



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**“ASOCIACIÓN DE HIPOALFALIPOPROTEINEMIA Y LOS
DESENLACES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA
COVID-19 DEL HECMN LA RAZA.”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. HERNÁNDEZ FLANDES ROSA NAYELY

ASESORES

**DRA. JIMÉNEZ SÁNCHEZ MARISELA
DR. MUÑOZ SOLÍS ANDRÉS**



CIUDAD DE MÉXICO, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Muñoz Solís Andrés
Titular del curso universitario de Endocrinología

Dra. Jiménez Sánchez Marisela
Asesor de Tesis

Dra. Hernández Flandes Rosa Nayely
Médico Residente de la especialidad de Endocrinología

No. Protocolo:
2020-3501-227

ÍNDICE

I. RESUMEN	4
II. ABSTRACT	5
III. INTRODUCCIÓN	6
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	11
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSIÓN	17
VII. CONCLUSIONES	19
VIII. BIBLIOGRAFÍA	22
IX. ANEXOS	24

I. RESUMEN

Introducción: El COVID-19 es una pandemia mundial. El c-HDL posee propiedades antiinflamatorias y niveles bajos se asocia a mayor severidad.

Objetivo: Identificar la asociación de hipoalfalipoproteinemia y los desenlaces en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, transversal y analítico. Las variables presentaron distribución no paramétrica. Se ejecutaron asociaciones con chi-cuadrada para el desenlace o severidad de SARS-COV2 e hipoalfalipoproteinemia (<35 mg/dl). La evaluación cuantitativa de c-HDL por desenlace y severidad usó prueba de Mann-Whitney U.

Resultados: Se evaluaron 773 sujetos, 60.8% masculinos y 39.2% femeninos. El 52.1% presentaron comorbilidades. El 77.9% mostraron hipoalfalipoproteinemia. El 34.7% usó de ventilación mecánica asistida. El 21.6% de las sedaciones fueron con propofol (monoterapia) y el 90.3% combinada. El 72.3% con terapia combinada demostraron hipertrigliceridemia ($p= 0.028$). Mediante regresión multivariada de c-HDL y el desenlace, se encontró una asociación débil ($r= 0.259$). En la curva ROC con c-HDL (26.1 mg/dl) se evidenció una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5%, ($p < 0.001$).

Conclusión: La hipoalfalipoproteinemia se asoció con una severidad media-alta del 60.6% y mortalidad del 85.9% ($p= 0.001$); sensibilidad del 85.9%, especificidad del 27.3%, valor predictivo positivo del 43.4% y razón de riesgo de 1.181.

Palabras clave: Hipoalfalipoproteinemia, covid 19, SARS-COV2 y mortalidad.

II. ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a global pandemic. HDL-C has anti-inflammatory properties and low levels are associated with greater severity.

Objective: To identify the association of hypoalphalipoproteinemia and the outcomes in patients hospitalized for COVID-19.

Material and methods: An observational, ambispective, cross-sectional and analytical study was carried out. The variables presented non-parametric distribution. Chi-square associations were run for the outcome or severity of SARS-COV2 and hypoalphalipoproteinemia (<35 mg / dl). The quantitative evaluation of HDL-c by outcome and severity used the Mann-Whitney U test.

Results: 773 subjects were evaluated, 60.8% male and 39.2% female. 52.1% had comorbidities. 77.9% showed hypoalphalipoproteinemia. 34.7% used assisted mechanical ventilation. 21.6% of the sedations were with propofol (monotherapy) and 90.3% combined. 72.3% with combined therapy demonstrated hypertriglyceridemia ($p = 0.028$). By multivariate regression of HDL-c and the outcome, a weak association was found ($r = 0.259$). The ROC curve with HDL-c (26.1 mg / dl) showed a sensitivity of 62.6% and a specificity of 59.5%, ($p < 0.001$).

Conclusion: Hypoalphalipoproteinemia was associated with a medium-high severity of 60.6% and mortality of 85.9% ($p = 0.001$); sensitivity of 85.9%, specificity of 27.3%, positive predictive value of 43.4% and risk ratio of 1,181.

Key words: Hypoalphalipoproteinemia, covid 19, SARS-COV2 and mortality.

III. INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 se considera una infección con alta mortalidad. En abril, 2020, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) determinó que los grupos de mayor riesgo de enfermedad grave son pacientes con obesidad, asma, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, afecciones cardíacas graves, enfermedad renal crónica, mayores de 65 años, personas en centros de ancianos o atención a largo plazo, inmunocomprometidos y enfermedades hepáticas (1). Se ha visto predominio por el sexo masculino. El primer caso de COVID-19 en México se registró el 27 de febrero de 2020. La mayoría de los casos se encuentran en la Ciudad de México, la edad promedio es de 46 años. (2) En fechas recientes, la Dirección General de Epidemiología de México, rectificó la presencia de 825, 340 casos confirmados, 981, 171 casos negativos y 302, 945 casos sospechosos; 84, 420 defunciones, 601, 571 recuperados y 25, 390 activos; por sexo 48.42%, son mujeres y 51.58 % hombres; en cuanto al manejo 23.32% hospitalizados y 76.68 % ambulatorios; y acorde a comorbilidades 19.08 % hipertensión, 17.7 % obesidad, 15.13 % diabetes y 7.26 % tabaquismo. (3)

El agente patógeno se conoce como SARS-CoV-2. Los coronavirus son virus de ARN mono catenarios con sentido positivo y envoltura perteneciente a la familia *Coronaviridae* (subfamilia *Orthocoronaviridae*, orden *Nidovirales*) que incluye a 4 géneros (α , β , δ y γ). (4). La infección por COVID-19 es de origen zoonótico (inicialmente murciélagos), serpientes, pangolines y tortugas y se consideran como hospederos intermedios. (5) Fue a partir de 2019 que se evidenció el contagio de persona a persona.

Fisiopatología:

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 (y el alfa coronavirus HCoV-NL63) se unen por medio de la subunidad S1 al receptor de angiotensina 2 (ACE2) para ingresar a las células epiteliales alveolares tipo II, macrófagos y otros tipos de células. SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad por unirse a ACE2 que SARS-CoV, y la unión implica un mayor número de sitios de interacción. (6) Dicha unión amerita la escisión de la serin proteasa TMPRSS2. (6) La subunidad S1 se divide en 2 dominios (un

dominio N-terminal y un dominio C-terminal). Estas regiones median la unión a una variedad de receptores celulares. Una vez establecida la conexión, el RNA viral ingresa a la célula. La replicación ocurre a través de la RNA polimerasa que promueve la formación de RNAm que codifica 6 codones de lectura comunes a todos los coronavirus y proteínas accesorias múltiples promoviendo la replicación viral. (6) El periodo de incubación desde el primer contacto al conjunto de síntomas varía de 1 a 14 días (existen algunos casos reportados de hasta 24 días); la mediana entre el periodo de exposición y los primeros síntomas es de 5.1 días con una media de 6.1 días; la duración de la eliminación del ácido nucleico viral varía de 8 a 34 días (mediana de 20) después de los síntomas iniciales. (7) La tasa de mortalidad mundial se estima en 2.3%, con un rango de 6-41 días desde el inicio de los síntomas hasta la muerte. (5)

El cuadro clínico puede tener presentaciones sintomáticas o asintomáticas. Los principales síntomas clínicos aparecen a los 11.5 días e incluye fiebre, tos seca, fatiga, ageusia, anosmia y cefalea. (7) Se han informado otros síntomas más inespecíficos como congestión nasal, rinorrea, dolor de garganta, mialgia, falta de apetito y diarrea. En cuanto al orden de aparición; usualmente la fiebre y la tos suelen aparecer concomitantemente, seguidas de disnea y fatiga severa (alrededor del día 6-7) que usualmente se asocian a neumonía bilateral severa (ocasionalmente unilateral). Los hallazgos radiológicos más frecuentes incluyen: múltiples sombras irregulares y cambios intersticiales en la enfermedad moderada, con consolidación, así como la apariencia de vidrio esmerilado en 56.4% y derrames pleurales muy ocasionales en casos severos. (7)

Con el paso del tiempo, en múltiples hospitales se han desarrollado escalas para predecir la severidad de la infección por SAR-CoV-2. La escala nacional de advertencia temprana (National Early Warning Score: NEWS) es un sistema usado en adultos mayores de 16 años; contempla la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno, la temperatura, la tensión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca y el estado de alerta. Evidenció una mejor detección de pacientes con sepsis comparada a la escala SRIS y q-SOFA. Motivo por el cual se decidió incorporar este sistema de

clasificación temprana para valorar la gravedad de la enfermedad de los pacientes incluidos en este protocolo.

