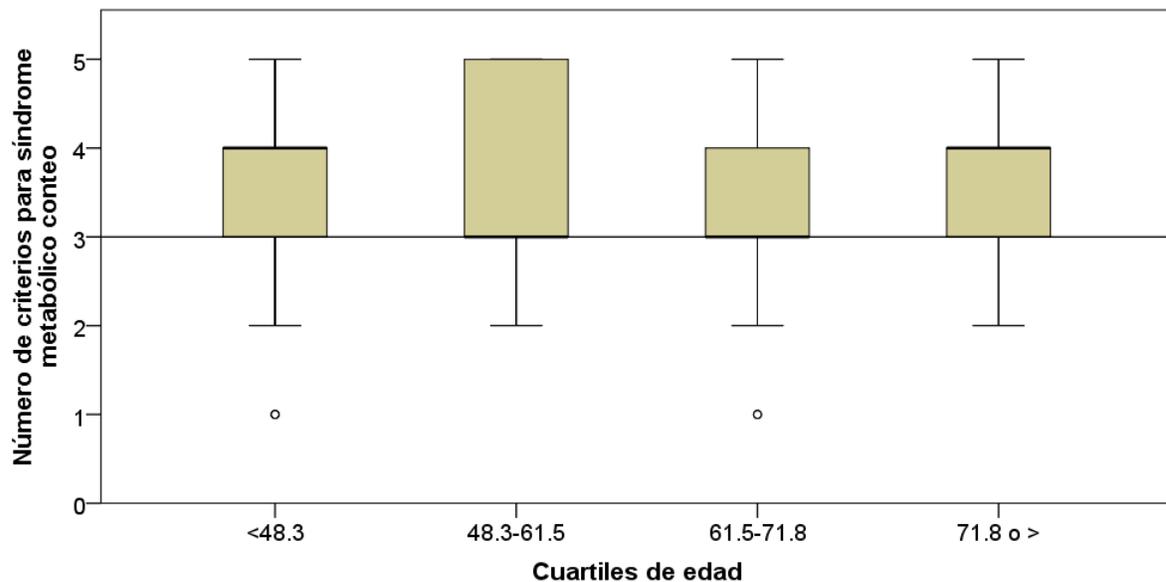


Figura 8. Proporción de fallecimientos por número de criterios de SMet cumplidos

Tomando al grupo de 1 criterio de SMet como el estándar, es decir un único paciente que murió de ese segmento, el OR para fallecer fue:

- Con 2 factores de riesgo: OR 1.333 (IC 95% 0.104-17.098)
- Con 3 factores de riesgo: OR 2.250 (IC 95% 0.207-24.402)
- Con 4 factores de riesgo: OR 2.600 (IC 95% 0.240-28.147)
- Con 5 factores de riesgo: OR 6.000 (IC 95% 0.49-73.452)

Ninguno de estos factores representa una asociación significativa con el desenlace estudiado. Solamente la hipertensión previa de forma independiente fue predictiva para mortalidad, con un OR de 2.758 (IC 95% 1.1140-6.668),  $p=0.023$ . Un modelo de regresión lineal en donde se incluyeron todos los criterios operacionales de SMet para predecir mortalidad no resultó significativo. Los modelos en los que se incluyen los diferentes tipos de dislipidemia, AMG y obesidad no resultaron significativos tampoco, solamente la HA persistió como predictiva. El número de criterios de SMet tampoco sirvió para generar un modelo predictivo de mortalidad agregado a la hipertensión. Esto se explica porque en todos los cuartiles de edad la probabilidad de tener 3 o más criterios para SMet fueron similares. La **figura 10** muestra este resultado.



**Figura 10. Distribución de criterios de SMet de acuerdo con edad.**

## DISCUSIÓN

En el análisis comparativo de los elementos diagnósticos de SMet se encontró que, en nuestra población, todos los analizados tenían al menos un componente, mientras que en la publicación de referencia (10), cerca del 60 % no tenía criterios para SMet.

