



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

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE  
MÉXICO  
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN**

**PERFIL LIPÍDICO COMO FACTOR PRONÓSTICO  
EN PACIENTES INFECTADOS CON SARS-COV 2**

PRESENTA:

**ESTEFANÍA ALCÁNTARA ALONSO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR (ES) DE TESIS:

**DRA. ELIZABETH MENDOZA PORTILLO  
DR. DANIEL RABINDRANATH BENÍTEZ MALDONADO DR.  
JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021



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.

## **DEDICATORIAS**

A Dios por darme fortaleza en todos los momentos difíciles que nunca hubiera imaginado superar, por regalarme a mi maravillosa familia, hermanos de residencia y amigos que me alientan y apoyan incondicionalmente. Por acompañarme en las decisiones que tomo como médico y por sensibilizarme ante las necesidades y sufrimiento de mis pacientes.

A mi familia por apoyarme incondicionalmente, por estar alentándome en cada momento difícil, simplemente por regalarme su amor en cada día de mi vida.

A mis hermanos de residencia Marquito, Chuchin y Chivis por que logramos superar las pruebas más difíciles juntos, por apoyarnos, cuidarnos entre nosotros, por aprender a ser una familia unida que durará para toda la vida.

A Lalo y Dani las personas más valiosas que me pudo regalar la residencia y que ahora puedo llamar amigos, gracias por alentarme y ayudarme en momentos difíciles, por hacerme reír siempre, hacerme sentir mejor y definitivamente hacer de la residencia un recuerdo divertido. Los voy a querer por siempre!! y los seguiré molestando aunque ya no esté !

A karencita por ser la mejor amiga! Por darme siempre los mejores consejos, por ser incondicional, por ser la mejor médico. Me siento muy afortunada de tenerte otra vez en mi camino!

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi maestro el Dr. José Juan Lozano quien me brindó la oportunidad de estar en una de las mejores escuelas de medicina interna, por impulsarnos a ser mejores médicos y personas, por darnos herramientas para sobresalir en un medio de alta competencia académica.

Al Dr. Molinar por darnos la oportunidad de aprender de él tanto de sus conocimientos médicos como de su humanismo, por abrirnos la puerta en su institución, anteponer nuestra salud ante cualquier circunstancia durante los momentos más inciertos de la pandemia. Por darnos su entera confianza en el manejo médico de sus pacientes.

A la Dra. Eli Mendoza por darme su ejemplo de cómo ser una médico de excelencia, aspirar siempre a lo más alto y no dejar que los obstáculos te interrumpan ese camino.

A mis médicos adscritos y compañeros de residencia con los que fue un placer trabajar en los tres hospitales de la sede porque cada uno de ellos aportó experiencias valiosas en mi formación médica.

A mis r más Toño, Carlitos, el Dr. Soto, el Dr. Prestegui y el Dr. Madariaga por haber marcado mi formación y ayudarme a ser la residente que ahora soy, agradezco todas las enseñanzas y la orientación que me brindaron.

A todo el equipo de la UCI del Hospital General Dr Rubén Leñero quien me recibió con los brazos abiertos durante 4 meses y me enseñaron el valor de un verdadero trabajo en equipo y la admirable dedicación al cuidado del paciente.

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	4
<b>I.Introducción</b> .....	5
<b>II.Marco teórico y antecedentes</b> .....	5
2.1.Marco teórico .....	5
2.2.Antecedentes.....	9
<b>III. Planteamiento del problema</b> .....	10
3.1. Pregunta de investigación .....	10
<b>IV. Justificación</b> .....	10
<b>V. Hipótesis</b> .....	11
<b>VI.Objetivo general</b> .....	11
<b>VII.Objetivos específicos</b> .....	11
<b>VIII.Metodología</b> .....	12
8.1.Tipo de estudio.....	12
8.2.Población de estudio.....	12
8.3.Muestra.....	13
8.4.Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	14
8.5.Variables.....	15
8.6.Mediciones e instrumentos de medición.....	16
8.7.Análisis estadístico de los datos.....	17
<b>IX.Implicaciones éticas</b> .....	18

<b>X.Resultados</b> .....	19
<b>XI.Discusión</b> .....	25
<b>XII.Conclusiones</b> .....	32
<b>XIII.Limitaciones del estudio</b> .....	33
<b>XIV.Perspectivas</b> .....	33
<b>XV.Referencias bibliográficas</b> .....	34
<b>Índice de tablas</b> .....	38
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con COVID-19.....	38
Tabla 2. Perfil lipídico de pacientes con COVID-19.....	39
Tabla 3. Diferencias en el perfil lipídico de pacientes con COVID-19 acorde al grado de severidad.....	40
Tabla 4. Correlaciones bivariadas entre las variables estudiadas y el perfil lipídico de pacientes con COVID-19.....	41
Tabla 5. HDL c e índice Tg / HDL c como factores de riesgo ajustados por edad y género para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19.....	42
<b>Índice de figuras</b> .....	43
Figura 1. Análisis de la curva ROC del nivel de triglicéridos, HDL-c e índice Tg / HDL-c para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19.....	43
Figura 2. Análisis de la curva ROC del nivel de triglicéridos, HDL-c e índice Tg / HDL-c para un índice Sa O <sub>2</sub> / Fi O <sub>2</sub> <160 en pacientes con COVID-19.....	44

Figura 3. Análisis de la curva ROC del nivel de triglicéridos, HDL-c e índice Tg / HDL-c para la escala NEWS-2 en pacientes con COVID-19.....	45
<b>Anexos</b> .....	46
Anexo 1. Abreviaturas.....	46
Anexo 2. Glosario.....	49

## RESUMEN

Introducción: los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con complicaciones graves han mostrado presentar comorbilidades como enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2; trastornos clínicos que comparten como mecanismo fisiopatológico las alteraciones metabólicas de resistencia a la insulina y dislipidemia.

Objetivo general: determinar la asociación entre diferentes componentes del perfil lipídico con complicaciones severas en pacientes con COVID-19.

Metodología: Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se recolectaron datos demográficos, clínicos y bioquímicos al inicio del estudio y en los 15 días posteriores de 43 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19. Los pacientes fueron sometidos a un esquema de tratamiento muy similar con ruxolitinib, inhibidor de JAK 1 / 2.

Resultados: El índice Tg / HDL c se correlacionó con variables de gravedad como los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) ( $r = 0,356$ ;  $p < 0,05$ ); el puntaje de la escala NEWS 2 ( $r = 0,495$ ;  $p < 0,01$ ); el puntaje de qSOFA ( $r = 0,538$ ;  $p < 0,001$ ); mayor necesidad de soporte de oxígeno ( $r = 0,447$ ;  $p < 0,01$ ) y necesidad de ventilación mecánica ( $r = 0,378$ ;  $p < 0,05$ ). El modelo de regresión logística indicó que un índice Tg / c HDL  $\geq 7.45$  predice la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 11.815, IC 1.832-76.186,  $p < 0.01$ ).

Conclusiones: El índice Tg / HDLc se puede utilizar como un marcador bioquímico precoz para el pronóstico de COVID-19 severa con requerimiento de ventilación mecánica invasiva.



## **I. INTRODUCCIÓN**

Se ha reportado que los pacientes que presentan enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) crítica y severa cursan con mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardiovascular y diabetes, entidades clínicas que tienen en común la presencia de resistencia a la insulina y dislipidemia. El objetivo del estudio es determinar la asociación que tienen los componentes del perfil lipídico y el índice Tg/HDL, el cual presenta una alta asociación con la baja sensibilidad a la insulina, el síndrome metabólico y con eventos cardiovasculares, con los datos clínicos y bioquímicos de severidad que presentan los pacientes con COVID-19 e identificar tempranamente a aquellos con riesgo de eventos adversos como requerimiento de ventilación mecánica invasiva.

## **II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **2.1. MARCO TEÓRICO**

El nuevo coronavirus SARS-COV2 es un virus de ARN monocatenario de cadena positiva que pertenece a la subfamilia de  $\beta$ -coronavirus y comparte el 79.5% de la secuencia genética del SARS-COV agente causal de la epidemia que inició en el 2002. Como virus de ARN, el coronavirus tiene una alta tasa de mutaciones y alta frecuencia de recombinación genética<sup>1</sup>.

El virus SARS-CoV 2 es transmitido a través de gotas respiratorias, contacto directo con superficies contaminadas y transmisión fecal-oral. Posee una gran habilidad para infectar el tracto respiratorio superior como la nasofaringe y orofaringe así como el parénquima pulmonar, posiblemente debido a su alta afinidad por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) la cual es expresada en la superficie celular de estos tejidos. El virus expresa en su membrana celular la proteína spike la cual interactúa con la ECA 2 y posee un sitio de escisión S1 / S2 que es escindido por la catepsina L endolisosomal

y la proteasa de serina 2 transmembrana (TMPRSS2) las cuales median su fusión a las membranas celular y endosomal lo que facilita su entrada a la célula<sup>2</sup>. Presenta un periodo de incubación de 5 a 6 días<sup>2</sup>.

Una vez que ingresa al tracto respiratorio, SARS-CoV2 es reconocido por los receptores tipo Toll (TLR) intracelulares de las células del sistema inmune innato las cuales posterior a su activación de vías de señalización río abajo producen interferones tipo I /III, quimiocinas y citocinas proinflamatorias, así como realizan el procesamiento y presentación de antígeno a los linfocitos, que son las células de la inmunidad adaptativa<sup>2</sup>. Durante esta fase se activan linfocitos T CD4+ y T CD8+ específicos del virus y simultáneamente se activan linfocitos B quienes se encargan de la producción de inmunoglobulina A e inmunoglobulina M a los 5-7 días del contacto viral y posteriormente de inmunoglobulina G a partir de los 7 a 10 días del contacto<sup>3</sup>.

Cerca del 80% de los pacientes con infección por SARS-COV2 experimentan síntomas leves o cursan asintomáticos<sup>4</sup>. Los síntomas más comunes son fiebre con un 83%, tos 82% y disnea 31%, sin embargo pueden cursar con un cuadro clínico de presentación diversa donde se incluye la presencia de sinusitis, rinitis, anosmia, ageusia, rinorrea, faringodinea, dolor torácico, arritmias cardiacas, mialgias, artralgias, malestar general, cefalea, alteración del estado de conciencia, diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal<sup>2</sup>. Sin embargo los casos graves pueden presentar neumonía intersticial, linfopenia, trombocitopenia, incremento en los niveles séricos de dímero D, procalcitonina y se han asociado con altos niveles séricos de citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , G-CSF, especies reactivas de oxígeno y quimiocinas como CCL2, CCL-5, proteína 10 inducida por IFN $\gamma$  (IP-10), MCP-1 y CCL3<sup>4,5,6</sup>. La liberación masiva de citocinas genera la llamada tormenta citocínica, la cual puede causar a su vez síndrome de diestrés respiratorio agudo (SIRA), falla orgánica múltiple y muerte.<sup>4,5</sup>

En modelos experimentales en primates y murinos de infección por SARS-CoV se ha observado que la activación temprana y desproporcionada de la respuesta inflamatoria más que la carga viral es responsable de la muerte de los infectados<sup>5</sup>.

Poco se sabe de la respuesta inmunológica contra SARS-COV2, sin embargo estudios realizados en pacientes infectados con SARS-CoV y MERS-CoV han demostrado que el incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias en el suero se ha asociado con inflamación pulmonar y daño pulmonar extenso<sup>7</sup>. Los cambios inmunopatológicos principalmente observados son apoptosis de células endoteliales de la microvasculatura pulmonar y de las células epiteliales alveolares lo que contribuye a la formación de edema alveolar y alteraciones en el intercambio gaseoso<sup>5</sup>.

La causa de la presentación de la tormenta citocínica se debe a un incremento en el número de neutrófilos, IL-6, proteína C reactiva e hiperactivación de monocitos y macrófagos<sup>5</sup>. Se ha descrito una acumulación de monocitos y neutrófilos en múltiples órganos como el pulmón, corazón, riñón, intestino e hígado de pacientes con enfermedad severa en comparación con pacientes con enfermedad leve-moderada. La activación de neutrófilos lleva a la formación de trampas extracelulares (NETs) sobre la microvasculatura y junto con la activación de monocitos, se origina daño endotelial, edema tisular, endotelitis y posiblemente coagulación intravascular diseminada, la cual se ve reflejada por un incremento en el nivel de dímero D sérico y prolongación del tiempo de protrombina<sup>2</sup>. En cuanto a la respuesta inmune adaptativa la activación de linfocitos Th1 / Th17 contribuye a la exacerbación de la respuesta inflamatoria<sup>5</sup>.

Aún se desconocen las causas que generan una activación exagerada de la respuesta inmunológica y las comorbilidades con las que cursan los pacientes al momento de adquirir la infección podrían ser una explicación.

En el metaanálisis realizado por Zheng y cols donde se incluyeron 13 estudios con 3027 personas diagnosticadas con infección por SARS-CoV2 se observó que los pacientes

que presentaron enfermedad crítica o muerte cursaban con mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión OR = 2.72, 95% IC (1.60,4.64),  $p= 0.0002$ ; enfermedad cardiovascular OR = 5.19, 95% CI(3.25, 8.29),  $p< 0.00001$ ; diabetes OR=3.68, 95% IC (2.68, 5.03),  $p< 0.00001$  y enfermedades respiratorias OR = 5.15, 95% IC (2.51, 10.57),  $p< 0.00001$ ) de manera estadísticamente significativa en comparación con el grupo de pacientes sin enfermedad crítica<sup>8</sup>.

Las comorbilidades anteriores tienen en común la presencia de dislipidemia y resistencia a la insulina, sin embargo poco se conoce acerca de la contribución de las mismas al riesgo de presentar infección severa a través de la modificación de la respuesta inmunológica<sup>9</sup>.

En las células del sistema inmunitario innato como los monocitos se ha reportado un fenómeno inmunológico denominado entrenamiento, que es definido como un incremento en la respuesta inmunitaria innata tras un segundo encuentro con un patógeno. Este fenómeno se caracteriza por presentar la activación de ciertas vías de señalización como las MAP cinasas (MAPK) e inducir cambios epigenéticos en la célula tras ser activadas con ciertos estímulos primarios como el  $\beta$  glucano a través del TLR2 y con bajas concentraciones de LPS a través del TLR4. La respuesta que ha sido más estudiada es el incremento de la producción de citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  e IL-6 tras una segunda activación<sup>10</sup>. Ifrim y cols han demostrado que la inducción de entrenamiento depende del tipo de receptor y la concentración del ligando que active a la célula en la primera exposición<sup>10</sup>. Dado que varios ligandos endógenos como los ácidos grasos saturados, lipoproteínas de baja densidad modificadas y productos finales de glicación avanzada (AGEs) actúan como DAMPs y son reconocidos por los TLRs, especialmente TLR 2 y TLR4<sup>11</sup>, este fenómeno de entrenamiento podría estar presentándose en los monocitos de los sujetos con resistencia a la insulina y síndrome metabólico que característicamente presentan altas concentraciones de dichos ligandos, lo que explicaría en parte el incremento de la producción de citocinas proinflamatorias<sup>12</sup>.

Por otro lado se han descrito que las alteraciones en el perfil lipídico pueden modificar la respuesta inmunológica a través de varios mecanismos. Altos niveles de colesterol en macrófagos puede causar disfunción mitocondrial lo que contribuye a la estimulación del proceso inflamatorio. El exceso de colesterol puede ser metabolizado por el CYP27A1 resultando en un incremento en las concentraciones de oxisterol, los cuales son potentes activadores de linfocitos T CD4+ a través del receptor nuclear ROR $\gamma$ T con la subsecuente producción de IL-17. Los ácidos grasos saturados como el palmitato pueden ser reconocidos por los TLRs y activar las vías de señalización que inducen la producción de MCP-1, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en los macrófagos a través de la activación del factor nuclear kappa b (NF $\kappa$ B). La acumulación intracelular de ácidos grasos saturados y diacilgliceroles genera estrés del retículo endoplásmico y los conduce al fenotipo M1 o proinflamatorio. Estos reportes nos indican que la dislipidemia puede contribuir por diferentes mecanismos a una activación inadecuada de la respuesta inmunológica perpetuando el proceso inflamatorio y como consecuencia el daño tisular<sup>13</sup>.

## 2.2. ANTECEDENTES

En el metanálisis realizado por Atmosudigdo IS y colaboradores incluyeron a 9 estudios con 3663 pacientes diagnosticados con COVID-19. Reportaron una prevalencia de dislipidemia del 18%. La presencia de dislipidemia presentó una asociación con COVID-19 severo (RR 1.39 [1.03, 1.87],  $p=0.008$ ; I<sub>2</sub>: 57.4%,  $p=0.029$ ), el cual se modificó por la edad (coeficiente: -0.04,  $p=0.033$ ), género masculino (coeficiente: -0.03,  $p=0.042$ ) e hipertensión arterial (coeficiente: -0.02,  $p=0.033$ ), pero fue independiente de la presencia de diabetes (coeficiente: -0.24,  $p=0.135$ ) y enfermedades cardiovasculares (coeficiente: -0.01,  $p=0.506$ )<sup>14</sup>.

En el metanálisis realizado por Joo Choi<sup>15</sup> y colaboradores también reportaron que la dislipidemia fue asociada con enfermedad severa por COVID-19 (RR, 1.49; 95% IC, 1.11–2.01;  $p=0.01$ ; I<sub>2</sub>=60%) similar a lo reportado por Hariyanto<sup>9</sup> y cols (RR, 1.39; 95% IC, 1.03–1.87;  $p=0.01$ ). Sin embargo en estos estudios no se correlacionó a cada uno de

los componentes del perfil lipídico con los marcadores clínicos y bioquímicos de severidad para determinar el papel que podrían jugar cada uno de ellos.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección por SARS-CoV2 con criterios de severidad se ha correlacionado con una respuesta inflamatoria disregulada, denominada tormenta citocínica, sin embargo, en la actualidad no se cuenta con suficientes marcadores bioquímicos que identifiquen tempranamente a los pacientes con riesgo de presentar dicha respuesta.

#### **3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe correlación entre los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos /HDL y los marcadores bioquímicos de severidad, falla orgánica y mortalidad en los pacientes con infección por SARS-COV2?

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En México hasta el 11 de Febrero de 2021 se han reportado 1,957,889 casos confirmados de infección por SARS-CoV2 con 169,760 personas fallecidas con 134.53 muertes por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad del 8.7%, encabezando la lista a nivel mundial, seguido de Perú con una tasa de mortalidad de 3.6% e Italia con 3.5%<sup>16</sup>. La elevada prevalencia de obesidad, dislipidemia y trastornos del metabolismo de la glucosa en nuestro país, podría estar relacionada al peor pronóstico<sup>17,18</sup>.

## **V. HIPÓTESIS**

Hipótesis nula: no existe correlación entre los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos/ HDL y los marcadores bioquímicos de severidad, falla orgánica y mortalidad en los pacientes con infección por SARS- CoV2.

Hipótesis alterna: Existe correlación entre los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos/HDL y los marcadores bioquímicos de severidad, falla orgánica y mortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV2.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos /HDL con los marcadores bioquímicos de severidad, falla orgánica y mortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV2.

## **VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

-Determinar los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos /HDL en los pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV2

-Determinar los siguientes marcadores bioquímicos de severidad: DHL, dímero D, PCR, VSG y ferritina

-Registrar la presencia de lesión renal aguda, requerimiento de apoyo aminérgico, requerimiento de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y mortalidad.

-Correlacionar los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos /HDL con los marcadores bioquímicos, presencia de falla orgánica y mortalidad.

## **VIII. METODOLOGÍA**

### **8.1. TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, prospectivo, longitudinal, analítico (casos y controles anidado en una cohorte). Objeto del estudio: clínico.

### **8.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad diagnosticados con infección por SARS-CoV2 de los Hospitales de la Secretaría de la Ciudad de México en el periodo de mayo de 2020 a octubre de 2020 que recibieron tratamiento con Ruxolitinib.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres
- Edad mayor a 18 años
- Con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 con prueba de qRT-PCR de muestra nasal positiva
- Sin tratamiento previo de dislipidemia



-Aceptación de entrar al protocolo con consentimiento informado firmado

Criterios de no inclusión:

-Paciente con prueba de qRT-PCR de muestra nasal negativa

-Diabetes tipo 2 descompensada

-Diagnóstico de enfermedad renal crónica

-Diagnóstico de enfermedad hepática crónica

Criterios de eliminación:

-Presentación de algún criterio de no inclusión durante el tiempo de realización del estudio

### 8.3. MUESTRA

Muestra no probabilística. Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra empleando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

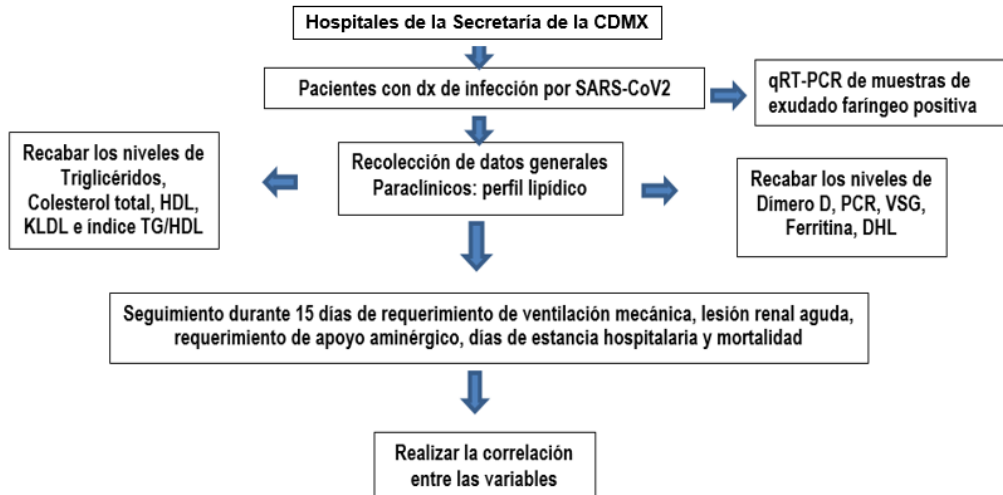
**Z** = nivel de confianza  
**p** = probabilidad de éxito o proporción esperada  
**q** = probabilidad de fracaso  
**d** = precisión (error máximo admisible)

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.5) (0.5)}{(0.15)^2} = 42.68$$

#### 8.4. TIPO DE MUESTREO Y ESTRATEGIAS DE RECLUTAMIENTO

Muestreo no probabilístico.

Flujograma:



## 8.5. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	SITIO DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	INDICADORES
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina por la plasmina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.	Dependiente, cualitativa	Plasma	µg/ml	>0.5 µg/ml
PCR	Reactante de fase aguda	Dependiente, cualitativa	Plasma	mg /L	≥ 26.9 mg/L
VSG	Prueba que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos en un periodo determinado de tiempo, la cual se encuentra elevada durante el proceso inflamatorio.	Dependiente, cualitativa	Plasma	mm	<50 años Mujeres 0-20 Hombres 0-15  >50 años Mujeres 0-30 Hombres 0-20
Ferritina	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de hierro	Dependiente, cualitativa	Plasma	µg/L	> 800 µg/L
Índice TG/HDL	Indicador clínico de resistencia a la insulina y presencia de síndrome metabólico	Independiente, cuantitativa	Plasma	----	>3
Triglicéridos	Éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos	Independiente, cuantitativa	Plasma	mg/dL	<150 mg/dL
Ventilación mecánica	Requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio durante su estancia hospitalaria en los primeros 15 días de seguimiento, forma parte de los criterios de infección por SARS-COV2 crítica	Dependiente, Cualitativa dicotómica	-----	-----	SI / NO
Lesión renal aguda	Deterioro agudo de la función renal detectada por un incremento en los niveles séricos de creatinina C >1 mg/dL, en un periodo menor a 7 días, durante los primeros 15 días de seguimiento, forma parte de los criterios de infección por SARS-COV2 crítica	Dependiente, cualitativa, dicotómica	-----	-----	SI/NO
Requerimiento de apoyo aminérgico	Tratamiento con vasopresores (noradrenalina, dopamina, dobutamina, vasopresina) durante los primeros 15 días de seguimiento de estancia hospitalaria para mantener TAM >65 mmHg	Dependiente, cualitativa, dicotómica	-----	-----	SI/NO
Días de estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización desde el ingreso al servicio de urgencias hasta el alta hospitalaria por mejoría o por defunción	Dependiente, cuantitativa	-----	días	-----
Muerte	Ausencia de signos vitales, sin actividad eléctrica cardíaca secundaria a cualquier complicación presentada durante los 15 días de seguimiento	Dependiente, cualitativa, dicotómica	-----	-----	SI/NO

## 8.6. MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Se recolectaron los datos clínicos de 43 pacientes adultos, 24 hombres (55,8%) y 19 mujeres (44,1%) ingresados de mayo a octubre de 2020 en nuestra institución con infección por COVID-19 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) de muestras nasales, además de presentar la sintomatología característica y las imágenes de tomografía computarizada de tórax sugestivas de la enfermedad. Tanto los pacientes que recibieron manejo ambulatorio como los pacientes hospitalizados recibieron un tratamiento similar con fármacos antipiréticos y 5 mg / 12 h del inhibidor de JAK1 / 2 ruxolitinib en pacientes sin necesidad de ventilación mecánica y 10 mg / 12 h en pacientes con ventilación mecánica. Todos los pacientes hospitalizados también recibieron tratamiento con 6 mg / 24 h de dexametasona durante 10 días y heparina de bajo peso molecular. Los pacientes con enfermedad por COVID-19 crítica fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos de nuestra institución.

No se incluyeron los pacientes que habían tenido tratamiento previo para la dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 descompensada o enfermedad renal o hepática crónica.

Se recolectaron las características epidemiológicas y demográficas de todos los pacientes. Se les tomaron exámenes de laboratorio de rutina a los días 1, 5, 10 y 15 de hospitalización y/o seguimiento por la consulta externa en los que se incluyeron biometría hemática, pruebas de función renal (cistatina C, nitrógeno ureico en sangre, creatinina), parámetros bioquímicos de severidad (dímero D, proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], ferritina, deshidrogenasa láctica [DHL]), perfil lipídico con triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL y se calculó el índice triglicéridos /HDL. Los análisis bioquímicos se realizaron en el analizador químico DxC 700 AU. Todos los ensayos de laboratorio habían completado el programa de normalización y certificación. Se evaluó la proporción de saturación parcial de oxígeno / fracción de oxígeno inspirado ( $SaO_2 / FiO_2$ ) y las puntuaciones de alerta temprana National Early Warning Score 2 (NEWS 2); evaluación secuencial rápida de insuficiencia orgánica

(qSOFA) y puntuación de comorbilidad-edad-recuento de linfocitos-lactato deshidrogenasa (puntuación CALL). La evaluación clínica posterior se realizó dentro de los 15 días posteriores a la hospitalización o al tratamiento ambulatorio. También se evaluó la incidencia de lesión renal aguda definida según los criterios KDIGO, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, soporte vasopresor, días de hospitalización y mortalidad.

Los criterios para COVID-19 grave fueron una frecuencia respiratoria  $> 30$  / min; saturación de O<sub>2</sub>  $< 93\%$  y / o SaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $< 160$  (síndrome de dificultad respiratoria aguda ARDS grave según los criterios de Kigali). Se consideró COVID-19 crítico cuando los pacientes presentaron ventilación mecánica invasiva, choque y / o falla orgánica múltiple.

## **8.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

Para la realización de la estadística descriptiva, se recolectaron los datos de edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades, resultados de laboratorio y registro de la presencia de lesión renal aguda, requerimiento de ventilación mecánica, requerimiento de apoyo aminérgico, días de estancia hospitalaria y mortalidad en los siguientes 15 días del diagnóstico. Posteriormente se organizaron en un cuadro de tabulación múltiple descriptivo. El análisis de datos estadístico se realizó en la base de datos SPSS versión 20. Para determinar si la distribución de los datos es normal se realizó la prueba de Shapiro-Wilks a cada una de las variables estudiadas. Cuando la distribución de los datos fue normal se empleó la prueba “t” de Student para muestras independientes, cuando la distribución no presentó normalidad se empleó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. La prueba de Kruskal-Wallis se utilizó para comparar variables continuas entre tres grupos cuando la distribución de los datos no presentó normalidad y posteriormente se realizó la prueba post hoc de Games-Howell en caso de presentar diferencia estadísticamente significativa. El análisis estadístico de los datos categóricos se realizó con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Para la realización de las correlaciones de las variables bioquímicas de los

pacientes en estudio se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para las variables que muestran distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman cuando la distribución no presentó normalidad. Para estudiar la asociación de los componentes del perfil lipídico y el índice Tg/HDL con las variables bioquímicas de severidad se realizaron análisis de regresión lineal simple y múltiple previo al cumplimiento de los supuestos de no multicolinealidad, independencia de errores, homogeneidad de varianzas y linealidad. Para estudiar la asociación de los componentes del perfil lipídico y el índice Tg/HDL con variables dicotómicas como el requerimiento de ventilación mecánica, apoyo vasopresor, presencia de lesión renal aguda o muerte se realizaron análisis de regresión logística binomial univariada y multivariada previo al cumplimiento de los supuestos de linealidad, no multicolinealidad, independencia de errores y separación completa de variables. Los puntos de corte óptimos se calcularon posterior a la realización de curvas ROC y determinación del área bajo la curva (AUC) con el cálculo del índice de Youden. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado por edad y género acorde a los puntos de corte obtenidos de colesterol HDL e índice Tg/HDL para predecir el requerimiento de ventilación mecánica invasiva con el método de pasos sucesivos hacia atrás (condicional). Para su análisis se empleó el programa IBM SPSS versión 20. La significancia estadística se consideró cuando el valor de  $p$  fue  $<0.05$ .

## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Investigación con riesgo mínimo, según lo descrito en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud: “Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de

pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros<sup>19</sup>.

## **X. RESULTADOS**

### **10.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO**

Se reclutaron a 43 pacientes infectados con SARS-CoV2 con qRT-PCR positiva de los cuales 29 requirieron hospitalización y 14 tuvieron manejo ambulatorio. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes estudiados. La edad promedio fue de 57 años sin diferencia de la misma entre los pacientes que recibieron manejo ambulatorio y los que requirieron hospitalización ( $p=0.508$ ).

El 55.8% de los pacientes fueron hombres y el 44.1% fueron mujeres. El 75% de los hombres requirió hospitalización en comparación con el 57.8% de las mujeres. En cuanto a las comorbilidades, el 58.1% tuvieron diabetes tipo 2, de los cuales 9 de ellos (35%) fueron diagnosticados de novo y el 72% requirió hospitalización; el 39.5% tenía hipertensión arterial sistémica por historia de los cuales el 64.7% requirió hospitalización. El 23% presentó diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica en conjunto. El 20.9% presentó otras comorbilidades como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (4), cardiopatía isquémica (2) y vitiligo (1). Ninguno de los pacientes presentó enfermedades crónicas a nivel hepático o renal. No hubo diferencia en el número de pacientes con diabetes tipo 2 ( $p=0.616$ ) e hipertensión arterial sistémica ( $p=0.616$ ) entre los pacientes con manejo ambulatorio y los que requirieron hospitalización.

En nuestro estudio todos los pacientes recibieron manejo con antipiréticos y Ruxolitinib, fármaco inhibidor de JAK cinasa 1 y 2, dosis de 5 mg cada 12h para los pacientes en manejo ambulatorio y hospitalizados sin requerimiento de ventilación mecánica y 10 mg cada 12h para los pacientes hospitalizados con ventilación mecánica. Los pacientes hospitalizados recibieron además tratamiento con dexametasona 6 mg cada 24 h por 10 días y profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular.

Clínicamente los pacientes hospitalizados presentaron un índice Sa/Fi (saturación / fracción inspiratoria de oxígeno) menor en comparación con los pacientes ambulatorios (198.5 vs 434.8;  $p=0.000$ ). No hubo diferencia en el CALL score (Comorbidity-Age-Lymphocyte count-Lactate dehydrogenase score), escala que se asocia con la progresión y mortalidad en pacientes con COVID-19<sup>20</sup>, que presentaron ambos grupos al momento del diagnóstico (8 vs 8.2;  $p=0.905$ ), sin embargo si presentaron diferencia estadísticamente significativa en la escala NEWS 2 (2.6 vs 9.3;  $p= <0.001$ ) y q SOFA (0.14 vs 1.55;  $p= <0.005$ ) las cuales fueron mayores en los pacientes hospitalizados.

Los pacientes que requirieron hospitalización presentaron niveles más elevados de leucocitos ( $11.1 \times 10^3/\mu\text{L}$  vs  $5.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ;  $p=0.000$ ), mayor índice neutrófilos/linfocito (6.84 vs 3.16;  $p=0.003$ ), mayor nivel de proteína c reactiva (PCR) (16.7 mg/dL vs 3.69 mg/dL;  $p=0.000$ ), deshidrogenasa láctica (DHL) (438.3 vs 249.7;  $p=0.003$ ), velocidad de sedimentación globular (VSG) (46 mm<sup>3</sup>/hr vs 29.5 mm<sup>3</sup>/hr;  $p=0.000$ ), ferritina (797.1  $\mu\text{g/L}$  vs 359.2  $\mu\text{g/L}$ ;  $p=0.002$ ), dímero D (1636.1 ng/mL vs 464.5 ng/mL;  $p=0.001$ ) y fibrinógeno (535.9 mg/dL vs 418.1 mg/dL;  $p=0.026$ ) en comparación con los pacientes que presentaron manejo ambulatorio.

En cuanto a su perfil lipídico los pacientes hospitalizados presentaron menor nivel de HDL (28.5 mg/dL vs 38.4 mg/dL;  $p=0.009$ ) y mayor índice Tg /HDL (10.01 vs 3.74;  $p=0.005$ ) en comparación con los pacientes con manejo ambulatorio. No presentaron



diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de triglicéridos, colesterol total y LDL (Tabla 2).

Se realizó un seguimiento durante los siguientes 15 días del diagnóstico a ambos grupos. De los pacientes hospitalizados, el promedio de días de hospitalización fue de 10.3, el 48.2% presentó lesión renal aguda (14), el 34.4% requirió apoyo vasopresor (10), el 55.1% requirió ventilación mecánica (16) y el 44.8% presentó coinfección bacteriana (13). El 34.4% murieron a los 15 días de seguimiento (10). De los pacientes con manejo ambulatorio el 28.5% presentó lesión renal aguda (4) sin alguna otra complicación clínica asociada.

Se dividió a los pacientes en tres grupos acorde al grado de severidad de la infección en leve-moderada cuando no presentaron requerimiento de oxígeno suplementario, severa cuando presentaron FR >30 /min, Sat O<sub>2</sub> <93%, Pa/Fi <300 y crítica cuando requirieron ventilación mecánica, presentaron choque y/o falla orgánica múltiple. Se observó que hubo diferencia en el nivel de HDL (39.9 mg/dL, 27.6 mg/dL, 22.15 mg/dL;  $p=0.018$ ) y el índice Tg/HDL (3.45, 5.0, 7.5;  $p=0.034$ ), observándose menor nivel de HDL y mayor índice Tg/HDL estadísticamente significativo en el grupo crítico con respecto al grupo leve-moderado (análisis post hoc Games-Howell  $p=0.026$  y  $p=0.043$  respectivamente) (Tabla 3).

## **10.2. ASOCIACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO Y EL ÍNDICE TG/HDL CON LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DE SEVERIDAD**

Se determinó si existe asociación y correlación entre los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL y el índice triglicéridos / HDL que presentaron al ingreso los pacientes infectados con SARS-CoV2, tanto hospitalizados como en manejo ambulatorio, con los marcadores bioquímicos de severidad, la presencia de lesión renal

aguda, el requerimiento de apoyo vasopresor, ventilación mecánica y mortalidad durante los 15 días de seguimiento después de su diagnóstico.

Se observó que existe una correlación positiva entre el nivel de triglicéridos que presentan al ingreso y el nivel de DHL ( $p=0.050$ ;  $r=0.312$ ) y la escala NEWS 2 ( $p=0.043$ ;  $r=0.314$ ) mientras que no se correlacionó con otros marcadores de severidad como PCR, VSG, ferritina, dímero, fibrinógeno ni con el conteo de leucocitos, linfocitos, índice neut/linf e índice Sa/Fi (Tabla 4). En cuanto al nivel de HDL se observó una correlación negativa estadísticamente significativa con el nivel de DHL ( $p=0.049$ ;  $r= -0.326$ ), ferritina ( $p=0.009$ ;  $r= -0.456$ ), escala NEWS 2 ( $p=0.002$ ;  $r= -0.480$ ), q SOFA ( $p= <0.001$ ;  $r= -0.558$ ), requerimiento de ventilación mecánica ( $p=0.006$ ;  $r= -0.432$ ) y los días de estancia hospitalaria ( $p=0.031$ ;  $r= -0.355$ ) mientras que se observó una correlación positiva con el índice Sa/Fi ( $p=0.011$ ;  $r=0.414$ ) (Tabla 4). En cuanto al índice Tg /HDL se observó que presenta una correlación similar al de las variables anteriores siendo positiva para el nivel de DHL ( $p=0.030$ ;  $r=0.356$ ), la escala NEWS 2 ( $p=0.001$ ;  $r=0.495$ ), q SOFA ( $p= <0.001$ ;  $r=0.538$ ) y el requerimiento de ventilación mecánica ( $p=0.018$ ;  $r=0.378$ ), mientras que presentó una correlación negativa con el índice Sa/Fi ( $p=0.045$ ;  $r= -0.332$ ) (Tabla 4). Tanto el nivel de colesterol y LDL no presentaron correlación estadísticamente significativa con las variables clínicas y bioquímicas estudiadas (Tabla 4).

Posteriormente se realizaron regresiones lineales simples de cada uno de los componentes del perfil lipídico y el índice Tg/HDL para determinar su factor de predicción con las variables bioquímicas de severidad (DHL, PCR, ferritina, dímero D y fibrinógeno) y el soporte respiratorio empleado. Se observó que el nivel de triglicéridos presenta una asociación estadísticamente significativa con el nivel de DHL con un coeficiente B de 0.90 ( $p=0.002$ ,  $R^2$  22.5%), con el nivel de ferritina con un coeficiente B de 2.162 ( $p=0.009$ ,  $R^2$  14.7%), con el nivel de dímero D con un coeficiente B de 6.218 ( $p=0.002$ ,  $R^2$  23.4%) y el soporte respiratorio empleado con un coeficiente B positivo de 0.009 ( $p=0.023$ ,  $R^2$  12.2%). El nivel de HDL presentó una asociación estadísticamente significativa únicamente con el nivel de ferritina con un coeficiente B negativo de 20.237 ( $p=0.016$ ,  $R^2$  18.0%) y el soporte respiratorio empleado con un coeficiente B de -0.087 ( $p=0.007$ ,

R<sup>2</sup> 18.1%), mientras que el índice Tg/HDL fue la variable más consistente con asociación estadísticamente significativa con el nivel de DHL con un coeficiente B de 10.6 ( $p=0.001$ , R<sup>2</sup> 25.9%), el nivel de ferritina con un coeficiente B de 28.102 ( $p=0.009$ , R<sup>2</sup> 20.9%), con el nivel de dímero D con un coeficiente B de 80.964 ( $p= <0.001$ , R<sup>2</sup> 33.0%) y el soporte respiratorio con un coeficiente B de 0.125 ( $p=0.004$ , R<sup>2</sup> 20.8%). No hubo asociación estadísticamente significativa con el nivel de PCR, VSG ni fibrinógeno. Se realizaron análisis de regresión lineal múltiple únicamente con las variables con significancia estadística para cada variable bioquímica estudiada, sin embargo en conjunto no presentaron significancia estadística como factores de predicción del nivel de DHL, ferritina y dímero D. No se observó a ninguno de los elementos del perfil lipídico como factor de predicción de los niveles de PCR, VSG y fibrinógeno.

Posteriormente se determinó el papel de cada uno de los componentes del perfil lipídico y el índice Tg /HDL como factores de predicción para el requerimiento de ventilación mecánica, por lo que se realizaron regresiones logísticas univariadas con cada uno de los componentes encontrando que existe una asociación estadísticamente significativa con el nivel de HDL (OR 0.919, IC 0.855 – 0.987,  $p=0.021$ , R<sup>2</sup>= 23.2%), triglicéridos (OR 1.008, IC 1.000 – 1.016,  $p=0.040$ , R<sup>2</sup>= 17.3%) y el índice Tg/HDL (OR 1.292, IC 1.025 – 1.629,  $p=0.030$ , R<sup>2</sup>= 39.4%).

El siguiente paso fue analizar la curva ROC con respecto al requerimiento de ventilación mecánica encontrando para el índice Tg/HDL un AUC de 0.727 estadísticamente significativa ( $p=0.020$ , IC 95% 0.527 – 0.928). Se determinó con el cálculo del índice de Youden el punto de corte de Tg /HDL de 7.45 con una sensibilidad de 57.1 % y una especificidad de 96% para el requerimiento de ventilación mecánica. Se calculó un riesgo relativo de 3.84 (IC 1.77 – 8.35;  $p=0.001$ ) para aquellos pacientes que presentan un índice Tg/HDL igual o mayor a 7.45 (Figura 1). Se obtuvieron resultados similares con el análisis de la curva ROC del índice Tg /HDL y el nivel de colesterol HDL con el índice Sa/Fi <160, empleado en los criterios de Kigali como SIRA severo, en el que un índice Tg/HDL de  $\geq 7.45$  presenta una sensibilidad de 58.3 % y una especificidad de 92.6% con un riesgo relativo de 3.69 (IC 1.48 – 9.15;  $p=0.009$ ) y un nivel  $\leq 35$  mg/dL de colesterol

HDL presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad de 51.9% con un riesgo relativo de 8.64 (IC 1.23 – 60.60;  $p=0.003$ ) (Figura 2).

Se realizaron los mismos análisis para determinar el papel de los componentes del perfil lipídico y el índice Tg /HDL como factores de predicción para la presencia de lesión renal aguda, requerimiento de apoyo vasopresor y mortalidad en los 15 días de seguimiento sin embargo no se obtuvieron resultados con significancia estadística.

Por último se realizó un análisis de regresión logística binomial multivariado en el que se observó que un nivel de colesterol HDL  $\leq 35$  mg/dL (OR 13.716, IC 1.485 – 126.654;  $p=0.021$ ) y un índice Tg/HDL  $\geq 7.45$  (OR 11.815, IC 1.832 – 76.186;  $p=0.009$ ) son factores ajustados por la edad y el género que predicen el requerimiento de ventilación mecánica al ingreso de los pacientes (Tabla 5).

Siendo el índice Tg /HDL y el nivel de colesterol HDL las variables que presentaron una asociación con los parámetros bioquímicos de severidad DHL, ferritina y dímero D así como con el requerimiento de un soporte respiratorio de mayor aporte de oxígeno y el requerimiento de ventilación mecánica, se realizó un análisis de curva ROC con respecto a la escala NEWS 2, escala que ha demostrado tener el mejor valor predictivo de eventos adversos como ingreso a una unidad de cuidados intensivos, paro cardiorrespiratorio y muerte, con un AUC para el índice Tg/HDL de 0.689 ( $p=0.020$ , IC 95% 0.527 – 0.928) y un AUC para el colesterol HDL de 0.690 ( $p=0.046$ , IC 95% 0.518 – 0.862) (Figura 3).

## XI. DISCUSIÓN

En México hasta el 11 de Febrero de 2021 se han reportado 1,957,889 casos confirmados de infección por SARS-CoV2 con 169,760 personas fallecidas con 134.53 muertes por 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad del 8.7%, encabezando la lista a nivel mundial, seguido de Perú con una tasa de mortalidad de 3.6% e Italia con 3.5%<sup>16</sup>.

Nuestro país cursa con un serio problema de salud pública relacionado al incremento de la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas relacionadas al síndrome metabólico. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT-MC 2016) existe una prevalencia del 71.2% de sobrepeso y obesidad en personas de 20 años o más, 13.7 % de personas diagnosticadas con Diabetes tipo 2 de los cuales 30% desconocía su enfermedad, 25.5% con hipertensión arterial sistémica de los cuales el 40% desconocía que padecía la enfermedad<sup>21,18</sup>. En cuanto a las dislipidemias, en la ENSANUT 2012 se reportó que el grupo de edad entre 50-59 años presentó una prevalencia del 36.8% con colesterol  $\geq 200$  mg/dl, 58.7% con colesterol HDL  $< 40$  mg/dl, 60.1% con triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, 65.6% con colesterol no HDL  $\geq 130$  mg/dl y 61.7% con colesterol-LDL  $\geq 100$  mg/dl, siendo el fenotipo de mayor prevalencia el de triglicéridos altos con HDL bajo con el 43.7%<sup>17</sup>.

Tanto la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial sistémica y las enfermedades cardiovasculares presentan un mismo mecanismo fisiopatológico en el que participan la obesidad, la dislipidemia y la resistencia a la insulina como factores clave<sup>22</sup>. Poco se sabe acerca de la contribución de estos factores con la severidad de la infección por SARS-CoV2. La alta prevalencia de trastornos del metabolismo en nuestro país puede ser uno de los varios factores que contribuyen a la alta tasa de mortalidad, es por ello que en este trabajo se estudió la asociación que presenta el perfil lipídico y el índice Tg/HDL que presentan los pacientes infectados con SARS-CoV2 al momento del diagnóstico con los marcadores clínicos y bioquímicos de severidad durante 15 días de seguimiento.

En nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el género, la edad promedio y la presencia de comorbilidades entre el grupo que requirió hospitalización y el grupo de pacientes con manejo ambulatorio, sin embargo fue mayor el porcentaje de pacientes con género masculino con un 55.8% vs 44.1% de los cuales el 75% de los hombres requirió hospitalización en comparación con el 57.8% de las mujeres. En cuanto a las comorbilidades la de mayor frecuencia fue la diabetes tipo 2 con un 58.1% seguida de la hipertensión arterial sistémica con un 39.5%, requiriendo hospitalización el 72% vs 64.7% respectivamente. Las enfermedades respiratorias previas se presentaron en el 9.3% de los cuales el 50% requirió hospitalización. Ninguno de los pacientes estudiados tenía como antecedente enfermedades crónicas a nivel hepático o renal. Los datos epidemiológicos concuerdan con lo reportado por Zheng<sup>23</sup> y colaboradores en su metanálisis el cual reportó que dentro de los factores de riesgo que se han asociado a enfermedad severa se encuentran la edad mayor a 65 años OR =6.06, 95% CI (3.98-9.22),  $P < 0.00001$ ; el género masculino OR = 1.76, 95% CI(1.41-2.18); la presencia de comorbilidades como diabetes OR=3.68, 95% CI(2.68-5.03); hipertensión arterial sistémica OR=2.72, 95% IC (1.60-4.64); enfermedad cardiovascular OR = 5.19, 95% CI(3.25-8.29),  $p < 0.00001$  y enfermedad respiratoria previa OR = 5.15, 95% CI(2.51-10.57),  $p < 0.00001$ )<sup>23</sup>.

En cuanto al perfil lipídico de los pacientes estudiados se observó que los pacientes que requirieron hospitalización presentaron un nivel menor de colesterol HDL (28.5 mg/dL vs 38.4 mg/dL;  $p=0.009$ ) y un índice Tg/HDL mayor (10.01 vs 3.76;  $p=0.005$ ) en comparación con los pacientes que tuvieron manejo ambulatorio. Incluso los pacientes con enfermedad crítica presentaron un nivel mayor de Tg/HDL y un menor nivel de colesterol HDL en comparación con los pacientes con enfermedad leve-moderada.

Tanto un elevado nivel de triglicéridos, una baja concentración de colesterol HDL y un elevado índice Tg/HDL fueron las alteraciones constantemente asociadas con marcadores clínicos y bioquímicos de severidad.

Se observó que el nivel de HDL presenta una correlación inversamente proporcional a la concentración de DHL y ferritina así como al puntaje de las escalas pronósticas NEWS 2 y qSOFA que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, con el empleo de dispositivos de mayor aporte de oxígeno, con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva y los días de estancia hospitalaria, mientras que presentó una correlación positiva con el índice  $Sa O_2/Fi O_2$ , es decir entre menos colesterol HDL presentaban mayor era el grado de insuficiencia respiratoria y del aporte de oxígeno que requerían.

Los resultados coinciden con lo reportado por Wang y colaboradores quienes realizaron un estudio observacional en el que los pacientes con enfermedad severa por COVID-19 presentaron niveles más bajos de HDL en comparación con pacientes sin datos de severidad (0.78 vs 1.37 mmol/L,  $p < 0.001$ ). Se observó que los pacientes con HDL menor de 25 mg/dL presentaron altos niveles de proteína C reactiva (27.83 vs 12.56 mg/L,  $p < 0.001$ ) y mayor proporción de casos severos (36.96% vs 14.84%,  $p = 0.001$ ). Se observó que presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad severa los pacientes con bajo nivel de HDL independientemente de la edad, género y comorbilidades (HR 2.827, 95% CI 1.190–6.714,  $p = 0.019$ )<sup>24</sup>. Sin embargo en este estudio también el nivel colesterol LDL (2.63 vs 2.83 mmol/L,  $p < 0.001$ ) y el colesterol total (3.76 vs 4.65 mmol/L,  $p = 0.031$ ) fue menor en los pacientes con enfermedad severa, mientras que en nuestro estudio no se observó diferencia en estos componentes del perfil lipídico.

La disminución del nivel de colesterol HDL en pacientes con infección severa por SARS-CoV2 también fue reportada en otros estudios como el de Wei y colaboradores<sup>25</sup> y Nie y colaboradores en el que se demostró que además de los bajos niveles de HDL, también una menor concentración de ApoA1 puede predecir la progresión de enfermedad leve a severa o crítica en COVID-19.

Las lipoproteínas tienen un efecto pleiotrópico y presentan importantes funciones en la respuesta inmunológica. La partícula de colesterol HDL está conformada por lípidos en los que se incluyen fosfolípidos, colesterol tanto libre como esterificado, esfingolípidos y triglicéridos. También está conformada por proteínas de las cuales se han identificado más de 100 diferentes en las que se encuentran diversas apolipoproteínas como ApoA1, ApoA2, Apo-CI, Apo-CII, Apo-CIII, ApoM y alfa-1 antitripsina (AAT); 23 de ellas pertenecen a la familia de proteínas de reactantes de fase aguda y algunas otras participan en la activación y regulación del sistema del complemento. Además la partícula de HDL es capaz de transportar dentro de su molécula ácidos nucleicos como los microRNA en los que se incluyen miRNA, tRNA, snRNA<sup>26</sup>. Cada uno de los componentes de las moléculas de colesterol HDL se modifica acorde a distintas situaciones clínicas como la inflamación aguda<sup>1</sup> y cada uno de ellos participa de diferentes maneras en la respuesta inmunológica.

El colesterol HDL participa en el aclaramiento de bacterias circulantes a través de la transferencia de los lipopolisacáridos (gram negativas) y ácidos lipoteicoicos (gram positivas) que se encuentran en las membranas de la bacterias a la molécula de HDL formando un complejo que incrementa su aclaramiento de la circulación. A través de ApoA2 incrementa la respuesta de los monocitos ante la presencia de LPS, por ApoA1 y ApoA2 modula la respuesta inmunológica al limitar el estallido respiratorio y producción de IL-8 así como la producción de trampas extracelulares (NETs) de los neutrófilos activados. Presenta actividad anticoagulante al incrementar la actividad de las proteínas C y S y modula la activación plaquetaria directa e indirectamente al inducir la producción de óxido nítrico (NO) y prostaciclina por las células endoteliales. ApoM ha mostrado limitar el daño pulmonar inducido por LPS. La AAT es una proteína inhibidora de la elastasa, enzima que participa en el daño tisular durante el proceso inflamatorio. Uno de sus componentes lipídicos, la esfingosina 1 fosfato, activa a la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) e inhibe la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) en las células endoteliales, mientras que en células endoteliales pulmonares incrementa la formación de uniones intercelulares lo que disminuye la permeabilidad y la pérdida de la barrera endotelial<sup>26</sup>.



En cuanto a su participación en infecciones virales específicamente existen diferentes reportes que indican su actividad antiviral a través de ApoA1 ya que interfiere con la entrada del virus a la célula sin embargo en otras infecciones virales como Hepatitis B, hepatitis C y dengue facilita la entrada de estos virus a las células diana a través del receptor Scavenger clase B tipo 1 (SRB1)<sup>1,26</sup>.

Estas funciones de las moléculas de colesterol HDL sobre la respuesta inmunológica y sobre mantener la integridad de la barrera endotelial pulmonar podrían explicar porque los pacientes con menor concentración se encuentran susceptibles a presentar enfermedad crítica y complicaciones relacionadas a mayor inflamación pulmonar como un requerimiento de mayor concentración de oxígeno e incluso ventilación mecánica invasiva.

En este estudio se determinó que un valor de colesterol HDL  $\leq 35$  mg/dL presenta un RR 8.64 (IC 1.23 – 60.60;  $p=0.003$ ) para presentar un índice SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <160, criterio de Kigali para SIRA severo, con una sensibilidad de sensibilidad del 100% y una especificidad de 51.9%, así como un RR de 3.12 (IC 1.03 – 9.36;  $p=0.018$ ) para el requerimiento de ventilación mecánica con una sensibilidad de 92.9% y una especificidad de 52%, incluso independientemente de la edad y el género (OR de 13.716, IC 1.485 – 126.654;  $p=0.021$ ).

Una de las limitaciones de nuestro trabajo fue no contar con el perfil lipídico de los pacientes previo a la infección, debido a que diversos estudios han observado que esta disminución del nivel de colesterol HDL y de otros componentes del perfil lipídico durante la infección por SARS-CoV2 presenta una recuperación en la fase de convalecencia, por lo que el nivel de HDL podría asociarse con la actividad de la enfermedad y no con el estado nutricional previo del paciente. Sin embargo, independientemente del momento en el que se presente esta reducción, dadas las asociaciones que se observaron con

parámetros clínicos y bioquímicos de severidad, este componente del perfil lipídico podría ser útil para dar seguimiento a los pacientes infectados e identificar a aquellos en riesgo de presentar enfermedad severa o crítica.

Por otro lado el índice Tg/HDL presenta una alta asociación con la baja sensibilidad a la insulina (Odds ratio [OR]: 4.09;  $p < 0.01$ ), con el síndrome metabólico (OR: 15.29;  $p < 0.01$ )<sup>27</sup> y con eventos cardiovasculares (HR=2.54, 95% IC: 1.20-5.37,  $p=0.015$ )<sup>28</sup> e incluso ha demostrado ser mejor predictor de riesgo cardiovascular que los niveles de HDL y LDL séricos solos. Este índice de resistencia a la insulina presenta una buena correlación con el clamp hiperinsulinémico euglicémico ( $r=0.69$ ,  $p<0.0001$ ), técnica considerada como estándar de oro para cuantificar la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo<sup>29</sup>.

En nuestro estudio se observó que los pacientes que requirieron hospitalización presentaron un índice Tg/HDL más elevado que los pacientes que tuvieron manejo ambulatorio. Se correlacionó de manera positiva con la concentración de DHL, con las escalas pronósticas NEWS 2 y qSOFA así como con el soporte de oxigenación empleado y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Presentó una correlación inversamente proporcional al índice Sa/Fi lo que indica que entre mayor es el índice TG/HDL menor es el índice de oxigenación y mayor el requerimiento de oxígeno que presentaban los pacientes.

Incluso los pacientes con enfermedad crítica presentaron un nivel mayor de Tg/HDL en comparación con los pacientes con enfermedad leve-moderada.

En múltiples estudios se ha reportado a la diabetes como uno de los principales factores de riesgo para presentar enfermedad severa por infección por SARS-CoV2, siendo la hiperglucemia el principal factor asociado con mayor producción de citocinas

proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6 a través de la activación del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B), del factor- $\alpha$  inducido por hipoxia (HIF- $\alpha$ ) entre otros<sup>30</sup>.

Sin embargo en nuestro trabajo los pacientes que presentaron un índice Tg/HDL >3, considerado como el punto de corte de resistencia a la insulina en la población mexicana<sup>27</sup>, el 40% de ellos no cumplieron los criterios para ser diagnosticados con diabetes tipo 2, por lo que otros factores como la hiperinsulinemia observada en estos pacientes podría contribuir al mayor riesgo de presentar enfermedad severa.

La insulina es una hormona polipeptídica secretada por las células  $\beta$  localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas en respuesta a los aminoácidos y la glucosa consumidos durante las comidas<sup>31</sup>. Posee un papel central en la regulación energética y el metabolismo de la glucosa en el cuerpo<sup>32</sup>, sin embargo se ha reportado que ejerce un efecto antiinflamatorio a través de diversos mecanismos. Induce vasodilatación a través de la liberación de óxido nítrico (NO) endotelial con lo que reduce la adhesión de leucocitos, disminuye la expresión de la molécula de adhesión celular ICAM-1 y P-selectina a través de la vía Akt-eNOS-NO. Disminuye la expresión de mRNA de los TLR -2, -4, -7 y -9<sup>30</sup>, así como la expresión de CD14, glucoproteína de membrana expresada en monocitos y macrófagos que actúa como receptor de componentes bacterianos como lipopolisacáridos<sup>33</sup>. Disminuye la migración de monocitos al reducir la expresión del factor quimiotáctico de monocitos MCP-1. Retarda la apoptosis de los macrófagos al incrementar la expresión de mRNA de Bcl<sub>XL</sub>, aumenta la expresión de HLA-DR, moléculas que participan en la presentación de antígenos a los linfocitos T. Induce la diferenciación de linfocitos T vírgenes a linfocitos Th2 con la subsecuente liberación de IL-4, IL-10, IL-13<sup>30</sup>. Por lo tanto en aquellos pacientes que presentan resistencia a la insulina, condición en donde el organismo no responde apropiadamente a la insulina circulante<sup>34</sup> que se debe a defectos a nivel del receptor de la insulina, del sistema de transducción de señales y/o de las enzimas efectoras o los genes que participan en su respuesta<sup>35</sup>, los efectos pleiotrópicos de la insulina sobre la función del sistema inmunológico como la reducción de la apoptosis, del estrés oxidativo y la inflamación podrían estar alterados y con ello contribuir a mayor daño celular durante la infección.

Además de la posible ausencia de su efecto antiinflamatorio, se ha observado que no solo la glucosa si no también la insulina incrementa la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), molécula que sirve como receptor a través del cual el coronavirus se une a su célula blanco en las células epiteliales pulmonares<sup>36</sup>, por lo que este podría ser otro mecanismo por el cual la hiperinsulinemia que presentan los pacientes con resistencia a la insulina podría contribuir a la presencia de severidad.

En este estudio se observó que un índice Tg/HDL  $\geq 7.45$  presenta un RR de 3.69 (IC 1.48 – 9.15;  $p=0.009$ ) para presentar un índice SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <160, criterio de Kigali para SIRA severo, con una sensibilidad de 58.3% y una especificidad de 92.6%, así como un RR de 3.84 (IC 1.77 – 8.35;  $p=0.001$ ) para el requerimiento de ventilación mecánica con una sensibilidad de 57.1% y una especificidad de 96%, independientemente de la edad y el género (OR 11.815, IC 1.832 – 76.186;  $p=0.009$ ).

Sin embargo es necesario realizar estudios tanto a nivel clínico como molecular en los que se asocien los valores de insulina circulante con el proceso inflamatorio durante la infección por SARS-CoV2 y analizar su correlación con los marcadores clínicos y bioquímicos de enfermedad severa y crítica.

## **XII. CONCLUSIONES**

Se ha observado que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 presentan una disminución continua de los niveles de colesterol total, LDL c y HDL c hasta el noveno día de la infección y luego regresaron a niveles séricos normales<sup>1,37</sup> por lo que no es posible excluir un efecto viral sobre los niveles bajos de c HDL encontrados en pacientes con COVID-19 grave en el momento del diagnóstico.

Sin embargo, nuestro estudio confirma la importancia de los elementos del perfil lipídico como el colesterol HDL y el índice de resistencia a la insulina Tg/HDL-C durante la primera evaluación clínica como herramientas que pueden ayudar a identificar a los pacientes infectados con SARS-CoV2 que tienen riesgo de presentar enfermedad severa y/o crítica con requerimiento de ventilación mecánica invasiva durante los siguientes 15 días de hospitalización.

### **XIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones del presente estudio es la falta de información sobre el perfil lipídico de los pacientes antes de la infección, por lo que se desconoce si la alteración en los niveles de HDL y del índice Tg/HDL se presentó antes o durante la infección por SARS-CoV 2. Otra limitación es el tamaño reducido de la muestra por lo que se puede estar ante un error estadístico tipo II. Sin embargo, la fortaleza es la vigilancia de los pacientes durante los 15 días posteriores al diagnóstico de COVID-19, con un esquema de tratamiento muy similar para una asociación de variables precisa en una población homogénea.

### **XIV. PERSPECTIVAS**

Dentro de las perspectivas se encuentran correlacionar los indicadores clínicos y bioquímicos de severidad con el perfil lipídico que presentan los pacientes previo a la infección por SARS-CoV2. También sería interesante correlacionar el nivel de colesterol HDL con la carga viral en distintas fases de la infección dado que se desconoce si su participación en el aclaramiento viral es a favor a través de la regulación de la respuesta inmunológica o en contra a través de la posible entrada del virus a través de los receptores SRB1.

## **XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021; 1866(2):158849.
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-1115.
3. Fergie J, Srivastava A. Immunity to SARS-CoV-2: Lessons Learned. *Front Immunol*. 2021;12:654165. Published 2021 Mar 19.
4. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):563-570.
5. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* 80 (2020) 607–613.
6. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, Pignatelli P, Pastori D. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13378.
7. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JAS. Immune response in COVID-19: What do we currently know? *Microbial Pathogenesis* 2020;148.
8. Zhenga Z, Peng F, Xua B, Zhaoa J, Liuc H, Peng J, et.al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* 81 (2020) e16–e25.
9. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep - Oct; 14(5):1463-1465.
10. Ifrim DC, Quintin J, Joosten LAB, Jacobs C, Jansen T, Jacobs L, et.al. Trained Immunity or Tolerance: Opposing Functional Programs Induced in Human Monocytes after Engagement of Various Pattern Recognition Receptors. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21(4): 534-545.
11. Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like Receptor Status in Obesity and Metabolic Syndrome: A Translational Perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(1):39 – 48.

12. Jialal I, Huet BA, Kaur H, Chien A, Devaraj S. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2012;35:900–904.
13. Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *J Nutr Biochem*. 2016;34:1-7.
14. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, Henrina J, Yonas E, Vania R, Radi B. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Feb 8.
15. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020; 9(3):435-448.
16. MORTALITY ANALYSES. CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AND MEDICINE. [citado el 11 de Febrero de 2021] Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
17. Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Kenny Mendoza-Herrera K, Pedroza-Tobías A, Villalpando S, Shamah-Levy T, et.al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud Publica Mex*. 2020;62:137-146.
18. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, López-Olmedo N, De la Cruz-Góngora V, et.al. Prevalencia de diabetes y descontrol glucémico en México: resultados de la Ensanut 2016. *Salud Publica Mex*. 2020;62:50-59.
19. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. [citado el 15 de febrero de 2020] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlqsmis.html>.
20. Kamran SM, Mirza ZE, Moeed HA, Naseem A, Hussain M, Fazal I Sr, et.al. CALL Score and RAS Score as Predictive Models for Coronavirus Disease 2019. *Cureus*. 2020 Nov; 12(11): e11368.
21. ENSANUT-MC 2016. [citado el 15 de Febrero de 2021] Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/index.php>.
22. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 31;17(1):122.

23. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et.al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(2):e16-e25.
24. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et. al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 204.
25. Wei C., Wan L., Zhang Y., Fan C., Qiulin Y, et.al. Cholesterol Metabolism--Impacts on SARS-CoV-2 Infection Prognosis. *medRxiv.* 2020.
26. Meilhac O, Tanaka S, Couret D. High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers. *Biomolecules.* 2020;10(4):598.
27. Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, Torres-Rasgado E, Ruiz-Vivanco G, Pérez-Fuentes R, et.al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):152-158.
28. Yang S, Du Y, Li X, Zhang Y, Li S, Xu R, et.al. Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Events in Diabetics with Coronary Artery Disease. *Am J Med Sci.* 2017;354(2):117-124.
29. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care.* 1999; 22:1462–1470.
30. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes.* 2014;5(2):89-96.
31. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol.* 2013; 3(1): 1–58.
32. Mao F, Chen T, Zhao Y, Zhang C, Bai B, Zhao S, et.al. Insulin resistance: A potential marker and risk factor for active tuberculosis?. *Medical Hypotheses* 77 (2011) 66–68.
33. O'Malley TK, Burdo TH, Robinson JA, Fitch KV, Grinspoon SK, Srinivasa S. Acute hyperinsulinemia effects on systemic markers of immune activation in HIV. *AIDS.* 2017;31(12):1771-1773.



34. Lee BC, Lee J. Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-induced Insulin Resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1842(3): 446–462.
35. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015; 6(6): 850–867.
36. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Front Public Health*. 2020 May 12;8:184.
37. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *SSRN Electronic Journal* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544826>.
38. Zick Y. Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 Suppl 3:S56-60.

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con COVID-19**

Variable	Global (n=43)	Manejo ambulatorio (n=14)	Hospitalizados (n=29)	<i>p</i>
<b>Género (%)</b>				
<b>Masculino**</b>	24 (55.8)	6 (25)	18 (75)	0.235
<b>Femenino**</b>	19 (44.1)	8 (42.1)	11 (57.8)	..
<b>Edad (años)*</b>	57.19 (± 13.9)	59.8 (± 17.0)	55.8 (± 12.2)	0.508
<b>Comorbilidades (%)</b>				
<b>Diabetes**</b>	25 (58.1)	7 (28)	18 (72)	0.616
<b>Hipertensión**</b>	17 (39.5)	6 (35.2)	11 (64.7)	0.616
<b>NEWS 2*</b>	8 (0-16)	2 (0-8)	8 (4-16)	<b>&lt;0.001</b>
<b>q SOFA*</b>	1 (0-3)	0 (0-2)	1 (0-3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>*</b>	265 (81-452)	438 (419-452)	180 (81-438)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CALL Score*</b>	8 (4-13)	9 (4-12)	8 (4-13)	0.905
<b>Leucocitos (x10<sup>3</sup>/μL)*</b>	8.3 (2.7-21.6)	4.7 (2.7-9.7)	10.7 (4.5-21.6)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Linfocitos (x10<sup>3</sup>/μL)*</b>	1.2 (0.5-7.5)	1.2 (0.5-2.6)	1.3 (0.8-7.5)	0.372
<b>N/L*</b>	3.9 (0.9-17.1)	2.3 (1.5-9.0)	4.5 (0.9-17.1)	<b>0.003</b>
<b>PCR (mg /dL)*</b>	9.9 (0.2-39.4)	3.3 (0.2-10.5)	17.6 (0.4-39.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>DHL (IU/L)*</b>	326 (149-1053)	219 (149-413)	398 (159-1053)	<b>0.003</b>
<b>VSG (mm<sup>3</sup>/hr)*</b>	45 (18-60)	27 (18-50)	45 (27-60)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ferritina (μg/L)*</b>	601 (41-3629)	361 (41-700)	658 (204-3629)	<b>0.002</b>
<b>Dímero D (ng /mL)*</b>	644 (99-4790)	99 (99-2760)	882 (99-4790)	<b>0.001</b>
<b>Fibrinógeno (mg/dL)*</b>	508 (250-713)	408.5 (250-533)	584 (294-713)	<b>0.026</b>

Los datos son expresados en media ± desviación estándar o mediana (rango).

El valor de *p* se derive de \*prueba U Mann Whitney; \*\*Chi-cuadrada. Los valores de *p* con significancia estadística se muestran en negritas (*p* < 0.05).

Abreviaturas: CALL Score, Comorbidity-Age-Lymphocyte count-Lactate dehydrogenase score; DHL, Lactato deshidrogenasa; N/L, índice neutrófilo / linfocito; NEWS 2, National Early Warning Score 2; PCR, proteína C reactiva; qSOFA, Quick SOFA score; SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno; VSG, Velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 2. Perfil lipídico de pacientes con COVID-19**

Variable	Global (n=43)	Manejo ambulatorio (n=14)	Hospitalizados (n=29)	<i>p</i>
Triglicéridos (mg/ dL)	147 (72-513)	138 (83-231)	164 (72-513)	0.159
Colesterol total (mg/ dL)	142.5 (70-283)	147 (70-192)	130 (71-283)	0.554
HDL c (mg/ dL)	29.5 (9.6-63.5)	40.5 (20.1-51.6)	25.6 (9.6-63.5)	<b>0.009</b>
LDL c (mg/ dL)	76.4 (25-166)	68 (28.1-120)	78 (25-166)	0.822
Tg /HDL c	5 (1.3-26.4)	3.3 (2.7-7.2)	6.4 (1.3-26.4)	<b>0.005</b>

El valor de *p* se deriva de la prueba U Mann Whitney. Los valores de *p* con significancia estadística se muestran en negritas ( $p < 0.05$ ).

Abreviaciones: HDL c, Lipoproteína de alta densidad; LDL c, Lipoproteína de baja densidad; Tg /HDL c, índice Triglicéridos / HDL.

**Tabla 3.** Diferencias en el perfil lipídico de pacientes con COVID-19 de acuerdo al grado de severidad

Variable	Global (n=43)	Leve- moderada (n=10)	Severa (n=17)	Crítica (n=16)	p
Triglicéridos (mg/dL)	140 (72-513)	142.5 (89-231)	132.5 (83-288)	167 (72-513)	0.421
Colesterol total (mg/ dL)	142.5 (70-283)	152 (70-192)	128 (80-283)	136 (71-198)	0.732
HDL c (mg/ dL)	29.5 (10.4-63.5)	39.9 (20.1-51.6)	27.6 (19.3-63.5)	22.15 (10.4-56.5) <sup>&amp;</sup>	<b>0.018</b>
LDL c (mg/ dL)	76.4 (25-166)	71.3 (28.1-120)	78 (38.6-166)	79.45 (25-125)	0.903
Tg /HDL c	5 (1.3-26.4)	3.45 (2.5-7.2)	5 (1.8-8.2)	7.5 (1.3-26.4) <sup>&amp;</sup>	<b>0.034</b>

El valor de p se derivó de la prueba Kruskal-Wallis. Los valores de p con significancia estadística se muestran en negritas ( $p < 0.05$ ).

& Análisis post hoc Games-Howell ( $p < 0.05$ ).

Abreviaciones: HDL c, Lipoproteína de alta densidad; LDL c, Lipoproteína de baja densidad; Tg /HDL c, índice Triglicéridos / HDL.

**Tabla 4. Correlaciones bivariadas entre las variables estudiadas y el perfil lipídico de pacientes con COVID-19**

Variable	Triglicéridos		Colesterol total		LDL c		HDL c		Tg/HDL c	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
PCR	0.745	0.052	0.882	0.024	0.606	0.085	0.146	-0.237	0.193	0.213
DHL	<b>0.050</b>	<b>0.312</b>	0.323	0.160	0.066	0.306	<b>0.049</b>	<b>-0.326</b>	<b>0.030</b>	<b>0.356</b>
VSG	0.707	0.070	0.876	-0.029	0.696	-0.076	0.758	-0.059	0.201	0.240
Ferritina	0.540	0.110	0.400	-0.151	0.817	-0.043	<b>0.009</b>	<b>-0.456</b>	0.113	0.286
Dímero D	0.513	0.109	0.997	-0.001	0.684	0.071	0.093	-0.288	0.202	0.221
Fibrinógeno	0.633	-0.089	0.998	0.001	0.941	0.014	0.907	0.022	0.473	0.136
Leucocitos	0.158	0.224	0.780	0.045	0.922	-0.016	0.380	-0.170	0.171	0.227
Linfocitos	0.749	-0.052	0.096	-0.263	0.270	-0.183	0.088	-0.281	0.273	0.183
N/L	0.295	0.168	0.347	0.151	0.820	0.038	0.813	0.040	0.714	0.061
SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	0.201	-0.206	0.623	0.080	0.663	0.074	<b>0.011</b>	<b>0.414</b>	<b>0.045</b>	<b>-0.332</b>
NEWS 2	<b>0.043</b>	<b>0.314</b>	0.952	-0.010	0.991	0.002	<b>0.002</b>	<b>-0.480</b>	<b>0.001</b>	<b>0.495</b>
q SOFA	0.070	0.283	0.516	-0.103	0.609	-0.085	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.558</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.538</b>
CALL score	0.621	0.081	0.385	0.141	0.092	0.281	0.649	0.077	0.896	-0.022
Lesión renal aguda	0.213	0.196	0.228	0.190	0.062	0.301	0.865	0.028	0.355	0.152
Apoyo vasopresor	0.254	0.180	0.717	-0.058	0.270	-0.181	0.209	-0.206	0.324	0.162
Ventilación mecánica invasiva	0.194	0.204	0.869	-0.026	0.830	0.036	<b>0.006</b>	<b>-0.432</b>	<b>0.018</b>	<b>0.378</b>
Días de hospitalización	0.542	0.099	0.419	-0.132	0.683	-0.070	<b>0.031</b>	<b>-0.355</b>	0.064	0.308
Muerte	0.476	0.113	0.908	0.018	0.295	0.172	0.119	-0.254	0.167	0.226

El valor de *p* se derivó del coeficiente de correlación de Spearman. El valor de *p* con significancia estadística se muestran en negritas (*p* <0.05).

Abreviaturas: CALL Score, Comorbidity-Age-Lymphocyte count-Lactate dehydrogenase score; DHL, Lactato deshidrogenasa; HDL c, Lipoproteína de alta densidad; LDL c, Lipoproteína de baja densidad; N/L, índice neutrófilo / linfocito; NEWS 2, National Early Warning Score 2; PCR, proteína C reactiva; qSOFA, Quick SOFA score; SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno; Tg /HDL c, índice Triglicéridos / HDL; VSG, Velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 5.** HDL c e índice Tg / HDL c como factores de riesgo ajustados por edad y género para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19.

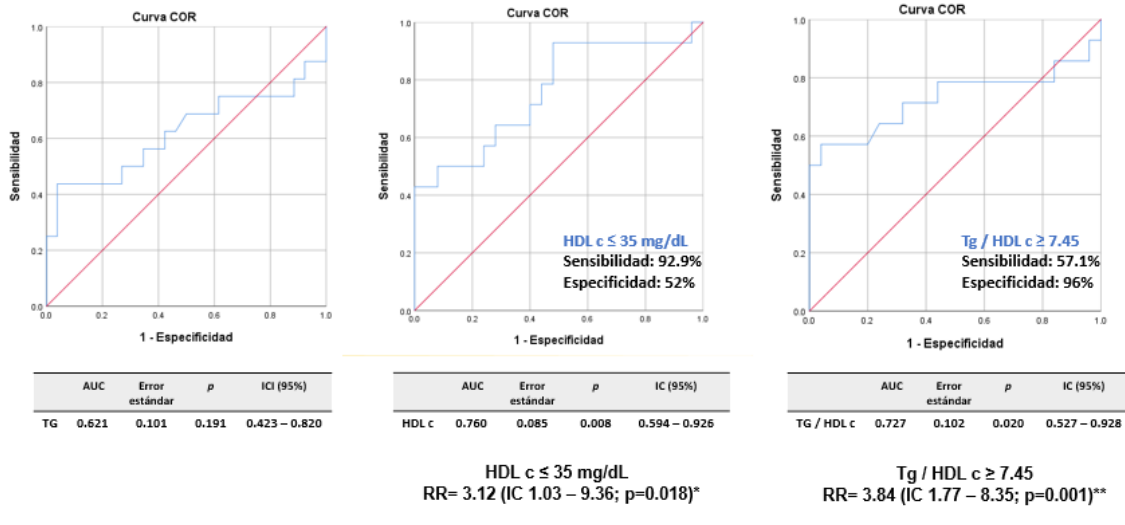
	Variable	Sig Chi2	R <sup>2</sup> Nagelkerke	Coficiente B	Error estándar	OR Multivariado (IC 95%)	<i>p</i>
Paso 1	HDL c ≤ 35 mg/ dL			2.619	1.134	<b>13.716</b> (1.485 – 126.654)	<b>0.021</b>
	Tg /HDL c ≥ 7.45			2.469	0.951	<b>11.815</b> (1.832 – 76.186)	<b>0.009</b>
	Edad	<0.001	<b>0.542</b>	-0.064	0.035	0.938 (0.876 – 1.005)	0.069
	Género			-0.246	0.873	0.782 (0.141 – 4.325)	0.778
	Constante			1.858	2.220	6.409	0.403
Paso 2	HDL c ≤ 35 mg/ dL			2.633	1.129	<b>13.916</b> (1.523 – 127.171)	<b>0.020</b>
	Tg /HDL c ≥ 7.45	<0.001	<b>0.541</b>	2.463	0.952	<b>11.742</b> (1.817 – 75.854)	<b>0.010</b>
	Edad			-0.064	0.035	0.938 (0.876 – 1.006)	0.071
	Constante			1.694	2.162	5.440	0.433

El valor de *p* fue derivado del análisis de regresión logística múltiple. Método de pasos sucesivos hacia atrás (condicional). Los valores de *p* con significancia estadística se muestran en negritas (*p* < 0.05).

Abreviaciones: HDL c, Lipoproteína de alta densidad; IC, intervalo de confianza; LDL c, Lipoproteína de baja densidad; OR, Odds ratio; Tg /HDL c, índice Triglicéridos / HDL.

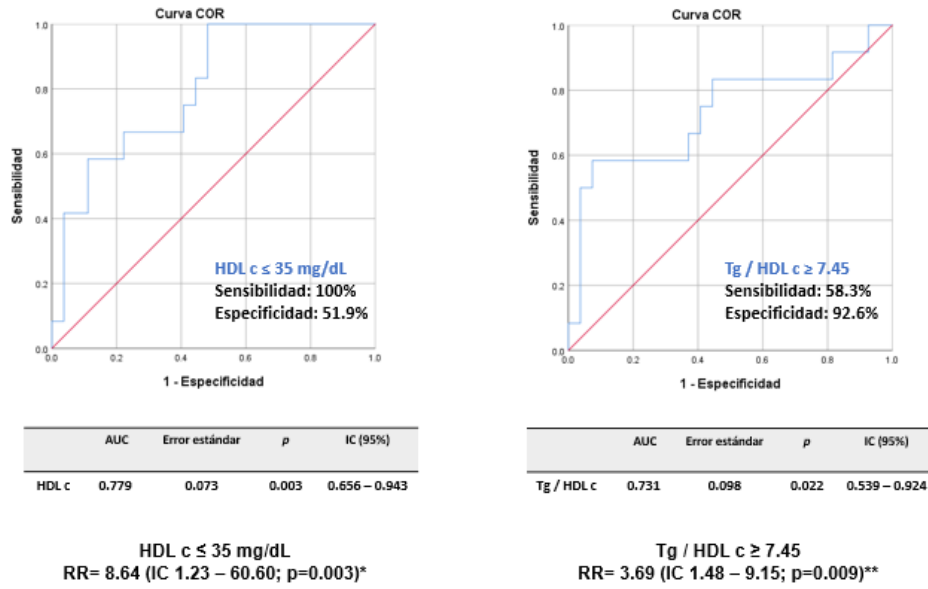
## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Análisis de la curva ROC del nivel de triglicéridos, HDL-C e índice TG / HDL-C para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19



El valor de p fue derivada de \*Chi-cuadrada, \*\*Prueba exacta de Fisher. Significancia estadística  $p < 0.05$ . Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; IC, Intervalo de confianza; HDL c, Lipoproteína de alta densidad; NEWS 2, National Early Warning Score 2; ROC, Receiver-Operating Characteristic; Tg/HDL c, índice triglicéridos / HDL.

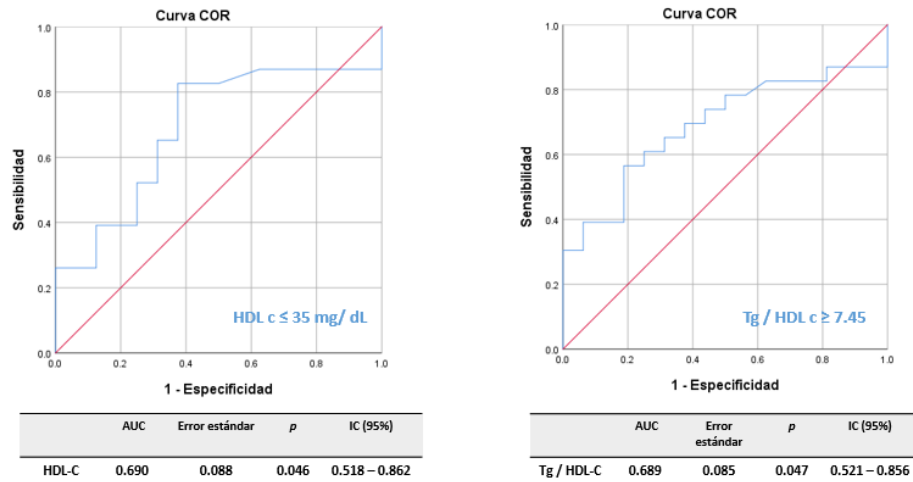
**Figura 2.** Análisis de la curva ROC del nivel de triglicéridos, HDL-C e índice TG / HDL-C para un índice Sa O<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> <160 en pacientes con COVID-19



El valor de p fue derivada de \*Chi-cuadrada, \*\*Prueba exacta de Fisher. Significancia estadística  $p < 0.05$ . Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; IC, Intervalo de confianza; HDL c, Lipoproteína de alta densidad; NEWS 2, National Early Warning Score 2; ROC, Receiver-Operating Characteristic; SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, Saturación/Fracción inspirada de oxígeno; Tg/HDL c, índice triglicéridos / HDL.



**Figura 3. Análisis de la curva ROC del nivel de triglicéridos, HDL-C e índice Tg / HDL-C para la escala NEWS-2 en pacientes con COVID-19**



Significancia estadística  $p < 0.05$ . Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; IC, Intervalo de confianza; HDL c, Lipoproteína de alta densidad; NEWS 2, National Early Warning Score 2; ROC, Receiver-Operating Characteristic; Tg/HDL c, índice triglicéridos / HDL.

## ANEXOS

### ANEXO 1. ABREVIATURAS

AGE	Producto final de glicación avanzada
Apo	Apolipoproteína
AUC	Área bajo la curva, del inglés <i>Area under the Curve</i>
CALL	Del inglés <i>Comorbidity, Age, Lymphocyte y LDH</i>
CCL	Ligando de quimiocina
CD	Grupo de diferenciación, del inglés <i>Cluster of Differentiation</i>
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño, del inglés <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DHL	Deshidrogenasa láctica
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
ECA 2	Enzima convertidora de angiotensina 2
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial, del inglés <i>endothelial NO Synthase</i>
ENSANUT-MC	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
HDL	Lipoproteínas de alta densidad, del inglés <i>High density lipoprotein</i>
HIF- $\alpha$	Factor inducido por la hipoxia, del inglés <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HOMA	Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, del inglés

*Homeostatic model assessment*

IC	Intervalo de confianza
ICAM	Molécula de adhesión endotelial, del inglés <i>Endothelial Adhesion Molecules</i>
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL-	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
JAK	Cinasa Jano
KDIGO	Del inglés <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDL	Lipoproteínas de baja densidad, del inglés <i>Low density lipoproteins</i>
LPS	Lipopolisacárido
MAPK	Proteín-cinasas activadas por mitógeno, del inglés <i>Mitogen-Activated Protein-Kinases</i>
MCP-1	Proteína quimio atrayente de monocitos 1
μU / mL	Microunidades por mililitro
mg / dL	Miligramos por decilitro
NETs	Trampas extracelulares de neutrófilos
NEWS 2	Del inglés <i>The National Early Warning Score 2</i>
NFκB	Factor nuclear kappa B, del inglés <i>Nuclear Factor κ B</i>
NO	Óxido nítrico, del inglés <i>Nitric Oxide</i>

OR	Odds Ratio o razón de momios
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	Índice de Kirby, índice presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno
PCR	Proteína C reactiva
qRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real
qSOFA	Del inglés <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RI	Resistencia a la insulina
ROC	Del inglés <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	Índice de Saturación de oxígeno sobre Fracción inspirada de oxígeno
SARS-CoV2	Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
SM	Síndrome metabólico
SOFA	Del inglés <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRB1	Receptor carroñero clase B tipo 1, del inglés <i>Scavenger receptor class B type 1</i>
Tg	Triglicéridos
Tg /HDL	Índice triglicéridos / colesterol HDL
TLR	<i>Receptores tipo Toll, del inglés Toll like receptors</i>
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa, del inglés <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
VSG	Velocidad de sedimentación globular

## ANEXO 2. GLOSARIO

**COVID-19:** Enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por el virus SARS-CoV 2 que ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial con más de 2.9 millones de muertes, emergiendo como la crisis de salud mundial más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918.

**Dislipidemia:** condición clínica caracterizada por un desbalance en el nivel de lípidos como colesterol, HDL, LDL y triglicéridos. Puede ser consecuencia de una alta ingesta en la dieta, tabaquismo, predisposición genética, entre otras causas. Incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares con severas complicaciones.

**HDL:** lipoproteína sintetizada en el hígado e intestino con alta proporción de proteínas más que lípidos, compuesta principalmente por colesterol, apolipoproteínas y en menor medida triglicéridos. Es la de mayor densidad. Tiene propiedades anti aterogénicas y antiinflamatorias.

**Índice Tg /HDL:** índice que presenta una alta asociación con la baja sensibilidad a la insulina (Odds ratio [OR]: 4.09;  $p < 0.01$ ), con el síndrome metabólico (OR: 15.29;  $p < 0.01$ )<sup>27</sup> y con eventos cardiovasculares (HR=2.54, 95% IC: 1.20-5.37,  $p=0.015$ )<sup>28</sup> e incluso ha demostrado ser mejor predictor de riesgo cardiovascular que los niveles de HDL y LDL séricos solos. Este índice de resistencia a la insulina presenta una buena correlación con el clamp hiperinsulinémico euglicémico ( $r=0.69$ ,  $p<0.0001$ ), técnica considerada como estándar de oro para cuantificar la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo<sup>29</sup>.

**LDL:** lipoproteína de baja densidad compuesta por una monocapa de fosfolípidos, apo B y colesterol no esterificado en su superficie y un centro hidrofóbico de ésteres de colesterol. Participa en el transporte de colesterol de célula a célula donde se requiere reparación tisular y es responsable del depósito dentro de la pared arterial en el proceso de aterosclerosis.

**Lipoproteínas:** Partículas complejas que transportan lípidos de célula a célula, dentro de los que se encuentran fosfolípidos, triglicéridos y colesterol.

**Resistencia a la insulina:** estado patológico en el que las células blanco no responden a los niveles normales de insulina circulante, por lo que disminuye la capacidad de esta última para regular el metabolismo de los nutrientes. Es considerada como el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y enfermedad vascular aterosclerótica<sup>38</sup>.

**SARS-CoV 2:** virus de ARN de cadena positiva de apariencia parecida a corona cuando se observa en el microscopio electrónico debido a la presencia de glucoproteínas en su envoltura.

**Triglicéridos:** molécula formada por un esqueleto de glicerol esterificado con tres ácidos grasos, son el principal constituyente de las grasas obtenidas de la dieta y la forma de almacenarse en el organismo. Son transportados en la circulación principalmente por los quilomicrones y las lipoproteínas VLDL.

**Tormenta citocínica:** liberación masiva de citocinas la cual puede causar la presencia de síndrome de diestrés respiratorio agudo (SIRA), falla orgánica múltiple y muerte<sup>4,5</sup>.

**Ventilación mecánica invasiva:** es el soporte avanzado a la respiración que de manera artificial que introduce gas en el sistema respiratorio del paciente, por medio de un sistema mecánico externo o ventilador, la cual tiene como objetivos mantener adecuado intercambio de gases (garantizar la oxigenación y ventilación), reducir el trabajo respiratorio y garantizar la permeabilidad de la vía aérea.