El adipocito y la infección por SARS-CoV-2

El adipocito produce diversas citocinas pro inflamatorias que pueden favorecer a este estado pro inflamatorio crónico como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y la resistina. Otras citosinas son IL-8, PAI-1, MPC-1, IL-1a, IL-18. Esto ayuda al incremento de leptina, disminución de adiponectina favoreciendo la resistencia a insulina e incapacidad para sentir saciedad en el núcleo arqueado de hipotálamo medio basal. (6) La lipotoxicidad se da por incremento de lípidos intermedios en el tejido no graso, que conduce a un mal funcionamiento celular y apoptosis. Al ingresar ácidos grasos libres a la célula, se inicia la síntesis de lípidos de almacenamiento como las ceramidas, la acil-Co-A y el diacilglicerol. La vía de las ceramidas aumenta el estrés del retículo endoplásmico rugoso, incrementando la permeabilidad lisosomal y activando los factores de transcripción para la muerte celular. A su vez, el incremento de ácidos grasos libres favorece el aumento de malonil-Co-A, que eleva el diacilglicerol promoviendo la acumulación de lípidos intracelulares y en los tejidos. La glucotoxicidad, se presenta por incremento de la fosforilación oxidativa, con el subsecuente aumento de piruvato, disminuyendo la producción de ATP; que, a su vez, disminuye la secreción de insulina de la célula β , incrementando el lactato, el estrés oxidativo y la transcripción de los factores de apoptosis celular.

Estudios han demostrado que el sobrepeso y la obesidad se asocian a síntomas más severos, peor pronóstico, mayor ingreso intrahospitalario independientemente del estado viral y 10 veces más probabilidad de morir en caso de infección por COVID-19. (6) Existe la teoría acerca de que el COVID-19 pudiera usar al tejido adiposo como reservorio. (6)

Hipoalfalipoproteinemia e infección por SAR-CoV-2

Escobedo et. al hicieron un estudio en 2014 en el cual estimaron que la prevalencia de dislipidemias en México fue: 34.1% para colesterol total de 200-240mg/dl y

16.4% con valores mayores de 240 mg/dl; 2.3% para elevación muy alta de LDL y 8.8% para elevación alta; 2.6% para hipertrigliceridemia muy alta y 29.9% para elevación alta. Además, se evidenció hipoalfalipoproteinemia en el 22.6% de los mexicanos (Valores menores a 40 mg/dl). (8) Desde hace mucho tiempo, se conocen las propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas, antioxidantes y anticoagulantes que mejoran la función vascular del colesterol de alta densidad (c-HDL). (9) Esto ha motivado su utilidad como biomarcador de gravedad y predictor de supervivencia en diferentes patologías sistémicas como aterosclerosis, hipertensión arterial pulmonar y tromboembolia aterosclerótica pulmonar. Además, los niveles de c-HDL se encuentran en una relación inversamente proporcional al riesgo cardiovascular de los pacientes, el cual ya es elevado en pacientes con alteraciones del índice de masa corporal.

El c-HDL presenta actividad vasodilatadora (al estimular a la producción de óxido nítrico, favorecer la liberación de prostaciclina y disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno); antiinflamatoria (al regular a las moléculas de adhesión molecular, inhibir la activación de monocitos, disminuir a los macrófagos pro inflamatorios e inhibir las vías de señalización NFκB y TNF alfa); propiedades antioxidantes (al proteger contra la oxidación de la LDL e inhibir la producción de superóxido celular); propiedades cito protectoras (al proteger a las células endoteliales de la apoptosis y contra la degradación de matriz extracelular por inhibidores de peptidasa serpina); modulador del metabolismo de glucosa (al estimular la secreción de insulina pancreática y disminuyendo la resistencia a la insulina); moduladora de la homeostasis del colesterol (al regular el metabolismo de los adipocitos) y reguladora de la función plaquetaria (al modular la agregación plaquetaria y metabolismo del colesterol y de los adipocitos) y finalmente disminuir la apoptosis celular al regular la expresión génica por los microRNA no codificantes. (10) Nofer et al., demostró que c-HDL estimula la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales humanas y promueve la vasodilatación en aorta, gracias a tres lisofosfolípidos presentes en c-HDL: esfingosilfosforilcolina, esfingosina-1-fosfato y lisosulfatida. (11) Zhao et al., encontraron que los niveles bajos de c-HDL se asocian a un índice cardiaco más bajo, una saturación de oxígeno venosa mixta más baja,

una mayor resistencia vascular pulmonar y una distancia de caminata de 6 minutos más corta. (12) Wei et al realizaron un estudio retrospectivo con 597 pacientes (del 1 febrero al 3 de marzo de 2020) en donde se encontró que los niveles de LDL y TG se correlacionaron inversamente con los valores de proteína C reactiva e interleucina 6 y positivamente con el número de linfocitos; así como se evidencio una disminución de los niveles de c-HDL. Además, descubrieron que el desarrollo de hipolipemia inicia en pacientes con síntomas leves y empeora progresivamente conforme se agrava la enfermedad.

Existen múltiples teorías que intenta explicar dichos resultados: (5) 1. El SARS-CoV-2 puede dañar la función hepática reduciendo la biosíntesis de LDL; 2. Los niveles séricos de transaminasas presentar incremento moderado, lo que podría indicar una inflamación hepática leve secundaria a la presencia de citocinas pro inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β que modulan el metabolismo de los lípidos; 3. Los lípidos son vulnerables a la degradación por radicales libres, cuyos niveles se encuentran elevados en las infecciones virales; 4. Existe alteración de la permeabilidad vascular, causando fuga de moléculas de colesterol a los tejidos como espacios alveolares para formar exudados; y 5. Los análisis de los exudados contienen altos niveles de proteínas (>2.9 g/dl) y colesterol (>45 mg/dl) ocasionado por el incremento de la permeabilidad vascular.

En este momento, no se conocen completamente cuales son los factores asociados a gravedad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 ya que no parece relacionarse con la carga viral. Dentro de los perfiles de gravedad, se han visto (13): mayor producción de IL-6, IL-7, TNF, quimiocinas; hiperactivación de macrófagos derivados de monocitos; un estado procoagulante y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina (dímeros D).

Por todo esto, es que se plantea la pregunta de investigación, si existe asociación entre hipoalfalipoproteinemia y los desenlaces en pacientes hospitalizados en el área COVID-19 del HECMN la Raza.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, ambispectivo, analítico, con el objetivo de medir la asociación entre hipoalfalipoproteinemia y los desenlaces en pacientes hospitalizados en el área COVID-19. Se incluyeron a 773 pacientes hospitalizados en el área COVID-19 del HECMN la Raza en la ciudad de México; mayores a 18 años, que requirieran admisión hospitalaria debido a infección por SARS-COV-2 sospechosos y confirmados por PCR en área COVID-19, ambos sexos, del Instituto Mexicano del Seguro Social de octubre del 2020 a enero del 2021.

Metodología

Utilizando la fórmula para una proporción con un nivel de confianza del 80%, se calcularon 115 pacientes más 10% de pérdidas suman 127 pacientes. Sin embargo, ante la creciente demanda se decide un estudio a conveniencia, por lo que se incluirá a toda la población que cumpla los criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo de pandemia.

Se realizaron pruebas de asociación mediante prueba Chi-cuadrada para el desenlace o severidad de enfermedad para infección por SARS-COV2 (utilizado la escala NEWS) y la presencia de hipoalfalipoproteinemia. Así como una evaluación de los resultados cuantitativos de c-HDL por desenlace y severidad mediante prueba Mann-Whitney U. Además, se evaluó de manera cualitativa la asociación por categorías de IMC y desenlace de los sujetos. Se realizó análisis de regresión multivariado con base en los valores de c-HDL y desenlace, así como c-HDL y DHL para valorar asociación y una curva ROC para otorgar una sensibilidad y especificidad a los valores de c-HDL. Como hallazgo adicional, se midió el efecto del uso de propofol como sedante y su alteración en los niveles de triglicéridos mediante prueba Chi-Cuadrada para resultados de triglicéridos categorizados y prueba Mann-Whitney U para resultados cuantitativos de triglicéridos. Finalmente, se calculó el desenlace y los resultados de c-HDL en población con antecedente de hepatopatía o nefropatía mediante prueba Chi-Cuadrada.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.25.