Evidenciamos una brecha en la prevalencia de elementos diagnósticos. En el reporte de prevalencia de diabetes emitido en la Encuesta Nacional de Salud de 2018, este padecimiento representó 10.3% para toda la República Mexicana, 12.7% para la Ciudad de México y 16.6% para la referencia, contra aproximadamente 60% en nuestra muestra. La prevalencia más acercada a lo obtenida es la reportada por Olivas-Martínez y colaboradores, quienes analizaron la mortalidad y las comorbilidades de una cohorte prospectiva de pacientes con COVID-19 grave que tomó parte en otro importante centro de tercer nivel de atención de la Ciudad de México durante la misma línea temporal, quienes caracterizaron una prevalencia de diabetes del 26%, que aun así representa cerca de la mitad de lo plasmado en este trabajo (29, 34).

La disparidad previa es menor en el análisis de la obesidad. Para este rubro, la ENSANUT 2018 documentó una prevalencia general para los dos sexos de 36.1%, que es similar a la de pacientes con enfermedad grave por SARS-CoV-2 atendidos en el otro tercer nivel de referencia, en el que alcanzó el 44.8%, mientras que en el presente fue 45.5%, aunque prácticamente el doble del estudio de León-Pedroza que informó solo 19.7%. En el rubro de la HA, la estadística nacional mostró una prevalencia general de 18.4%, para CDMX de 20.2%, para León-Pedroza 20.2 % y para Olivas-Martínez de 30%, mientras tanto en nuestra muestra la cifra alcanzó a más del 50% de los pacientes. Si se compara directamente la prevalencia de la ECV del estudio de León-Pedroza de 2.4%, contra la del grupo de Olivas y colaboradores de 4.6%, la nuestra es al menos 3 veces más elevada con un 16% (10,29,34).

Por otro lado, una de las comorbilidades con mayor acercamiento a lo reportado en ENSANUT en un primer momento fue la dislipidemia con 19.3% versus 17.4%. Esta similitud se superó más adelante tras el análisis de las muestras de laboratorio, en el que se detectó una gran cantidad de hipoalfalipoproteinemia, que abarcó a 9 de cada 10 hombres y estuvo presente en todas las mujeres, independientemente si tenían SMet o no. Esto último está en concordancia con la literatura, en la que se han documentado niveles de HDL bajos en pacientes con COVID-19 grave. También es de comentar, que poco más de la mitad de los pacientes cursaban con HTAG al ingreso. Referente a estas dos dislipidemias, el equipo de trabajo de Massana y colaboradores encontró que los pacientes con infección tuvieron perfiles lipídicos en los que el HDL puede reducirse hasta en 16%, con un ascenso en los triglicéridos de hasta 20% con respecto a una determinación sin enfermedad, con cambios más acusados en los pacientes con enfermedad grave. En consideración de estos datos, establecimos que la

prevalencia de las 5 características analizadas que componen SMet fueron superiores a lo reportado, reflejo de una población más enferma que el promedio (29, 33,35).

El 81.8% de la muestra analizada cumplió con al menos 3 criterios de la definición empleada, aunque la mortalidad entre cada uno de los grupos no alcanzó la significancia estadística. La prevalencia del SMet excedió la última reportada en la población mexicana en los Estados Unidos de América que reportaba de acuerdo con los criterios de NCEP- ATPIII una prevalencia ajustada de alrededor del 35% en el HCHS/SOL o la del ciclo NHANES de 2009 a 2010 de 28.5%. Lo anterior también fue cierto para los dos grupos de referencia nacional que reportaron una prevalencia total de 26.6%. y una prevalencia en población de la Ciudad de México de 31.9% en hombres y de 56.3% en mujeres (22, 27, 28).

Los valores de mortalidad general ascendieron a 45.5%, que es similar a la reportada en una en Unidad de Cuidados Intensivos de 49% de la Ciudad de México, aunque 3.69 veces más que la reportada en el estudio base por León Pedroza que menciona un 12.3%. El reporte del último estudio refleja una población con pacientes en la gradación de la infección viral en poblaciones variadas, por lo que es esperado que la mortalidad sea menor que la de nuestra, incluso se encontraron pacientes sin comorbilidades. Una parte de lo ya mencionando puede estar en relación con la incorporación del rubro dislipidemia versus el uso de los criterios de la propuesta por Sperling. Individualmente, el componente más relevante para predecir muerte en todos los grupos fue el antecedente de HA, aunque en conjunto, no se mostraron cambios positivos en los OR con otras enfermedades. La muestra analizada se muestra homogénea, con una alta prevalencia de comorbilidades dentro y fuera de los criterios de SMet, de lo que se abstrae una pobre supervivencia. Los elementos empleados no fueron útiles para predecir la mortalidad (10, 34).

Como limitaciones del estudio no se contó con un comparador libre de criterios, por lo que los OR para cada elemento diagnóstico, solos o en conjunto, podrían ser más elevados. Por otro lado, el tamaño de la muestra pudo haber jugado un papel importante en la generación de resultados. No comparamos directamente los criterios de Sperling, usados por León Pedroza, aunque usamos los más aceptados actualmente.

## CONCLUSIONES

- 1) La prevalencia de comórbidos diagnósticos de SMet fue superior al promedio.
- 2) La mortalidad en la muestra analizada es similar a la de pacientes atendidos en UCI de otro centro de tercer nivel de atención de la Ciudad de México y excede la del estudio base, quizá por la alta carga de morbilidad al ingreso.
- 3) La muerte de pacientes con COVID-19 grave atendidos en esta unidad con SMet no es diferente a la de los no diagnosticados.
- 4) La HA diagnosticada antes del ingreso representó una probabilidad 2.75 veces mayor de morir contra los que no tenían este diagnóstico.
- 5) Ningún otro criterio de SMet se demostró (solo o en conjunto) como un predictor de mortalidad en el grupo de pacientes graves, atribuido a la ausencia de un comparador sano.
- 6) El conjunto de criterios que se empleó no es efectivo para predecir muerte en pacientes con COVID-19 grave, se precisan criterios alternos más estrictos para hacer predicciones a corto plazo sobre la mortalidad.

## REFERENCIAS

- 1) Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–54.
- 2) Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. *JAMA.* 2020;324(8):782–93.
- 3) Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–44.
- 4) Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature.* 2020;583(7815):286–9.
- 5) Santos A, Magro D, Evangelista-Poderoso R, Saad M. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):23.
- 6) Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. *Organ Mund la Salud [Internet].* 2020 [citado 1 de junio de 2021];(5):1–68. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
- 7) Gandhi R, Lynch J, Del Rio C. Mild or moderate covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757–66.
- 8) Organización Mundial de la Salud. Weekly operational update on COVID-19 - 16 March 2021. *Who.int.* [Internet]. 2021 [citado 1 de junio de 2021];46. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---16-march-2021>.
- 9) Suárez V, Suarez-Quezada M, Oros-Ruiz S, Ronquillo-De-Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(8):463–71.
- 10) León-Pedroza J, Rodríguez-Cortés O, Flores-Mejía R, Gaona-Aguas C, González-Chávez A. Impact of metabolic syndrome in the clinical outcome of disease by SARS-COV-2 in Mexican population. *Arch Med Res [Internet].* 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.04.001>
- 11) Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–607.
- 12) Lusis A, Attie A, Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet.* 2008;9(11):819–30.
- 13) Wachter-Rodarte, N. (2009). *Gac Méd Méx.* 2009;145(5), 5–7

- 14) Sperling L, Mechanick J, Neeland I, Herrick C, Després J, Ndumele C, et al. The CardioMetabolic health alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1050–67.
- 15) Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World heart federation; International atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
- 16) Lizarzaburu-Robles J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac Med.* 2014;74(4):315.
- 17) Gil J, de Loredó L, Ramos D, Lúquez H, Piña C, Bruce H, et al. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Epidemiología , Diagnóstico , Control , Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Consensos ALAD* 2010;18(1):25–44.
- 18) Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(2):243–7.
- 19) Rosenzweig J, Bakris G, Berglund L, Hivert M, Horton E, Kalyani R, et al. Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3939–85.
- 20) Efstathiou S, Skeva I, Zorbala E, Georgiou E, Mountokalakis T. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study: Can it be predicted from natal and parental profile? The prediction of Metabolic Syndrome in adolescence (PREMA) study. *Circulation.* 2012;125(7):902–10.
- 21) Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, Coady S, D’Agostino R, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.

- 22) Benjamin E, Virani S, Callaway C, Chamberlain A, Chang A, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American heart association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–492.
- 23) Huang P. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5–6):231–7.
- 24) da Silva A, do Carmo J, Li X, Wang Z, Mouton A, Hall J. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671–82.
- 25) Yañez-Quesada M, Cruz-Hernández J, Cabrera-Rode E, González-Hernández O, Calderin-Bouza R, Yañez-Quesada MA. Índice glucosa-triglicéridos como marcador de resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2020 [citado 1 de junio de 2021];59(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232020000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000100003)
- 26) Guerrero-Romero F, Simental-Mendía L, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala M, Hernández-González S, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3347–51.
- 27) Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez F, Valles V, Ríos-Torres J, Franco A, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*. 2004;35(1):76–81.
- 28) Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad M, González-Sánchez J, Seclén S, Villena A, et al. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29(3):685–91.
- 29) Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 1 de junio de 2021];54,1689–1699. Disponible en: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_informe\\_final.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf)
- 30) D'Onofrio E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra J, López-Ridaura R, Zaragoza-Jimenez C, Dyer-Leal D, et al. The association of obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe Coronavirus disease 2019 on admission among Mexican patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(10):1826–32.

- 31) Kammar-García A, Vidal-Mayo J, Vera-Zertuche J, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: A retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):151–8.
- 32) Bello-Chavolla O, Bahena-López J, Antonio-Villa N, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):2752–61.
- 33) Sun J, Chen Z, Nie P, Ge H, Shen L, Yang F, et al. Lipid profile features and their associations with disease severity and mortality in patients with COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:584987.
- 34) Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso J, Jiménez J, Lozano-Cruz O, Ortiz-Brizuela E, Tovar-Méndez V, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245772.
- 35) Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11(1):7217.

## ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Número de seguridad social o identificador para no derechohabientes: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años (cumplidos) Num confidencial en la base: \_\_\_\_\_

Sexo: H ( ) M ( )

Fecha de evaluación (dd/mm): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2020

Antecedentes (comorbilidades)	Años de diagnóstico	Tratamiento	Especifique
<b>Neumopatía</b>			
Asma EPOC SAHOS Otra (especificar):			
<b>Neurológica</b>			
Enfermedad Vascular Cerebral Otra (especificar):			
<b>Reumatológica</b>			
Lupus Artritis Reumatoide Otra (especificar):			
<b>Nefrológico</b>			
Enfermedad Renal Crónica Diálisis Hemodiálisis Otra (especificar):			
<b>Neoplasias</b>			
Órgano(s) Hematológicas Estirpe (si se conoce)			
<b>Enfermedad cardiovascular</b>			
Infarto Insuficiencia Cardiaca Otra (especificar):			
<b>Gastroenterológicos</b>			
Hepatopatía VHB, VHC Otra (especificar):			
<b>Trasplante</b>			
<b>Inmunodeficiencia</b>			
<b>Otros. Especificar</b>			

Componente 1	Si	No	Observaciones
Hipertensión Arterial			
Año en que se diagnosticó con hipertensión arterial			
Tratamiento			
	Marcar con una x	Dosis	Sí
			No
			Marcar con una x
			Dosis
Inhibidores de la ECA Antagonistas del receptor de angiotensina 2 Diuréticos (tiazídicos) Antagonistas del canal de calcio dihidropiridínicos			Antagonistas del canal de calcio no dihidropiridínicos Betabloqueadores Alfa bloqueadores Hidralacina Alfa metil dopa

Componente 2	Si	No	Observaciones
Diabetes/prediabetes			Especifique
Año en que se diagnosticó con diabetes/prediabetes			
Tratamiento			Sí No
Especificar seguido	Marcar con x	Dosis	Marcar con x Dosis
Metformina Sulfonilureas Tiazolidinedionas Análogo de GLP1 iSGLT DPP4i			Insulina glargina Insulina NPH Insulina lispro Insulina regular Insulina mix
Si no se sabía con alguna	Sí	No	
Glucosa en ayuno >100 mg/dL			
Glucosa mayor a 200 en cualquier momento			
Hb1aC >6.5%			

Componente 3 y 4	Si	No	Observaciones
Antecedente de dislipidemia			Hipercolesterolemia ( ) Hipertrigliceridemia ( ) Ambas ( ) Otras especificadas
Tratamiento de dislipidemia			Estatina ( ) Fibrato ( ) Dosis Ezetimibe ( ) PCSK ( ) Otros
Analitos	Valor	Información adicional	
Concentración de HDL Concentración de LDL Concentración de CT Concentración de TAG			
Componente 5	Si	No	Observaciones
Diagnostico de obesidad			
Año en que se diagnosticó obesidad			
Tratamiento quirúrgico			Sí No
Tratamiento con medicamentos			Sí No
Si tuvo tratamiento con medicamento Especifique			

Exploración física	Valor				Exploración física	Valor
Peso (Kg)					Frecuencia cardíaca, lpm	
Estatura (m)					Frecuencia respiratoria, rpm	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )					Temperatura, °C	
Presión Sistólica inicial, (mmHg)	Presión Diastólica inicial, (mmHg)	Presión Sistólica primeras 24 horas	Presión Diastólica primeras 24 horas	¿Si no tenía HA, cumplió criterios?		
				SÍ/NO		

#### Curso clínico

Característica	Si	No	Observaciones
Causa del alta	a) Mejoría b) Defunción c) Cambio de servicio d) Voluntaria e) Sin registro de desenlace		

**ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Fecha y hora: \_\_\_\_\_

**NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN:** Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

**NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN: (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADORES INVOLUCRADOS):** Dr. Ernesto Sosa Eroza.

**DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO:** Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.  
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**NÚMEROS TELEFÓNICOS** 56276900 EXT 21551

**NÚMERO DEL PARTICIPANTE O IDENTIFICADOR** \_\_\_\_\_

**Ciudad de México, a** \_\_\_\_\_

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

**ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

La enfermedad por el virus SARS-CoV-2, también llamada COVID-19 es una infección que puede llegar a ser grave en algunos pacientes. Muchos pacientes se han recuperado por completo, aún no sabemos por qué algunas personas se enferman más fuerte que otras, por qué algunas necesitan ir al hospital y algunas incluso necesitan un ventilador para ayudarles a respirar. Las investigaciones nos indican que las personas que tienen problemas con el peso alto (obesidad), azúcar alta (diabetes o prediabetes), colesterol o grasas altas en la sangre pueden tener mayor riesgo, pero ya que estos problemas son muy comunes en México, queremos saber si hay algún nivel a partir del cual las personas se enferman más. Debido a que usted o su familiar fueron atendidos en este hospital por sospecha de COVID-19, queremos pedirle autorización para revisar sus datos de laboratorio y su expediente para poder compararlos contra otros pacientes que están o estuvieron en la misma situación.

**POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS EN LA PARTICIPACIÓN**

Los doctores están solicitando solamente poder revisar el expediente con su permiso, no le van a pedir ninguna muestra de sangre ni de orina, no se le pedirán datos extra. La única molestia será que el personal médico involucrado en el protocolo tendrá acceso a su expediente y por lo tanto a su información personal. Si usted no desea otorgar el permiso no habrá ningún problema ni riesgo ni molestia para usted ni sus familiares. Si decide no participar, esto no va a afectar su atención en este hospital ni en el IMSS.

**POSIBLES BENEFICIOS**

Si los doctores pueden acceder a la información solicitada usted podría tener la ventaja de conocer esta información si no la tiene, no la recuerda o no la entendió, por lo que le invitamos a preguntar todas las dudas que tenga. También es posible que se beneficien otros pacientes que como usted pueden estar teniendo aún la infección. Este beneficio no es directo para usted, sin embargo, se le comenta para que considere la importancia de su participación. Usted no recibirá ningún pago en efectivo o especie por participar, tampoco tendrá una atención diferente ni especial por su participación. El resto de sus consultas, visitas y medicamentos seguirán siendo evaluadas por los médicos que tiene usted asignados en su clínica, hospital o institución de salud.

**PARTICIPACIÓN O RETIRO**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos de manera normal dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene si es que fuera derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

**¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione (tanto verbalmente o mediante el uso de su expediente clínico), se almacenarán en una computadora que no está conectada al sistema del IMSS bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros pero no a obtener copias de ellos. Se le puede otorgar un resumen de su caso a través de la dirección administrativa del IMSS, de acuerdo con lo solicitado por las leyes de transparencia, en donde se incluirá toda la información clínica relevante a su enfermedad o atención en nuestro hospital.

**PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: 5544508438, [esosae@yahoo.com](mailto:esosae@yahoo.com)

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900 Ext 21230, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx). La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

**DATOS IMPORTANTES SOBRE EL PROTOCOLO**

· Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico de revisar su historial, laboratorios, datos clínicos y personales contenidos en su expediente médico solamente para este estudio. No se conservarán muestras ni datos para otros protocolos.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos datos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la participante en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la testigo 1 en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
Relación con el paciente

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la testigo 2 en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 2

\_\_\_\_\_  
Relación con el paciente

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Firma del médico que explica el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Matrícula

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora