



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.  
EDUARDO LICEAGA”**

**ASOCIACIÓN DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON PEOR  
PRONÓSTICO EN SUJETOS MASCULINOS CON  
INFECCIÓN POR SARS-COV-2.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:  
**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:  
**MARIANA CATALINA GARCINI SANDOVAL**

TUTOR DE TESIS  
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



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.

***Dedicatoria:***

***Para Dios que siempre me ha mostrado de una u otra forma su presencia omnipresente y omnipotente.***

***Para mis padres que han sido siempre un gran apoyo; Para mi madre Catalina Sandoval la mejor compañera de la vida que he podido tener y mi padre Enrique Garcini que siempre me ha apoyado, los amo, gracias por todo.***

***Para Barúk y Adonai que siempre me han tendido la pata y que amo profundamente.***

***Agradecimientos:***

***Gracias a todos los que siempre creyeron en mi y no me dejaron caer; Víctor Huggo Córdova Pluma, María del Carmen Medrano Tinoco y Manuel Antonio Sierra Beltrán, quienes me salvaron en mas formas de las que ellos pudieron imaginar.***

***Agradezco también a mi asesor de tesis el, Dr. Rogelio Zapata Arenas, por su invaluable ayuda y gran paciencia.***

***Agradezco al Hospital General de México por proporcionarme una excelente formación médica.***

# ÍNDICE

Introducción.....	4
Marco teórico.....	5
Antecedentes.....	5
Fisiopatología.....	5
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
Metodología.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	19
Conclusiones.....	20
Referencias bibliográficas.....	21

## Introducción:

A finales de 2019 surgió un nuevo virus en la ciudad de Wuhan China, el cual fue notificado el 31 de diciembre de ese mismo año como causa de neumonía de origen desconocido, el 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declara el brote, una emergencia de salud pública de interés internacional (9), el 11 de marzo es declarado pandemia (10). En México el primer caso de SARS-Cov-2 fue reportado el día 27 de febrero de 2020, convirtiendo a México en parte de la pandemia (11).

El virus SARS-COV-2, pertenece a la familia orthocoronaviridae, al género betacoronavirus y al subgénero sarbecovirus (1), este virus se contagia principalmente por gotitas de fludge y aerosoles (12,13), causa síndrome respiratorio agudo grave como parte principal de su presentación, sin embargo, se relaciona con un amplio espectro de síntomas, así como alteraciones multiorgánicas (14).

En México y en el mundo existe una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares (15,16), la dislipidemia es una de las principales causas de estas (17), sin embargo, dentro del contexto de la neumonía adquirida en la comunidad, la dislipidemia se ha relacionado con mayor severidad, peor pronóstico y mayor riesgo de desarrollar complicaciones como derrame pleural, así como mayor mortalidad por la misma. La menor concentración de colesterol HDL también se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar choque séptico e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (6).

Existen numerosos estudios que han demostrado la asociación entre la dislipidemia con la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad (6).

Se ha observado que cambios en la composición y la cantidad de HDL disminuye la función inflamatoria y antioxidante, ocasionando sobreactivación del sistema inmunológico, con el aumento de factores proinflamatorios, lo que contribuye a la inflamación pulmonar y a mayor riesgo de desarrollar tormenta de citocinas (6).

En un Meta-análisis con 6922 pacientes con SARS-Cov-2, se observó la asociación de dislipidemia con la severidad de la infección por SARS-Cov-2 (18). El aumento de LDL ocasiona que exista interacción con macrófagos en placas ateroscleróticas y esto aumenta la expresión de genes inflamatorios como citocinas/ quimiocinas que son dependientes de MYD88 mediados por la señalización de TLR2 (receptores tipo toll 2), lo que disminuye la salida de colesterol, lo que resulta en mayor acumulación de colesterol y la amplificación de la respuesta inflamatoria (19), por lo que la presencia de dislipidemia se relaciona a mayor severidad por infecciones.

A su vez la acumulación de LDL conlleva a la formación de cristales de colesterol en los macrófagos lo que provoca la activación del inflamosoma que a su vez promueve la secreción de citocinas inflamatorias como IL1B e IL18;

sin embargo en otros estudios, existe la asociación de disminución de HDL, LDL y colesterol total (7,8), junto con el aumento de triglicéridos (21)(21,22), que están relacionados con un aumento en la severidad de la enfermedad por SARS-Cov-2 y aumento en la mortalidad (1,23).

## **Marco teórico**

### **Antecedentes:**

A finales de 2019 surgió un nuevo virus en la ciudad de Wuhan China, el cual el 11 de marzo de 2020 es declarado pandemia (10). Este virus pertenece a la familia orthocoronaviridae, del género betacoronavirus (1), su principal forma de contagio es por medio de gotitas fludge y aerosoles (12,13). Este agente causa síndrome respiratorio agudo grave como parte principal de su presentación, sin embargo, se relaciona con un amplio espectro de síntomas y alteraciones multiorgánicas (14).

En México existe una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, siendo la dislipidemia una de las principales causas de esta (15,16), esta se ha relacionado con mayor severidad y peor pronóstico en la infección por SARS-Cov-2 (6).

En un estudio realizado por Saballs et al, señalan que la dislipidemia se ha relacionado con mayor severidad, peor pronóstico y mayor riesgo de desarrollar complicaciones, así como mayor mortalidad. La menor concentración de colesterol HDL se ha relacionado con mayor severidad, riesgo de desarrollar choque séptico, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad (6) (7) (8).

Se ha observado que cambios en la composición y la cantidad de HDL disminuye la función inflamatoria y antioxidante, ocasionando sobreactivación del sistema inmunológico, con aumento de factores proinflamatorios, lo que contribuye a la inflamación pulmonar y a mayor riesgo de desarrollar tormenta de citocinas (6), con liberación de (TNF, IL6, IL8 y IL10) (54), provocando una dislipoproteinemia inflamatoria que conduce a la disminución de HDL, LDL y aumento de triglicéridos, aumento de la oxidación de lipoproteínas, disminución de APO E y resolución alterada de la inflamación junto con la disminución en la síntesis de SPMs (mediadores lipídicos especializados en pro resolución) (48) y linfopenia, lo anterior es considerado una de las principales causas de complicaciones y riesgo de mortalidad en pacientes infectados por SARS-Cov-2, que resulta en daño orgánico, daño pulmonar y una alta tasa de mortalidad (55).

En el estudio de Brown et al, se demostró que los niveles circulantes de HDL y LDL en pacientes con SARS-Cov-2 podrían servir como un marcador de severidad (64). Zaki et al, concluyeron que el colesterol total, el HDL y LDL fueron consistentemente más bajos en pacientes con SARS-Cov-2, que en el grupo control y el colesterol HDL fue significativamente más bajo en pacientes con enfermedad severa. Se encontró que el aumento de colesterol total, LDL y HDL tienen una asociación inversa con la severidad de la infección por SARS-Cov-2 (56).

### **Fisiopatología:**

Las enfermedades infecciosas están asociadas con disminución de HDL y algunas veces con disminución de LDL, mientras que los niveles de triglicéridos se encuentran en niveles normales o altos (1).

El HDL es un mediador inflamatorio que amortigua las moléculas tóxicas absorbiéndolas y transportándolas hacia el hígado para depurarlas (4).

La disminución en la concentración de HDL se ha propuesto como biomarcador para diferentes infecciones (6).

Las citocinas son mediadores inflamatorios que modifican los lípidos y algunas clases de lípidos intermedios generados durante la infección, interfieren con varios pasos en el metabolismo de lípidos, reduciendo la síntesis de colesterol y la absorción, disminuyendo el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos o reduciendo la síntesis de apolipoproteína A1 (24).

El estado inflamatorio en enfermedades infecciosas está asociado con cambios en el metabolismo de lípidos (25), los patrones generales son bajas concentraciones de colesterol HDL y niveles normales o altos de triglicéridos para el contexto clínico (1,4,23).

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda, se puede desarrollar de manera secundaria a infecciones virales y puede estar asociado con alteraciones inmunológicas, incluyendo disminución de los neutrófilos circulantes, células dendríticas, NK, CD4+, CD8+ y linfocitos b e incremento en las citocinas proinflamatorias (26).

El fenotipo inmunológico que caracteriza a SARS-Cov-2 resalta la importancia de los linfocitos T con una disminución en el número de CD4 y CD8 (27). La liberación exagerada de citocinas y quimiocinas resulta en una muerte celular masiva que provoca activación de la cascada inflamatoria, con la producción de macrófagos derivados de eicosanoides que potencian aún más la inflamación (28).

Se sabe que el virus SARS-Cov-2, ingresa a la célula por medio de la proteína S (spike) del receptor ACE 2 (1,29), se ha reportado que las células endoteliales (30) también presentan alta expresión de ACE 2, que puede explicar la patofisiopatología y los efectos relacionados con el sistema cardiopulmonar (31). La internalización del virus requiere que este se una a la membrana celular del hospedero y active el mecanismo de endocitosis (32).

Las membranas ricas en lípidos y colesterol facilitan la interacción entre la superficie de la glicoproteína S del coronavirus y el receptor celular ACE 2 (33), el colesterol en la membrana celular juega un papel importante cuando el virus ingresa a la célula del hospedero (2,3), la eficiencia de la infección es significativamente reducida cuando hay deficiencia de colesterol en la membrana celular (34).

El alto nivel de colesterol incrementa la entrada endocítica en la célula del hospedero (34), la infección viral modifica el metabolismo celular alterando las vías de producción de energía para su propio beneficio (35).

El metabolismo de lípidos y glucosa se modifican de manera importante en los pacientes infectados por SARS-Cov-2 (1). Los lípidos intracelulares también actúan como moléculas de señalización intracelular, las partículas virales interfieren con estas vías, alterando la fisiología celular y promueve la apoptosis celular (32).

El virus se replicará usando la maquinaria metabólica de la célula (36), una vez dentro de la célula el RNA viral requiere colesterol intracelular y ácidos grasos para la replicación, esto está asociado al aumento de LDL y a un aumento en la actividad de 3 hidroximetil coenzima A reductasa dentro de la células (37,38), las partículas virales recién sintetizadas salen de la célula cruzando la membrana celular rica en lípidos.

Existen estudios animales en donde se observa que el colesterol puede incrementar la infectividad por SARS-Cov-2 (39).

Los niveles altos de colesterol LDL pueden interactuar con las placas aterogénicas para promover la activación del inflamosoma e incrementar la secreción de citocinas proinflamatorias (18,19,40).

Por último la acumulación de colesterol LDL o triglicéridos puede causar disfunción endotelial, incrementando el riesgo de complicaciones cardiovasculares (41), así como la formación de cristales de colesterol en los macrófagos, lo que provoca la activación del inflamosoma, que promueve la secreción de citocinas inflamatorias como IL1B E IL-18 (18,19), que se relaciona con el desarrollo de SARS-Cov-2 severo, por medio de tormenta de citocinas (40).

Ha sido reportado endotelitis en diferentes órganos de pacientes infectados con SARS-Cov-2, donde la disfunción endotelial resulta de la invasión viral a las células endoteliales o por ataque inmuno mediado al endotelio (42-44).

La endotelitis esta asociada a alteración sistémica de la microcirculación, que activa la cascada de coagulación, vía interacción endotelio plaqueta, con la formación de microtrombos multifocales que obstruyen la circulación (42-44).

La disminución de colesterol HDL puede causar desregulación en la respuesta del sistema inmunológico innato que es la primera línea de defensa contra la infección de SARS-Cov-2 (5).

Por lo tanto, los lípidos tienen un papel crucial en el proceso infeccioso, además de que son componentes importantes celulares y subcelulares, los componentes de la membrana lipídica participan en la regulación del tráfico molecular transmembrana, incluyendo materiales infecciosos como virus (32).

Los pacientes con dislipidemia presentan niveles bajos de HDL, el colesterol HDL regula la respuesta innata por medio de la interacción con ABCA1 o ABCG1 que regulan de manera negativa la activación de las células T y la expresión de los mediadores inflamatorios en los macrófagos y las células dendríticas (45).

Las partículas de HDL tienen una gran afinidad para unirse y neutralizar lípidos asociados a patógenos (lipopolisacárido, ácido lipoteicoico), que median la inflamación y activación excesiva del sistema inmunológico. Las partículas de HDL también tienen una función inmunomoduladora, antitrombótica y antioxidante (46).

Se ha postulado que las endotoxinas bacterianas como los lipopolisacáridos, causan una respuesta importante en el huésped, aumentando los niveles plasmáticos de lípidos, debido al aumento de la síntesis y secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos, por el hígado y la inhibición de lipoproteín lipasa (lipemia de la sepsis), por lo que se hipotetiza que las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicronas), también forman parte de la respuesta inmune innata y no adaptativa del huésped a la infección (47).

Se encontró que el quilomicrón aumenta la depuración de lipopolisacáridos por el hígado, mientras disminuye la producción general de TNF-a. La unión del lipopolisacárido al quilomicrón duplicó la cantidad de endotoxina captada por el hígado, la mayor parte del aclaramiento se observó debido a la captación de la toxina microbiana por los hepatocitos. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos son parte de un mecanismo homeostático del huésped mediado por citocinas (47).

En la fase aguda de la infección, el colesterol HDL esta asociado con la actividad de la enfermedad, una disminución de pequeñas partículas de HDL, son inversamente asociadas con la intensidad de la enfermedad (18,45), por lo que una pequeña cantidad de HDL contribuirá a la desregulación del sistema

inmunitario innato, que es el mecanismo de defensa de primera línea para luchar contra la infección (5)(18).

A su vez durante la infección por SARS-COV-2 existen cambios en los lípidos, con disminución de los niveles de colesterol total, HDL y LDL que están asociados con aumento de severidad y mortalidad (7) (8).

La tormenta de citocinas por SARS-Cov-2, provoca una dislipoproteinemia inflamatoria que conduce a la disminución de HDL, LDL y aumento de triglicéridos, aumento de la oxidación de lipoproteínas, disminución de APO E y resolución alterada de la inflamación junto con la disminución en la síntesis de SPMs (mediadores lipídicos especializados en pro resolución) (48). El déficit de APOE en SARS COV 2 puede contribuir a la progresión y complicaciones de la enfermedad (49).

La variante APO E4 también se ha reportado como predictor de severidad (50). Hay incremento de los niveles de triglicéridos durante la inflamación, alteración de la composición de apolipoproteínas HDL (51), esto promueve la unión de la proteína sérica amiloidea A (SAA) que desplaza y disminuye los niveles de APOA-I en HDL (52) SAA ha sido propuesto como un marcador para evaluar la severidad y pronóstico de SARS-Cov-2 (53).

La respuesta continua inflamatoria que conlleva a la tormenta de citocinas, que concluye en la liberación de citocinas pro inflamatorias (TNF, IL6, IL8 y IL10) (54) y linfopenia, son considerados una de las principales causas de complicaciones y riesgo de mortalidad en pacientes infectados por SARS-Cov-2. La dislipidemia se relaciona con sobreactivación del sistema inmunitario, causando liberación de factores pro inflamatorios (tormenta de citocinas), que resulta en daño orgánico como daño pulmonar, por incremento de la permeabilidad endotelial y epitelial, con alteración en el intercambio gaseoso y falla respiratoria severa con una alta tasa de mortalidad (55).

Sin embargo, una revisión sistemática de Zaki et al, presenta resultados completamente diferentes, en su estudio, el colesterol total, el HDL y LDL fueron consistentemente más bajos en pacientes con SARS-Cov-2, que en el grupo control y el colesterol HDL fue significativamente más bajo en pacientes con enfermedad severa. Se encontró que el aumento de colesterol total, LDL y HDL tienen una asociación inversa con SARS-Cov-2 (56).

Los casos severos tienen colesterol total, LDL y HDL más bajos. La disminución de colesterol HDL y los niveles altos de triglicéridos tomados antes o durante la hospitalización son predictores importantes de un curso severo de la enfermedad (3,57).

Existen cambios en el metabolismo de los lípidos por hiperinflamación, la falta de colesterol LDL debido al incremento de la permeabilidad vascular y la degradación de lípidos. Los cambios en el metabolismo de lípidos son un paso temprano de la aterogénesis que puede causar daño en los vasos mediante daño endotelial y coagulopatía, por lo que el colesterol tiene un rol importante en la vasculopatía causada por la infección por SARS-Cov-2 (3,56).

El perfil de lípidos debe considerarse como un marcador sensible de inflamación y debe medirse a pacientes infectados por el virus SARS-cov 2. (23).

La lipoprotein lipasa es una enzima clave (24) que participa en estas alteraciones. En presencia de inflamación, varios mediadores interfieren con el metabolismo de lípidos y glucosa (58), varias citocinas y mediadores inflamatorios que se sobre expresan durante la infección por SARS-Cov-2, pueden interactuar directamente con lipoprotein lipasa o sus proteínas

reguladoras, que son Apo CII (59), entre esas proteínas, varios productos se liberan por la activación de los macrófagos como TNF (factor de necrosis tumoral), interleucina (IL1, 11) e interferón gamma, para inhibir la actividad de lipoprotein lipasa (60,61), la baja actividad de lipoprotein lipasa causa una disminución de la conversión de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a LDL, conduciendo a una alta concentración de triglicéridos y baja concentración de colesterol HDL (62,63).

También se está investigando la proteína 2 de unión al elemento regulador de esteroides SREBP2 C en pacientes infectados por SARS-Cov-2, que fue identificado como indicador de severidad y como un blanco terapéutico para prevenir la tormenta de citocinas y el consecuente daño multiorgánico (64). SREBP2 es activada por citocinas o patógenos como virus o bacterias.

La proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP) está relacionada con la biosíntesis del colesterol (65–67). La familia de los factores de transcripción SREBP regula la expresión (68) de los genes de los lípidos y los ácidos grasos mediante la activación de la vía MAPK (69).

SREBP es un regulador de la síntesis y la homeostasis de esteroles en eucariotes, en los mamíferos SREBP está muy activo durante la alimentación para promover la expresión de genes colesterogénicos y lipogénicos que están relacionados con el almacenamiento de grasa (70).

La transcripción de sestrina 1 (SESN1) está regulada por SREBP2 en las células e inhibe la síntesis de colesterol (71). El mecanismo exacto por el cual la síntesis de colesterol SREBP2 y SESN1 está asociado con la inducción de la inflamación durante procesos infecciosos, continúa desconocido (64).

Las citocinas como el interferón tipo 1 protege contra virus suprimiendo el efecto de la inflamación, la forma hidroxilada del colesterol es un mediador en la retroalimentación negativa de la señalización de familia de la producción de citocinas y la actividad del inflamósoma (72).

Evidencia importante revela que el hidroxicolesterol desempeña un papel importante como regulador de la función inmunológica, ya que sus funciones están estrechamente relacionadas con la alteración del contenido de colesterol en la membrana plasmática que puede tener efectos antivirales, antiinflamatorios y pro inflamatorios (73). El hidroxicolesterol funciona como una señal guía de las células inmunes al activar al receptor EBI2, un miembro del receptor acoplado a proteína G que se requiere para la inmunidad innata y adaptativa (64,73). Específicamente la producción de citocinas como IFN (interferón) inducido por infección viral o bacteriana junto con la señalización de TLR (receptor tipo toll), induce la actividad de translocación nuclear de hidroxicolesterol desde el retículo endoplásmico y la secreción de IL6, IL8 y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), con lo anterior se observa, que el consumo de colesterol produce un incremento en la inflamación y por ende activa el SREBP2 (64).

SREBP2 es un factor de transcripción para la síntesis de lípidos, sin embargo su aumento en plasma en pacientes infectados por SARS-Cov-2, no aumenta la concentración de colesterol plasmático (64).

Un reporte reciente ha mostrado evidencia de interferencia entre SREBP2 y NFκB (74). Se sabe que las células secretan lípidos y colesterol para inactivar virus (1,75–77), recientemente se reportó que la actividad de SREBP2 incrementa mientras la concentración de colesterol en la célula disminuye (76,78).

Basado en estas observaciones se cree que la activación de la síntesis de colesterol es resultado de la disminución del nivel de colesterol celular y la subsecuente activación de SREBP2. También se ha observado que SREBP2 está relacionado con el proceso de exocitosis de SARS-Cov-2, lo que explica su papel en la envoltura y gemación del virus. (1).

En un estudio se rastreó SREBP2 en pacientes con SARS-Cov-2, se demostró que el fragmento C terminal de SREBP2 se encuentra en la sangre de los pacientes infectados (64).

En la infección viral por SARS-Cov-2 el fragmento terminal de SREBP2 sirve como una endotoxina, causando tormenta de citocinas en pacientes sépticos con SARS-Cov-2. Se observó que el incremento de la fracción C terminal de SREBP2, se correlaciona con la liberación de citocinas inflamatorias y la disrupción vascular (64). La mortalidad en pacientes con infección por SARS-Cov-2, esta relacionada con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias como INF $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL 6, IL12, IL 18, IL 33, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$  y quimiocinas CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3 y CCL5(79).

SREBP2 y NFK $\beta$  pueden disminuir la progresión de los síntomas y reducir la severidad de la enfermedad, ya que es de vital importancia suprimir la expresión y secreción de citocinas en pacientes con SARS-Cov-2 severo (80).

Se ha demostrado que la administración intravenosa de hairpina SREBP2 (sh SREBP2) disminuye el daño pulmonar y mejora la supervivencia en un modelo de sepsis. El aumento de la producción de citocinas pro inflamatorias como IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$  por SREBP2 o NFK $\beta$  fue más elevado conforme la severidad de SARS-Cov-2 aumentaba (64). En un modelo animal en ratones se observó que inhibiendo SREBP2 mejora la mortalidad en la enfermedad infecciosa, ya que se suprime la producción de citocinas inflamatorias ILB1 y TNF $\alpha$  (81).

Se encontró que en los pacientes con SARS-Cov-2, SREBP2 estaba en niveles altos, en la sangre de pacientes infectados los niveles de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, eran menores comparados con sujetos no infectados y el nivel era aun más bajo en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos (64). SREBP2 se encontró aún más elevado en pacientes que fallecieron comparado con los que sobrevivieron (64).

Lo anterior sugiere que la infección por SARS-Cov-2 inhibe la vía de síntesis directa de colesterol por SREBP2, mientras incrementa su actividad como un factor de transcripción inflamatoria (64).

La expresión de RNA mensajero de SESN1 (sestrina 1) y PCSK9 que suprimen la síntesis de colesterol estaban aumentados en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con SARS-Cov-2. La síntesis de colesterol está inhibida por la expresión de SESN-1 y PCSK-9 y esta regulada por el factor de transcripción y el inflamósoma NLRP3 (82). Un estudio reciente confirmó que la síntesis de colesterol esta aumentada por la actividad de SREBP2 pero al mismo tiempo SESN1 y PCSK9 se encuentran expresados, con su función inhibitoria en la síntesis de colesterol (71). Como resultado de la regulación al alza de los genes supresores de las síntesis de lípidos, las células no sintetizan colesterol (64).

Por lo que se ha postulado que los niveles circulantes de HDL y LDL en pacientes con SARS-Cov-2 podrían servir como un marcador de severidad, al igual que SREBP2 (64).

En un estudio donde se utilizó una combinación de espectrometría de masas en tándem dirigida y no dirigida para analizar el lipidoma y el metaboloma

plasmáticos en pacientes con SARS-Cov-2, leve, moderado, severo y controles sanos, se observó que el lipidoma plasmático de estos pacientes se parecía al de los exosomas enriquecidos con monosialodihexosil gangliósidos (GM3), con niveles mejorados de esfingomielinas (SM), GM3 y diacilgliceroles reducidos (DAG), se demostró que los exosomas de los pacientes infectados por SARS-Cov-2, con manifestaciones severas de la enfermedad se enriquecían más con GM3, por lo que existe una relación, donde los exosomas enriquecidos con GM3 pueden estar implicados en procesos patológicos relacionados con la patogénesis de SARS-Cov-2 (83).

### **Planteamiento del problema:**

Múltiples estudios han mostrado asociación de dislipidemia (aumento de colesterol total, triglicéridos, LDL y disminución de colesterol HDL) con mayor severidad de la infección por SARS-Cov 2, peores desenlaces, mayor mortalidad y necesidad de requerir unidad de cuidados intensivos. Es importante la identificación de los factores clínicos y bioquímicos que pueden ayudar a predecir el desarrollo de complicaciones en cada paciente, tema que es especialmente relevante en el contexto de la pandemia actual.

Debido a lo anterior este estudio pretende describir los componentes del perfil de lípidos que se asocian a desenlaces desfavorables como mortalidad, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y desarrollo de lesión renal aguda nosocomial en pacientes infectados por el virus SARS-Cov-2 en población mexicana, con el fin de crear asociaciones de factores de riesgo prevalentes en nuestra población con el pronóstico de esta enfermedad.

### **Justificación:**

Actualmente existe poca información en nuestra población que evalúe la asociación de dislipidemia con desenlaces desfavorables en pacientes infectados por SARS-Cov-2. Teniendo en nuestro país una alta prevalencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, es de suma importancia analizar estos aspectos, para implementar estrategias de prevención y disminuir las complicaciones por esta infección, ya que es una enfermedad emergente que prevalecerá a nivel global

### **Hipótesis:**

La concentración sérica de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL se asocia con mayor mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos y desarrollo de lesión renal aguda.

### **Objetivo general:**

Evaluar la asociación del perfil de lípidos (HDL, LDL, colesterol total y triglicéridos) con factores de mal pronóstico en pacientes con infección por SARS-Cov-2.

### **Objetivos específicos:**

1.- Comparar las características del perfil de lípidos (concentración de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL) en pacientes con infección por SARS-Cov-2 y evaluar su asociación con la mortalidad.

2.- Comparar las características del perfil de lípidos en pacientes con infección por SARS-Cov-2 y evaluar su asociación a ingreso de unidad de cuidados intensivos.

3.- Evaluar la asociación de las características del perfil de lípidos en pacientes con infección por SARS-Cov-2 con el desarrollo de lesión renal aguda.

### **Metodología:**

Estudio de cohorte, observacional, con un análisis comparativo, retrospectivo y transversal.

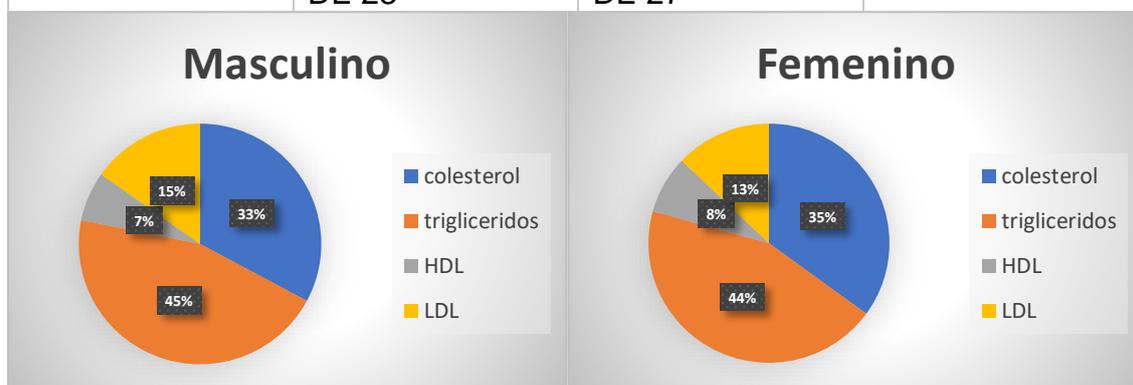
Se estudiaron los expedientes clínicos desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 1 marzo de 2021 de pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-Cov-2, que contaron con perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL) al momento de su ingreso. Se calculó el tamaño de la muestra por conveniencia de inclusión consecutiva.

## RESULTADOS:

Se recolectaron los datos de 219 pacientes, de los cuales 87 fueron mujeres y 132 hombres (40% y 60% respectivamente), con un promedio de edad de 51.9 (DE 15).

**Tabla cualitativa de colesterol en pacientes de género masculino y femenino.**

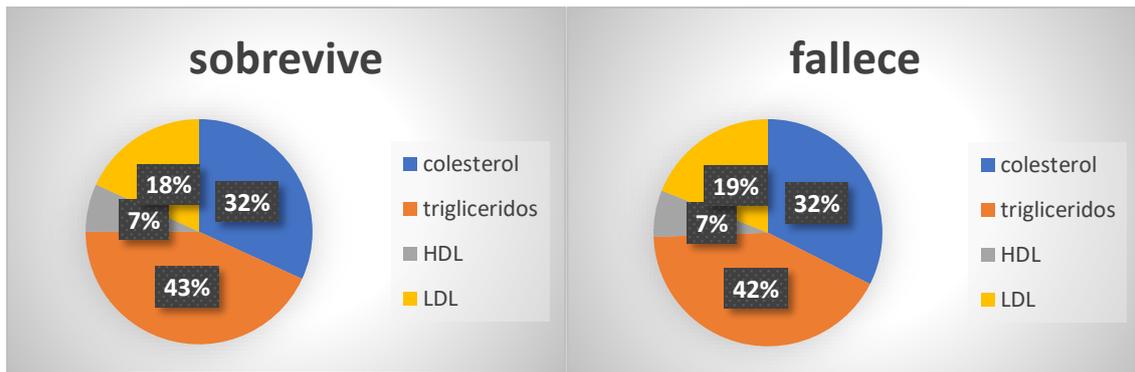
Variable	Masculino	Femenino	P
<b>Colesterol</b>	134 DE 30	144 DE 45	.11
<b>Triglicéridos</b>	185 DE 99	182 DE 94	.84
<b>HDL</b>	27 DE 9	32 DE 11	.013
<b>LDL</b>	62 DE 23	53 DE 27	.29



No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL entre el género masculino y femenino.

**Comparación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL entre sujetos infectados por SARS-Cov-2 que sobreviven o fallecen.**

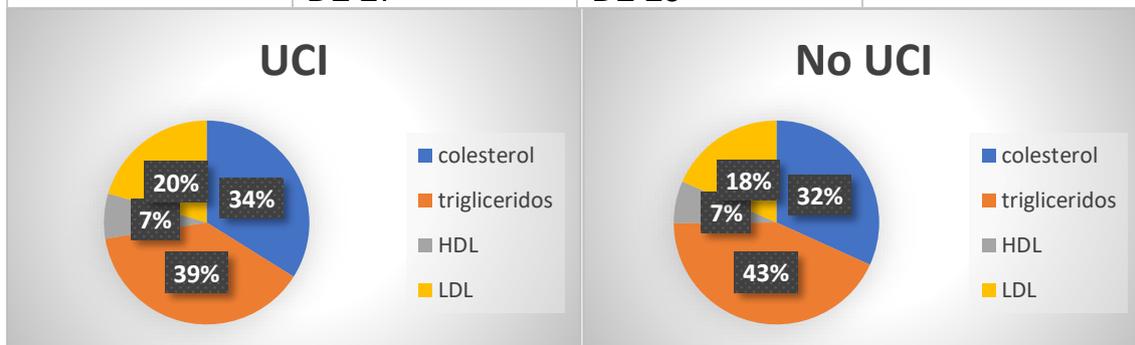
Variable	Sobrevive	Defunción	P
<b>Colesterol</b>	139 DE 42	137 DE 32	.78
<b>Triglicéridos</b>	188 DE 109	177 DE 74	.49
<b>HDL</b>	30 DE 9.6	28 DE 11	.37
<b>LDL</b>	79 DE 23	80 DE 28	.89



No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL con la mortalidad.

**Comparación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL entre sujetos infectados por SARS-Cov-2 que requieren unidad de cuidados intensivos y que no requieren unidad de cuidados intensivos.**

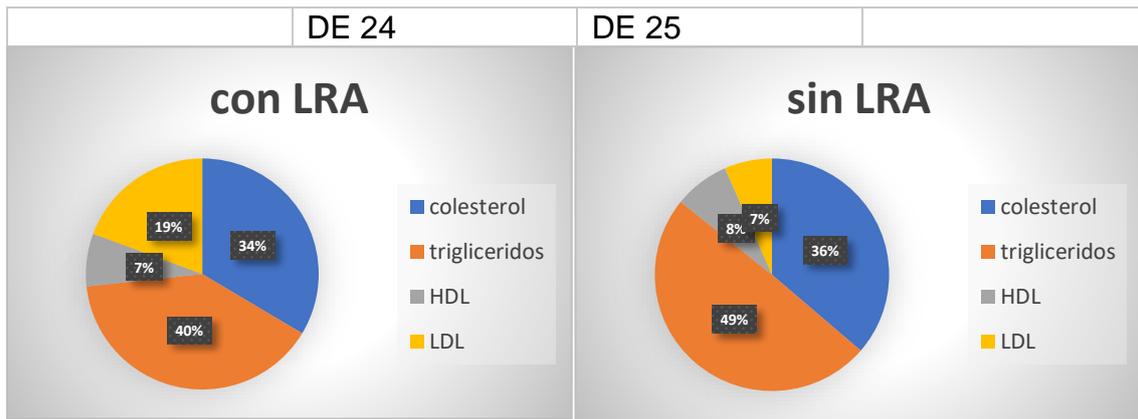
Variable	UCI	No UCI	P
<b>Colesterol</b>	133 DE 35	138 DE 34	.57
<b>Triglicéridos</b>	151 DE 54	187 DE 99	.11
<b>HDL</b>	28 DE 11	29 DE 10	.63
<b>LDL</b>	80 DE 27	80 DE 25	.91



No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL con la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

**Comparación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL, entre sujetos infectados por SARS-Cov-2 que desarrollaron lesión renal aguda y que no desarrollaron lesión renal aguda.**

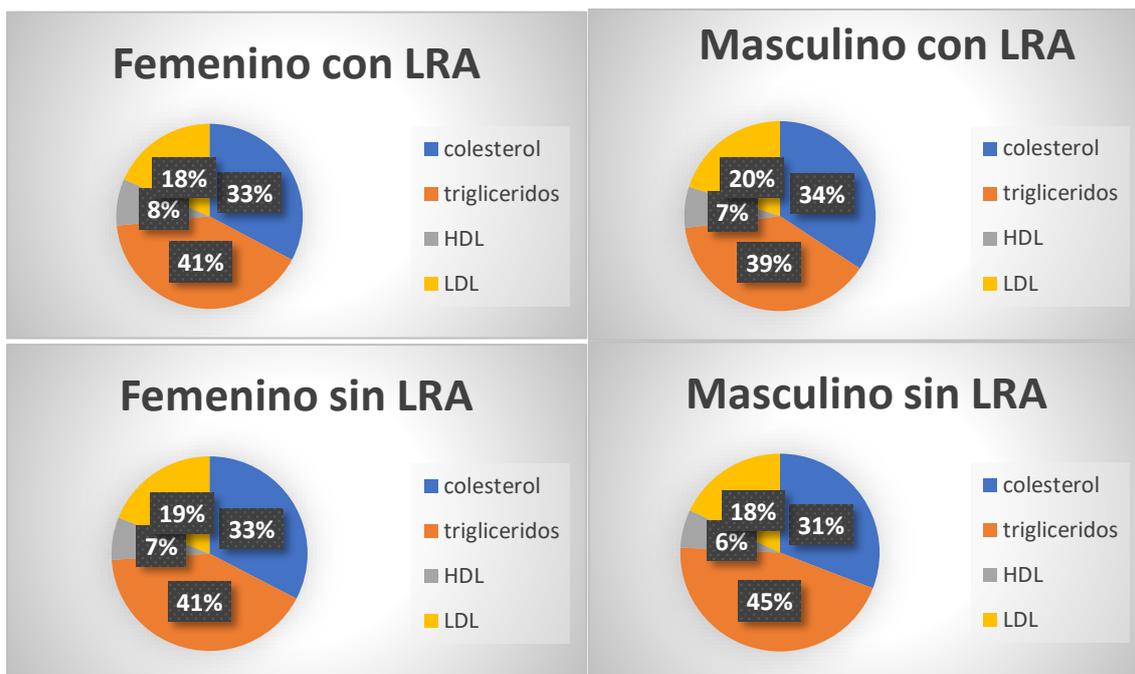
Variable	Con LRA	Sin LRA	P
<b>Colesterol</b>	132 DE 31	138 DE 37	.43
<b>Triglicéridos</b>	156 DE 98	188 DE 93	.11
<b>HDL</b>	29 DE 10	29 DE 10	.76
<b>LDL</b>	76	80	.52



No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL con el desarrollo de lesión renal aguda.

**Comparación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL, entre género de sujetos infectados por SARS-Cov-2 que desarrollaron lesión renal aguda y que no desarrollaron lesión renal aguda.**

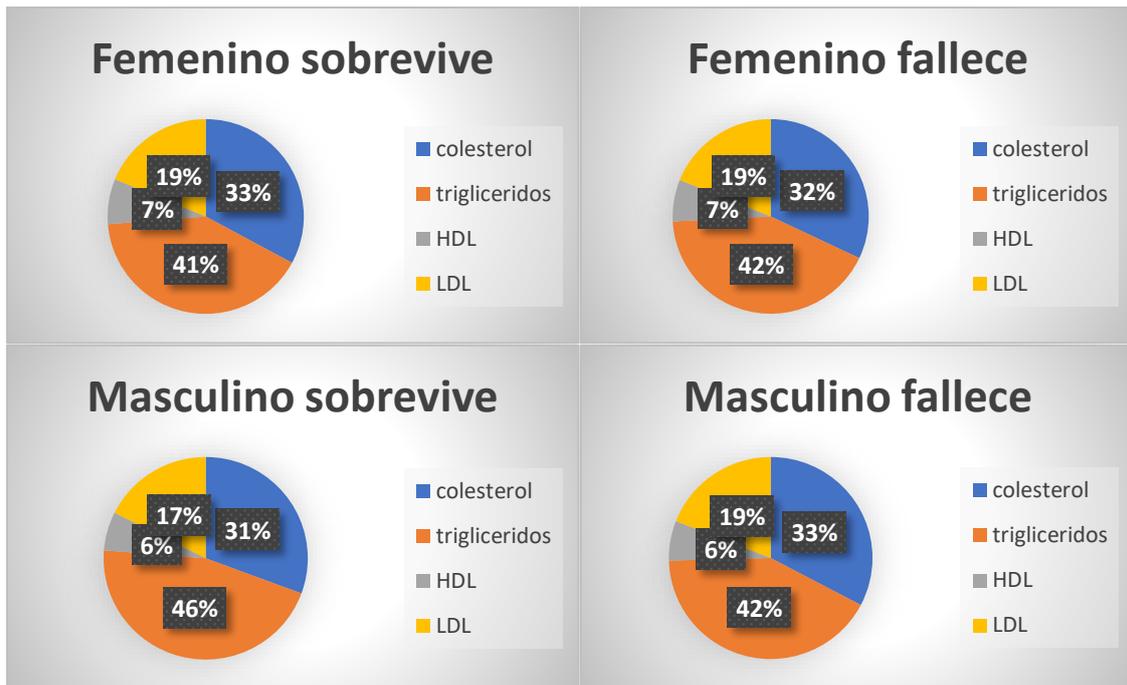
Genero	Variable	Con LRA	Sin LRA	P
<b>Femenino</b>	Colesterol	133 DE 36	143 DE 42	.43
	Triglicéridos	165 DE 144	181 DE 75	.60
	HDL	33 DE 12	31 DE 11	.66
	LDL	75 DE 28	83 DE 26	.44
<b>Masculino</b>	Colesterol	132 DE 28	134 DE 31	.80
	Triglicéridos	149 DE 47	195 DE 106	.10
	HDL	27 DE 6	27 DE 9	.95
	LDL	77 DE 22	78 DE 24	.90



No se observa diferencia estadísticamente significativa entre el colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL entre el género femenino y masculino, con el desarrollo de lesión renal aguda.

**Comparación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL entre género, de sujetos infectados por SARS-Cov-2 que sobreviven o fallecen.**

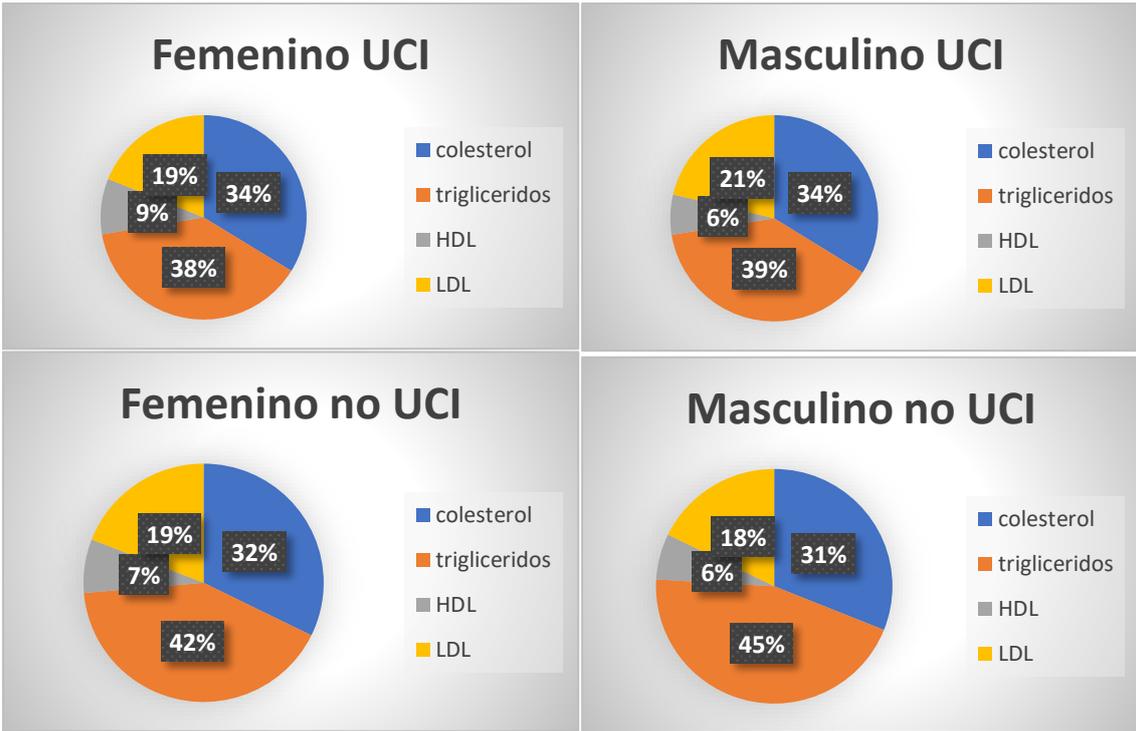
Genero	Variable	Sobrevive	Defunción	P
<b>Femenino</b>	Colesterol	149 DE 49	134 DE 35	.24
	Triglicéridos	185 DE 102	176 DE 77	.73
	HDL	34 DE 9	29 DE 14	.19
	LDL	85 DE 24	79 DE 31	.41
<b>Masculino</b>	Colesterol	129 DE 31	139 DE 30	.16
	Triglicéridos	192 DE 117	178 DE 74	.52
	HDL	26 DE 8	27 DE 10	.68
	LDL	74 DE 20	81 DE 27	.25



La concentración de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL, entre el género masculino y femenino, no presentaron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad.

**Comparación de los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL entre género, de sujetos infectados por SARS-Cov-2 que requieren unidad de cuidados intensivos y quienes no requieren unidad de cuidados intensivos.**

Genero	Variable	UCI	No UCI	P
<b>Femenino</b>	Colesterol	127 DE 48	142 DE 36	.35
	Triglicéridos	145 DE 66	182 DE 92	.34
	HDL	33 DE 17	32 DE 11	.81
	LDL	71 DE 28	84 DE 27	.29
<b>Masculino</b>	Colesterol	135 DE 30	133 DE 31	.82
	Triglicéridos	154 DE 51	192 DE 105	.05
	HDL	25 DE 8	27 DE 9	.58
	LDL	85 DE 27	76 DE 22	.22



Se encontró significancia estadística en la concentración de triglicéridos en el género masculino y mayor necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

## Discusión:

La intención de este estudio fue evaluar la asociación del perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL) y los desenlaces desfavorables en pacientes confirmados con infección por SARS-Cov-2.

Se encontró que la concentración sérica del perfil de lípidos no presentó diferencia estadísticamente significativa en cuanto al ingreso a unidad de cuidados intensivos, lesión renal aguda y mortalidad. Sin embargo en otros estudios muestran que durante la infección por SARS-Cov-2 existen cambios en el perfil de lípidos con disminución de los niveles de colesterol total, HDL y LDL que se asocian con mayor severidad y mortalidad (7) (8). A su vez en otro estudio señalan que, durante la fase aguda de la infección, el colesterol HDL esta relacionado con la actividad de la enfermedad, por lo que una disminución en su concentración se correlaciona con mayor intensidad de la enfermedad y peores desenlaces (18,45). Los resultados de nuestro estudio probablemente se deben a las propias comorbilidades del paciente (si ya presentaba dislipidemia al momento de su ingreso) y al intervalo de tiempo en el que los pacientes buscaron atención hospitalaria durante la infección por SARS-Cov-2, dado que la infección por si misma, por el estado proinflamatorio que causa (producción de citocinas), se relaciona con cambios en el perfil de lípidos, al interferir con varios pasos de su metabolismo, reduciendo la síntesis de colesterol, la absorción, el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, con la consiguiente reducción de los niveles de colesterol total, HDL y LDL (7) (8) (24), estas variables no fueron exploradas y probablemente podrían causar sesgo a este estudio.

En el subanálisis por género encontramos que los triglicéridos en el género masculino fueron significativamente diferentes en aquellos que desarrollaron lesión renal aguda nosocomial, sin ser estadísticamente significativo.

Encontramos diferencia significativa en el nivel de triglicéridos en el género masculino asociado con el uso de la unidad de cuidados intensivos, esto concuerda con estudios que señalan la disminución del aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos durante la infección (24). Además se ha expuesto que niveles altos de triglicéridos tomados antes o durante la hospitalización son predictores importantes del curso severo de la enfermedad (3,57), tomando como marcador de severidad el ingreso a unidad de cuidados intensivos de nuestro estudio. Puede asociarse más al género masculino por el tipo de obesidad (central) que presentan y que se asocia a resistencia a la insulina, que provoca un aumento del flujo de ácidos grasos procedentes de la grasa visceral al hígado, donde aumenta la síntesis de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad. Además, cabe recordar que en nuestro país el trastorno de lípidos más común consiste en concentraciones bajas de HDL y niveles elevados de triglicéridos, siendo la dislipidemia aterogénica un componente del síndrome metabólico, además de la alta prevalencia de obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. (15,16)(17). Es importante mencionar la relación que tiene la dislipidemia, el género y el grupo etario, ya que en mujeres postmenopáusicas la deficiencia de estrógenos contribuye al cambio en la distribución de la grasa corporal, con deposición selectiva de grasa en la región intrabdominal (84) que conlleva a alteración en el metabolismo de los lípidos y a hipertrigliceridemia, lo anterior puede sesgar el presente estudio, dado que estas variables no se exploraron.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, fue un estudio transversal y retrospectivo, se realizó el estudio de perfil de lípidos al ingreso, lo que imposibilita seguir el cambio de los mismos durante la enfermedad y los factores de desenlace desfavorables, tampoco se exploraron variables importantes que pueden tener impacto, como comorbilidades preexistentes, edad, obesidad, sobrepeso y su relación con marcadores proinflamatorios lo que limita los resultados de este estudio.

Sin embargo, es el primer estudio de este tipo, que se realiza en nuestro medio y contamos con datos para continuar el análisis y obtener mayor información y así generar conocimiento en base en la población mexicana.

### **Conclusiones:**

No todos los componentes del perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) se relacionaron con desenlaces desfavorables en pacientes infectados por SARS-Cov-2

En nuestro estudio se observó relación del aumento de triglicéridos, en el género masculino, con la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, lo que se asocia con mayor severidad por la infección por SARS-Cov2.

Es importante continuar con el análisis de estas variables en el contexto de infección por SARS-Cov-2, dado que la población mexicana tiene alta prevalencia de síndrome metabólico, diabetes mellitus, sobrepeso y obesidad, todas íntimamente relacionadas con la dislipidemia. La infección por SARS-Cov-2 convivirá con nuestra población a perpetuidad, por lo que es de suma importancia generar conocimientos basados en la población mexicana, para desarrollar estrategias para evitar o paliar los desenlaces desfavorables por esta enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, Hashem A, Abubaker J, Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10).
2. Meher G, Bhattacharjya S, Chakraborty H. Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. *J Phys Chem B.* 2019;123(50):10654–62.
3. 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):435–48.
4. Trinder M, Boyd JH, Brunham LR. Molecular regulation of plasma lipid levels during systemic inflammation and sepsis. *Curr Opin Lipidol.* 2019;30(2):108–16.
5. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? Vol. 27, *Cell Host and Microbe.* 2020.
6. Saballs M, Parra S, Sahun P, Pellejà J, Feliu M, Vasco C, et al. HDL-c levels predict the presence of pleural effusion and the clinical outcome of community-acquired pneumonia. *Springerplus.* 2016;5(1).
7. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *SSRN Electron J.* 2020;
8. Fan J, Wang H, Ye G, Cao X, Xu X, Tan W, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism.* 2020;107.
9. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar;7(1):11.
10. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. *BMJ [Internet].* 2020;368(March):m1036. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1036>
11. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp [Internet].* 2020;220(8):463–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
12. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(26):14857–63.
13. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol [Internet].* 2021;14(5):601–21. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
14. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020;56(2):106054. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106054>

15. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, Gaona PEB, Gómez ALM, Mendoza AL, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2020. 268 p. Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
16. Abel L, Carlos Aguilar S, Eric Alexanderson R, Miguel Ahumada A, Marco Alcocer G, Arenas JL, et al. Mexican guidelines in the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerosis. Statement of the Mexican Society of Cardiology. *Med Interna Mex.* 2020;36(3):390–413.
17. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9921):999–1008. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
18. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1463–5.
19. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. Vol. 15, *Nature Reviews Immunology.* 2015.
20. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(5):1463–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.054>
21. Trinder M, Walley KR, Boyd JH, Brunham LR. Causal Inference for Genetically Determined Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Infectious Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):267–78.
22. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. Vol. 45, *Journal of Lipid Research.* 2004.
23. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–9.
24. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: Structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med.* 2002;80(12):753–69.
25. Filippas-Ntekouan S, Liberopoulos E, Elisaf M. Lipid testing in infectious diseases: possible role in diagnosis and prognosis. *Infection.* 2017;45(5):575–88.
26. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660–94.
27. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–9.
28. Serhan CN. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology. *Nature.* 2014;510(7503):92–101.
29. Glycoprotein C-S, Walls AC, Park Y, Tortorici MA, Wall A, Mcguire AT, et al. Structure , Function , and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):281-292.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

30. Review I. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection : 2008;(April):231–41.
31. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res.* 2009;32(7):533–6.
32. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
33. Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfefferle S, Qu X, Deng H, et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology.* 2008;381(2):215–21.
34. Ren X, Glende J, Yin J, Schwegmann-Wessels C, Herrler G. Importance of cholesterol for infection of cells by transmissible gastroenteritis virus. *Virus Res.* 2008;137(2):220–4.
35. Gualdoni GA, Mayer KA, Kapsch AM, Kreuzberg K, Puck A, Kienzl P, et al. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(30):E7158–65.
36. Wang H, Yuan Z, Pavel MA, Hansen S. Cholesterol and COVID19 lethality in elderly. *bioRxiv.* 2020;15:1–14.
37. Soto-Acosta R, Mosso C, Cervantes-Salazar M, Puerta-Guardo H, Medina F, Favari L, et al. The increase in cholesterol levels at early stages after dengue virus infection correlates with an augment in LDL particle uptake and HMG-CoA reductase activity. *Virology [Internet].* 2013;442(2):132–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.003>
38. Scicali R, Di Pino A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? Vol. 30, *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2020. p. 1068–9.
39. Wang H, Yuan Z, Pavel MA, Hobson R, Hansen SB. The role of high cholesterol in age-related COVID19 lethality. *bioRxiv.* 2020;1–19.
40. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2085–94.
41. Kim JA, Montagnani M, Chandrasekran S, Quon MJ. Role of Lipotoxicity in Endothelial Dysfunction. Vol. 8, *Heart Failure Clinics.* 2012.
42. Vuorio A, Kovanen PT. Prevention of endothelial dysfunction and thrombotic events in COVID-19 patients with familial hypercholesterolemia. Vol. 14, *Journal of clinical lipidology.* 2020. p. 617–8.
43. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038–44.
44. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet [Internet].* 2020;395(10234):1417–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
45. Kaji H. High-Density Lipoproteins and the Immune System. *J Lipids.* 2013;2013:1–8.

46. Karathanasis SK, Freeman LA, Gordon SM, Remaley AT. The changing face of HDL and the best way to measure it. *Clin Chem*. 2017;63(1):196–210.
47. Barcia AM, Harris HW. Triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity. *Clin Infect Dis*. 2005;41(SUPPL. 7).
48. Sorokin A V, Karathanasis SK, Yang Z-H, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2020 Aug;34(8):9843–53.
49. Goldstein MR, Poland GA, Graeber CW. Does apolipoprotein E genotype predict COVID-19 severity? *Qjm*. 2020;113(8):537–8.
50. Goldstein MR, Poland GA, Graeber CW. Are certain drugs associated with enhanced mortality in COVID-19? Vol. 113, *QJM*. 2020.
51. Han CY, Chiba T, Campbell JS, Fausto N, Chaisson M, Orasanu G, et al. Reciprocal and coordinate regulation of serum amyloid A versus apolipoprotein A-I and paraoxonase-1 by inflammation in murine hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1806–13.
52. Han CY, Tang C, Guevara M, Wei H, Wietecha T, Shao B, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest*. 2015;126(1):266–81.
53. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun 1;80(6):646–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.035>
54. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
55. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216–28.
56. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(5):1133–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
57. Cao X, Yin R, Albrecht H, Fan D, Tan W. Cholesterol: A new game player accelerating vasculopathy caused by SARS-CoV-2? *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E197–202.
58. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2014;1841(7):919–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.03.013>
59. Ng PC, Ang IL, Chiu RWK, Li K, Lam HS, Wong RPO, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest*. 2010;120(8):2989–3000.
60. GRUNFELD C. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition*. 1996;12(1):S24–6.
61. Tengku-Muhammad TS, Hughes TR, Cryer A, Ramji DP. Differential regulation of lipoprotein lipase in the macrophage J774.2 cell line by cytokines. *Cytokine*. 1996;8(7):525–33.

62. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RPF, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;299(23):2777–88.
63. Trinder M, Genga KR, Kong HJJ, Blauw LL, Lo C, Li X, et al. Cholesteryl ester transfer protein influences high-density lipoprotein levels and survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(7):854–62.
64. Lee W, Ahn JH, Park HH, Kim HN, Kim H, Yoo Y, et al. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00292-7>
65. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell.* 1997;89(3):331–40.
66. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell.* 2006;124(1):35–46.
67. Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, et al. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell.* 1993;75(1):187–97.
68. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest.* 2002;109(9):1125–31.
69. Chen M, Zhang J, Sampieri K, Clohessy JG, Mendez L, Gonzalez-billalabeitia E, et al. HHS Public Access. 2019;50(2):206–18.
70. Walker AK, Yang F, Jiang K, Ji JY, Watts JL, Purushotham A, et al. Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP. *Genes Dev.* 2010;24(13):1403–17.
71. Li Z, Votava JA, Zajac GJM, Nguyen JN, Fernanda B, Jaimes L, et al. HHS Public Access. 2021;31(4):741–54.
72. Reboldi A, Dang E V., McDonald JG, Liang G, Russell DW, Cyster JG. 25-hydroxycholesterol suppresses interleukin-1-driven inflammation downstream of type I interferon. *Science (80- ).* 2014;345(6197):679–84.
73. Cyster JG, Dang E V., Reboldi A, Yi T. 25-Hydroxycholesterols in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2014;14(11):731–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3755>
74. Li LC, Varghese Z, Moorhead JF, Lee C Te, Chen JB, Ruan XZ. Cross-talk between TLR4-MyD88-NF-κB and SCAP-SREBP2 pathways mediates macrophage foam cell formation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2013;304(6):874–84.
75. Osuna-Ramos JF, Reyes-Ruiz JM, Del Ángel RM. The Role of Host Cholesterol During Flavivirus Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8(November):388.
76. Guo C, Chi Z, Jiang D, Xu T, Yu W, Wang Z, et al. Cholesterol Homeostatic Regulator SCAP-SREBP2 Integrates NLRP3 Inflammasome Activation and Cholesterol Biosynthetic Signaling in Macrophages. *Immunity.* 2018;49(5):842-856.e7.
77. Li C, Deng YQ, Wang S, Ma F, Aliyari R, Huang XY, et al. 25-Hydroxycholesterol Protects Host against Zika Virus Infection and Its Associated Microcephaly in a Mouse Model. *Immunity.* 2017;46(3):446–56.
78. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is

- associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2020;14(3):297–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>
79. Francesca C, Luca C, Laura C, Flavia M, Mario R. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53(January):25–32.
  80. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity* [Internet]. 2020;53(1):19–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
  81. Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, Ward PA. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nat Protoc.* 2009;4(1):31–6.
  82. Chen X, Guo X, Ge Q, Zhao Y, Mu H, Zhang J. ER Stress Activates the NLRP3 Inflammasome: A Novel Mechanism of Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
  83. Song JW, Lam SM, Fan X, Cao WJ, Wang SY, Tian H, et al. Omics-Driven Systems Interrogation of Metabolic Dysregulation in COVID-19 Pathogenesis. *Cell Metab* [Internet]. 2020;32(2):188-202.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.016>
  84. Hipertrigliceridemias P. Frecuencia de hipertrigliceridemias en población mexicana ambulatoria. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab.* 2013;60(2):110–5.