



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

**RELACIÓN TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL-HDL
COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID19 Y SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
AGUDA MODERADA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

JUAN PABLO CABRERA GUERRERO

**DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR
METODOLÓGICO**

DRA. PATRICIA A MEZA MENESES

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021.

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

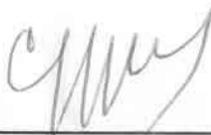
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

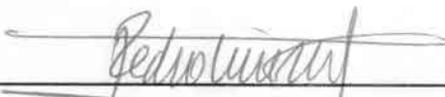
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**RELACIÓN TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL-HDL
COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 Y
SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA MODERADA**

AUTORIZACIONES



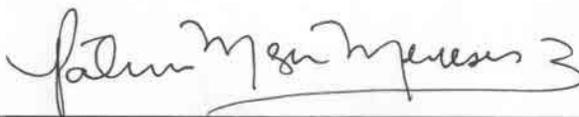
Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación.



Dr. Pero José Guri Curi
Responsable de la Unidad de Posgrado



Dr. Erick Obed Martínez Herrera
Subdirector de investigación



Dra. Patricia A Meza Meneses
Director de tesis



Dr. Eliseo Pérez Silva
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Interna

AUTOR

Juan Pablo Cabrera Guerrero
Médico Residente de 4º año Medicina Interna
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

ASESOR

Dra Patricia A Meza Meneses
Médico Infectólogo
Adscrito al servicio de Medicina Interna
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

DEDICATORIAS

A mis padres, Pablo Cabrera y Carmen Guerrero
A mi hermana Miriam Cabrera
A mis sobrinos Melody y Noel

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a cada uno de los pacientes durante estos años, ¡gracias! por permitirme hacer de su proceso de padecer parte fundamental de mi proceso de aprendizaje.

Infinito agradecimiento a mis padres, que me han dado todo y aun más de lo que ha estado en sus manos, nunca podré recompensarlo.

A cada uno de mis profesores durante estos años, gracias por la inspiración, aliento, apoyo pero también la disciplina, en especial a la doctora Patricia Meza por ser parte de mi formación como médico especialista, gracias por ser parte y guiar este proyecto final, sin su apoyo difícilmente se hubiera concretado.

ÍNDICE

1 Resumen		<i>Pág. 1</i>
2 Marco teórico		<i>Pág. 2</i>
3 Planteamiento del problema		<i>Pág. 10</i>
4 Justificación		<i>Pág. 10</i>
5 Objetivos	<i>General</i> <i>Específicos</i>	<i>Pág. 10</i>
6 Hipótesis		<i>Pág. 11</i>
7 Metodología	<i>Tipo de estudio</i> <i>Pacientes y método</i> <i>Criterios de inclusión</i> <i>Criterios de exclusión</i> <i>Criterios de Eliminación</i> <i>Variables</i> <i>Recursos</i>	<i>Pág. 11</i>
8 Resultados		<i>Pág. 14</i>
9 Discusión		<i>Pág. 30</i>
10 Conclusiones		<i>Pág. 31</i>
11 Referencias bibliográficas		<i>Pág. 32</i>
12 Anexos	<i>Índice de tablas</i> <i>Índice de figuras</i>	<i>Pág. 37</i> <i>Pág. 38</i>

RELACIÓN TRIGLICERIDOS/COLESTEROL-HDL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID19 Y CRITERIOS DE ENFERMEDAD MODERADA Y GRAVE

Resumen

La pandemia por SARS CoV-2 continua pese a las medidas de prevención, desarrollo de tratamientos dirigidos y vacunas. La tasa de contagios y mortalidad es elevada. Se han estudiado múltiples marcadores como predictores de riesgo para desarrollo de enfermedad grave, requerimiento de intubación y mortalidad. Pacientes con COVID19 presentan cambios característicos en el perfil de lípidos como disminución de colesterol total y colesterol-HDL así como incremento en las cifras de triglicéridos, algunos reportes han documentando una relación triglicéridos/colesterol-HDL mayor o igual a 7.5 como un marcador de gravedad, requerimiento de intubación y defunción en pacientes con COVID19.

En el presente estudio se incluyó 141 pacientes con COVID19 y SIRA moderado, se recabaron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, a estas variables se les aplicó estadística descriptiva, asociación variable y regresión logística. Los pacientes incluidos tenían 54.62 años de edad \pm 14.1 años, 90 eran hombres (64%) y 51 mujeres (36%). 48 (34%) pacientes tenían hipertensión arterial sistémica, 48 (34%) diabetes mellitus tipo 2 y 2 (1.5%) enfermedad renal crónica. Las cifras promedio de triglicéridos fueron 172 mg/dl \pm 78 mg/dl, colesterol total 134 mg/dl \pm 40 mg/dl, colesterol-HDL 28.8 mg/dl \pm 9.9 mg/dl, la relación triglicéridos/colesterol-HDL 7.58 mg/dl (3.9-8.22 mg/dl). De los pacientes incluidos 87 (62%) recibió tratamiento con hidroxiclороquina y 54 (38%) recibió tratamiento con esteroide (dexametasona ó metilprednisolona). 31 pacientes (22%) se les realizó manejo avanzado de la vía aérea, 83 (59%) presentó deterioro respiratorio, 40 (28%) presentó criterios de sepsis y 75 (53%) fallecieron. El promedio general de días de estancia hospitalaria fue de 6 días (4-13 días). Se identificó como factor de riesgo para requerir VMI ser del género masculino OR 5.0 (IC95% 1.6-15.3; p=0.001), sepsis OR 4.5 (IC95% 1.97-10.6; p=0.004) y diabetes mellitus (p=0.028; IC 95% 1.14-10.40). Se encontró un franco predominio de hombres entre los sujetos que requirieron VMI 87 vs 57% (p=0.003), así como mayor incidencia de sepsis (p=0.001) y defunciones entre pacientes con VMI (p=0.001). La hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica y la presencia de ventilación mecánica fue más frecuente entre los pacientes que fallecieron (p<0.05). De forma independiente se asoció con el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica la presencia de sepsis, ventilación mecánica, género masculino y días de estancia hospitalaria (p<0.05) y para el riesgo de mortalidad se asoció de forma independiente la presencia de sepsis, ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria (p<0.05).

Finalmente, no se relacionó un índice triglicéridos/colesterol-HDL igual o mayor a 7.5 como marcador de mortalidad en pacientes con COVID19 y SIRA moderado ya que al analizar el área bajo la curva se observa una sensibilidad de 34% y una especificidad de 25%.

Marco teórico

Pandemia COVID19: epidemiología

La pandemia por COVID19 tuvo inicio a finales de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei en China, en dónde se reportaron una serie de 27 pacientes con neumonía atípica, epidemiológicamente relacionados a un mercado¹. Se identificó como agente causal al SARS CoV-2. A la fecha, según los últimos reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se han documentado 203,295,170 casos confirmados y 4,303,515 defunciones. En México se han reportado 2,980,000 casos confirmados y 245,000 defunciones², panorama sin precedentes dado el impacto no solo al sistema sanitario sino a nivel económico, social y cultural.

En la recopilación realizada por Matta *et al*³, con datos obtenidos de la OMS hasta agosto de 2020, se enumeraron los 10 países con mayor mortalidad, los cuales se describen en la siguiente tabla, así como el número total de casos confirmados y la tasa de mortalidad por país hasta esa fecha.

Tabla 1. Diez principales países con mayor número de defunciones por COVID19 hasta agosto 2020.

<i>País</i>	<i>Casos confirmados</i>	<i>Defunciones</i>	<i>Tasa de mortalidad</i>
1 Estados Unidos de Norte América	4,781,612	157,357	4.9%
2 Brasil	2,859,073	97,256	4.3%
3 Reino Unido	308,138	46,413	13.9%
4 India	2,027,074	41,585	3.0%
5 Italia	456,100	35,187	14.5%
6 España	309,855	28,500	11.4%
7 Peru	447,624	20,228	3.4%
8 Iran	320,117	17,976	4.7%
9 Rusia	877,135	14,585	1.4%
10 Chile	366,671	9,889	2%

Factores asociados a mortalidad por COVID19

De los primeros estudios donde se describen las características de los pacientes fallecidos por COVID19, destaca el de Chen *et al*⁴, quién describió las características de 113 pacientes fallecidos del 13 de enero al 12 de febrero de 2020. En comparación con los sobrevivientes, la edad promedio de los fallecidos fue de 68 años vs 51 años de los pacientes sobrevivientes, predominó el género masculino (73% vs. 55%), la mayoría presentaba al menos una comorbilidad (63% vs. 39%), entre las que destacaron: hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular cerebral en 48% vs 24%, 14% vs 4% y 4% vs 0 respectivamente.

Otro estudio retrospectivo realizado por Zhang, *et. al*⁵ donde se describen las características de 82 pacientes fallecidos por COVID19 del período del 11 de enero al 10 de febrero de 2020, la edad promedio fue de 72 años, el grupo de edad con mayor mortalidad se encontraba entre 70 a 80 años de edad (31.7%)

con predilección al género masculino (65.9%), el 76.8% tenía por lo menos una enfermedad crónica y el 30.5% tenía dos o más enfermedades crónicas, entre ellas y en orden de frecuencia se encontraban hipertensión arterial sistémica (56.1%), cardiopatía (20.7%), *diabetes mellitus* (18.3%), enfermedad vascular cerebral (12.2%) y cáncer (7.3%).

En análisis descriptivos posteriores se identificó como factores de riesgo de mortalidad: edad, hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, *diabetes mellitus* tipo 2, descontrol glucémico, relación elevada de neutrófilos/linfocitos, cifras elevadas de ferritina sérica, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva y dímero D.

- *Edad*: Chen *et al*⁶ reportó en un estudio retrospectivo que incluyó 1,590 pacientes, una elevada mortalidad en adultos mayores, siendo una edad ≥ 75 años un riesgo 7.86 veces mayor de fallecer (IC95% 2.44-25.35; $p < 0.0001$), y la edad entre 65 a 74 años un riesgo 3.43 veces mayor de fallecer (IC95% 1.24-9.5; $p < 0.0001$).
- *Hipertensión arterial*: el estudio retrospectivo que publicó Guan *et al*⁷, incluyó 1,590 pacientes y reportó incremento en el riesgo de ingreso a una unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica o defunción en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, con un riesgo de 1.57 veces mayor (IC95% 1.069-2.32; $p < 0.022$).
- *Enfermedad coronaria*: el estudio de Chen *et al*⁶ documentó que los pacientes con antecedente de enfermedad coronaria presentaban mayor riesgo de mortalidad: 4.28 veces mayor (IC95% 1.14-16.13; $p < 0.05$).
- *Enfermedad vascular cerebral*: se asoció con incrementó en el riesgo de mortalidad 3.1 veces mayor (IC95% 1.07-8.94; $p < 0.05$)⁶.
- *Diabetes mellitus*: se ha descrito como factor de riesgo de enfermedad grave y muerte en diferentes metanálisis. El primero de ellos incluyó 33 estudios con un total de 16,003 pacientes donde la *diabetes mellitus* te confiere un riesgo 1.9 veces mayor de mortalidad por COVID19 (IC95% 1.37-2.64; $p < 0.01$) y riesgo de desarrollar enfermedad grave 2.75 veces mayor (IC95% 2.09-3.62; $p < 0.01$)⁸. Otro metanálisis publicado por Huang *et al*⁹ incluyó 30 estudios con un total de 6,452 pacientes donde la *diabetes mellitus* se asoció con un compuesto de desenlaces adversos con un riesgo relativo de 2.38 (IC95% 1.88-3.03; $p < 0.001$): mortalidad con un riesgo relativo de 2.12 (IC95% 1.44-3.11; $p < 0.001$), presentación de COVID19 grave con un riesgo relativo de 2.45 (IC95% 1.79-3.35; $p < 0.001$), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con un riesgo relativo de 4.64 (IC95% 1.86-11.58; $p < 0.001$) y progresión de la enfermedad con un riesgo relativo de 3.31 (IC95% 1.08-10.14; $p < 0.04$); pero, no se asoció a un incremento en el requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos (RR 1.47; IC95% 0.38-5.67; $p < 0.57$). El mayor riesgo identificado en este metanálisis fue de las personas con estas tres características: *diabetes mellitus*, edad > 55 años e hipertensión arterial sistémica (RR 3.33; IC95% 2.35-4.73; $p < 0.001$).

- *Descontrol glucémico*: de los primeros estudios en analizar la gravedad y mortalidad en pacientes con COVID19 con base en el control glucémico fue el que realizó Zhu *et al*¹⁰, estudio retrospectivo que incluyó 7,336 pacientes, de los cuales, 810 tenían *diabetes mellitus* y se estratificaron con base en el control glucémico y llevaron seguimiento durante 28 días. El grupo con inadecuado control glucémico (glucosa >180 mg/dl) fue de 528 pacientes y el grupo con adecuado control glucémico (glucosa entre 70-180 mg/dl) fue de 288 pacientes, con una diferencia entre ambos grupos de hemoglobina glucosilada promedio de 8.1% vs. 7.3%. Los pacientes con adecuado control glucémico presentaron menor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0.14; IC95% 0.03-0.60;p<0.008), así como menor riesgo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (HR 0.47; IC95% 0.27–0.83;p<0.009), lesión miocárdica (HR 0.24; IC95%, 0.08–0.71;p<0.010) y lesión renal (OR 0.12; IC95%, 0.01–0.96;p<0.046).
- Relación neutrófilos/linfocitos: el estudio retrospectivo que publicó Liu *et al*¹¹, incluyó 245 pacientes con COVID-19 e identificó que pacientes con una relación entre 4.85-88.09 se asociaba con incremento en el riesgo de mortalidad (OR 16.04; IC95% 1.14-224.95;p<0.0395).
- Ferritina sérica: tal y como reportó Zhou *et al*¹² en un estudio retrospectivo que incluyó 191 pacientes, aquellos con cifras de ferritina sérica >300 mcg/L se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (OR 9.10; IC95% 2.04-40.58; p<0.0038).
- *Deshidrogenasa láctica (DHL)*: un estudio retrospectivo publicado por Henry *et al*¹³, incluyó 9 estudios con un total de 1,532 pacientes y documentó que cifras de DHL mayores 240 U/L se asoció con riesgo de progresión a COVID19 grave (OR 6.53; IC95%; 3.47-12.28;p<0.19) y mortalidad (OR 16.64; IC95%; 7.07-39.13; p<0.67).
- *Proteína C reactiva (PCR)*: el estudio retrospectivo que publicó Liu *et al*¹⁴, incluyó 179 pacientes, indetificó que cifras mayores a 8.2 mg/L se asocian a un desenlace adverso como progresión a enfermedad grave, crítica y defunción (OR 10.5; IC95% 1.22-34.7;p<0.28).
- *Dímero D*: Zhou *et al*¹², se identificó que cifras de dímero D mayores a 1 mcg/mL se asocia con incremento en el riesgo de mortalidad (OR 18.42; IC95%; 2.64-128.55; p<0.0033).
- *Interleucina 6*: se identificó que por cada incrementó de una unidad por arriba de 9.5 pg/mL se asocia con incremento en la mortalidad (OR 1.12; IC95% 1.03-1.23; p<0.008)¹².

COVID19 en México.

A nivel nacional, Suárez *et al*¹⁵ reportó datos obtenidos de la OMS hasta abril de 2020: 19,224 casos confirmados, 1,859 defunciones con una tasa de mortalidad de 9.68%. En este estudio se incluyó 12,656 pacientes, la mayoría tenía entre 30 y 59 años (65.85%), con predominio de hombres (58.18%) en comparación con mujeres (41.82%). Los pacientes fallecidos tenían una o múltiples comorbilidades,

principalmente hipertensión arterial sistémica (45.53%), *diabetes mellitus* (39.39%) y obesidad (30.4%).

Otro estudio retrospectivo publicado por Salinas-Aguirre *et al*⁶, donde se incluyó 17,479 pacientes del estado de Coahuila, en el período comprendido del 17 de marzo al 12 de agosto de 2020, reportó 1,094 defunciones (6.3%), el 60.5% de estos tenía más de 60 años de edad, 39.9% hipertensión arterial sistémica, 34.1% *diabetes mellitus*, 19.8% obesidad en comparación con el 9.4%, 11.7% y 11% respectivamente de los pacientes no fallecidos.

Mortalidad por COVID19: fisiopatología

Comprender la fisiopatología de la infección por SARS CoV2 es determinante para mejorar los desenlaces en pacientes con COVID19.

Un componente clave para que el virus ingrese a las células huésped y se replique es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), que se expresa en las células epiteliales alveolares. Posterior a la internalización la replicación del virus provoca degradación de los receptores ACE2 unidos a la membrana, lo que a su vez provoca un aumento de angiotensina II¹⁷.

Como resultado de la infección por COVID19 la disminución de receptores de ACE2 causa elevada actividad en el eje de angiotensina dando como resultado amplificación de la respuesta inflamatoria por incremento en la liberación de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α), incremento en el recuento de neutrófilos, hiperactivación de monocitos/macrófagos y activación de linfocitos Th1/Th17, generando lesión endotelial y daño alveolar principalmente¹⁸. En consecuencia al daño endotelial, se produce un estado de hipercoagulación y trombosis; generalmente la coagulación se induce como respuesta fisiológica protectora al daño vascular, sin embargo, en pacientes con COVID19 la respuesta amplificada y desregulada es responsable del daño a nivel sistémico¹⁹.

COVID19: clasificación de gravedad

Pacientes adultos con infección por SARS CoV-2 se pueden categorizar de acuerdo a la gravedad de la enfermedad en un espectro que va desde enfermedad asintomática hasta enfermedad crítica²⁰.

Los criterios para indicar la gravedad de la enfermedad pueden llegar a cambiar de acuerdo a las guías consultadas, días de evolución desde el inicio de la enfermedad y el curso de la pandemia a través del tiempo. Para agosto de 2020 de acuerdo a la OMS, la gravedad se clasificaba en las siguientes categorías²¹:

- *Enfermedad leve*: pacientes con signos y síntomas de COVID19 (fiebre, tos, odinofagia, mialgias, náusea, vómito) pero sin documentar disnea, dificultad respiratoria, hipoxemia o alteraciones en imagen de tórax.

- *Enfermedad moderada*: pacientes con signos clínicos o radiológicos de neumonía en ausencia de signos de neumonía grave manifiesta por saturación al aire ambiente <90%.
- *Enfermedad grave*: pacientes con signos clínicos de neumonía más algunos de los siguientes criterios: saturación al aire ambiente <90%, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto o infiltrados pulmonares >50%.
- *Enfermedad crítica*: pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), relación PaFiO₂ <300, choque séptico y/o disfunción orgánica múltiple.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con infección por SARS CoV-2 presenta enfermedad respiratoria leve, cerca del 15% de los pacientes requerirá atención hospitalaria por neumonía, algunos de los cuales desarrollarán falla respiratoria progresiva cumpliendo criterios de insuficiencia respiratoria aguda²².

El estudio publicado por Zhang *et al*⁶ reporta características clínicas de 82 pacientes fallecidos, en lo cuales se identificó insuficiencia respiratoria aguda como principal causa de defunción (69,5%) seguida de sepsis/síndrome de disfunción orgánica múltiple (28,0%), insuficiencia cardíaca (14,6%), hemorragia (6,1%) y falla renal (3,7%). Adicionalmente, documentó daño respiratorio, cardíaco, hemorrágico, hepático y renal en el 100%, 89%, 80.5%, 78% y 31.7% de los pacientes, respectivamente.

Lípidos y lipoproteínas

El colesterol es un compuesto de 27 carbonos con un extremo hidrocarburo, un núcleo de estero central formado por cuatro anillos de hidrocarburo y un grupo hidroxilo. Tanto el extremo hidrocarburo y el anillo central no son polares y, por lo tanto requieren asociarse con proteínas para ser transportado a través de la circulación sanguínea como una lipoproteína²³.

Las lipoproteínas son partículas complejas con un núcleo central que contiene ésteres de colesterol y triglicéridos rodeados de colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas. Las lipoproteínas plasmáticas se dividen en clases según el tamaño, la composición lipídica y las apolipoproteínas: quilomicrones, remanentes de quilomicrones, colesterol VLDL, IDL, LDL, HDL. Los remanentes de quilomicrones, VLDL, IDL, LDL todos proaterogénicos, mientras que HDL es antiaterogénico²⁴.

La vía de lipoproteínas exógena comienza en el intestino con la incorporación de lípidos de la dieta a quilomicrones. En la circulación, los triglicéridos transportados en los quilomicrones son metabolizados en el tejido muscular y adiposo por la lipoprotein lipasa liberando ácidos grasos libres, que posteriormente son metabolizados por el tejido muscular y adiposo, formando así a los remanentes de quilomicrones. Los remanentes de quilomicrones son absorbidos por el hígado. La vía de lipoproteínas endógena comienza en el hígado

con la formación de VLDL. Los triglicéridos transportados en el VLDL se metabolizan en el tejido muscular y adiposo por la lipoprotein lipasa que libera ácidos grasos libres formando IDL. Las IDL se metabolizan posteriormente a LDL, que son captadas por el receptor de LDL en numerosos tejidos, incluido el hígado, el sitio predominante de captación. El transporte inverso de colesterol comienza con la formación de colesterol-HDL en el hígado y el intestino, las cuales están conformadas principalmente por ApoA1²⁵. El HDL puede adquirir colesterol y fosfolípidos de las células, transportándolos al hígado. El flujo de colesterol de los macrófagos al HDL juega un papel importante en la protección y desarrollo de aterosclerosis²³.

Relación del perfil lipídico con infecciones y sepsis

Además de la función del HDL en el transporte inverso de colesterol, estimula la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales, disminuye la adhesión leucocitaria, modula la producción de citocinas y tiene efecto anti-oxidante y anti-trombótico²⁵.

El HDL y ApoA-I alteran la expresión de moléculas de adhesión entre leucocitos y células endoteliales inhibiendo la adhesión, rodamiento, migración leucocitaria y en consecuencia disminuyendo el proceso inflamatorio. Adicionalmente, ApoA-I muestra propiedades anti-coagulantes, atenuando la cascada de coagulación mediante su unión y secuestro de fosfolípidos aniónicos expresados en la superficie de membrana de células dañadas²⁵.

En el contexto de infecciones virales, las cifras y composición de lipoproteínas se modifican de forma significativa secundario a un hipotético efecto antiviral, uniendo y neutralizando ADN y ARN vírico. La inactivación viral podría ser inducida por la interferencia de ApoA-I con la entrada viral o la inhibición de la fusión viral con las células huésped²⁶. Dos estudios experimentales publicados por Van Lenten^{27,28} demostraron que la infusión de péptido recombinante de ApoA-I podría reducir el daño pulmonar en un modelo de ratón con infección por influenza A.

Infecciones e inflamación desencadenan respuesta de fase aguda y alteraciones metabólicas claramente definidas en pacientes críticos como hiperglucemia, por lo que actualmente el control glucémico es una meta con impacto pronóstico. En este sentido, un estudio prospectivo publicado por Cappi *et al*²⁹ en 2012 que incluyó 63 pacientes con sepsis, choque séptico y *diabetes mellitus*, los cuales se asignaron a 2 grupos de tratamiento, uno con control glucémico conservador (glucosa 140-180 mg/dl) y otro grupo de control glucémico intensivo (glucosa 80-110 mg/dl), en ambos grupos se determinó cifras de lípidos y lipoproteínas documentando que pacientes asignados al grupo de control glucémico intensivo presentaban cifras significativamente más bajas de ácidos grasos libres, los pacientes con cifras elevadas de ácidos grasos libres se asociaron con acidosis metabólica y disfunción orgánica; adicionalmente, el grupo de control glucémico intensivo se asoció con menor dosis de vasopresor.

En pacientes con infecciones se han documentado cambios particulares en el perfil de lípidos séricos y su metabolismo, un metanálisis publicado en 2013 que incluyó 42 estudios de pacientes con diagnóstico de malaria reportó cifras de colesterol total, HDL y LDL menores en comparación con controles sanos³⁰. Hallazgos similares se han documentado en el contexto de otros procesos infecciosos. Un estudio prospectivo publicado por Sahin *et al*³¹ también en 2013 que incluyó 114 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y 30 pacientes sanos documentó cifras menores de colesterol total en pacientes con tuberculosis pulmonar en comparación con controles sanos; la correlación entre cifras menores de colesterol con progresión de tuberculosis indicó una relación inversa entre inflamación y cifras de colesterol total.

Alteraciones en el perfil de lípidos se correlacionan con desenlaces clínicos desfavorables como choque, falla orgánica y mortalidad en pacientes con sepsis. En este sentido, el primer estudio publicado en 2009 por Barlage *et al*³² de tipo observacional que incluyó 151 pacientes con criterios de sepsis a los cuales se les determinó cifras de lípidos y lipoproteínas, identificó cifras menores de 0.35 g/L de Apo-AI como factor predictor independiente de mortalidad a los 30 días (OR 0.97; IC95% 0.95-0.99; $p < 0.05$).

En 2014 un estudio prospectivo que incluyó 50 pacientes con criterios de sepsis, identificó niveles de colesterol-HDL > 22 mg/dl como predictor de sobrevivencia en pacientes con sepsis (OR 1.3; IC95% 1.03-1.63; $p < 0.021$)³³.

Un estudio observacional cegado publicado en 2016 incluyó 200 pacientes con sepsis, concluyó que cifras de HDL menores de 30.9 mg/dl como mejor predictor de riesgo de lesión renal y falla orgánica múltiple en comparación con otros marcadores clínicos medidos de forma rutinaria como lactato, hemoglobina, creatinina y recuento leucocitario, con un área bajo la curva de 0.79, sensibilidad 0.716, especificidad 0.690, valor predictivo positivo 0.576, valor predictivo negativo 0.86; así como mejor predictor de mortalidad a los 28 días con cifras menores a 25.1 mg/dl con un área bajo la curva de 0.818, sensibilidad 0.857, especificidad 0.699, valor predictivo positivo 0.17, valor predictivo negativo 0.98³⁴.

Relación del perfil lipídico y lipoproteínas con COVID19

Pacientes con infección por SARS CoV-2 y COVID19 presentan alteraciones particulares en el perfil de lípidos. Uno de los primeros estudios en reportar estos hallazgos fue publicado por Wei *et al*³⁵ en abril de 2020, incluyó 597 pacientes y reportó que pacientes con COVID19 presentaban cifras menores de LDL 88 vs 110 mg/dl ($p < 0.001$), HDL 49 vs 52 mg/dl ($p < 0.05$), colesterol total 169 vs 184 mg/dl ($p < 0.001$) en comparación con sujetos sanos.

Otro estudio que incluyó 228 pacientes reportó que pacientes con COVID-19 en comparación con controles sanos presentaban cifras significativamente disminuidas de colesterol total (145.38 vs 179.8 mg/dL; $p < 0.031$), triglicéridos (95.58 vs 107.08 mg/dL; $p < 0.031$), LDL (101.69 vs 109.42 mg/dL; $p < 0.001$) y HDL

(30.16 vs 50.97 mg/dL; $p < 0.001$); entre los pacientes con COVID-19 únicamente aquellos con criterios de enfermedad crítica presentó cifras de colesterol-HDL menores (26.68 vs 30.50 mg/dL; $p < 0.032$) lo que sugiere que cifras bajas de colesterol HDL se correlacionan con gravedad en pacientes con COVID-19³⁶.

Resultados similares fueron reportados por Hu *et al*³⁷ en mayo de 2020, en un estudio retrospectivo que incluyó 114 pacientes con COVID-19 y 80 pacientes sanos. Entre los pacientes con COVID-19 las cifras de colesterol-HDL fue significativamente menores en pacientes con enfermedad grave en comparación con el grupo control; al análisis multivariado, las cifras menores de 31 mg/dl son inversamente proporcionales al riesgo de enfermedad grave (OR 0.23; IC95% 0.002-0.227; $p < 0.001$). Adicionalmente, se documentó que la disminución en las cifras de colesterol-HDL se correlacionó con incremento en la afección pulmonar por tomografía y persistencia en la detección seriada de ácidos nucleicos virales por NAAT.

En fechas recientes, basados en estas alteraciones en el perfil de lípidos y con objetivo de identificar un marcador predictor de mortalidad y desenlaces adversos en pacientes con COVID-19, Zhang publicó fue el primero en publicar un estudio retrospectivo que incluyó 98 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, identificó una relación triglicéridos/colesterol-HDL incrementada como factor independiente de riesgo asociado a lesión miocárdica (OR 4.52, IC95% 1.27-16.18; $p < 0.020$), falla cardíaca (OR 2.64, IC95% 1.17-5.94; $p < 0.019$, enfermedad crítica (OR 3.01, IC95% 1.08-8.38; $p < 0.035$) y mortalidad (OR 2.94; IC95% 1.22-7.12; $p < 0.017$)³⁸.

En relación a estos hallazgos, Turgay *et al*³⁹ publicó un estudio retrospectivo que incluyó 139 pacientes con el objetivo de evaluar si la relación triglicéridos/colesterol-HDL se asociaba como predictor de mortalidad. El estudio concluyó que una cifra de corte de 6.285 incrementa el riesgo de mortalidad con un área bajo la curva de 0.850 (IC95%; 0.772-0.928; $p < 0.001$), con 78.6% de sensibilidad y 80.5% de especificidad. Adicionalmente, se identificó que esta relación en el mismo punto de corte, se relacionó con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, ingreso a unidad de cuidados intensivos y estancia hospitalaria ($p < 0.002$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$, respectivamente). Al comparar pacientes fallecidos con sobrevivientes, se identificó que las cifras de colesterol total (121 ± 46.6 vs 150.7 ± 33.7 mg/dl), colesterol-HDL (28.5 vs 44 md/dl) y colesterol-LDL (63.2 ± 39.8 vs 118.1 ± 52.1 mg/dl) eran bajas ($p < 0.004$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente), mientras que las cifras de triglicéridos eran elevadas (136 vs 64 mg/dl) con una $p < 0.001$.

Finalmente, un estudio observacional realizado en población mexicana que incluyó 43 pacientes con diagnóstico de COVID-19 reportó que una relación triglicéridos/colesterol-HDL ≥ 7.45 se relaciona con incrementó en reactantes de inflamación tales como DHL ($p < 0.01$), ferritina ($p < 0.01$) y dímero D ($p < 0.001$); así como predice el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica invasiva (OR 11.815; IC95% 1.832-76.186; $p < 0.01$)⁴⁰.

Planteamiento del problema

Hoy en día la pandemia por SARS CoV-2 continua pese a las medidas de prevención, desarrollo de tratamientos dirigidos y vacunas. La tasa de contagios y mortalidad es elevada, posicionando a nuestro país dentro de los países con mayor mortalidad a nivel internacional, con repercusión directa en la calidad de la atención médica por saturación en la demanda hospitalaria y en consecuencia en el ámbito económico, político y social. Como se mencionó previamente, se han estudiado múltiples marcadores como predictores de riesgo para desarrollo de enfermedad grave, requerimiento de intubación y mortalidad. Actualmente sin disponer de un marcador accesible, reproducible y eficaz que permita determinar la población en riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y desenlaces fatales.

Justificación

Es necesario como parte de una estrategia de salud pública, un marcador eficaz para predecir riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario. De tal forma, que permita identificar y estratificar aquellos pacientes en riesgo de complicaciones graves, mortalidad y en consecuencia que requieran seguimiento estrecho y tratamiento oportunos, evitando la saturación hospitalaria, optimizando recursos y con ello impactar en la morbi-mortalidad.

Se han identificado cambios característicos en el perfil de lípidos de pacientes con COVID19, determinación bioquímica que es accesible en cualquier hospital de segundo y tercer nivel de nuestro país. La relación triglicéridos/colesterol-HDL puede ser un marcador de riesgo de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica, por lo que su aplicación en población mexicana debe investigarse. Debe comprobarse si este marcador es accesible, reproducible, sensible y específico para este fin en nuestra población.

Objetivos

General

Determinar si la relación triglicéridos/colesterol-HDL se relaciona con mortalidad en pacientes con COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca del 17 de marzo al 31 de agosto del 2020.

Específicos

- Caracterizar el perfil de lípidos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo al 31 de agosto del 2020.

- Determinar si la relación triglicéridos/colesterol-HDL se relaciona con deterioro ventilatorio (evolución a SIRA grave), ventilación mecánica invasiva (VMI), sepsis y días de estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020.

Hipótesis

Una relación triglicéridos/colesterol-HDL igual o mayor a 7.5 se correlaciona con mortalidad en pacientes con COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020.

Hipótesis alterna

Una relación triglicéridos/colesterol-HDL igual o mayor a 7.5 NO se correlaciona con mortalidad en pacientes con COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020.

Metodología

Tipo de estudio

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo, descriptivo y analítico.

Pacientes y métodos

Para el presente estudio se realizó revisión del expediente clínico electrónico del HRAEI y se seleccionaron como población muestra a pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020.

Criterios de inclusión

- Mayores de 17 años
- Diagnóstico de COVID-19: cumplir con definición caso según secretaria salud federal vigente de marzo a agosto de 2020 (cualquier persona que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea + PCR tiempo real de la red de salud pública reconocidos por el InDRE con resultado POSITIVO para SARS CoV2).
- SIRA moderado (definido por una relación PaO2/FiO2 100-200mmHg).

Criterio de exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes que no cumplieron definición de caso.
- Pacientes con SIRA leve (definido por una relación PaO2/FiO2 >200mmHg) o SIRA grave (definido por una relación PaO2/FiO2 <100mmHg)

- Se excluyeron pacientes con cáncer, VIH y otras enfermedades inmunosupresoras

Crterios de eliminación

- No documentar con determinación al ingreso de colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, c-VLDL.
- Egreso voluntario y se desconoce desenlace

Tabla 2. Variables independientes

Variable	Conceptualización	Operalización	Tipo	Unidad de medida	Estadística
Género	Condición biológica que distingue entre hombre y mujer.	Definido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer	Frecuencia y porcentaje
Edad	Tiempo cumplido en años desde el nacimiento	Definido en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Años	Media y desviación estándar
Talla	Estatura	Definido en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Metros (Mts)	Media y desviación estándar
Peso	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano	Definido en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Kilogramos (Kg)	Frecuencia y porcentaje
Índice de masa corporal	Índice resultado del peso en kg dividido por el cuadrado de la talla.	Definido en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Kg/m ²	Frecuencia y porcentaje
Obesidad	Índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ²	Definido en expediente clínico o cumplir criterios diagnósticos al ingreso por IMC	Cualitativa Ordinal	Grado I II III	Frecuencia y porcentaje
Hipertensión arterial sistémica*	Tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/ó diastólica ≥ 90 mmHg	Diagnóstico previo o cumplir criterios diagnósticos durante hospitalización	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Diabetes mellitus tipo 2**	Enfermedad crónica caracterizada por presencia de hiperglicemia: a) Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl b) Glucosa al azar ≥ 200 mg/dl + síntomas c) Glucosa al azar ≥ 200 mg/dl posterior a carga oral de glucosa	Diagnóstico previo o cumplir criterios diagnósticos durante hospitalización	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Enfermedad renal crónica (ERC)***	Anormalidad estructural y funcional renal > 3 meses: proteinuria, TFGe <60ml/min/1.73 m ²	Diagnóstico previo o cumplir criterios diagnósticos durante hospitalización	Cualitativa Ordinal	KDIGO I II III IV	Frecuencia y porcentaje
Colesterol total	Concentraciones séricas de colesterol y lipoproteínas	Niveles sanguíneos de colesterol total al ingreso referidos en expediente clínico	Cuantitativa Continua	mg/dL	Media y desviación estándar
Colesterol-HDL	Concentraciones séricas de lipoproteína de alta densidad	Niveles sanguíneos de colesterol-HDL al ingreso referidos en expediente clínico	Cuantitativa Continua	mg/dL	Media y desviación estándar
Colesterol-LDL	Concentraciones séricas de lipoproteína	Niveles sanguíneos de colesterol-LDL al	Cuantitativa Continua	mg/dL	Media y desviación

	de baja densidad	ingreso referidos en expediente clínico			estándar
Colesterol-VLDL	Concentraciones séricas de lipoproteína de muy baja densidad	Niveles sanguíneos de colesterol-VLDL al ingreso referidos en expediente clínico	Cuantitativa Continua	mg/dL	Media y desviación estándar
Triglicéridos	Éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos.	Niveles sanguíneos de triglicéridos al ingreso referidos en expediente clínico	Cuantitativa Continua	mg/dL	Media y desviación estándar
Índice TAG/C-HDL	Cociente entre triglicéridos y el colesterol-HDL	Resultado de dividir la cifra de triglicéridos entre cifra de colesterol-HDL documentados al ingreso	Cuantitativa Continua	mg/dL	Media y desviación estándar
Hidroxicloroquina	Fármaco anti reumático modificador de la enfermedad de tipo antimalárico	Documentar administración en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Esteroides: dexametasona, metilprednisolona	Fármacos esteroideos con efecto anti inflamatorio	Documentar administración en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal que actúa mediante unión al receptor de IL6	Documentar administración en expediente clínico	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje

*European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)2018. **Diabetes Care 2021. ***KDIGO2012 ****Sepsis 3, 2016.

Tabla 3. Variables dependientes

Variable	Conceptualización	Operalización	Tipo	Unidad de medida	Estadística
Ventilación mecánica invasiva	Soporte avanzado de la respiración el cual se realiza a través de un tubo endotraqueal o un tubo de traqueostomía	Documentar en expediente clínico intubación orotraqueal durante evolución	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Defunción	Cese de signos vitales	Documentar en expediente clínico defunción	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Días de estancia hospitalaria	Cantidad de días transcurridos desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.	Número de días de estancia hospitalaria desde el ingreso hospitalario hasta su egreso	Cuantitativa Continua	Días	
Sepsis****	Disfunción orgánica potencialmente mortal debido a una respuesta desregulada del huésped a la infección.	Documentar durante evolución criterios diagnósticos de sepsis (2 puntos o más de SOFA Score)	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia y porcentaje
Deterioro respiratorio	Definido como progresión a SIRA grave Pa/FiO2 <100mmHg	Disminución documentada durante evolución disminución de la relación Pa/FiO2 <100mmHg	Cualitativa Nominal	Presente Ausente	Frecuencia (%)

Recursos

Humano para revisión de expediente clínico y recolección de datos.

Materiales

Computadora, internet, expediente clínico electrónico, programa operativo Microsoft Word y Excel, programa operativo SPSS versión 20.

Financieros

No requerido

RESULTADOS

Para el presente estudio se realizó revisión del expediente clínico electrónico del HRAEI y se seleccionaron como población muestra a pacientes ingresados por síntomas respiratorios de inicio agudo al área de urgencias COVID dentro del período comprendido del 17 de marzo hasta 31 de agosto del 2020. Dentro de un total de 660 pacientes se seleccionaron aquellos que cumplieron criterios de inclusión de los cuales 519 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión y/o documentar criterios de eliminación.

Un total de 141 pacientes hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020 cumplieron con los criterios de inclusión. De todos los pacientes seleccionados se recabaron datos demográficos como nombre, expediente, sexo y edad así como datos antropométricos como talla, peso, índice de masa corporal, antecedentes de importancia como obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica así como cifras de colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol-LDL, colesterol-VLDL, se analizó de forma retrospectiva la presencia de desenlaces como sepsis, deterioro ventilatorio, intubación orotraqueal, defunción y se calculó el número de días de estancia hospitalaria. Finalmente, de cada paciente se calculó el índice triglicéridos/colesterol-HDL mediante el cociente de las cifras de triglicéridos y colesterol-HDL.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Se reportaron las frecuencias y porcentajes para las variables nominales, presentando estos datos en tablas y gráficas circulares. Las variables numéricas se reportaron con medias y desviaciones estándar cuando resultaron paramétricas y con medianas y percentiles cuando fueron no paramétricas, presentando estos datos en tablas, así como graficas de histograma y caja y bigotes.

Estadística inferencial

Se agruparon pacientes según las variables dependientes: pacientes fallecidos vs no fallecidos, pacientes con ventilación mecánica invasiva vs sin VMI y pacientes con sepsis vs sin sepsis. Se compararon variables independientes entre grupos sobre todo las variables de interés (lípidos e índice TG/HDL), para establecer la posible asociación entre el factor y el resultado. Las variables que se asociaron estadísticamente con un resultado, fueron sometidos a análisis univariado para establecer la magnitud de la asociación mediante determinación de OR por medio

de análisis de regresión logística y lineal, y finalmente estas variables se sometieron a análisis multivariado para establecer los factores asociados de manera independiente con los resultados (mortalidad, ventilación mecánica y sepsis).

Datos demográficos y características basales de los pacientes.

Los 141 pacientes incluidos en el estudio en promedio tenían 54.62 años de edad ± 14.1 años, 90 eran hombres (64%) y 51 mujeres (36%). Presentaban en promedio un peso de 78kg ± 22.19 kgs, una talla de 1.62 mts ± 0.78 mts, IMC 29 ± 5.29 kg/m² y una relación PaO₂/FiO₂ de 140 mmHg ± 27.74 mmHg. 28 pacientes (20%) con IMC dentro de parámetros de normalidad, 59 (42%) con criterios de sobrepeso, 37 (26%) con criterios de obesidad grado I, 8 (6%) con criterios de obesidad grado II y 9 (6%) con criterios de obesidad grado III. 48 (34%) pacientes se documentaron con criterios de hipertensión arterial sistémica, 48 (34%) con criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2, 2 (1.5%) con diagnóstico de enfermedad renal crónica. Las cifras promedio de triglicéridos fueron 172 mg/dl ± 78 mg/dl, colesterol total 134 mg/dl ± 40 mg/dl, colesterol-HDL 28.8 mg/dl ± 9.9 mg/dl, colesterol-LDL 71.01 mg/dl ± 30.43 mg/dl, colesterol-VLDL 34.20 mg/dl ± 15.38 mg/dl y la relación triglicéridos/colesterol-HDL 7.58mg/dl (3.9-8.22 mg/dl).

De los pacientes incluidos 87 (62%) recibió tratamiento con hidroxiclороquina y 54 (38%) recibió tratamiento con esteroide (dexametasona ó metilprednisolona).

En cuanto a los desenlaces clínicos a 31 pacientes (22%) se les realizó manejo avanzado de la vía aérea, 83 (59%) presentó deterioro respiratorio, 40 (28%) presentó criterios de sepsis y 75 (53%) fallecieron. El promedio general de días de estancia hospitalaria fue de 6 días (4-13 días).

Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Características N= 141	n (%) Media DE	Valor mínimo	Valor máximo
Hombres	90 (63.83%)	NA	NA
Mujeres	51 (36.17%)	NA	NA
Edad*	54 \pm 14	21 años	88 años
Talla*	1.62 \pm 0.78 mts	1.45 mts	1.80 mts
Peso*	78 \pm 22.19 kgs	40 kgs	129 kgs
IMC*	29 \pm 5.29 kg/m ²	17.7 kg/m ²	47.4 kg/m ²
Pa/FiO ₂	140 \pm 28 mmHg	100 mmHg	197 mmHg
Obesidad (IMC)			
Normal	28 (20%)	NA	NA
Sobre peso	59 (42%)	NA	NA
Obesidad I	37 (26%)	NA	NA
Obesidad II	8 (6%)	NA	NA
Obesidad III	9 (6%)	NA	NA
Hipertensión arterial sistémica	48 (34%)	NA	NA
Diabetes mellitus	48 (34%)	NA	NA
Enfermedad renal crónica	2 (%)	NA	NA

Colesterol total	134.06 ± 40 mg/dl	18 mg/dl	373 mg/dl
Colesterol-HDL	28.88 ± 9.9 mg/dl	6.1 mg/dl	55.9 mg/dl
Colesterol-LDL	71.01 ± 30 mg/dl	15.3 mg/dl	252mg/dl
Colesterol-VLDL	34.20 ± 15.3 mg/dl	11 mg/dl	116 mg/dl
Triglicéridos	172.57 ± 78 mg/dl	36 mg/dl	581mg/dl
Triglicéridos/colesterol-HDL.	7.58; 3.9-8.22 mg/dl	1.104 mg/dl	95.24 mg/dl
Hidroxicloroquina	87 (62%)	NA	NA
Esteroides: dexametasona, metilprednisolona	54 (38%)	NA	NA
Tocilizumab	0	NA	NA
Ventilación mecánica invasiva	31 (22%)	NA	NA
Defunción	75 (53%)	NA	NA
Días de estancia hospitalaria	6; 4-13 días	1 día	35 días
Sepsis	40 (28%)	NA	NA
Deterioro respiratorio	83 (59%)	NA	NA

*Variables de distribución no paramétrica se reporta mediana + DE

PaO₂/FiO₂: cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno, IMC: índice de masa corporal, HDL: colesterol de alta densidad, LDL: colesterol de baja densidad, VLDL: colesterol de muy baja densidad, TG/HDL: índice entre triglicéridos y HDL.

Figura 1. Gráfico circular de la distribución de género en la muestra.

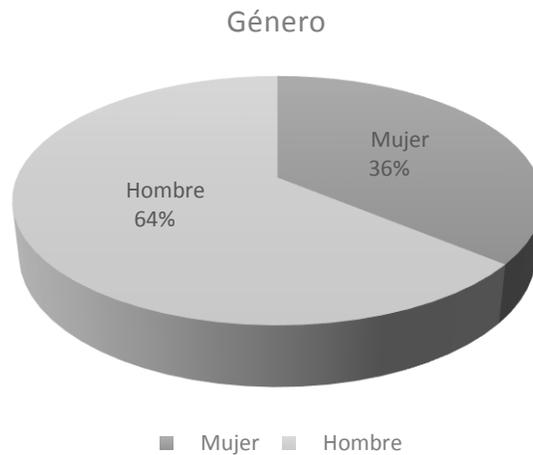


Figura 2. Gráfico circular de la distribución de obesidad en la muestra.

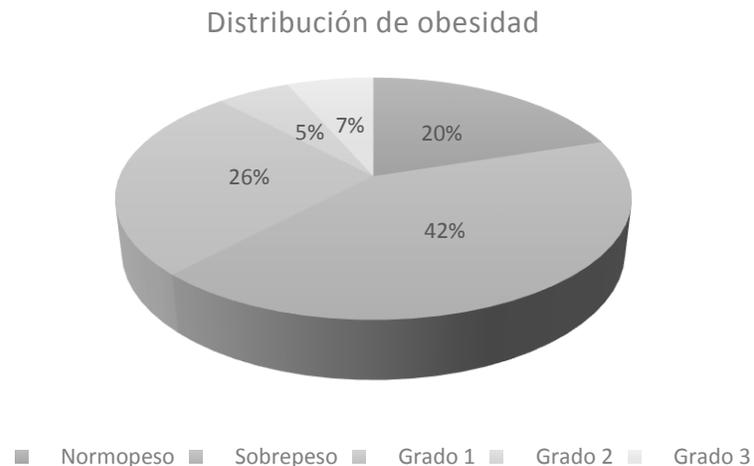


Figura 3. Gráfico circular con la frecuencia de hipertensión arterial en la muestra.

Pacientes con hipertensión arterial (HAS)

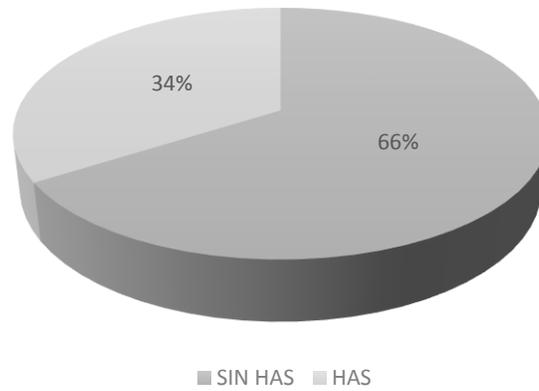


Figura 4. Gráfico circular con la distribución de diabetes mellitus.

Pacientes con diabetes mellitus

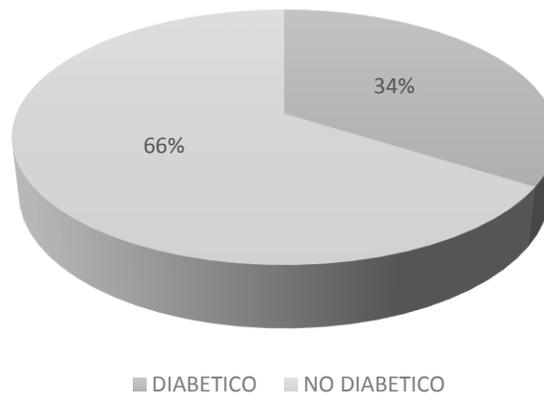


Figura 5. Gráfico circular que muestra pacientes fallecidos y recuperados.

Pacientes fallecidos y recuperados

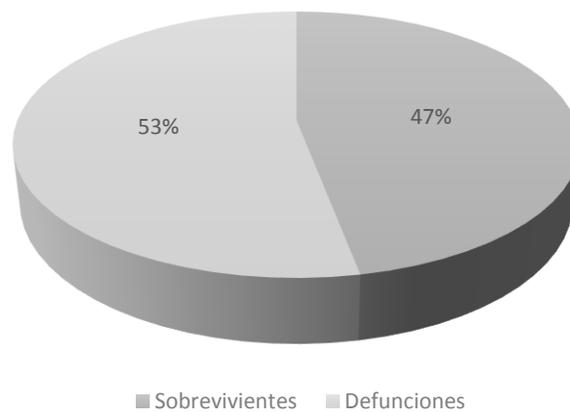


Figura 6. Gráfico circular que muestra los pacientes con ventilación mecánica invasiva.

Pacientes con intubación mecánica invasiva

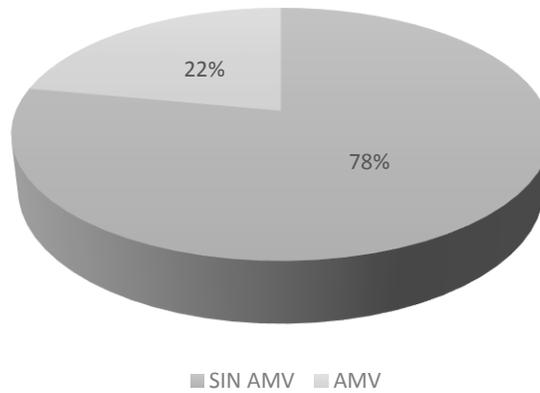


Figura 7. Gráfico circular que muestra a los pacientes con sepsis.

Pacientes con sepsis

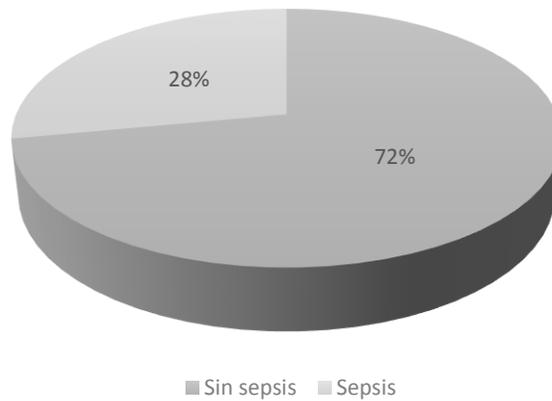


Figura 8. Gráfico circular que muestra el esquema de tratamiento.

Tratamiento

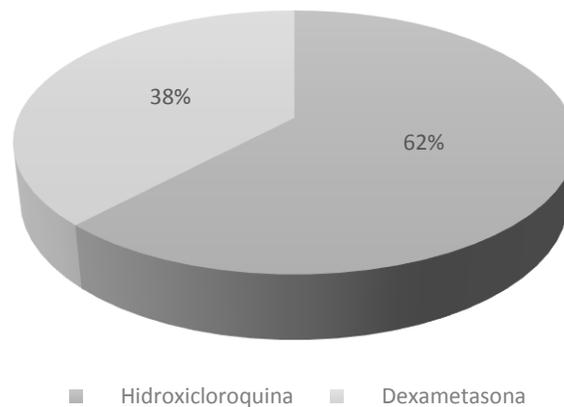


Figura 9. Histograma de la variable edad.

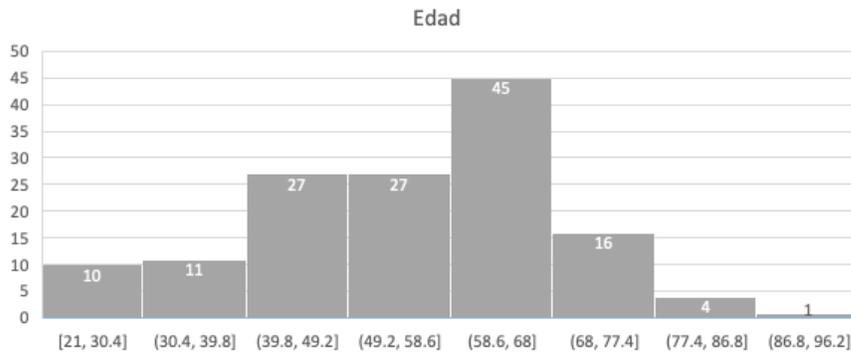


Figura 10. Histograma de la variable Pa/FiO2.

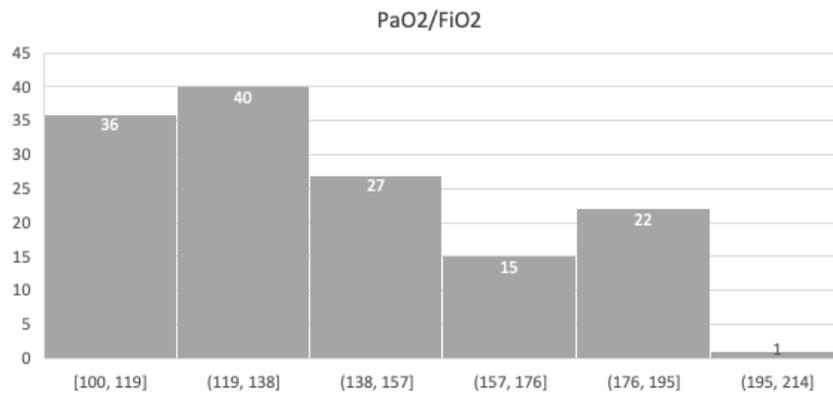


Figura 11. Gráfico de caja y bigotes de la variable días de estancia en el hospital.

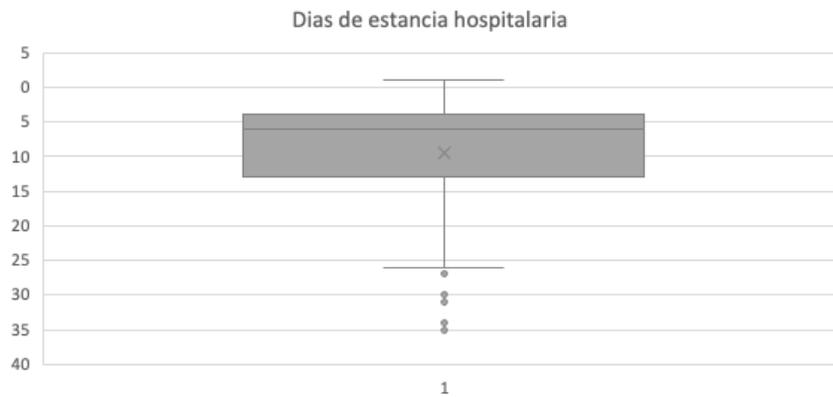


Figura 12. Histograma con la distribución de la variable peso.

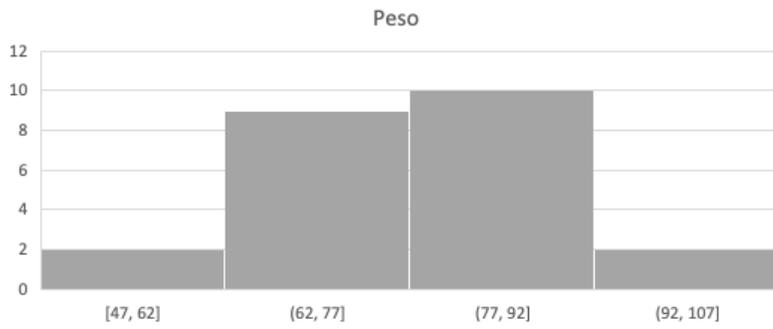


Figura 13. Histograma con la distribución de la variable IMC.

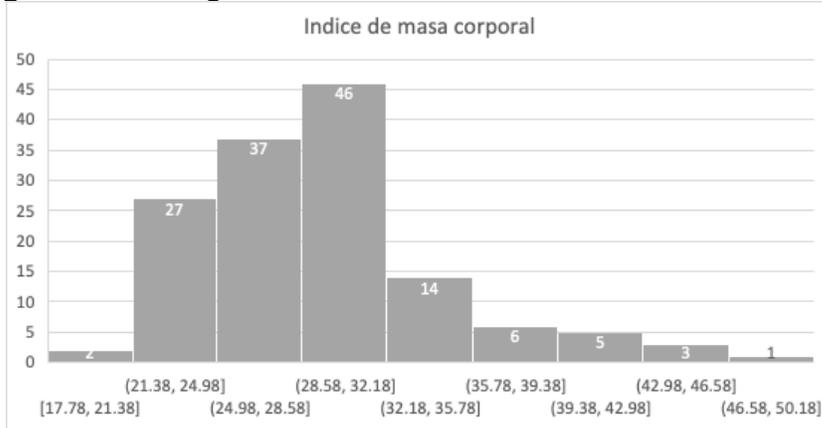


Figura 14. Histograma con la distribución de la variable colesterol.

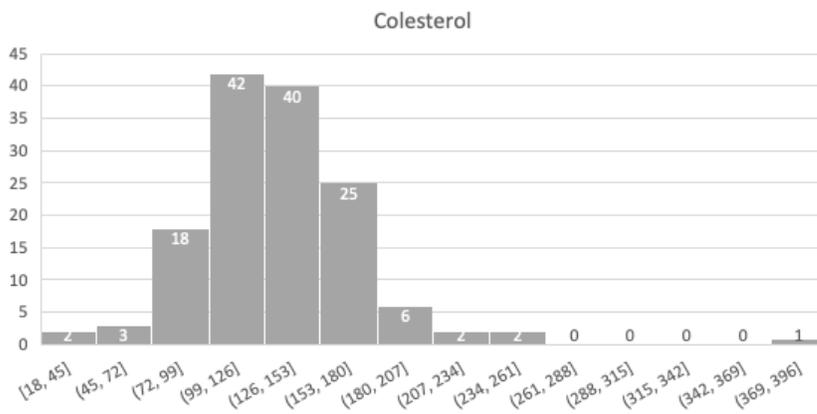


Figura 15. Histograma con la distribución de la variable HDL.

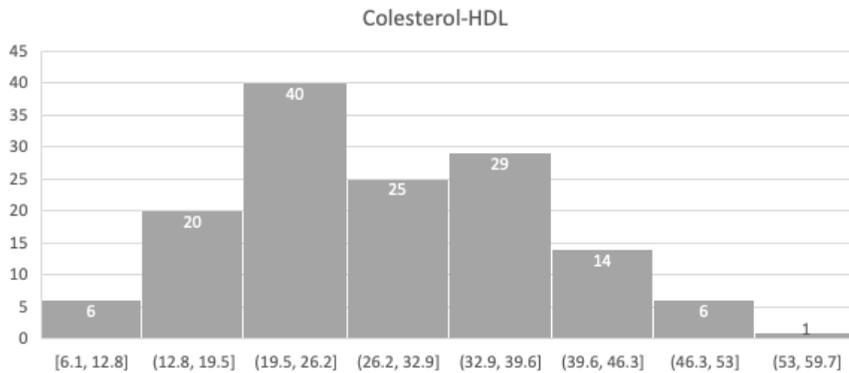


Figura 16. Histograma con la distribución de la variable triglicéridos.

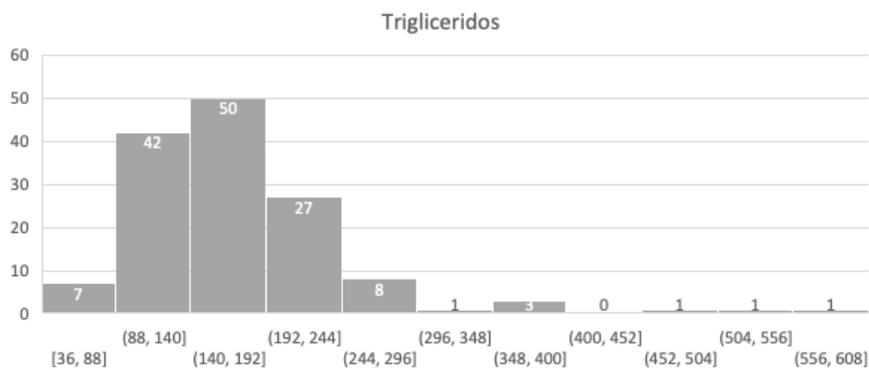


Figura 17. Histograma con la distribución de la variable LDL.

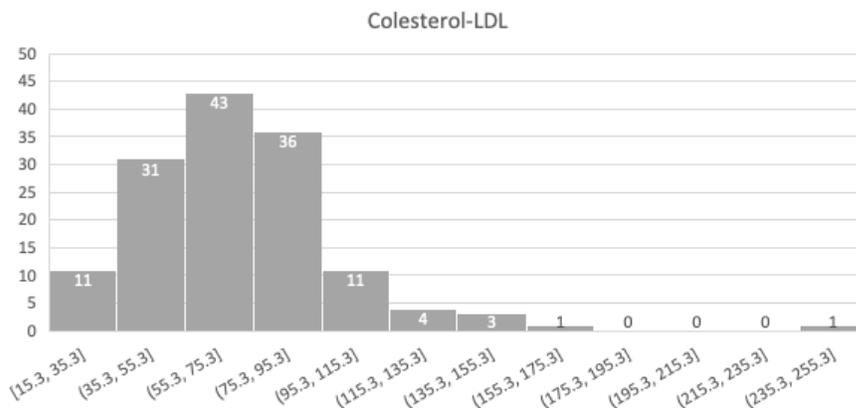


Figura 18. Histograma de distribución de la variable VLDL.

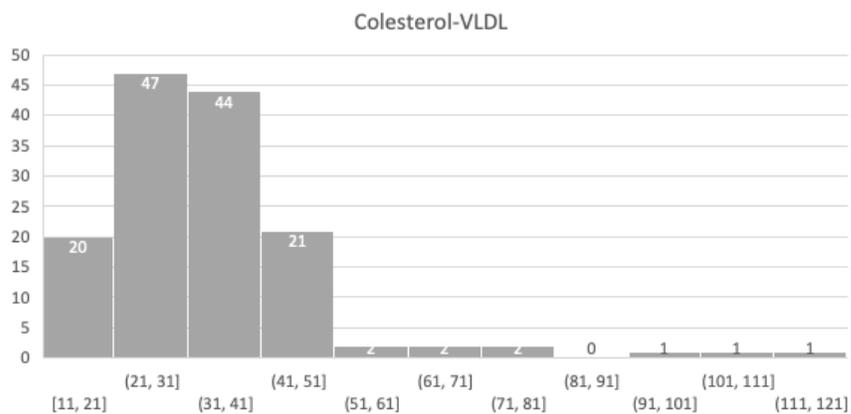


Figura 19. Gráfica de caja y bigotes de la variable índice TG/HDL.

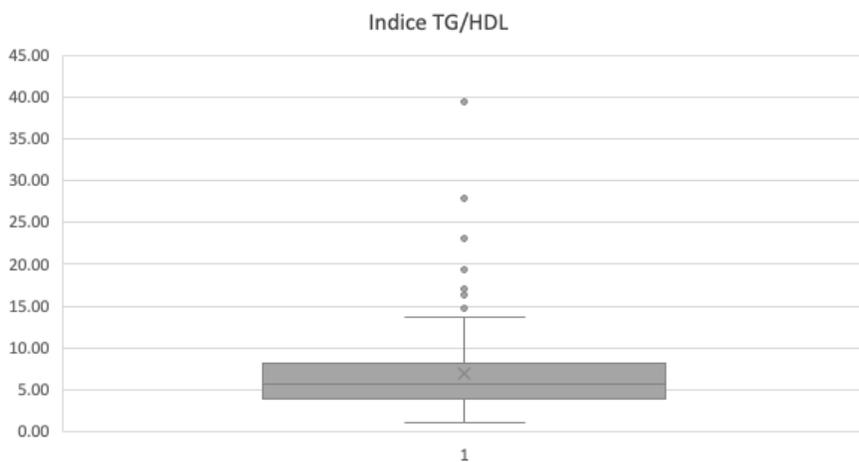


Tabla 5. Comparación de variables nominales entre pacientes con y sin sepsis

Frecuencia (%)	Con sepsis N=40	Sin sepsis N=101	p
<i>Género</i>			
<i>Mujer</i>	12 (30)	39 (39)	0.33
<i>Hombre</i>	28 (70)	62 (61)	
<i>Obesidad</i>			
<i>Peso normal</i>	11 (27.5)	17 (17)	0.25
<i>Sobrepeso</i>	16 (40)	43 (42)	
<i>Grado I</i>	11 (27.5)	26 (26)	
<i>Grado II</i>	2 (5)	6 (6)	
<i>Grado III</i>	0	9 (9)	
<i>Hipertensión arterial</i>	22 (55)	26 (26)	0.001
<i>Diabetes mellitus</i>	17 (42)	31 (31)	0.18
<i>ERC</i>	2 (5)	0	0.07
<i>VMI</i>	17 (43)	14 (14)	0.001
<i>Defunciones</i>	35 (87)	40 (40)	0.001
<i>Tratamiento</i>			
<i>Hidroxiclороquina</i>	25 (63)	62 (61)	0.90
<i>Dexametasona</i>	15 (37)	39 (39)	

Comparación de frecuencias mediante prueba estadística Chi².

Se registraron 40 pacientes con sepsis y 101 sin criterios de sepsis. No se encontraron diferencias entre el género, tampoco hubo diferencias entre grupos en las variables obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y tipo de tratamiento administrado. Entre los pacientes con sepsis presentaron más pacientes con hipertensión arterial sistémica ($p=0.001$). La ventilación mecánica fue más prevalente entre los pacientes con sepsis 43 vs 14% ($p=0.001$) y hubo más pacientes que fallecieron en aquellos que presentaron criterios de sepsis (87 vs 40%; $p=0.001$)

Tabla 6. Comparación de variables cuantitativas entre pacientes con y sin sepsis

Media (DE)	Con sepsis N=40	Sin sepsis N=101	p
Edad	53.3 (14)	55.1 (14)	0.49
Días de estancia*	7.5 (3-19)	6 (4-12)	0.47
PaO ₂ /FiO ₂	134 (28)	142 (27)	0.14
IMC	28 (3.6)	30 (5.7)	0.07
Colesterol	128 (39)	136 (41)	0.33
Triglicéridos	176 (89)	171 (74)	0.75
HDL	28 (10)	29 (10)	0.79
LDL	65 (32)	73 (30)	0.15
VLDL	35 (18)	34 (14)	0.67
Índice TG/HDL*	5.8 (3.8-7.8)	5.6 (3.9-8.4)	0.22

DE: desviación estándar. Comparación de medias mediante la prueba t de student.

**comparación de medianas mediante U de mann witney.*

No se encontraron diferencias entre edad, días de estancia, PaO₂/Fio₂, IMC, lípidos e índice TG/HDL entre pacientes con y sin sepsis (p > 0,05).

Tabla 7. Comparación de variables nominales entre pacientes con ventilación mecánica invasiva y sin esta.

Frecuencia (%)	VMI N=31	Sin VMI N=110	p
Género			
Mujer	4 (13)	47 (43)	0.003
Hombre	27 (87)	63 (57)	
Obesidad			
Peso normal	6 (19)	22 (20)	0.41
Sobrepeso	16 (52)	43 (39)	
Grado I	8 (26)	29 (27)	
Grado II	1 (3)	7 (6)	
Grado III	0	9 (8)	
Hipertensión arterial	8 (26)	40 (36)	0.27
Diabetes mellitus	14 (45)	34 (31)	0.13
ERC	0	2 (1.8)	0.91
Sepsis	17 (55)	23 (21)	0.001
Defunciones	29 (94)	46 (42)	0.001
Tratamiento			
Hidroxicloroquina	17 (55)	70 (64)	0.37
Dexametasona	14 (45)	40 (36)	

Comparación de frecuencias entre pacientes con y sin ventilación mecánica invasiva mediante la prueba chi²

Se registraron 31 sujetos bajo ventilación mecánica invasiva y 110 sin esta. Se encontró un franco predominio de hombres entre los sujetos que requirieron VMI 87 vs 57% (p=0.003). No hubo diferencias entre grupos en variables como obesidad, hipertensión, diabetes, ERC y tratamiento administrado. Pacientes que presentaron sepsis fue predominante en pacientes con VMI respecto a los que no 55 vs 21% (p=0.001). Se documentó el doble de defunciones entre pacientes con VMI en comparación con los que no 94 vs 42% (p=0.001).

Tabla 8. Comparación de variables numéricas entre pacientes con ventilación mecánica invasiva y sin esta.

	VMI	Sin VMI	p
Edad	53 (12.6)	55 (14.4)	0.54
Días de estancia*	15 (7-22)	6 (4-9)	0.001
PaO ₂ /Fio ₂	126 (25)	144 (27)	0.002
IMC	28.4 (3.2)	29.7 (5.7)	0.23
Colesterol	134 (34)	134 (42)	0.97
Triglicéridos	174 (115)	171 (65)	0.85

HDL	30 (10.7)	28.5 (9.7)	0.45
LDL	70 (29)	71.2 (31)	0.84
VLDL	34.8 (23)	34 (12.5)	0.79
Indice TG/HDL*	4.15 (3.7-8.4)	5.9 (4-8.2)	0.14

Comparación de medias mediante la prueba t de student.

*comparación de medianas mediante la prueba U de mann witney.

Al comparar las variables de la tabla 8 entre pacientes con VMI y sin esta, no se encontraron diferencias en la edad, IMC, lípidos y el índice TG/HDL. Los sujetos con VMI presentaron un mayor número de días de estancia hospitalaria que los no intubados, mientras que la relación PaO₂/Fio₂ fue evidentemente menor en los que requirieron AMV (126 vs 134 p = 0.002).

Tabla 9. Comparación de variables nominales entre pacientes fallecidos y no fallecidos.

Frecuencia (%)	Fallecidos N=75	No fallecidos N=66	p
Género			
Mujer	22 (29)	29 (44)	0.07
Hombre	53 (71)	37 (56)	
Obesidad			
Normopeso	20 (27)	8 (12)	0.10
Sobrepeso	31 (41)	28 (42)	
Grado 1	18 (24)	19 (29)	
Grado 2	4 (5)	4 (6)	
Grado 3	2 (3)	7 (11)	
Hipertensión arterial	33 (44)	15 (23)	0.008
Diabetes mellitus	34 (45)	14 (21)	0.003
ERC	2 (2.6)	0	0.49
Sepsis	35 (47)	5 (8)	0.001
VMI	29 (39)	2 (3)	0.001
Tratamiento			
Hidroxicloroquina	48 (64)	39 (59)	0.55
Dexametasona	27 (36)	27 (41)	

Comparación de frecuencias entre sujetos fallecidos y sobrevivientes mediante la prueba chi2

Se documentó un total de 75 pacientes fallecidos y 66 no fallecidos. No se encontró diferencias entre el género, presencia de obesidad, presencia de enfermedad renal crónica y el tipo de tratamiento entre pacientes que fallecieron y los que no (valores p>0.05). La hipertensión arterial, diabetes y enfermedad renal crónica fue más frecuente, casi al doble, entre los pacientes que fallecieron comparados con los pacientes que no fallecieron (p=0.008, 0,003 y 0.001 respectivamente). La ventilación mecánica invasiva fue más prevalente en los pacientes que fallecieron comparado con los que no fallecieron 39 vs 3% (p=0.001)

Tabla 10. Comparación de las variables numéricas entre pacientes fallecidos y pacientes no fallecidos.

Media (DE)	Fallecidos N=75	Sobrevivientes N=66	p
Edad	55 (13.7)	54 (14.3)	0.64
Días de estancia*	5 (3-12)	7 (5-15)	0.01
PaO2/FiO2	137 (26)	143 (29)	0.19
IMC	28.5 (4.6)	30.5 (5.7)	0.02
Colesterol	132 (37)	136 (44.5)	0.58
Triglicéridos	167 (68)	179 (88)	0.38
HDL	28.8 (10.4)	28.9 (9.4)	0.95
LDL	69.2 (28.8)	73 (32.2)	0.45
VLDL	33.3 (13.4)	35.1 (17.4)	0.5
Indice TG/DHL*	5.6 (3.8-9.5)	5.8 (4-7.5)	0.42

Comparación de medias mediante la prueba t de student.

*comparación de medianas mediante la prueba U de mann witney.

Los pacientes no fallecidos tuvieron más días de estancia hospitalaria que los pacientes fallecidos (7 vs 5 p=0.01). El índice de masa corporal fue mayor entre los pacientes no fallecidos (30 vs 28.5 p=0.02). No se encontraron diferencias en cuanto edad, PaO2/FiO2, lípidos y el índice TG/HDL (p>0.05).

Las variables independientes que mostraron asociación con las variables dependientes se sometieron a análisis de univariado de regresión logística para establecer la fuerza de asociación mediante OR.

Tabla 11. Análisis univariado para determinar fuerza de asociación entre variables y sepsis.

Variable	OR	IC	p
Hipertensión arterial	3.5	1.6-7.5	0.001
Diabetes mellitus	1.66	0.78-3.5	0.18
VMI	4.5	1.9-10.6	0.004
IMC	0.92	0.85-0.99	0.03
PaO2/FiO2	0.98	0.97-1.0	0.14

La hipertensión arterial se asoció con riesgo de sepsis con OR 3.5 (IC95% 1.6-7.5;p=0.001), es decir, aumenta 3.5 veces el riesgo de sepsis. El apoyo mecánico ventilatorio se asoció con sepsis con OR 4.5 (IC95% 1.9-10.6;p=0.004), pacientes con VMI presentaron 4.5 veces más riesgo de sepsis. El IMC resultó protector para sepsis, los sujetos con IMC más altos tenían 1% menor riesgo de sepsis OR 0.92 (IC95% 0.85-0.99;p=0.03).

Tabla 12. Asociación entre los lípidos y el desenlace deterioro respiratorio.

Lípidos y PaO ₂ /FiO ₂ (media, DE)	Con deterioro ventilatorio (n=83)	Sin deterioro ventilatorio (n=58)	p
Colesterol	133 (36)	135 (47)	0.80
Triglicéridos	170 (82)	176 (73)	0.64
HDL	28.8 (10)	29 (9.4)	0.93
LDL	69 (28)	72 (33)	0.57
VLDL	34 (16)	34.4 (14)	0.9
Índice TG/HDL	5.2 (3.8-8.5)	5.9 (4.2-7.6)	0.70
Índice TG/HDL >= 7.5	29 (35)	20 (34)	0.95

Tabla 13. Regression logística múltiple de variables asociadas a sepsis

Sepsis	Odds ratio	Err Std	Z	P> z	(95% IC)
Hipertensión arterial	0.25	0.11	-3.02	0.003	0.103-0.616
Diabetes mellitus	0.98	0.43	-0.02	0.980	0.418-2.338
VMI	5.58	2.78	3.44	0.001	2.09-14.86
IMC	0.92	0.04	-1.78	0.074	0.84-1.00
Pa/FiO ₂	0.99	0.007	-0.55	0.579	0.98-1.01
TAG/C-HDL	0.99	0.007	-1.03	0.305	0.97-1.00

Al realizar el análisis multivariado de los factores asociados a sepsis, solo la hipertensión arterial y la VMI se asociaron de manera independiente con sepsis.

Tabla 14. Análisis univariado para determinar fuerza de asociación entre las variables independientes y VMI

Variable	OR	IC	p
Genero masculino	5	1.6-15.3	0.001
Diabetes	1.8	0.81-4.15	0.14
Sepsis	4.5	1.97-10.6	0.004
Días de estancia	1.1	1.05-1.16	0.001
PaO ₂ /FiO ₂	0.97	0.95-0.99	0.001
Índice TAG/C-HDL	1.01	0.98-1.05	0.15

Ser del género masculino incrementó 5 veces el riesgo de requerir VMI OR 5.0 (IC95% 1.6-15.3;p=0.001), sepsis incremento 4.5 veces el riesgo de VMI OR 4.5 (IC95% 1.97-10.6;p=0.004). Los pacientes con VMI presentaron más días de estancia hospitalaria OR 1.1 (IC95% 1.05-1.16;p=0.001). Una relación PaO₂/FiO₂ mayor a >142 disminuye 0.3% el riesgo de requerir VMI OR 0.97 (IC95% 0.95-0.99;p=0.001).

Tabla 15. Reresión logística de variables asociadas a VMI

VMI	Odds Ratio	Err Std.	Z	P> z	(95% IC)
Género	11.81	9.33	3.13	0.002	2.51- 55.57
Diabetes mellitus	3.45	1.94	2.20	0.028	1.14-10.40
Sepsis	3.14	1.67	2.16	0.031	1.10-8.90
Días de estancia hospitalaria	1.123272	0.03	3.86	0.000	1.05-1.19
Pa/FiO2	0.9766719	0.01	-2.03	0.043	0.95-0.99
Índice TAG/C-HDL	1.01	0.02	0.75	0.45	0.96-1.07

Al realizar el análisis multivariado de las variables asociadas a ventilación mecánica invasiva, se documentó que únicamente el género masculino, diabetes mellitus, sepsis, una relación PaO₂/FiO₂ <130 y un mayor número de días de estancia hospitalaria incrementan el riesgo de forma independiente.

Tabla 16. Análisis univariado para determinar la fuerza de asociación entre las variables y defunción.

Factores para defunción	OR	IC	p
Genero masculino	1.88	0.94-3.7	0.07
Obesidad	0.66	0.47-0.92	0.01
Hipertensión arterial	2.6	1.2-5.5	0.007
Diabetes mellitus	3	1.4-6.4	0.002
Sepsis	10.6	3.8-29.5	0.001
VMI	20	4.5-88.8	0.001
Días de estancia	0.97	0.93-1.02	0.18
PaO ₂ /Fio ₂	0.99	0.98-1	0.18
IMC	0.92	0.86-0.99	0.2

La obesidad presentó menor riesgo para defunción por COVID-19, ya que la presencia de sobrepeso u obesidad disminuye 34% el riesgo de muerte OR 0.66 (IC95% 0.47-0.92;p=0.01). Hipertensión arterial sistémica incrementó 2.6 veces el riesgo de muerte, la diabetes mellitus incrementó este riesgo 3 veces OR 3 (IC95% 1.4-6.4;p=0.002). Los pacientes con sepsis 10,6 veces más riesgo de (OR 10). El factor que se asocia con más fuerza al riesgo de defunción es VMI con un riesgo de muerte 20 veces mayor OR 20 (IC95% 4.5-88.8;p=0.01)

Tabla 17. Análisis multivariado de variables asociadas a riesgo de mortalidad.

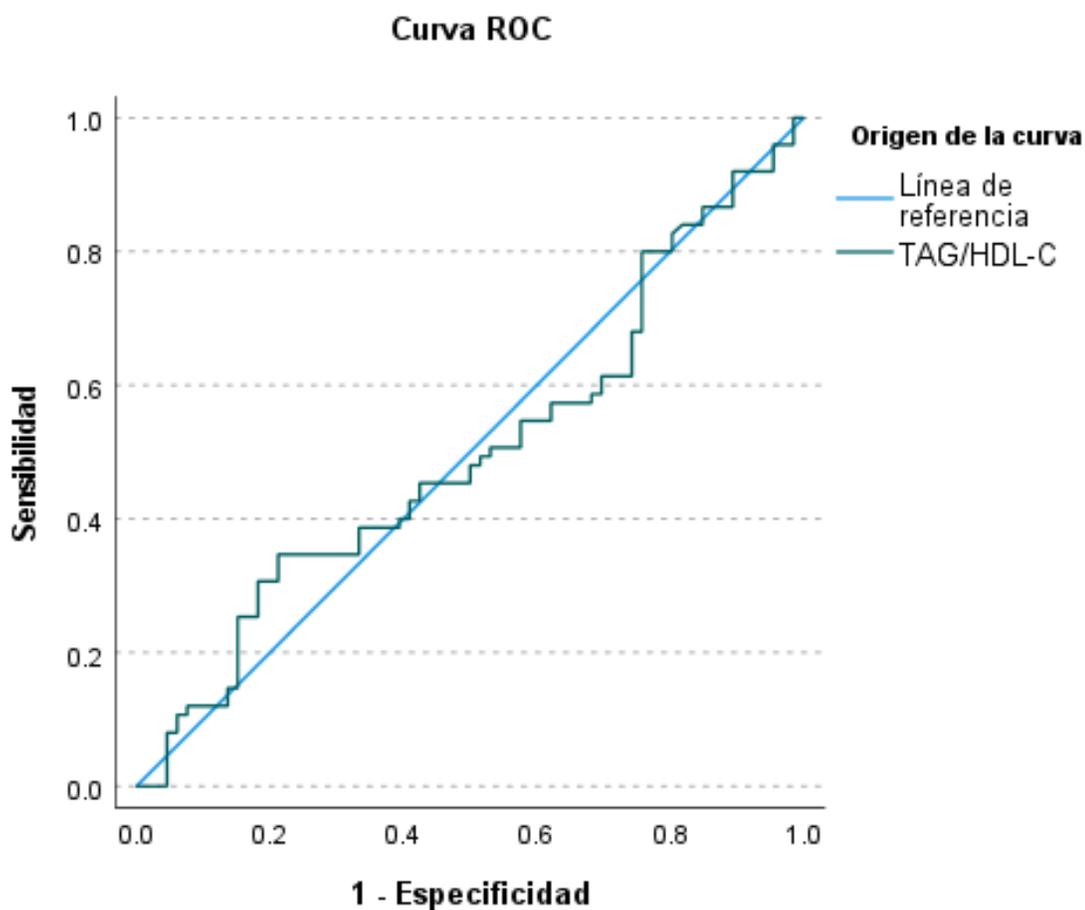
Defunción	Odds Ratio	Err Std.	Z	P> z	(95% IC)
Género masculino	1.29	0.63	0.53	0.59	0.49-3.39
Obesidad	0.53	0.30	-1.10	0.27	0.17-1.63
Hipertensión arterial sistémica	2.575795	1.339454	1.82	0.06	0.92-7.13
Diabetes mellitus	2.09	1.08	1.43	0.15	0.76-5.78

Sepsis	8.82	6.11	3.14	0.002	2.26-34.29
VMI	56.35	58.23	3.90	0.000	7.43-427.08
Días de estancia hospitalaria	0.87	0.037	-3.20	0.001	0.80-0.94
Pa/FiO2	0.99	0.008	-0.20	0.84	0.98-1.01
IMC	1.07	0.12	0.60	0.54	0.85-1.33

El análisis multivariado de las variables asociadas con el riesgo de muerte, identificó que únicamente sepsis, VMI y los días de estancia hospitalaria se asocian de manera independiente con el riesgo de defunción.

Los lípidos y un índice TG/HDL igual o mayor a 7.5 no se asocio como marcador de mortalidad en pacientes con SIRA moderado.

Figura 20. Curva ROC: TG/c-HDL – Mortalidad.



DISCUSIÓN

Este estudio se identificó en concordancia con los primeros reportes de pacientes realizados^{4,5,6} al inicio de la pandemia predominio del género masculino y enfermedades como sobrepeso, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus.

En cuanto a la edad, nuestros resultados coinciden con la edad promedio reportada en estudios nacionales al inicio de la pandemia, sin embargo al comparar con la edad promedio reportada a nivel internacional apreciamos que la edad promedio de los pacientes es menor para la población mexicana, quizá esta diferencia se encuentre explicada por características genéticas y principalmente por el predominio de enfermedades crónicas en nuestra población y una esperanza de vida disminuida en nuestra sociedad, sin embargo debemos analizar estos datos respecto a la evolución en el tiempo de la pandemia pues tal y como sabemos, en fechas recientes la pandemia ha dado un giro epidemiológico secundario a la aparición de nuevas variantes y el desarrollo de vacunas, las cuales se han aplicado prioritariamente a personas mayores propiciando que actualmente la edad promedio de afección a nivel nacional e internacional sea menor de 60 años.

Si bien no se documentaron diferencias significativas en las cifras de lípidos sí se documentó una tendencia a presentar cifras disminuidas de colesterol total, HDL, LDL, VLDL y cifras elevadas de triglicéridos respecto los pacientes que presentaron criterios de sepsis, fallecieron, requirieron ventilación mecánica o se documentaron con deterioro respiratorio, estos datos difieren de los reportes previos tanto a nivel nacional como internacional, en los cuales esta diferencia si es significativa, probablemente secundario a el tamaño de la muestra o por la prevalencia de dislipidemia en nuestra población o incluso por la creciente administración temprana e indiscriminada de esteroides en el tratamiento de pacientes con COVID, ya que en los reportes previos no incluía pacientes tratados con esteroide.

En cuanto al objetivo principal del estudio no se relacionó un índice triglicéridos/colesterol-HDL igual o mayor a 7.5 como marcador de mortalidad en pacientes con COVID19 y SIRA moderado ya que al analizar el área bajo la curva se observa una sensibilidad de 34% y una especificidad de 25% lo cual no cumple con las características de un modelo diagnóstico ideal, muy probablemente en relación a los factores previamente citados^{38,39,40}.

De forma secundaria se identificó como factores de riesgo para desarrollo de sepsis hipertensión arterial sistémica ventilación mecánica así como la presencia de sepsis con el riesgo de mortalidad ($p=0.001$). Se asoció de forma significativa con el riesgo de ventilación mecánica invasiva la presencia de sepsis, el género hombre, días de estancia hospitalaria y la relación PaO_2/FiO_2 a su vez la presencia de ventilación mecánica invasiva se asoció con incremento en la mortalidad ($p<0.05$). Se asoció el género masculino, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, desarrollo de sepsis, requerimiento de

ventilación mecánica invasiva y días de estancia hospitalaria con riesgo de mortalidad de forma significativa ($p < 0.05$).

De forma independiente se asoció con el riesgo de requerimiento de ventilación mecánica la presencia de sepsis, ventilación mecánica, género masculino y días de estancia hospitalaria ($p < 0.05$) y para el riesgo de mortalidad se asoció de forma independiente la presencia de sepsis, ventilación mecánica y días de estancia hospitalaria ($p < 0.05$). De forma paradójica a lo reportado en la literatura la obesidad presentó menor riesgo para defunción por COVID-19, OR 0.66 (IC95% 0.47-0.92; $p = 0.01$).

El estudio presenta algunas limitaciones, entre ellas el diseño metodológico al tratarse de un estudio retrospectivo, para intervenir en este sesgo se requiere de un estudio prospectivo, otra de nuestras limitaciones es el tamaño de la muestra al tratarse de un enfermedad con elevada incidencia por lo que es necesario un estudio en el que se incluya una muestra representativa de pacientes.

Finalmente, dado el impacto de la pandemia es necesario continuar en la búsqueda de herramientas que permitan predecir el riesgo de complicaciones y mortalidad desde etapas tempranas de la enfermedad, en estos momentos sin disponer de una herramienta o marcador útil, con lo hasta ahora documentado podemos decir no se puede predecir el riesgo a través de un solo marcador sino que es necesario analizar de forma individual a cada paciente considerando además de marcadores bioquímicos, sus antecedentes y factores de riesgo en el contexto del tiempo de evolución de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

En pacientes con COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca del 17 de marzo al 31 de agosto del 2020 la relación triglicéridos/colesterol-HDL no se relaciono con mortalidad.

Al analizar la relación triglicéridos/colesterol-HDL en pacientes con COVID-19 y SIRA moderado en pacientes hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020 no se documentó asociación con deterioro ventilatorio (evolución a SIRA grave), ventilación mecánica invasiva, sepsis y días de estancia hospitalaria.

Finalmente, se corroboró la hipótesis alterna pues una relación triglicéridos/colesterol-HDL igual o mayor a 7.5 NO se correlacionó con mortalidad en pacientes pacientes con COVID-19 y SIRA moderado hospitalizados en el HRAEI del 17 de marzo a 31 de agosto del 2020.

Referencias bibliográficas

- 1.- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- 2.- 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern. World Health Organization. Disponible en <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern> (Acceso 03 Junio 2021).
- 3.- Matta S, Chopra KK, Arora VK. Morbidity and mortality trends of Covid 19 in top 10 countries. *Indian J Tuberc.* 2020 Dec;67(4S):S167-S172. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.09.031.
- 4.- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
- 5.- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, Song Q, Jia Q, Wang J. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020 Jul 9;15(7):e0235458. doi: 10.1371/journal.pone.0235458.
- 6.- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest.* 2020;158(1):97–105. doi:10.1016/j.chest.2020.04.010.
- 7.- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- 8.- Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535–545. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.044.
- 9.- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.018.

- 10.- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- 11.- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- 12.- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 13.- Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep;38(9):1722-1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
- 14.- Liu W, Tao ZW, Wang L, et al.: Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020, 133:1032- 1038. 10.1097/CM9.0000000000000775
- 15.- Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México. *Revista clínica española*, 220(8), 463–471. doi:10.1016/j.rce.2020.05.007. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021). doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
- 16.- E. Salinas-Aguirre, C. Sánchez-García, R. Rodríguez-Sanchez et al., Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México), *Revista Clínica Española*, <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.12.006>
- 17.- Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics.* 2020 Nov 1;52(11):549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020.
- 18.- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020;80. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.

- 19.- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- 20.- Orientaciones técnicas sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV). Ginebra, Organización mundial de la salud, 2020.
- 21.- Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, Chen YM, Lai YC, Kuo LC, Chen SD, Chang KJ, Liu CH, Chang SC, Wang FD, Yang YP. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc.* 2021 Jan 1;84(1):3-8. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000463.
- 22.- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 17;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
- 23.- Craig M, Yarrarapu SNS, Dimri M. Biochemistry, Cholesterol. 2021 Aug 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30020698.
- 24.- Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. 2021 Jan 19. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000. PMID: 26247089.
- 25.- Von Eckardstein A., Nofer J.R., Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001;21:13–27. doi: 10.1161/01.ATV.21.1.13.
- 26.- Stasi, A., Franzin, R., Fiorentino, M., Squicciarro, E., Castellano, G., & Gesualdo, L. (2021). Multifaced Roles of HDL in Sepsis and SARS-CoV-2 Infection: Renal Implications. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5980. <https://doi.org/10.3390/ijms22115980>
- 27.- Van Lenten B.J., Wagner A.C., Anantharamaiah G.M., Garber D.W., Fishbein M.C., Adhikary L., Nayak D.P., Hama S., Navab M., Fogelman A.M. Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Circulation.* 2002;106:1127–1132. doi: 10.1161/01.CIR.0000030182.35880.3E.
- 28.- Van Lenten B.J., Wagner A.C., Navab M., Anantharamaiah G.M., Hui E.K.W., Nayak D.P., Fogelman A.M. D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide, inhibits the inflammatory response induced by influenza A infection of

- human type II pneumocytes. *Circulation*. 2004;110:3252–3258. doi: 10.1161/01.CIR.0000147232.75456.B3.
- 29.- Cappi SB, Noritomi DT, Velasco IT, Curi R, Loureiro TC, Soriano FG. Dyslipidemia: a prospective controlled randomized trial of intensive glycemic control in sepsis. *Intensive Care Med*. 2012 Apr;38(4):634-41. doi: 10.1007/s00134-011-2458-z.
- 30.- Visser BJ, Wieten RW, Nagel IM, Grobusch MP. Serum lipids and lipoproteins in malaria--a systematic review and meta-analysis. *Malar J*. 2013 Dec 7;12:442. doi: 10.1186/1475-2875-12-442.
- 31.- Sahin, F., & Yıldız, P. (2013). Distinctive biochemical changes in pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Archives of medical science : AMS*, 9(4), 656–661. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34403>
- 32.- Barlage S, Gnewuch C, Liebisch G, Wolf Z, Audebert FX, Glück T, Fröhlich D, Krämer BK, Rothe G, Schmitz G. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Med*. 2009 Nov;35(11):1877-85. doi: 10.1007/s00134-009-1609-y.
- 33.- Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, Ravani I, Gogos CA. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2014 Oct;29(5):723-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.04.018.
- 34.- Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017 Apr;38:289-294. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.11.041.
- 35.- Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, Tan W, Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020 May-Jun;14(3):297-304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
- 36.- Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, Yu B, Lv J, Zhang S, Wu G, Wu S, Wang X, Wu Y, Zhong Y. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020 Sep 7;19(1):204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9.
- 37.- Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. 2020. *Clin Chim Acta*. 2020;510:105–110.
- 38.- Zhang B, Dong C, Li S, Song X, Wei W, Liu L. Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio is an Important Determinant of Cardiovascular

Risk and Poor Prognosis in Coronavirus Disease-19: A Retrospective Case Series Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Oct 23;13:3925-3936. doi: 10.2147/DMSO.S268992.

- 39.- Turgay Yıldırım Ö, Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021 Mar-Apr;50(2):329-333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
- 40.- Alcántara-Alonso E, Molinar-Ramos F, González-López JA, Alcántara-Alonso V, Muñoz-Pérez MA, Lozano-Nuevo JJ, Benítez-Maldonado DR, Mendoza-Portillo E. High triglyceride to HDL-cholesterol ratio as a biochemical marker of severe outcomes in COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Aug;44:437-444. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.04.020.

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diez principales países con mayor número de defunciones por COVID-19 hasta agosto 2020.	Pág. 2
Tabla 2. Variables independientes	Pág.13
Tabla 3. Variables dependientes	Pág.13
Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio.	Pág.15
Tabla 5. Comparación de variables nominales entre pacientes con y sin sepsis	Pág. 23
Tabla 6. Comparación de variables cuantitativas entre pacientes con y sin sepsis.	Pág. 23
Tabla 7. Comparación de variables nominales entre pacientes con ventilación mecánica invasiva y sin esta.	Pág. 24
Tabla 8. Comparación de variables numéricas entre pacientes con ventilación mecánica invasiva y sin esta.	Pág. 24
Tabla 9. Comparación de variables nominales entre pacientes fallecidos y no fallecidos.	Pág. 25
Tabla 10. Comparación de las variables numéricas entre pacientes fallecidos y pacientes no fallecidos.	Pág. 26
Tabla 11. Análisis univariado para determinar fuerza de asociación entre variables y sepsis	Pág. 26
Tabla 12. Asociación entre los lípidos y el desenlace deterioro respiratorio.	Pág. 27
Tabla 13. Regresión logística múltiple de variables asociadas a VMI.	Pág. 27
Tabla 14. Análisis univariado para determinar fuerza de asociación entre las variables independientes y VMI	Pág. 27
Tabla 15. Regresión logística de variables asociadas a sepsis.	Pág. 28
Tabla 16. Análisis univariado para determinar la fuerza de asociación entre las variables y defunción.	Pág. 28
Tabla 17. Análisis multivariado de variables asociadas a riesgo de mortalidad.	Pág. 28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico circular de la distribución de género en la muestra	Pág. 16
Figura 2. Gráfico circular con la distribución de obesidad en la muestra	Pág. 16
Figura 3. Gráfico circular con la frecuencia de hipertensión arterial en la muestra	Pág. 17
Figura 4. Gráfico circular con la distribución de diabetes mellitus	Pág. 17
Figura 5. Gráfico circular que muestra pacientes fallecidos y recuperados	Pág. 17
Figura 6. Gráfico circular que muestra los pacientes con ventilación mecánica invasiva	Pág. 18
Figura 7. Gráfico circular que muestra a los pacientes con sepsis	Pág. 18
Figura 8. Gráfico circular que muestra el esquema de tratamiento.	Pág. 18
Figura 9. Histograma de la variable edad.	Pág. 19
Figura 10. Histograma de la variable Pa/FiO ₂ .	Pág. 19
Figura 11. Gráfico de caja y bigotes de la variable días de estancia en el hospital.	Pág. 19
Figura 12. Histograma con la distribución de la variable peso	Pág. 20
Figura 13. Histograma con la distribución de la variable IMC	Pág. 20
Figura 14. Histograma con la distribución de la variable colesterol	Pág. 20
Figura 15. Histograma con la distribución de la variable HDL	Pág. 21
Figura 16. Histograma con la distribución de la variable triglicéridos	Pág. 21
Figura 17. Histograma con la distribución de la variable LDL	Pág. 21
Figura 18. Histograma de distribución de la variable VLDL	Pág. 22
Figura 19. Gráfica de cajas y bigotes de la variable índice TG/c-HDL	Pág. 22
Figura 20. Curva ROC: TG/c-HDL - Mortalidad	Pág. 29