V. RESULTADOS

Se evaluaron 773 sujetos, de los cuales el 60.8 % (n= 470) fueron del sexo masculino y 39.2 % (n= 303) del sexo femenino; con una mediana de edad de 59.0 años con rango intercuartil (RIQ.) de 21.0 (48, 69; $p < 0.001$), con distribución no estadísticamente significativa ($p= 0.098$).

La población de estudio presentó una estancia intrahospitalaria con una mediana de 10.00 días con rango intercuartil (RIQ) de 7.0 (48, 14, $p < 0.001$); el peso presentó una mediana de 75 kg con un RIQ. = 16.00 (67,83; $p < 0.001$), la talla tuvo una mediana de 1.64 m con RIQ. = 0.11 m (1.58, 1.69; $p < 0.001$), y el índice de masa corporal presentó una mediana de 27.68 kg/m² con RIQ. = 5.53 (25.26, 30.79; $p < 0.001$). En cuanto a la clasificación de IMC, el 45.4 % (n= 351) de los sujetos presentaron sobrepeso, el 22.5 % (n= 174) obesidad grado 1), el 22.1 % (n= 171) peso normal, el 6.2 % (n= 48) obesidad grado 2, el 3.2 % (n= 25) obesidad grado 3 y el 0.5 % (n= 4) bajo peso. El 52.1 % (n= 403) de los sujetos presentaron algún tipo de comorbilidad. Los detalles se encuentran en el cuadro 1.

El 74.9 % (n= 579) de los sujetos eran pacientes sin diabetes mellitus, en el 24.7 % (n= 191) se contaba con el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 mientras que en el 0.4 % (n= 3) antecedente de diabetes mellitus tipo 1.

Ventilación mecánica asistida

En cuanto a ventilación mecánica asistida, el 34.7 % (n= 268) de los sujetos la requirió, cuya sedación se realizó con midazolam y propofol en el 65.3 % (n= 175) de los casos, propofol como monoterapia en el 21.6 % (n= 58), midazolam en el 8.6 % (n= 23), propofol y vecuronio ó midazolam y propofol ó vecuronio en el 1.5 % (n= 4), midazolam y vecuronio en el 1.1 % (n= 3) y propofol con diazepam en el 0.4 % (n= 1). Con esta distribución se encontró que en el 21.6 % (n= 58) de las sedaciones se realizaron con propofol como monoterapia y el 90.3 % (n= 242) como terapia combinada en las sedaciones.

Infección por SARS-COV2

En cuanto a la infección por SARS-COV2, el 76.4 % (n= 584) presentaron prueba COVID-19 positiva, el 23.6 % (n= 180) prueba negativa.

De acuerdo con la escala de gravedad de infección por SARS-VOC2 (NEWS), el 40.8 % (n= 315) presentó un riesgo bajo, 36.4 % (n= 281) riesgo medio y 22.9 % (n= 177) riesgo alto.

En cuanto al desenlace posterior a la infección, se mostró que el 60.7 % (n= 469) de los sujetos egresaron con alta y el 39.3 % (n= 304) fue defunción.

Resultados de laboratorio

La evaluación de glucosa a mostró una mediana de 124 mg/dl con RIQ= 73.5 mg/dl (99.0, 172.5; $p < 0.001$). El 51.4 % (n= 396) de los sujetos presentaron niveles de glucosa < 126 mg/dl y el 48.6 % (n= 376) glucemia ≥ 126 mg/dl.

El colesterol total mostró una mediana de 146 mg/dl con RIQ= 53.0 mg/dl (118.0, 171.0; $p < 0.001$). El 95.5 % (n= 738) de los sujetos presentaron niveles de colesterol total < 220 mg/dl y el 4.5 % (n= 35) glucemia ≥ 220 mg/dl.

Los niveles de alfa lipoproteína (c-HDL) mostraron una mediana de 27.0 mg/dl con RIQ= 13.0 mg/dl (21.0, 34.0; $p < 0.001$). El 77.9 % (n= 601) de los sujetos presentaron hipoalfalipoproteinemia (≤ 35.0 mg/dl de c-HDL) y el 22.1 % (n= 171) niveles ≥ 35.0 mg/dl de c-HDL.

El colesterol LDL mostró una mediana de 79.60 mg/dl con RIQ= 46.8 mg/dl (55.4,102.2; $p < 0.001$). El 93.3 % (n= 721) de los sujetos presentaron niveles normales de c-LDL (< 200.0 mg/dl) y el 6.7 % (n= 52) niveles elevados de c-LDL (≥ 200.0 mg/dl)

Los triglicéridos mostraron una mediana de 165.35 mg/dl con RIQ= 111.80 mg/dl (122.25, 234.00; $p < 0.001$). El 53.4 % (n= 413) de los sujetos presentaron hipertrigliceridemia (≥ 150.0 mg/dl) y el 46.6 % (n= 360) triglicéridos < 160 mg/dl.

En cuanto a las proporciones de lípidos, el índice CT/TGC obtuvo una mediana de 5.24, el de TG/HDL de 6.19 y el de LDL/HDL de 96.77. En el cuadro 2 se encuentran los detalles de la distribución de resultados laboratoriales de los reactivos evaluados en este estudio.

Colesterol HDL y desenlace

Se evaluó la asociación entre los niveles de colesterol c-HDL por desenlace, encontrando significancia estadística para mortalidad en niveles más bajos de c-HDL ($p < 0.00$) (figura 1).

En la evaluación cualitativa, se encontró una asociación estadísticamente significativa para hipoalfalipoproteinemia y defunción, donde el 85.9 % ($n= 261$) de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia y el 72.7 % ($n= 341$) de los sujetos con alta hospitalaria presentaron hipoalfalipoproteinemia ($p < 0.001$). Con esta evaluación se encontró una sensibilidad para la hipoalfalipoproteinemia del 85.9 %, una especificidad del 27.3 % y un valor predictivo positivo de 43.4 %, se calculó una razón de riesgo de 1.181 para hipoalfalipoproteinemia.

En la evaluación de severidad por nivel de c-HDL, se encontró una significancia estadística ($p= 0.001$) para un riesgo mayor de acuerdo con la escala NEWS en sujetos con niveles más bajos de c-HDL (Figura 3); sin embargo, en la evaluación cualitativa de c-HDL por severidad, no se encontró significancia estadística ($p= 0.255$).

El presentar índices de masa corporal alterados no presentó asociación estadísticamente significativa con el desenlace ($p= 0.399$), pues el 76.3 % ($n= 232$) de los sujetos con defunción presentaron IMC. alterado mientras que, en los sujetos con alta, la proporción fue de 78.9 % ($n= 370$); se encontró un valor predictivo positivo de 38.5 % para la alteración en el IMC.

Se evaluaron los niveles cuantitativos de deshidrogenasa láctica por desenlace, encontrando asociación estadísticamente significativa entre mayores niveles de DHL. en sujetos con defunción ($p= < 0.001$), considerando rango promedio de 457 U/L (figura 4).

Análisis de regresión multivariado c-HDL y desenlace

Se realizó análisis de regresión multivariado con base en los valores de c-HDL y desenlace, se encontró un valor $r= 0.259$ por lo que hay una asociación débil entre los niveles de C-HDL y el desenlace (Figura 5).

Se realizó curva ROC. Encontrando un área bajo la curva de 65.10 % para mortalidad; en la evaluación de sensibilidad y especificidad de los valores de c-HDL, se encontró un punto de corte de 26.1 mg/dl para otorgar una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5 %, ($p < 0.001$). (Figura 7).

Análisis de regresión multivariado c-HDL-DHL

Se realizó análisis de regresión multivariado con base en los valores de DHL y c-HDL, se encontró un valor $r = 0.104$, $r^2 = 0.009$ y r^2 ajustado = -0.009, por lo que hay una asociación débil entre los niveles de DHL y c-HDL. Se encontró significancia estadística mediante prueba ANOVA con $p = 0.004$ para la variable dependiente c-HDL y DHL. (Figura 8). Como predictor.

La ecuación del modelo resultó:

$$y = a + bx$$

$$y = 28.38 + (-0.001)x$$

$$p = 0.005$$

Análisis Complementarios

1. Hipertrigliceridemia y propofol

Se evaluaron los niveles de triglicéridos de acuerdo con el uso de propofol en monoterapia o terapia combinada como agente para sedación. En la evaluación del propofol como monoterapia se encontró un rango mayor de triglicéridos ($p = 0.043$) (figura 7).

En la evaluación cualitativa, también se presentó una asociación estadísticamente significativa, pues el 67.2 % ($n = 3$) de los sujetos que utilizaron propofol como monoterapia presentaron hipertrigliceridemia ($p = 0.028$) (figura 9).

En la evaluación de triglicéridos cuantitativos para el uso de propofol en terapia combinada para sedación, se encontró asociación estadísticamente significativa con rango promedio de 499.42 para los triglicéridos en sujetos que utilizaron propofol en terapia combinada para sedación ($p < 0.001$) (figura 10).

En la evaluación cualitativa también se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$), donde el 72.3 % ($n = 175$) de los sujetos que utilizaron terapia combinada con propofol para sedación presentaron hipertrigliceridemia (figura 11).

2. Evaluación de Enfermedad renal crónica

En la evaluación de nefropatía, el 27.7 % ($n = 18$) de los sujetos presentaron defunción como desenlace, mientras que los sujetos que no presentaron nefropatía tuvieron desenlace fatal en el 30.4 % ($n = 286$) de los casos ($p = 0.045$). Por lo que, el no padecer enfermedad renal crónica presentó mejores tasas de alta como desenlace comparado con los sujetos que presentaron enfermedad renal crónica (figura 12). Los pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica presentaron una asociación estadísticamente significativa para presentar mayores niveles de c-HDL, ($p = 0.011$); en la evaluación cualitativa se presentó asociación estadísticamente significativa, pues el 67.7 % ($n = 44$) de los sujetos con nefropatía presentaron hipoalfalipoproteinemia ($p = 0.039$) (figura 13).

3. Evaluación de hepatopatía

El 30.8 % ($n = 4$) de los sujetos con hepatopatía presentaron defunción como desenlace, mientras que el 39.5 % ($n = 300$) de los sujetos que no presentaron antecedente de hepatopatía presentaron el mismo desenlace, asociación no estadísticamente significativa ($p = 0.524$).

Los pacientes con antecedente de hepatopatía presentaron una asociación estadísticamente significativa para presentar menores niveles de c-HDL, con un rango promedio de 212.50 comparado con el rango de 388.98 de los sujetos sin antecedente de hepatopatía ($p = 0.005$) (figura 14). En la evaluación cualitativa no se presentó asociación estadísticamente significativa, pues el 92.3 % ($n = 12$) de los sujetos con hepatopatía presentaron hipoalfalipoproteinemia, mientras que el 77.6 % ($n = 590$) de los sujetos sin hepatopatía también presentaron hipoalfalipoproteinemia ($p = 0.206$).

VI. DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 es una pandemia que ha tomado importancia a nivel mundial desde 2019. Ha causado un alto gasto en diversos países. La gravedad de la infección se ha asociado a edad avanzada o a múltiples comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, obesidad, inmunodepresión, entre otras. Diversos estudios han demostrado la asociación de alteraciones en el perfil lipídico en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Esto podría ser explicado debido a una afectación multisistémica que genera inflamación hepática leve (produciendo disminución de la síntesis de colesterol en todas sus presentaciones), vasodilatación sistémica (que genera depósitos de lípidos en tejidos periféricos) y altas concentraciones lipídicas (encontradas en los exudados pulmonares).

Se sugirió este estudio para lograr una mayor comprensión entre el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 y la presencia de hipoalfalipoproteinemia, Escobedo et. al hicieron un estudio en 2014 en el cual estimaron que la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en México fue del 22.6% de los mexicanos (8).

Desde hace mucho tiempo, se conocen las propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas, antioxidantes y anticoagulantes que mejoran la función vascular del colesterol de alta densidad (c-HDL). (9) Lo que ha propiciado el que sea utilizada como biomarcador de gravedad y predictor de supervivencia en diferentes patologías sistémicas.

El c-HDL presenta actividad vasodilatadora, antiinflamatoria, antioxidante, cito protectora, moduladora del metabolismo de glucosa, moduladora de la homeostasis del colesterol, reguladora de la función plaquetaria y finalmente disminuye la apoptosis celular al regular la expresión génica por los microRNA no codificantes. (10) En el estudio de Wei et se una disminución de los niveles de c-HDL asociada a infección por SARS-COV2 y que el desarrollo de hipolipemia inicia en pacientes con síntomas leves y empeora progresivamente conforme se agrava la enfermedad. (5)

En nuestro estudio, al comparar la prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en mexicanos con infección por SARS-COV2 encontramos una prevalencia del 77.9%

de los casos reportados. Además, se encontró significancia estadística para la asociación de mortalidad con niveles más bajos de c-HDL; así como con la presencia de hipoalfalipoproteinemia y defunción, ya que el 85.9 % de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia. Con este estudio, se halló sensibilidad del 85.9 %, especificidad del 27.3 %, valor predictivo positivo de 43.4 % y razón de riesgo de 1.181 para hipoalfalipoproteinemia y mortalidad.

Existen múltiples teorías que intenta explicar dichos resultados: 1. El SARS-CoV-2 puede dañar la función hepática reduciendo la biosíntesis de LDL; 2. Los niveles séricos de transaminasas presentar incremento moderado, lo que podría indicar una inflamación hepática leve secundaria a la presencia de citocinas pro inflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β que modulan el metabolismo de los lípidos; 3. Los lípidos son vulnerables a la degradación por radicales libres, cuyos niveles se encuentran elevados en las infecciones virales; 4. Existe alteración de la permeabilidad vascular, causando fuga de moléculas de colesterol a los tejidos como espacios alveolares para formar exudados; y 5. Los análisis de los exudados contienen altos niveles de proteínas (>2.9 g/dl) y colesterol (>45 mg/dl) ocasionado por el incremento de la permeabilidad vascular. (5)

Se localizó una asociación estadísticamente significativa para hipoalfalipoproteinemia y defunción (el 85.9 % de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia); así como para las proporciones del perfil lipídico (TG/HDL, CT/HDL, No HDL/HDL, LDL/HDL) en pacientes hospitalizados en el área COVID-19 del HECMN la Raza.

Finalmente, se ejecutó la curva ROC para evaluar el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad con los valores de c-HDL, descubriendo que un punto de corte de 26.1 mg/dl otorga una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5 %, con significancia estadística ($p < 0.001$).

VII. CONCLUSIONES

Se encontró significancia estadística para mortalidad en niveles más bajos de c-HDL. Se halló una asociación estadísticamente significativa para hipoalfalipoproteinemia y defunción, el 85.9 % de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia.

Con esta evaluación se localizó una sensibilidad para la hipoalfalipoproteinemia del 85.9 %, una especificidad del 27.3 %, un valor predictivo positivo de 43.4 % y una razón de riesgo de 1.181 para hipoalfalipoproteinemia y mortalidad. Finalmente, se ejecutó una curva ROC encontrando un área bajo la curva de 65.10 % para mortalidad; en la evaluación de sensibilidad y especificidad de los valores de c-HDL, se encontró un punto de corte de 26.1 mg/dl para otorgar una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5 %, ($p < 0.001$).

En cuanto al objetivo de medir la asociación entre hipoalfalipoproteinemia y los desenlaces en pacientes hospitalizados en el área COVID-19 del HECMN la Raza. Se encontró significancia estadística para mortalidad en niveles más bajos de c-HDL. Se localizó una asociación estadísticamente significativa para hipoalfalipoproteinemia y defunción, el 85.9 % de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia. En cuanto a las proporciones del perfil lipídico (TG/HDL, CT/HDL, No HDL/HDL, LDL/HDL) en pacientes hospitalizados en el área COVID-19 del HECMN la Raza, también se encontró significancia estadísticamente significativa.

En cuanto al desenlace, el 60.7 % de los sujetos egresaron con alta y se presentó una mortalidad del 39.3 %. El 40.8 % presentó un riesgo bajo, 36.4 % riesgo medio y 22.9 % riesgo alto. El presentar índices de masa corporal alterados no presentó asociación estadísticamente significativa con el desenlace. Relacionado a los valores de c-HDL, el 85.9 % de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia y el 72.7 % de los sujetos con alta hospitalaria presentaron hipoalfalipoproteinemia. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre mayores niveles de DHL. en sujetos con defunción. El nivel de c-HDL presentó un valor predictivo positivo de 43.4 % para mortalidad.

Mediante un análisis de regresión multivariado con c-HDL y el desenlace, se encontró una asociación débil ($r= 0.259$); en el caso de DHL y c-HDL, se encontró una asociación débil. A través de ANOVA se encontró significancia estadística como predictor ($p= 0.004$).

Se efectuó una curva ROC con c-HDL para valores de 26.1 mg/dl encontrando una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5 %, ($p < 0.001$).

Hallazgos Adicionales

1. Hipertrigliceridemia y propofol

Se encontró asociación estadísticamente significativa para el uso de propofol en monoterapia o terapia combinada y mayores niveles cuantitativos de triglicéridos, así como en hipertrigliceridemia categorizada.

2. Evaluación de hepatopatía

El 30.8 % de los sujetos con hepatopatía presentaron defunción como desenlace. Se encontró asociación estadísticamente significativa para menores niveles cuantitativos de c-HDL. En sujetos con hepatopatía, en la evaluación cualitativa, no se presentó asociación estadísticamente significativa.

3. Evaluación de enfermedad renal crónica

El 27.7 % de los sujetos con nefropatía presentaron defunción como desenlace. Los pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica presentaron una asociación estadísticamente significativa para presentar menores niveles de c-HDL. En la evaluación cualitativa, se presentó asociación estadísticamente significativa para hipoalfalipoproteinemia en sujetos con nefropatía.

Se rechaza la hipótesis nula, ya que la hipoalfalipoproteinemia se asoció con una severidad media-alta en el 60.6 % de los casos y una mortalidad en el 85.9 % de los casos.

Se acepta la hipótesis alterna, ya que la hipoalfalipoproteinemia se asoció con una severidad media-alta en el 60.6 % de los casos y una mortalidad en el 85.9 % de los casos.

Finalmente, la hipoalfalipoproteinemia se asoció con una severidad media-alta en el 60.6 % de los casos y con una mortalidad en el 85.9 % de los casos. El 60.7 % de los sujetos egresaron con alta y el 39.9 % presentaron defunción. El 40.8 % de los sujetos presentó un riesgo bajo, 36.4 % riesgo medio y 22.9 % riesgo alto. Mediante un análisis de regresión multivariado con c-HDL y el desenlace, se encontró una asociación débil ($r= 0.259$). Por análisis de regresión multivariado con DHL y c-HDL, se encontró una asociación débil. Mediante ANOVA se encontró significancia estadística como predictor ($p= 0.004$). Se efectuó una curva ROC con c-HDL para valores de 26.1 mg/dl encontrando una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5 %, ($p < 0.001$). Y se encontró asociación estadísticamente significativa para el uso de propofol en monoterapia o terapia combinada y mayores niveles cuantitativos de triglicéridos, así como en hipertrigliceridemia categorizada. Como hallazgos adicionales, el 30.8 % de los sujetos con hepatopatía presentaron defunción y el 27.7 % de los sujetos con nefropatía presentaron defunción como desenlace.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupos con mayor riesgo de enfermedad grave. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). [Online]; 2020. Acceso 05 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>.
2. Suárez V, Suárez M, Oros S. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020.. *Revista clínica española*. 2020; X(X).
3. Epidemiología DGd. Covid-19 México. [Online]; 2020. Acceso 06 de Junede 2020. Disponible en: <http://coronavirus.gob.mx/datos/>.
4. Orioli L, Hermans M, Thissen J. COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol*. 2020; 81(2-3): p. 101109.
5. Wei X, Zeng W, Su J. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020; X(X): p. 1-8.
6. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020; 22(X): p. 9-19.
7. Guzik T, Mohiddin S, Dimarco A. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; X(X): p. 1-22.
8. Escobedo de la Peña J, Pérez R, Schargrotsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150: p. 128-36.
9. Khirfan G, Tejwani V, Wang X. Plasma levels of high density lipoprotein cholesterol and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2018; 13(5): p. 1-14.
10. Jonas K, Kopeć G. HDL Cholesterol as a Marker of Disease Severity and Prognosis in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(14): p. 1-14.
11. Nofer J, Van der Giet M, Tölle M. *J Clin Invest*. 2004; 113(4).

12. Zhao Q, Peng F, Wei H. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2012; 110(3): p. 433-439.
13. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(6): p. 355-362.
14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): p. 1574-1581.
15. Petrilli C, Jones S, Yang J, Rajagopalan H. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *BMJ.* 2020; 369(X): p. 1-15.
16. Zhou Y, Fu B, Zheng X. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite storm Pathogenic Phatogenyc T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020; X(X): p. 1-15.
17. Liu M, He P, Liu H. Characteristics of 30 Medical Workers Infected With New Coronavirus Pneumonia. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2020; 43(0).
18. Peng Y, Meng K, Guan H. Clinical Characteristics and Outcomes of 112 Cardiovascular Disease Patients Infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48(0).
19. Zhu Y, Ren C, Zhang M, Zhong Y. Perilipin 5 Reduces Oxidative Damage Associated With Lipotoxicity by Activating the PI3K/ERK-Mediated Nrf2-ARE Signaling Pathway in INS-1 Pancreatic b-Cells. *Front. Endocrinol.* 2020; 11(166): p. 1-14.
20. Shamah T, Campos I, Cuevas L. Sobre peso y obesidad en poblacion mexicana en condiciones de vulnerabilidad. *Resultados de la Ensanut 2018. salud pública de México.* 2019; 61(6):852-865. 2020; 61(6): p. 852-865.

IX. ANEXOS

1. Hoja De Recolección De Datos:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA.
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Folio de proyecto

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título de proyecto: Asociación de hipoalfalipoproteinemia y los desenlaces en pacientes hospitalizados en el área COVID-19 del HECMN la Raza.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN		
Nombre:		
NSS:		Cama:
Edad:	Sexo:	Fecha de ingreso:
Talla:	Peso:	IMC:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:
Comorbilidades <input type="checkbox"/> Sobrepeso <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Diabetes tipo <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial sistémica <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica <input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica <input type="checkbox"/> Cáncer <input type="checkbox"/> Otros
Especifique tipo de comorbilidad, tiempo de evolución y tratamiento empleado:

SÍNTOMAS CLÍNICOS

- Fiebre
- Cefalea
- Tos
- Ataque al estado General
- Mialgias
- Artralgias
- Nauseas
- Diarrea
- Vómico
- Dolor abdominal
- Odinofagia

Describe cuadro clínico:

SIGNOS VITALES A SU INGRESO

TA:	FC	FR
SatO2	Estado consciencia:	
Puntuación NEWS-2:		

PRUEBA SARS-COV-2

Folio:	Fecha de muestra
Tipo de Muestra:	Resultado:

PERFIL DE LÍPIDOS

c-HDL	c-LDL	No HDL
Triglicéridos	Colesterol Total	
PROPORCIONES LIPÍDICAS		
TG/HDL	No HDL/HDL	
LDL/HDL	CT/HDL	

EGRESO HOSPITALARIO

Fecha De Egreso:	Médico que egresa:
Defunción ()	Fecha:
Alta Domicilio ()	Fecha

2. Cuadros

Cuadro 1. Características basales de los pacientes (n=773)			
Servicio Tratante	Mediana	RIQ (25%, 75%)	
Edad (años)	59	(48, 69)	
Peso(kg)	75.00	(67.00,83.00)	
Talla (m)	1.64	(1.58, 1.69)	
IMC (Kg/m2)	27.68	(25.26, 30.79)	
Creatinina (mg/dl)	0.90	(0.73, 1.40)	
Colesterol no-HDL (mg/dl)	119.00	(92.00, 142.00)	
Colesterol HDL (mg/dl)	27.00	(21.00, 34.00)	
CT/HDL	5.24	(4.17, 6.88)	
TG/HDL	6.20	(4.00, 9.79)	
LDL/HDL	96.77	(3.39, 134.52)	
Colesterol no-LDL/HDL	4.23	(3.17, 5.87)	
Bilirrubina total (mg/dl)	0.60	(0.50, 0.92)	
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.30	(0.20, 0.50)	
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.30	(0.20, 0.40)	
ALT. (U/L)	35.00	(22.00, 59.00)	
AST. (U/L)	39.00	(26.00, 61.00)	
DHL. (U/L)	412.00	(296.00, 565.00)	
Proteínas totales (g/dl)	3.50	(3.00, 3.90)	
Albúmina (g/dl)	6.00	(5.00, 7.00)	
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	470	60.8
	Femenino	303	39.2
IMC (kg/m2)	Bajo peso	4	0.5

	Peso normal	171	22.1	
	Sobrepeso	351	45.4	
	Obesidad grado 1	174	22.5	
	Obesidad grado 2	48	6.2	
	Obesidad grado 3	25	3.2	
Comorbilidades	Cardiopatías	37	4.8	
	Enfermedades autoinmunes	13	1.7	
	Hipotiroidismo	28	3.6	
	EPOC.	26	3.4	
	Neoplasias	12	1.6	
	Padecimientos hematológicos	12	3.4	
	Enfermedades hepáticas	13	1.7	
	Enfermedad renal crónica	65	8.4	
	HAS.	319	41.3	
	Sin diabetes	579	74.9	
	Diabetes tipo 1	191	24.7	
	Diabetes tipo 2	3	0.4%	
	Infección por SARS-COV2	Prueba positiva	584	76.4
		Prueba negativa	180	23.6
NEWS2	Riesgo bajo	315	40.8	
	Riesgo medio	281	36.4	
	Riesgo alto	177	22.9	
Desenlace	Alta	469	60.7	
	Defunción	304	39.3	
Hipoalfalipoproteinemia	Si	559	72.3	
	+ Alta	341	72.7	
	+ Defunción	261	85.9	
	Si	268	34.7	

Ventilación mecánica asistida	No	505	65.3
Sedación	Sí	268	34.7
	Propofol monoterapia	26	21.6
	Propofol combinado	242	90.3
Hipertrigliceridemia	+ Propofol combinado	558	72.3

*IMC: índice de masa corporal, ALT.: Alanino-Transminasa, AST.: Aspartato-Transaminasa, CT: Colesterol total, DHL.: Deshidrogenasa láctica, HDL.: Colesterol de alta densidad, LDL.: Colesterol de baja densidad, RIQ.: Rango intercuartil, TG.: Triglicéridos. NEWS2: National Early Warning Score 2, EPOC: enfermedad pulmonar, obstructiva crónica, HAS: hipertensión arterial sistémica. Los resultados se muestran en frecuencia absoluta y porcentaje.

Cuadro 2. Distribución resultados de laboratorios.

Laboratorio	Mediana	p*
Creatinina (mg/dl)	0.90 (0.73, 1.40)	< 0.001
Colesterol no-HDL (mg/dl)	119.000 (92.000, 142.000)	< 0.001
CT/HDL	5.240 (4.172, 6.880)	< 0.001
TG/HDL	6.197 (4.000, 9.789)	< 0.001
LDL/HDL	96.773 (3.394, 134.515)	< 0.001
Colesterol no-LDL/HDL	4.234 (3.172, 5.867)	< 0.001
Bilirrubina total (mg/dl)	0.600 (0.500, 0.920)	< 0.001
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.300 (0.200, 0.500)	< 0.001
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.300 (0.200, 0.400)	< 0.001
ALT. (U/L)	35.000 (22.000, 59.000)	< 0.001
AST. (U/L)	39.000 (26.000, 61.000)	< 0.001
DHL. (U/L)	412.000 (296.000, 565.000)	< 0.001
Proteínas totales (g/dl)	3.500 (3.000, 3.900)	< 0.001
Albúmina (g/dl)	6.00 (5.00, 7.00)	< 0.001

* Prueba *Kolmogorov-Smirnov*. ALT.: Alanino-Transminasa, AST.: Aspartato-Transaminasa, CT: Colesterol total, DHL.: Deshidrogenasa láctica, HDL.: Colesterol de alta densidad, LDL.: Colesterol de baja densidad, RIQ.: Rango intercuartil, TG.: Triglicéridos. *

3. Figuras

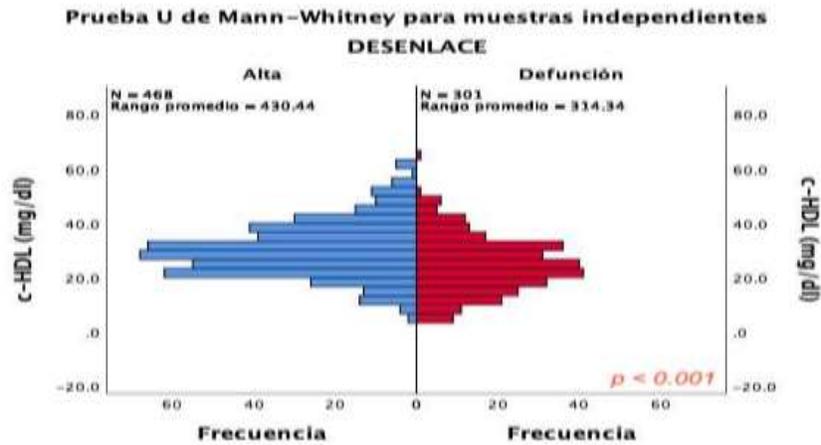


Figura 1. Asociación entre niveles c-HDL y desenlace. *Prueba *Mann-Whitney U* para muestras independientes. Se evaluó la asociación entre los niveles de colesterol HDL por desenlace, encontrando significancia estadística para mortalidad en niveles más bajos de c-HDL ($p < 0.00$) (figura 1).

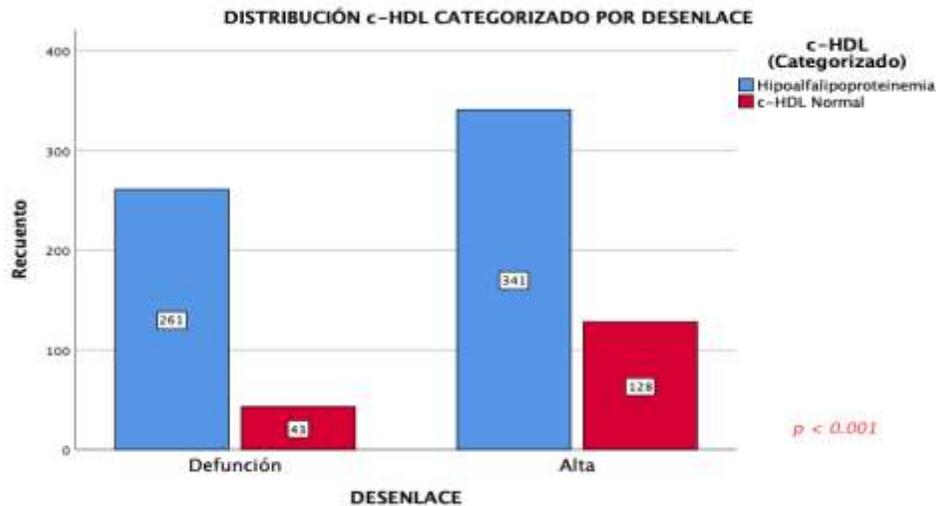


Figura 2. Distribución resultados c-HDL categorizados por desenlace. *Prueba Chi-Cuadrada. En la evaluación cualitativa, se encontró una asociación estadísticamente significativa para hipoalfalipoproteinemia y defunción, donde el 85.9 % ($n = 261$) de los sujetos con defunción presentaban hipoalfalipoproteinemia y el 72.7 % ($n = 341$) de los sujetos con alta hospitalaria presentaron hipoalfalipoproteinemia ($p < 0.001$).

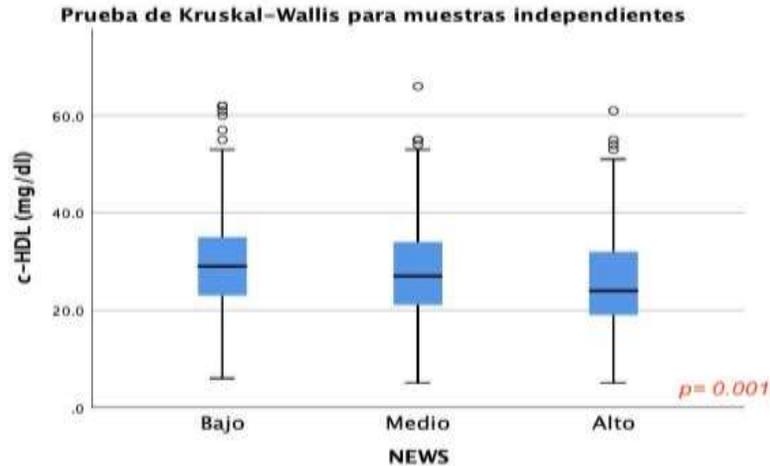


Figura 3. Asociación niveles c-HDL por categorías escala NEWS. *Prueba *Kruskal-Wallis* para muestras independientes. En la evaluación de severidad por nivel de c-HDL, se encontró una significancia estadística ($p = 0.001$) para un riesgo mayor de acuerdo con la escala NEWS en sujetos con niveles más bajos de c-HDL.



Figura 4. Asociación entre niveles DHL. y desenlace. DHL.: Deshidrogenasa láctica. *Prueba *Mann-Whitney U* para muestras independientes. Se evaluaron los niveles cuantitativos de deshidrogenasa láctica por desenlace, encontrando asociación estadísticamente significativa entre mayores niveles de DHL. en sujetos con defunción ($p < 0.001$), considerando rango promedio de 457 U/L.

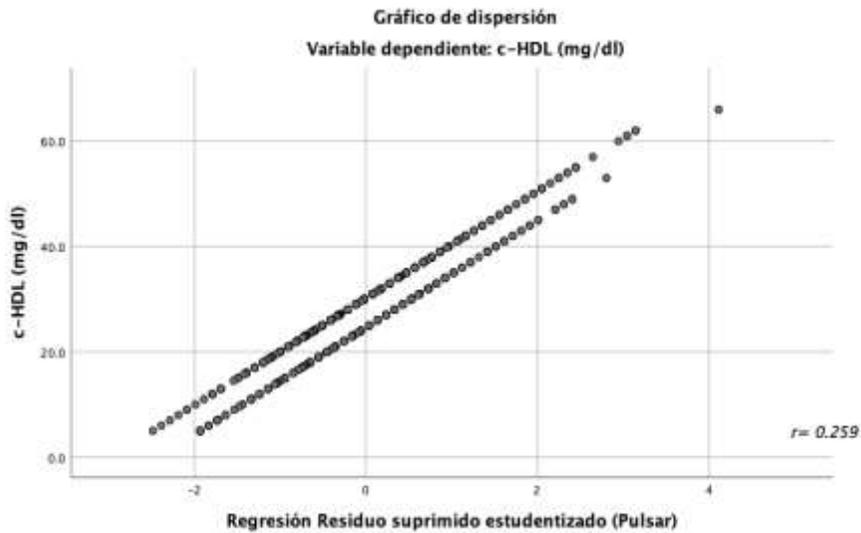


Figura 5. Modelo de regresión multivariado. Se realizó análisis de regresión multivariado con base en los valores de c-HDL y desenlace, se encontró un valor $r = 0.259$ por lo que hay una asociación débil entre los niveles de C-HDL y el desenlace.

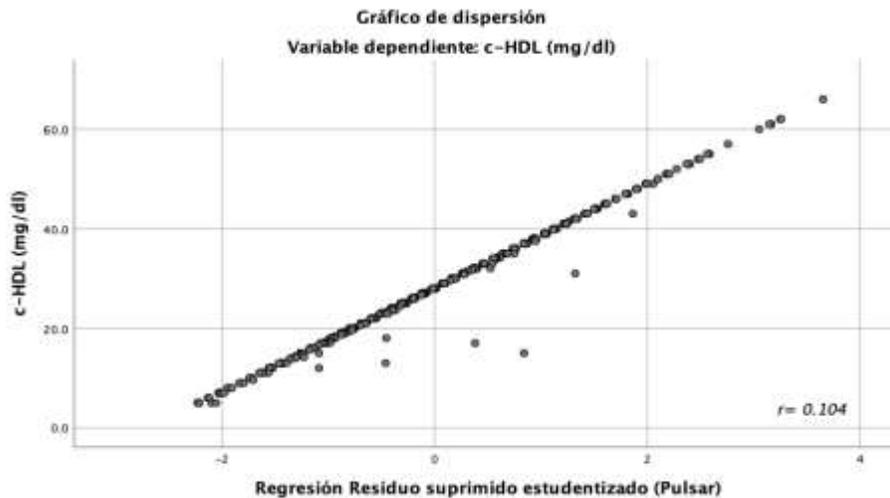


Figura 6. Modelo de regresión multivariado. Se realizó análisis de regresión multivariado con base en los valores de DHL y c-HDL, se encontró un valor $r = 0.104$, $r^2 = 0.009$ y r^2 ajustado = -0.009 , por lo que hay una asociación débil entre los niveles de DHL y c-HDL. Se encontró significancia estadística mediante prueba ANOVA con $p = 0.004$ para la variable dependiente c-HDL y DHL.

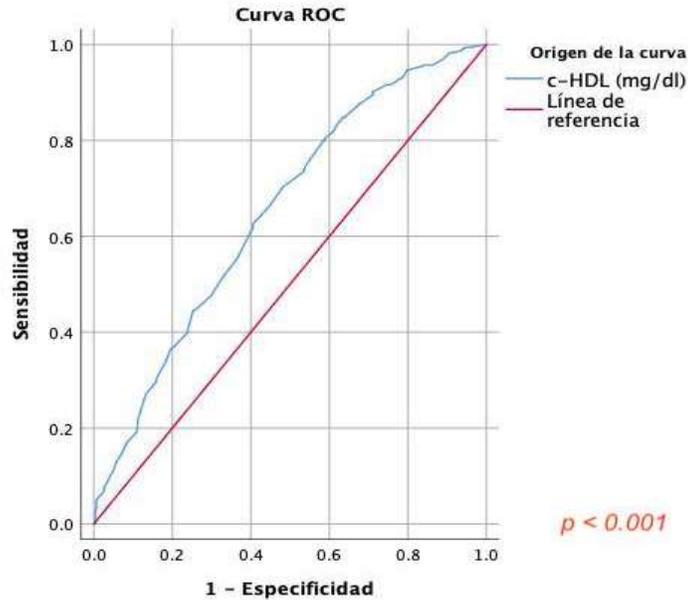


Figura 7. Curva ROC. Encontrando un área bajo la curva de 65.10 % para mortalidad; en la evaluación de sensibilidad y especificidad de los valores de c-HDL, se encontró un punto de corte de 26.1 mg/dl para otorgar una sensibilidad del 62.6 % y especificidad de 59.5 %, ($p < 0.001$).

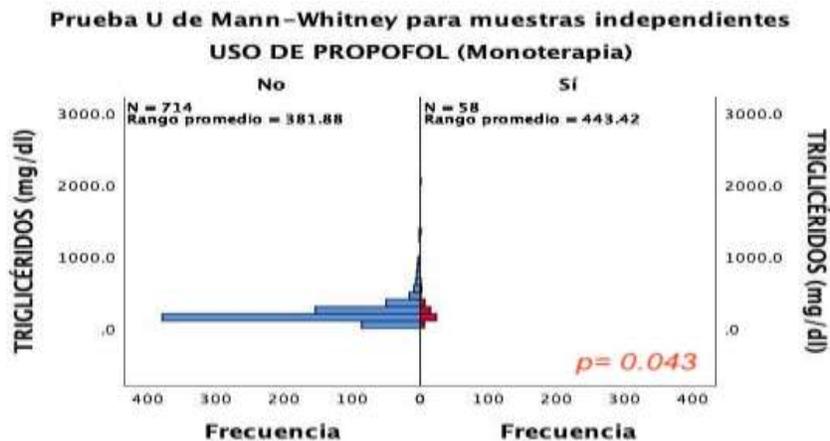


Figura 8. Asociación entre niveles uso de propofol en monoterapia y nivel de triglicéridos. *Prueba *Mann-Whitney U* para muestras independientes Se evaluaron los niveles de triglicéridos de acuerdo con el uso de propofol en monoterapia o terapia combinada como agente para sedación. En la evaluación del propofol como monoterapia se encontró un rango mayor de triglicéridos ($p = 0.043$).



Figura 9. Distribución uso de propofol en monoterapia para sedación por resultados de triglicéridos categorizados. *Prueba Chi-Cuadrada. En la evaluación cualitativa, también se presentó una asociación estadísticamente significativa, pues el 67.2 % (n= 3) de los sujetos que utilizaron propofol como monoterapia presentaron hipertigliceridemia ($p = 0.028$).

Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

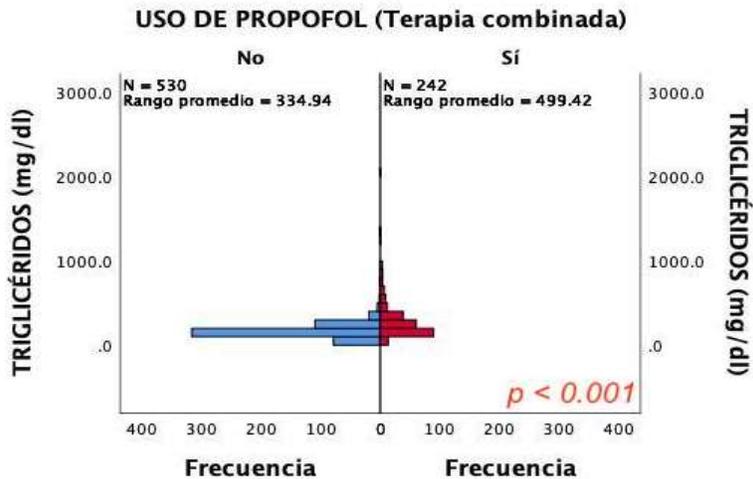


Figura 10. Asociación entre niveles uso de propofol en terapia combinada y nivel de triglicéridos. *Prueba *Mann-Whitney U* para muestras independientes En la evaluación de triglicéridos cuantitativos para el uso de propofol en terapia combinada para sedación, se encontró asociación estadísticamente significativa con rango promedio de 499.42 para los triglicéridos en sujetos que utilizaron propofol en terapia combinada para sedación ($p < 0.001$).

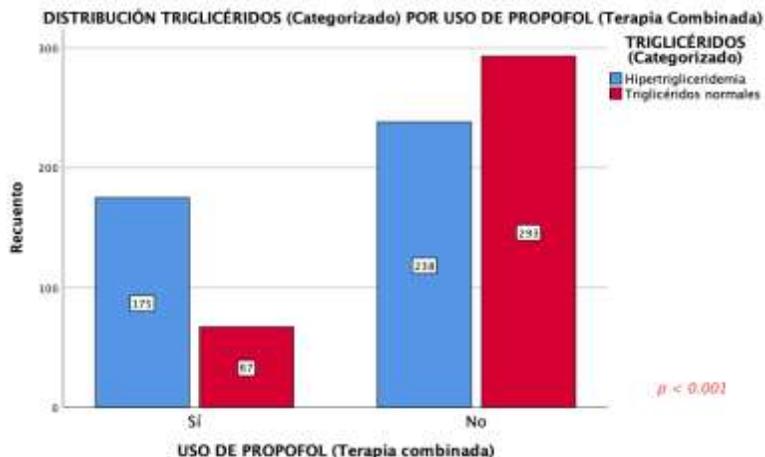


Figura 11. Distribución uso de propofol en terapia combinada para sedación por resultados de triglicéridos categorizados. *Prueba Chi-Cuadrada. En la evaluación cualitativa también se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$), donde el 72.3 % ($n = 175$) de los sujetos que utilizaron terapia combinada con propofol para sedación presentaron hipertrigliceridemia.

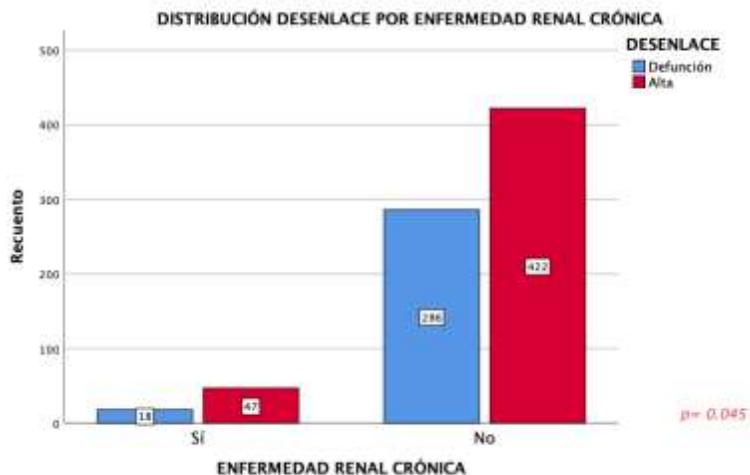


Figura 12. Distribución de enfermedad renal crónica por desenlace. *Prueba Chi-Cuadrada. En la evaluación de nefropatía, el 27.7 % ($n = 18$) de los sujetos presentaron defunción como desenlace, mientras que los sujetos que no presentaron nefropatía tuvieron desenlace fatal en el 30.4 % ($n = 286$) de los casos ($p = 0.045$). Por lo que, el no padecer enfermedad renal crónica presentó mejores tasas de alta como desenlace comparado con los sujetos que presentaron enfermedad renal crónica.

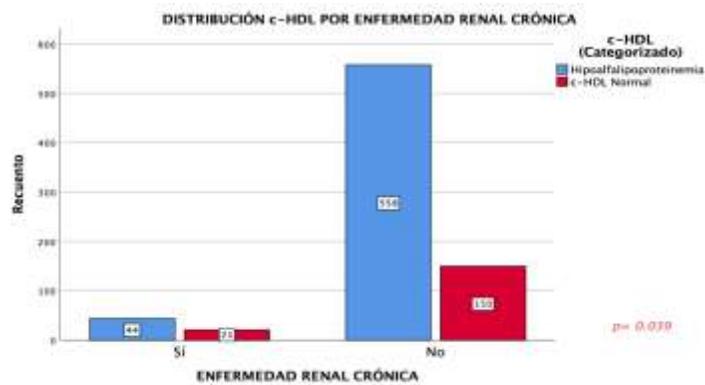


Figura 13. Distribución de enfermedad renal crónica por c-HDL categorizado. *c-HDL.: Lipoproteína de alta densidad. *Prueba Chi-Cuadrada. Los pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica presentaron una asociación estadísticamente significativa para presentar mayores niveles de c-HDL, ($p= 0.011$); en la evaluación cualitativa se presentó asociación estadísticamente significativa, pues el 67.7 % ($n= 44$) de los sujetos con nefropatía presentaron hipoalfalipoproteinemia ($p= 0.039$).

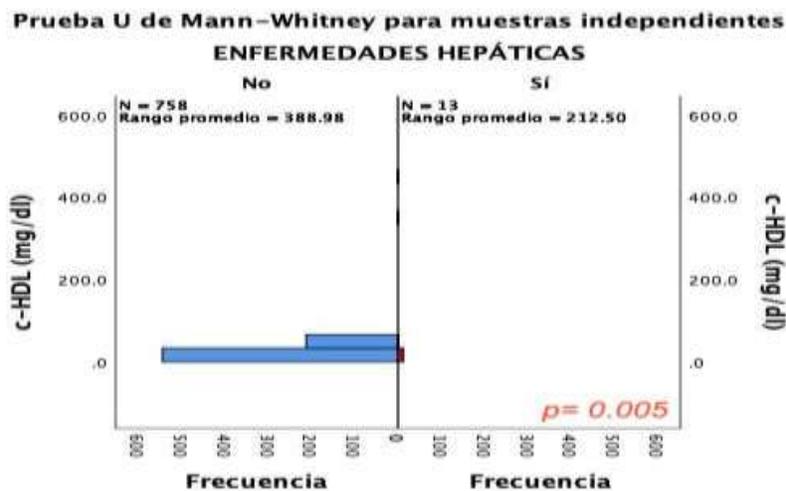


Figura 14. Asociación entre niveles de c-HDL y antecedente de hepatopatía. C-HDL.: Lipoproteína de alta densidad. *Prueba *Mann-Whitney U* para muestras independientes. Los pacientes con antecedente de hepatopatía presentaron una asociación estadísticamente significativa para presentar menores niveles de c-HDL, con un rango promedio de 212.50 comparado con el rango de 388.98 de los sujetos sin antecedente de hepatopatía ($p = 0.005$).

X. ABREVIATURAS

ACE2: Receptor de angiotensina 2

ALT: Alanino-Transminasa

ANOVA: Análisis de varianza

AST: Aspartato-Transaminasa

ATP: Adenosin trifosfato

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

CT: Colesterol total

DHL: Deshidrogenasa láctica

EPOC: enfermedad pulmonar, obstructiva crónica

HAS: hipertensión arterial sistémica

HDL: Colesterol de alta densidad

HECMN: Hospital de especialidades Centro Médico Nacional

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-18: Interleucina 18

IMC: índice de masa corporal

LDL: Colesterol de baja densidad

MPC-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1

n: número

NEWS2: National Early Warning Score 2

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

P: Valor de p

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1

q-SOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment score

RIQ: Rango intercuartil

RNA: Acido ribonucleico

RNAm: Acido ribonucleico mensajero

ROC: Receiver Operating Characteristic

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TG: Triglicéridos

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa