

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

Trabajo Fin de Grado

6º MEDICINA

**IMPACTO DE VALORES BAJOS DE LIPOPROTEÍNAS DE
ALTA DENSIDAD EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES
COVID**

Valencia, a 16 de junio de 2021

Presentado por:

Mascún Borau Pallarés

Dirigido por:

Dr. Francesc Puchades Gimeno

Transmitir mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me han ayudado a lo largo de esta etapa y han colaborado en esta investigación.

Agradezco de manera muy especial a mi tutor el Dr. Francesc Puchades Gimeno, por la impoluta dirección de este trabajo, por saber sobrellevar un TFG a distancia en los tiempos tan duros por los que estamos pasando, por su dedicación y tiempo. Por enseñarme a sacar la mejor versión de mí misma.

A mi facultad, la Universidad Católica de Valencia por darme la oportunidad de cumplir mi sueño. Por darme las herramientas necesarias para poder desarrollarme como profesional de la salud y por lo más importante, formar de vocación a personas que cuidan personas. En especial al Dr. Prieto, por ser un excelente vicedecano, por saber entender mi situación personal e involucrarse de manera personal para mi completo bienestar. Por brindarme la oportunidad de no rendirme.

A Luis, por haber acogido con tanto cariño e interés mi propuesta de querer integrar a pacientes del Hospital San Jorge de Huesca y querer ayudarme a plantear el trabajo. Aunque al final no pudiéramos llevarlo a cabo.

A Teo, por acoger mis dudas de estadística con los brazos abiertos y con el mayor cariño. Gracias por hacer posible la realización de este proyecto.

A mis padres, los que han sufrido conmigo, han llorado conmigo y han celebrado conmigo todas y cada una de las experiencias vividas durante estos seis años de carrera.

Por ser hogar, amor, apoyo incondicional a lo largo de toda esta experiencia. Por enseñarme la importancia de la constancia y el esfuerzo. Por confiar en mí más que yo. Ya hemos llegado.

A mis abuelos, Prudencio y M^a José, que desgraciadamente no han visto graduarme. Gracias por cuidar de mí allá donde estéis. Gracias a mi abuela Sara. Por vuestra plena confianza en mí. Se que estaríais orgullosos.

A Carlos, por ser el mayor apoyo y motor de mi vida durante este último año. Por darme la fuerza cuando flaqueaban las mías. Por acompañarme siempre. Por quererme. Gracias de corazón.



A Marta, por ser mi compañera desde que tengo uso de razón. Por hacerme sentir tan feliz, tan completa, tan comprendida y tan acompañada. Por no dejar que me perdiera nunca.

A Isabel, por ser mi día a día. Por ser confidente y amiga hasta en los peores momentos. Por confiar en mi criterio médico para todas y cada una de sus dudas existenciales. Gracias por estar ahí.

Por último, gracias a mis hermanos Enrique y Blanca por hacerme sentir que no estoy sola. Por hacerme sentir viva. Me reconfortaba ver que llevabais los exámenes igual de mal que yo y que aun con todo el agobio brillaba por su ausencia.

Gracias a todos.



ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	6
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Coronavirus.....	10
1.1.1 SARS-CoV	11
1.1.2 MERS Co-V	12
1.2- COVID-19: SARS-CoV-2	13
1.2.1 Microbiología.....	13
1.2.2 Fisiopatología.....	14
1.2.3 Epidemiología	15
1.2.4 Factores de riesgo.....	17
1.2.5 Mortalidad	18
1.3. Colesterol: función biológica e implicaciones médicas.....	20
1.4. Colesterol y COVID.....	21
1.4.1. Tipos de lipoproteínas e implicación con el COVID	22
2.- JUSTIFICACIÓN	27
3.-OBJETIVOS.....	28
3.1. Objetivo general.....	28
3.2. Objetivos específicos	28
3.3. Hipótesis	28
4.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
4.1. Diseño de estudio.....	29
4.2. Población y muestra.....	30
4.3. Criterios de selección	30
4.4. Variables	31
4.5. Instrumento de recolección de datos	34
4.6. Calendario	35
4.7. Análisis estadístico	36



4.8. Implicaciones éticas	36
5.- RESULTADOS.....	38
6.- DISCUSIÓN.....	53
7.- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS ESPERADOS.....	59
8.- LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO	59
9.- CONCLUSIONES.....	60
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	61
11.- Anexos	73
Anexo I: Consentimiento informado.....	73
Anexo II: Tratamiento SARS-CoV-2.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Partícula del Coronavirus.....	11
Figura 2. Imagen Coronavirus al microscopio electrónico de transmisión coloreada digitalmente	12
Figura 3. Fisiopatología de la COVID-19	15
Figura 4. Mecanismos asociados con mayor gravedad de COVID-19 en personas con diabetes	18
Figura 5. Estructura de las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)..	23
Figura 6. Estructura de las Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL)	26
Figura 7. Organigrama distribución pacientes.....	38
Figura 8. Histograma de la variable edad.....	38
Figura 9. Porcentaje de mortalidad e ingreso en UCI.....	39
Figura 10. Porcentaje de las comorbilidades cardiovasculares.	40
Figura 11. Otras comorbilidades	40
Figura 12. Histograma variable principal HDL.....	41
Figura 13. Comparación pronóstica de los pacientes en función de niveles de HDL por grupos (<40mg/dl, ≥40 mg/dl)	42
Figura 14. Comparación niveles totales HDL con variable combinada de mal pronóstico (UCI/Mortalidad).....	43
Figura 15. Comparación niveles totales de HDL con mortalidad	43
Figura 16. Comparación entre niveles totales HDL e ingreso en UCI.....	44
Figura 17. Comparación entre valores de LDL y el pronóstico de los pacientes.....	45
Figura 18. Comparación del sexo y el pronóstico de los pacientes.....	45
Figura 19. Comparación de la edad (≥65 o <65) y el pronóstico de los pacientes.....	46
Figura 20. Comparación entre edad dividida en decenios y mortalidad	47
Figura 21. Comparación entre edad dividida en decenios e ingreso en UCI	47



Figura 22. Comparación del porcentaje de pacientes que tienen mal pronóstico entre los pacientes fumadores y no fumadores.....	48
Figura 23. Comparación toma de estatinas con mal pronóstico de los pacientes.....	49
Figura 24. Comparación valores IL-6 y pronóstico de los pacientes	49
Figura 25. Comparación entre presencia de HTA y el pronóstico de los pacientes	50
Figura 26. Comparación entre nivel de triglicéridos y el pronóstico de los pacientes.....	51



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables a recopilar incluidas en el estudio CARDIACOVID	32
Tabla 2. Variables a recopilar escogidas para la realización del estudio.....	33
Tabla 3. Cronograma de actividades	35
Tabla 4. Parámetros analíticos al ingreso.	41
Tabla 5. Tabla resumen comparación variables a estudiar y el pronóstico	52
Tabla 6. Instrucción técnica para la gestión del tratamiento de la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2)	75

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- ALP:** Fosfatasa alcalina
- ALT:** Alanina aminotransferasa
- ApoA1:** Apolipoproteína A1
- ApoB-100:** Apolipoproteína B-100
- ARN:** Ácido ribonucleico
- ARNI:** ARN interferente
- BRA:** Bloqueadores de los receptores de Angiotensina
- CDC:** Centros de control y prevención de Enfermedades
- CHGUV:** Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
- CK:** Creatina Cinasa
- CoV:** Coronavirus
- COVID-19:** Enfermedad por Coronavirus
- ECA2:** Enzima convertidora de angiotensina 2
- EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ERC:** Enfermedad renal crónica
- GLP-1:** péptido similar al glucagón tipo 1
- HDL:** Lipoproteína de alta densidad
- HDL-C:** Colesterol unido a lipoproteína de alta densidad
- IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IL-6:** Interleucina 6
- LDH:** Lactato deshidrogenasa
- LDL:** Lipoproteína de baja densidad
- LDL-C:** Colesterol unido a lipoproteína de baja densidad
- MCP:** Proteína quimioatrayente de monocitos



MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PON1: Paraoxonasa 1

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave

SARS-CoV: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave

SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

RESUMEN

El reciente brote de COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 representa una amenaza para la población humana. Empezó con el brote en Wuhan, se extendió, y posteriormente, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 una pandemia. La COVID-19 ha afectado a más de 197 países alrededor del mundo. Los pacientes con COVID-19 muestran niveles más bajos de colesterol total, HDL y LDL, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y podrían ser un biomarcador sanguíneo de pronóstico potencial.

El objetivo de este trabajo es estudiar la relación entre los niveles de HDL en sangre de los pacientes diagnosticados de COVID-19 y su evolución clínica. Se plantea la hipótesis en la que los pacientes con niveles bajos de HDL en sangre diagnosticados de COVID-19 tienen peor evolución clínica, con mayor riesgo de mortalidad e ingreso en UCI. Para comprobar esta hipótesis se realizó un subestudio, una cohorte retrospectiva, del estudio CARDIOCOVID. Se analizaron los datos de 278 pacientes ingresados en el Hospital General de Valencia. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niveles de HDL-C, triglicéridos e IL-6 con el mal pronóstico de los pacientes (todas con una $p < 0,05$) mientras que no se encontraron estas diferencias en cuanto respecta al LDL-C, colesterol total y la toma de estatinas, entre otras.

En múltiples estudios, los niveles elevados de HDL-C se asocian significativamente con un menor riesgo de hospitalizaciones por enfermedades infecciosas y de mortalidad por sepsis, lo que sugiere que el HDL podría estar relacionado causalmente con el COVID-19 e incluso podría convertirse en un objetivo terapéutico potencial para esta enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, HDL-C, LDL-C, Colesterol, supervivencia, pronóstico.

ABSTRACT

The recent outbreak of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 poses a threat to the human population. It began with the outbreak in Wuhan, spread, and subsequently, on March 11, 2020 the World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic. COVID-19 has affected more than 197 countries around the world. Patients with COVID-19 show lower levels of total cholesterol, HDL and LDL, which correlate with disease severity and could be a potential prognostic blood biomarker.

The aim of this work is to study the relationship between blood HDL levels in patients diagnosed with COVID-19 and their clinical course. It is hypothesized that patients with low blood HDL levels diagnosed with COVID-19 have a worse clinical course, with a higher risk of mortality and admission to the ICU. To test this hypothesis, a substudy, a retrospective cohort, of the CARDIOCOVID study was performed. Data from 278 patients admitted to the Hospital General de Valencia were analyzed. Statistically significant differences were found between HDL-C levels, triglycerides and IL-6 with poor patient prognosis (all with a $p < 0.05$) while no such differences were found for LDL-C, total cholesterol and statin intake, among others.

Most similar studies have observed poor outcome in patients with these characteristics and have provided a basis for HDL-C to predict the prognosis of COVID-19 and even become a potential therapeutic target for this disease.

Keywords: COVID-19, LDL-C, HDL-C, Cholesterol, survival, prognosis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Coronavirus

Los coronavirus (CoV) pertenecen a la subfamilia Coronavirinae, en la familia Coronaviridae del orden Nidovirales. Tienen cuatro géneros conocidos: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. El nombre de estos virus se deriva de la palabra del latín “corona”. Esto se debe a la estructura característica del mismo, mediante la cual las proyecciones superficiales en la envoltura viral le dan una apariencia similar a una corona. Es un virus de ARN de sentido positivo monocatenario con un genoma de alrededor de 30 kb de longitud. Esto los convierte en los virus de ARN más conocidos (1). Son virus que se sabe que afectan tanto a aves como a mamíferos (2).

Los CoV cobraron prominencia pública después del brote del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en el año 2003 (3). En esta fecha se informó que el brote de SARS-CoV había infectado más de 8000 personas y provocó 774 muertes en todo el mundo (4).

El genoma del ARN codifica tanto proteínas estructurales como proteínas no estructurales. Todos los CoV conocidos comparten una estructura similar compuesta por cuatro proteínas estructurales principales: proteínas de pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N) (Figura 1). Algunos CoV también codifican proteínas estructurales y accesorias especiales (5). Si bien todavía se están investigando las funciones exactas de la mayoría de las proteínas accesorias, se reconoce que las proteínas estructurales ayudan a la infección viral de las células huésped y la replicación posterior. La proteína S es responsable de la unión a los receptores del huésped, la proteína M ayuda a dar forma a las partículas del virión y la unión a la nucleocápside, la proteína E desempeña un papel en el ensamblaje y liberación de partículas, mientras que la proteína N ayuda a la unión del genoma a un Complejo de replicación-transcripción que se requiere para la replicación del material genómico (6).

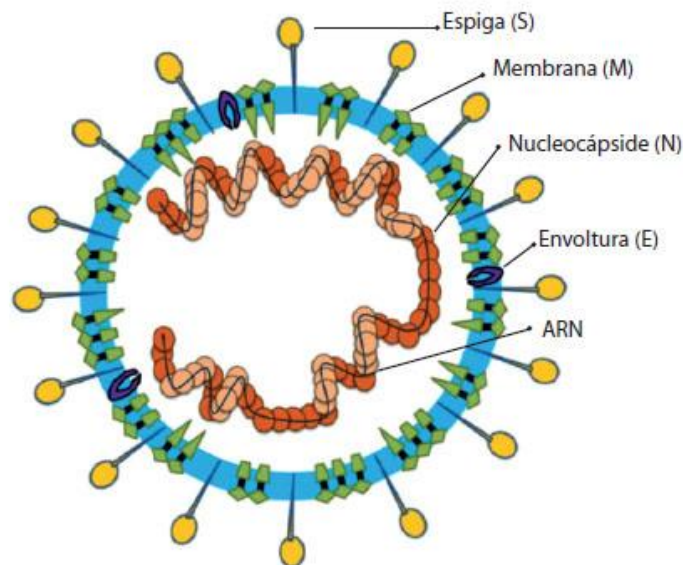


Figura 1. Partícula del coronavirus. Se observa que el virión tiene una nucleocápside compuesta de ARN genómico y proteína nucleocápsida (N) fosforilada, que está enterrada dentro de las bicapas de fosfolípidos y cubierta por el cortador de glicoproteína en punta (S). La proteína de membrana (M) (una glicoproteína transmembrana de tipo III) y la proteína de la envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura del virus. Fuente: Li et al (7)

1.1.1 SARS-CoV

En noviembre de 2002, el primer caso conocido de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) ocurrió en Foshan, China. Posteriormente, surgieron nuevos casos en China continental y, en febrero de 2003, se habían notificado más de 300 casos, alrededor de un tercio de los cuales correspondían a trabajadores del sistema sanitario (8). Las personas que se infectaron y viajaron posteriormente propagaron el brote a Hong Kong y de allí a Vietnam, Canadá y varios otros países (9).

En marzo de 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una red de laboratorios para determinar el agente causante del SARS. Un notable esfuerzo global condujo a la identificación del coronavirus del SARS (SARS-CoV) a principios de abril de ese año (10). En julio de 2003 y después de un total de 8.096 casos notificados, incluidas 774 muertes en 27 países, se declaró que la pandemia de SARS había terminado. Cinco casos adicionales de SARS, como resultado de la transmisión zoonótica, ocurrieron entre diciembre de 2003 y enero de 2004, pero desde entonces no se han detectado casos de SARS en humanos. Las medidas de control de infecciones, en lugar de intervenciones médicas,

pusieron fin a la pandemia de SARS. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que ciertos virus similares al SARS-CoV que se encuentran en los murciélagos pueden infectar células humanas sin una adaptación previa, lo que indica que el SARS podría reaparecer (11).

1.1.2 MERS Co-V

En junio de 2012, se aisló un nuevo CoV (*Figura 2*) de un paciente que murió de neumonía grave y fallo multiorgánico en Arabia Saudita. Esta enfermedad viral respiratoria recientemente identificada fue causada por un nuevo coronavirus, que inicialmente se denominó como betacoronavirus humano, pero finalmente se denominó Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS CoV). Desde entonces, el MERS-CoV ha estado en el centro de atención de la población (12).

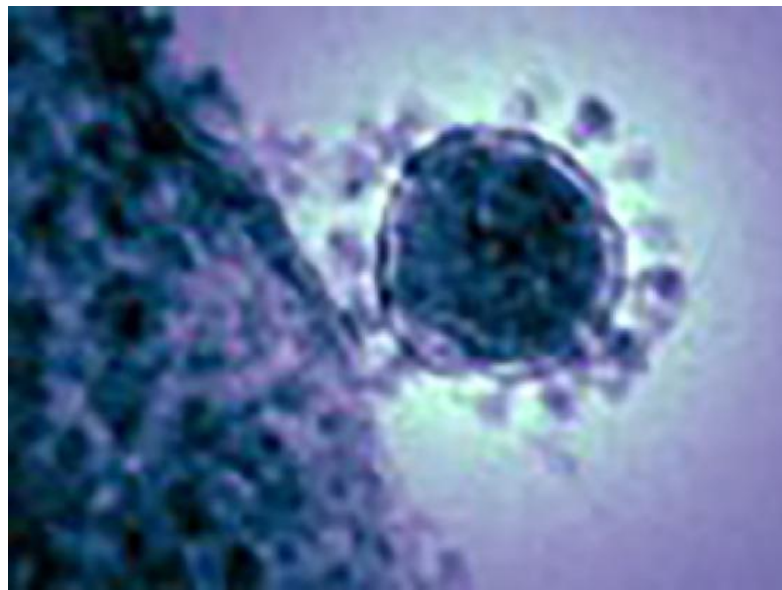


Figura 2. Imagen al microscopio electrónico de transmisión coloreada digitalmente y muy aumentada que revela detalles ultraestructurales exhibidos por un solo virión del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) de forma esférica. Fuente: McFee (13).

Con reminiscencias de que vale la pena considerar como una advertencia para una mayor vigilancia hacia los patógenos emergentes, la repentina aparición de SARS CoV como una nueva causa de enfermedad pulmonar grave, se ha replicado en esta nueva enfermedad respiratoria agresiva MERS CoV (13). A diferencia del SARS CoV, no ha causado los miles

de casos en un corto período de tiempo. También difiere del SARS CoV en que conlleva una tasa de letalidad mucho más alta y causa una enfermedad más grave (14).

A diferencia del SARS, que parece haber quedado inactivo, se han notificado nuevos casos de MERS mucho después del brote inicial (14). Desde septiembre de 2012 se han notificado casos en 27 países de 4 continentes, y la mayoría de los casos en humanos se han producido en Arabia Saudita. Si bien el mayor aumento de casos se produjo cerca de 2014, se siguen notificando nuevos casos hasta la fecha (15).

Para finales del 2019, el número de casos de MERS era de 2492, con 858 muertes, lo que resulta en una tasa de letalidad del 34,43%. Datos anteriores de la OMS al 12 de mayo del 2016 indican que ha habido 1917 casos confirmados por laboratorio de MERS CoV desde, reportados en 27 países, lo que resultó en 677 muertes, lo que arroja una significativa tasa de letalidad (35%); una tasa de mortalidad por un coronavirus que es significativamente mayor que la asociada con SARS CoV Delta (9%), al menos entre los casos confirmados (16). Estos datos demuestran que el MERS continúa causando enfermedades, aunque afortunadamente con una contagiosidad limitada (17).

Al igual que con otros CoV, incluidos el CoV del SARS y el COVID-19, se desconoce la epidemiología exacta y por tanto no se conocen los factores de riesgo de mala evolución. A pesar de esto, entre los que presentan MERS, los hombres mayores de 60 años parecen tener un mayor riesgo de síntomas graves de enfermedad y mayor mortalidad (18).

1.2- COVID-19: SARS-CoV-2

1.2.1 Microbiología

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario con características inmunológicas similares al SARS-CoV. Este patógeno es parte de la familia de los beta-coronavirus y tiene una gran diversidad de proteínas no estructurales y proteínas de pico que interactúan fuertemente con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en el cuerpo humano. La ECA2 está más concentrada en el tejido pulmonar, cardíaco, renal e intestinal. En el pulmón, el receptor se expresa en células epiteliales, lo que sugiere una relación entre la ECA2 y el daño alveolar característico de los pacientes con COVID-19 (19).

Los análisis indican que el virus tiene características típicas de la familia de los coronavirus y pertenece al linaje Betacoronavirus 2B. La alineación de la secuencia del genoma de longitud completa del virus COVID-19 y otros genomas disponibles de Betacoronavirus mostraron que la relación más cercana fue con la cepa de coronavirus tipo SARS de murciélago BatCov RaTG13, con una identidad del 96%. Análisis de secuenciación del genoma completo de 104 cepas del virus COVID-19 aisladas de pacientes en diferentes localidades con inicio de síntomas entre finales de diciembre de 2019 y mediados de febrero de 2020 mostró una homología del 99,9%, sin mutación significativa (20).

1.2.2 Fisiopatología

El SARS-CoV-2 no es similar a otros coronavirus que generalmente se transmiten a los seres humanos causando un resfriado común. La COVID-19 es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda que se transmite principalmente a través del tracto respiratorio (21-23). No obstante, la ruta de transmisión exacta de COVID-19 sigue siendo poco clara, pudiendo no ser la vía respiratoria la única vía de transmisión de esta infección viral. Algunos autores han planteado la hipótesis de que las gotas de COVID-19, o las manos infectadas, también pueden contaminar la conjuntiva, que podría representar el sitio inicial de una infección diseminada (24).

Los pulmones son el sitio afectado principalmente por COVID-19 (*Figura 3*) y la forma grave de la enfermedad se caracteriza por neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e hipercoagulación (25). La respuesta inmune al virus está mediada por linfocitos T a través de células presentadoras de antígeno y macrófagos alveolares, que tienen receptores ECA2. Por tanto, existe un fenómeno inflamatorio perpetuado por linfocitos T CD4 y destrucción celular mediada por linfocitos T CD8 citotóxicos (26).

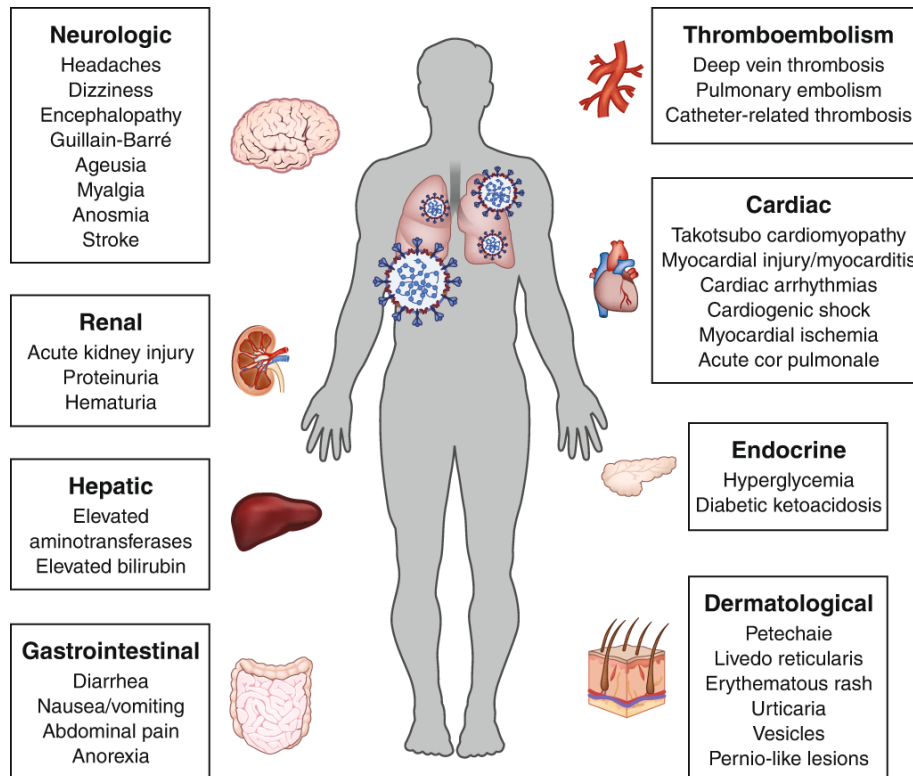


Figura 3. Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. Fuente: Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al (27).

1.2.3 Epidemiología

En diciembre de 2019, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 fue identificado como el agente causante de una serie de enfermedades respiratorias atípicas. El 30 de diciembre de 2019, se tomaron tres muestras de lavado broncoalveolar de un paciente con neumonía de etiología desconocida (una definición de vigilancia establecida siguiendo el brote de SARS de 2002-2003) en el Hospital Wuhan Jinyintan. Ensayos de PCR en tiempo real (RT-PCR) en estas muestras fueron positivas para pan-Betacoronavirus. El origen de esta pandemia se ha vinculado a un Mercado local de mariscos de Huanan South China en Wuhan, Hubei Provincia, China (28). Si bien algunos de los primeros casos conocidos tenían un vínculo con este mercado mayorista de alimentos en Wuhan, otros no. Muchos de los pacientes iniciales eran propietarios de puestos, empleados del mercado o visitantes habituales de este mercado. Muestras ambientales extraídas de este mercado en diciembre de 2019 dieron

positivas para el SARS-CoV-2, lo que sugiere además que el mercado en la ciudad de Wuhan fue la fuente de este brote o jugó un papel en la amplificación inicial del brote (29).

El análisis de datos muestra que el número total de casos confirmados de COVID-19 han aumentado rápidamente en todo el mundo desde el 31 de diciembre de 2019 (30). La COVID-19 ha afectado a más de 197 países alrededor del mundo. En consecuencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 una pandemia el 11 de marzo de 2020 (31, 32).

A nivel mundial, en marzo de 2021, se confirmaron más de 115.6 millones de casos de COVID-19, y se estima que ocurrieron 2.6 millones de muertes debido a la COVID-19 (33). En Europa, las muertes registradas por COVID-19 ronda las 700.000 muertes (34). En España, el brote de COVID-19 ha sido especialmente dramático, dando lugar a un período de restricciones a partir del 14 de marzo de 2020, después se activó el estado de alerta nacional. Según datos del Ministerio de Sanidad, el número de contagiados en este país asciende a los 2.851.869. El porcentaje de defunciones es del 9,1% del total de infectados, con una cifra que supera los 10.000 casos, y con un índice de ocupación de camas de hospitalización y de UCI por casos de COVID-19 superior al 80% (35).

La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen síntomas leves, siendo las principales manifestaciones clínicas los trastornos respiratorios comunes, pero en número importante de personas, la infección supera la gravedad, con posibles resultados fatales debido a complicaciones multiorgánicas (36). Los datos recientes muestran que ningún grupo de edad está excluido de la posibilidad de infección por SARS-CoV-2. Incluso se ha demostrado que es más probable que afecte a ancianos con comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes e hipertensión, lo que podría resultar en la progresividad del COVID-19 (37). Los estudios sugieren que el COVID-19 presenta formas benignas en pacientes jóvenes que frecuentemente se manifiestan con anosmia. Los lactantes rara vez se infectan, mientras que las formas graves se presentan en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades, como hipertensión y diabetes. La linfopenia, eosinopenia, trombopenia, aumento de lactato deshidrogenasa, troponina, proteína C reactiva, dímeros D y niveles bajos de zinc también están asociados con la gravedad de la enfermedad (38).

1.2.4 Factores de riesgo

El mecanismo propuesto actualmente para la entrada del virus a las células es a través del receptor de la ECA-2 que se encuentra en los pulmones, el endotelio, el corazón, los riñones y el sistema gastrointestinal, lo cual puede proponer un mayor riesgo de infección para los adultos mayores. Según los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el 63,1% de los adultos mayores de 60 años tiene hipertensión, el 38% de las personas mayores de 65 años tiene enfermedad renal crónica (ERC) y el 26,8% de los adultos mayores de 65 años tiene diabetes (39,40). Muchos de estos pacientes usan inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) que regulan positivamente el receptor de la ECA-2. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que las personas mayores con tales comorbilidades pueden tener un riesgo elevado y experimentar un curso más severo de infección por SARS CoV - 2 (41,42).

La inmunosenescencia representa una característica reconocida del envejecimiento. A medida que avanza la edad, se ha informado de la alteración de los brazos innatos y adaptativos del sistema inmunológico. Además, los ancianos exhiben una producción continua de mediadores inflamatorios y citocinas, también conocidas como "inflamatorias". Además, la función ciliar aberrante y las anomalías ciliares ultraestructurales podrían poner en peligro la eliminación exitosa de las partículas del virus SARS-CoV-2 en adultos mayores (43).

Los estudios han identificado la diabetes como un factor de riesgo para muchas infecciones (44). En la pandemia de COVID-19, la diabetes es una de las principales comorbilidades asociadas con la gravedad de la infección. Las complicaciones tardías de la diabetes, como la enfermedad renal diabética y la cardiopatía isquémica, pueden complicar la situación de las personas con diabetes, haciéndolas más frágiles y aumentando aún más la gravedad de la enfermedad COVID-19, lo que conduce a insuficiencia renal o cardíaca. Sin embargo, los niveles de glucosa plasmática y la diabetes han demostrado ser predictores independientes de mortalidad y morbilidad en pacientes con SARS (45).

1.2.5 Mortalidad

Autores como *Erener* (46), han descrito los mecanismos asociados con una mayor gravedad del COVID-19 en personas con diabetes de la siguiente forma (**Figura 4**):

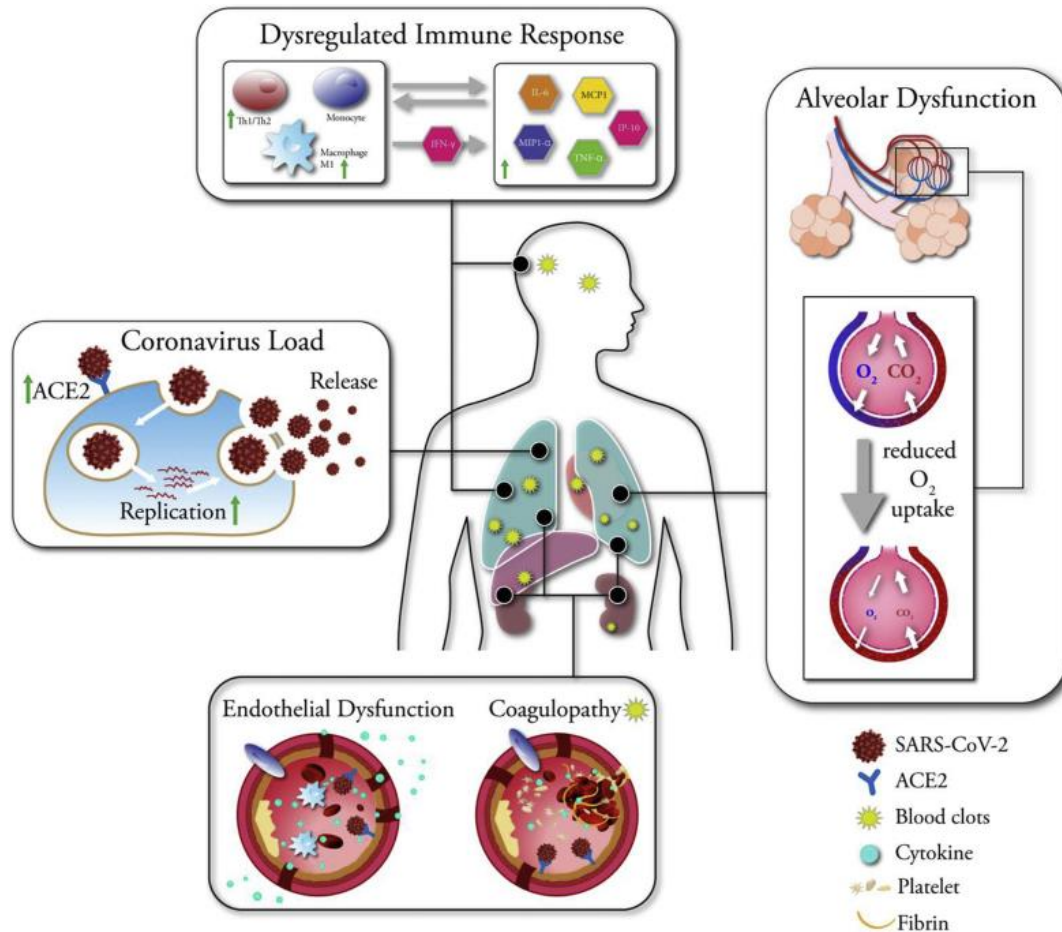


Figura 4. Mecanismos asociados con una mayor gravedad de COVID-19 en personas con diabetes. Fuente: Erener (46).

1. Carga de coronavirus: el SARS-CoV-2 infecta el tejido pulmonar a través de la entrada a través del receptor ACE2. Las personas con diabetes tienen una mayor expresión del receptor ACE2. Los medicamentos como los inhibidores de la ECA, los agonistas de GLP-1 y las estatinas pueden aumentar aún más los niveles de ECA2. El aumento de los niveles de glucosa puede permitir la replicación del SARS-CoV-2 (46).
2. Respuesta inmune desregulada: las personas con diabetes tienen una inflamación crónica baja, lo que puede conducir a un reclutamiento exagerado de macrófagos y monocitos y células T, lo que promueve una mayor inflamación en un circuito de



retroalimentación. La sobreproducción de citocinas proinflamatorias puede eventualmente dañar la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante puede iniciar una coagulación sistémica múltiple (46).

3. Disfunción alveolar: la diabetes se asocia con numerosos cambios estructurales en el pulmón, incluida la permeabilidad aumentada de la vasculatura y la reducción del intercambio de gases. La función respiratoria deteriorada presente en individuos con diabetes puede agravar las complicaciones pulmonares, provocando una mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes diabéticos (46).
4. Disfunción endotelial: en la diabetes, el endotelio muestra marcadores de inflamación con aumento de células inmunes, citocinas, lo que puede exacerbar la tormenta de citocinas y las lesiones pulmonares. El SARS-CoV2 puede infectar directamente las células endoteliales a través de los receptores ACE2 presentes en las células endoteliales. El cambio del tono vascular hacia una mayor vasoconstricción en pacientes diabéticos puede agravar la isquemia orgánica posterior, el edema tisular y un estado procoagulante durante la infección por COVID-19 (46).
5. Coagulopatía: las personas con diabetes tienen una regulación positiva significativa de los marcadores de hipercoagulación y fibrinólisis, y un aumento de la actividad plaquetaria y la adhesión a la pared endotelial, lo que crea un entorno favorable para que ocurran eventos tromboembólicos en condiciones hiperinflamatorias como la infección por SARS-CoV-2. Los coágulos de sangre se pueden detectar en múltiples órganos (46).

Algunos estudios han encontrado que las mujeres son menos susceptibles a la infección viral que los hombres, posiblemente debido a la protección del cromosoma X y las hormonas sexuales, que desempeñan un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa (47). Al mismo tiempo, los hombres tienden a asociarse con enfermedades hábitos de estilo de vida como fumar y enfermedades subyacentes. Como resultado, la mayoría de los pacientes críticos o mortales son hombres. A medida que la inmunidad del cuerpo disminuye con la edad, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad crítica o incluso de morir. Por tanto, cuando el paciente es varón,

mayor de 65 años y fumador, el paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad crítica o la muerte (48).

Además, la historia a largo plazo de diabetes e hipertensión dañará la estructura vascular y es más probable que se convierta en una enfermedad crítica en la infección. Los pacientes con enfermedad cardíaca crónica tienen más probabilidades de infectarse debido a su función cardíaca debilitada y su baja inmunidad. Cuando se infectan con SARS-CoV-2, es más probable que tengan eventos cardiovasculares agudos y se conviertan en enfermedades graves. Cuando el paciente tiene enfermedades respiratorias previas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la función pulmonar del paciente se daña. Tienen menor resistencia al virus y son propensos a desarrollar SDRA. Por tanto, las enfermedades subyacentes como la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades respiratorias son factores de riesgo para la progresión de la enfermedad (49).

1.3. Colesterol: función biológica e implicaciones médicas

El colesterol es un componente lipídico fundamental de las membranas celulares de los vertebrados, principalmente a través de bicapas lipídicas, formaciones de microdominios de membrana ordenados que están enriquecidas en colesterol y esfingolípidos (50). El colesterol permite el funcionamiento adecuado de la membrana celular donde se requiere para mantener la integridad de la membrana y desempeña un papel fundamental en la modulación de la fluidez y segregación de la membrana, lo que afecta la heterogeneidad de la misma (51). El colesterol también afecta la permeabilidad, la señalización y el transporte de la membrana (52). Además, sirve como un precursor esencial para la síntesis de oxisteroles, hormonas esteroideas y ácidos biliares, mientras que el colesterol en forma de lipoproteínas sirve como transportador de antioxidantes, proteínas liposolubles, fármacos y toxinas. El colesterol también es una molécula de señalización, regula su propia síntesis, el ciclo celular y puede modificar proteínas (53). Debido a sus funciones versátiles y su participación en numerosos procesos fisiológicos, el organismo debe mantener la homeostasis del colesterol, a menos que su exceso pueda ser potencialmente tóxico. Esto se logra mediante una sofisticada regulación de la síntesis de colesterol de novo, su deposición en membranas, integración en lipoproteínas o su almacenamiento en forma de ésteres de

colestono y gotitas de lípidos. La captación de colestono mediada por receptores del sistema circulatorio y sus metabolitos también es importante para la homeostasis (54-56).

1.4. Colesterol y COVID

Se ha demostrado que el aumento de los niveles de colestono en las membranas plasmáticas humanas incrementa la tasa de infección de SARS-CoV, al promover la fusión de la membrana (57).

- a) *Meher et al.* (58), informaron sobre el efecto del colestono de membrana sobre la estructura y el estado oligomérico del péptido de fusión del SARS-CoV cuya afinidad de unión aumentaba proporcionalmente con los niveles crecientes de colestono de membrana. Por el contrario, el agotamiento del colestono altera físicamente la membrana del virión (59). A través de la interferencia con la unión dependiente de lípidos a las células huésped humanas, los esteroides y ciclodextrinas de origen natural pueden reducir la infectividad del SARS-CoV (60). Además, la infectividad viral está modulada por el control homeostático del contenido de colestono y el metabolismo de los ácidos grasos (61).
- b) Por otra parte, el aumento de la relación entre el colestono de la membrana y los ácidos grasos mejora la fusión mediada por virus con la membrana plasmática del huésped, mientras que el 25-hidroxicolestono inhibe la entrada del virus al bloquear su fusión (62, 63).
- c) El colestono juega un papel esencial también en la maquinaria de replicación viral y la activación inmunológica. La proteína de pico de SARS-CoV-2, y su subunidad S1, interactúan con el colestono y con las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (64).
- d) Se ha demostrado que el 27-hidroxicolestono, que inhibe la replicación de una gran diversidad de patógenos humanos de origen viral, tanto envueltos como no envueltos, también inhibe el SARS-CoV-2. Su nivel sérico fisiológico disminuyó significativamente en pacientes infectados con SARS-CoV-2, alcanzando una reducción del 50% en casos graves de COVID-19 (63).

- e) La concentración sérica de lanosterol, latosterol y desmosterol, todos precursores del colesterol, también se redujo significativamente en los pacientes con infección por COVID-19 moderada y grave, en comparación con los individuos sanos (65).

1.4.1. Tipos de lipoproteínas e implicación con el COVID

La evidencia acumulada indica un papel importante de los hidroxicolesteroles como reguladores de la función inmunológica, donde su papel en la alteración del contenido de colesterol de la membrana plasmática puede poseer efectos antivirales, antiinflamatorios y proinflamatorios (66,67).

El papel de las lipoproteínas como primera línea de defensa contra las infecciones está bien establecido. Los niveles de lipoproteínas se alteran durante las infecciones virales (68).

La disfunción pulmonar en estos pacientes ocurre rápidamente paralela a una importante "tormenta de citocinas" en el que las citocinas inflamatorias se liberan abundantemente en el torrente sanguíneo por agentes inmunes y células no inmunes, que provocan daños en el tejido del huésped. Varios estudios han informado importantes modificaciones en el perfil lipídico de pacientes con COVID-19 (69).

1.4.1.1 Lipoproteínas de alta densidad (HDL):

El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se ha relacionado tradicionalmente con enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. Mientras que los estudios epidemiológicos convencionales han demostrado consistentemente que los niveles elevados de esta fracción de colesterol confieren protección contra eventos vasculares (60,61).

La mayoría de los datos sobre interacciones de lipoproteínas con infecciones virales involucran Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) (72, 73). Las HDL consisten principalmente en colesterol libre, glicerofosfolípidos, esfingolípidos y apolipoproteínas (ApoA1, ApoA2) en la superficie de la partícula con ésteres de colesterol y pequeñas cantidades de triglicéridos como componentes del núcleo (**Figura 5**) (74).

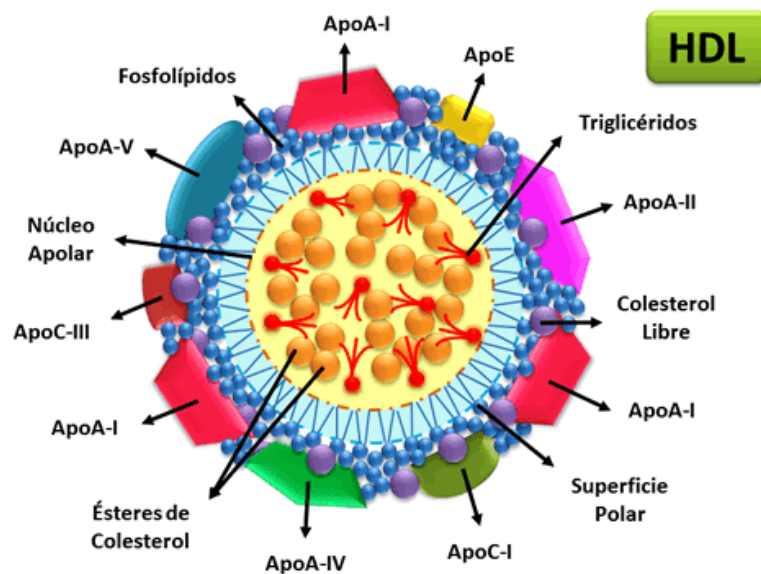


Figura 5. Estructura de las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL). Fuente: Ponce et al (72).

Las partículas de HDL se modifican constantemente (tanto estructural como funcionalmente) en respuesta a condiciones fisiológicas, patológicas e inflamatorias agudas (p. Ej., Tormenta de citocinas), lo que se refleja en su contenido de lípidos y proteínas y puede conducir a partículas de HDL disfuncionales (75).

Las partículas de HDL pueden tener un efecto antiviral sobre los virus de ARN y ADN al neutralizarlos, independientemente de si están envueltos o no. Sin embargo, la correlación entre estas últimas y las infecciones virales no es tan clara como para las bacterias (76). La actividad antiviral de las partículas de HDL podría ser una consecuencia de la interferencia de ApoA1 con la entrada viral o con la membrana de la célula diana durante la fusión, pero las propias partículas de HDL podrían inducir la inactivación directa del virus. Adicionalmente, la paraoxonasa 1 (PON1), que es transportada principalmente por HDL, muestra propiedades antibacterianas y antivirales. Al participar en la salida de colesterol de la membrana celular a las partículas de HDL, PON1 contribuye a reducir los niveles de colesterol dentro de las balsas de lípidos, modulando así la infección viral. La naturaleza pleiotrópica de las partículas de HDL que desempeñan un papel importante en el transporte del colesterol (reverso o no), actúan como antiinflamatorios y tienen propiedades antivirales y antioxidantes, lo que las convierte en un probable eliminador de patógenos que podría estar potencialmente involucrado en la eliminación de material infeccioso. La

elucidación detallada de las vías inflamatorias y la determinación de los desencadenantes de la inflamación podrían eventualmente conducir al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas (77).

La infección viral desencadena un perfil lipídico específico del huésped que podría servir como un biomarcador potencial para ayudar en el diagnóstico. Los pacientes con COVID-19 desarrollan anomalías, como linfocitopenia, aumento progresivo de los niveles de citocinas proinflamatorias (es decir, tormenta de citocinas) y proteína C reactiva (PCR), así como una disminución de la proteína total, albúmina, ApoA1, colesterol HDL, y colesterol total, junto con recuentos de linfocitos T CD3 +, CD8 + T y T CD16 + reducidos. El colesterol HDL y la ApoA1 desempeñan funciones protectoras en el mantenimiento de la salud y tienen efectos beneficiosos sobre los pulmones y otras enfermedades. Estas características descritas resultan útiles como indicadores de alerta temprana de la gravedad de la enfermedad COVID-19 (leve a grave) (78).

Más recientemente, el HDL-C se ha implicado en la patogenia de otros criterios de valoración de salud, incluidas las enfermedades infecciosas. Si bien la mayoría de los investigadores que prueban el vínculo entre HDL-C e infección lo han hecho en estudios de pronóstico de grupos de pacientes, en una de las pocas cohortes de análisis de individuos aparentemente sanos, se encontró que en personas con niveles más bajos de HDL-C basal experimentaron un mayor riesgo posterior de hospitalización por gastroenteritis, infección del tracto urinario y neumonía bacteriana (79).

Los mecanismos plausibles incluyen aquellos mediados por HDL-C, como el secuestro de lípidos asociados a patógenos y regulación de la proliferación maduración y función de células inmunitarias, que resulta en la neutralización o eliminación de endotoxinas proinflamatorias (80). Esta base de evidencia plantea la posibilidad de un vínculo entre HDL-C y COVID-19 (81).

Las partículas de HDL presentan efectos pleiotrópicos, además de su conocida función de transporte inverso del colesterol desde los tejidos periféricos de regreso al hígado, como antioxidantes, antiinflamatorios e incluso propiedades antiinfecciosas (82, 83). Más allá del aspecto cuantitativo, aún no se ha informado nada sobre la estructura, composición, y funcionalidad de las partículas HDL en COVID-19. No obstante, se cree que la función de

la HDL deteriorada puede participar en la pérdida de la integridad endotelial, aumento del estrés oxidativo e inflamación que agrava la fisiopatología del COVID-19, caracterizado por una lesión endotelial grave asociada a la presencia de virus intracelular (84). Partículas de HDL están profundamente alteradas en la inflamación aguda y de bajo grado. Estas modificaciones en la HDL pueden afectar su carga proteica y su contenido en lípidos, produciendo "partículas HDL proinflamatorias" (85). Estas partículas, además de perder sus efectos protectores endoteliales, puede inducir la producción de monocitos / macrófagos de TNF α y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) (86). Mientras que las modificaciones de los niveles de HDL-C, el tamaño y la función de las partículas están bien documentadas en la sepsis bacteriana, sólo se dispone de escasa información sobre la infección viral (87).

1.4.1.2 Lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan el colesterol y sus ésteres en el torrente sanguíneo humano. Clínicamente, la LDL juega un papel central en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, particularmente en la aterosclerosis. En las etapas iniciales de la aterogénesis, los lípidos derivados de LDL se acumulan en la íntima arterial y se ha demostrado que los niveles de LDL aumentan el riesgo de aterosclerosis (85). Esto junto con la formación de placa en las paredes arteriales conduce al estrechamiento de las arterias, ruptura, coagulación, y muerte potencial (88).

En promedio, las partículas de LDL (**Figura 6**) tienen un diámetro de 22 nm y contienen 3000 lípidos. Su densidad oscila entre 1.019 y 1.063 g ml⁻¹, destacando que un grupo de partículas bastante heterogéneas se pueden llamar LDL. El lípido más abundante de especies en LDL son los triglicéridos y ésteres de colesterol que se supone que residen en el núcleo de la partícula, mientras que los diferentes fosfolípidos se espera que se ubique en la superficie, la ubicación del colesterol se comprende menos. Además, también hay una sola copia de la apolipoproteína B-100 (apoB-100) que, con 4536 residuos, es una de las proteínas monoméricas más grandes conocidas (89).

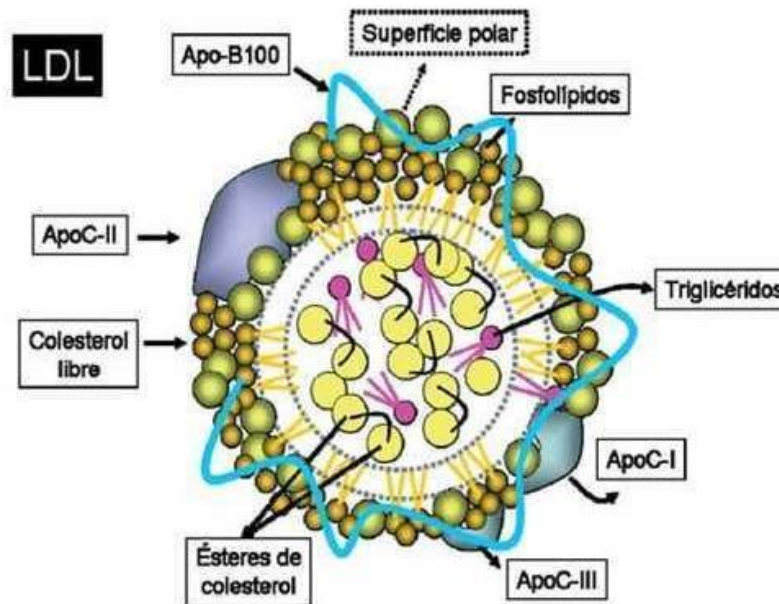


Figura 6. Estructura de las Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL). Fuente: Lina Badimón et al. (89).

Fan et al. (90) sugirió que la disminución de LDL-C podría ser un predictor de mal pronóstico. Estos autores informaron que los niveles de LDL-C disminuyeron continuamente hasta la muerte del paciente y se correlacionaron inversamente con los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad. Hu et al. (91), describieron recientemente el perfil lipídico y otras características clínicas de pacientes con COVID-19. Los niveles de colesterol total, HDL y LDL en suero fueron significativamente más bajos en los pacientes con COVID-19, donde el nivel de colesterol HDL se alteró más significativamente en los pacientes principalmente infectados que visitaron recientemente la ciudad de Wuhan, en comparación con los pacientes que fueron más probablemente infectados por transmisión de persona a persona. La composición de lípidos séricos dependía del sexo, y los pacientes masculinos mostraban un colesterol HDL significativamente más bajo y un mayor número de monocitos, una proporción más alta de monocitos / colesterol HDL y una lactato deshidrogenasa más alta en comparación con las pacientes mujeres. Los niveles séricos de colesterol total, HDL y LDL disminuyeron continuamente hasta el noveno día de la infección y luego comenzaron a recuperarse (90,91).

Existen varias limitaciones a la utilización de las lipoproteínas en la infección por SARS-CoV-2. Por una parte, la afectación hepática de muchos de estos pacientes, que cursa

con niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y aspartato aminotransferasa (AST), podría explicar la disminución del colesterol LDL. Por otro lado, los niveles de colesterol LDL también pueden disminuir debido al aumento de la interleucina-6 (IL-6) (91-95).

Recientemente se ha informado que las concentraciones de LDL-C en pacientes con COVID-19 se asociaron con la mortalidad en caso de sobreinfección bacteriana durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La dramática disminución de albúmina y lipoproteínas, así como la liberación de proteínas de fase aguda (SAA, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa) apoyan la hipótesis de que estos parámetros pueden representar marcadores sustitutos de disfunción hepática y hepatotoxicidad causada por la tormenta de citocinas inducidas por COVID-19 (96).

2.- JUSTIFICACIÓN

El reciente brote de COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 representa una amenaza para la población humana con una necesidad urgente de desarrollar rápidamente agentes terapéuticos antivirales eficaces. Comprender el mecanismo molecular exacto de la patogénesis viral es un paso fundamental hacia la prevención de infecciones (89).

El colesterol participa en muchos procesos celulares, uno de los cuales regula la entrada del virus en la célula huésped. Los pacientes con patologías asociadas a lípidos pueden resultar más o menos propensos a la infección por SARS-CoV-2 en comparación con los individuos sanos (91,95).

En la mayoría de los estudios, los pacientes con COVID-19 muestran niveles más bajos de colesterol total, HDL y LDL, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y podrían ser un biomarcador sanguíneo de pronóstico potencial. Las vías metabólicas de los lípidos y la composición de las membranas podrían tener como objetivo inhibir selectivamente el ciclo de vida del virus como base para la terapia antiviral. Además, los datos emergentes indican un papel importante de las lipoproteínas en la infección por SARS-CoV-2 (91, 96).

En particular, la HDL puede facilitar una posible ruta de entrada de SARS-CoV-2 en la célula huésped a través del receptor SR-B1. Los datos limitados indican una interacción también a través de la composición de la membrana del colesterol (91-96). No obstante, se necesita más investigación sobre los componentes lipídicos para proporcionar información valiosa sobre el mecanismo molecular que subyace a la infección viral con SARS-CoV-2 y, por lo tanto, podría usarse en la prevención y el tratamiento de COVID-19.

3.-OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Estudiar la relación entre los niveles de HDL en sangre de los pacientes diagnosticados de COVID19 y la evolución clínica de los pacientes.

3.2. Objetivos específicos

- Conocer el impacto del HDL bajo como factor de mala evolución (mortalidad o ingreso en UCI).
- Conocer el impacto de los niveles de triglicéridos y de LDL-C en el pronóstico de los pacientes COVID.
- Demostrar el beneficio de las estatinas como posible tratamiento del SARS-CoV-2.

3.3. Hipótesis

La hipótesis planteada en este estudio es la siguiente:

- Los pacientes diagnosticados de COVID-19 que poseen niveles bajos de HDL en sangre tienen peor evolución clínica y por consiguiente un mayor riesgo de ingreso en UCI y mortalidad.

4.- MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño de estudio

El registro del estudio es una cohorte retrospectiva longitudinal que incluyó consecutivamente a la totalidad de los pacientes dados de alta o fallecidos tras su ingreso por COVID-19 confirmada en el hospital General de Valencia desde el día 1 de marzo hasta 30 de junio de 2020.

Este trabajo trata de un subestudio del estudio CARDIOCOVID (97), aprobado por el CEIM (número de aprobación 50/2020), cuyo principal investigador es Francisco Sanz Herrero y cuyos investigadores colaboradores son Francesc Puchades Gimeno (Servicio de Medicina Interna CHGUV), Dolores Ocete Mochón (Servicio de Microbiología CHGUV), Magda García Rodríguez (Servicio de Enfermedades Infecciosas CHGUV), Concepción Gimeno Cardona (Servicio de Microbiología CHGUV), Pilar Ortega García (Servicio de Farmacia CHGUV), Ricardo Rubini Puig (Servicio de Urgencias CHGUV), Mercedes Melero García (Servicio de Medicina Preventiva CHGUV), Carolina Ferrer Gómez (Servicio de Anestesia CHGUV), Josep Melero Ferrer (Servicio de Cardiología CHGUV), Estrella Fernández Fabrellas (Servicio de Neumología CHGUV), Juan José Tamarit García (Servicio de Medicina Interna CHGUV), Miguel García del Toro (Servicio de Enfermedades Infecciosas CHGUV), José Chirivella Cases (Servicio de Prevención de Riesgos Laborales CHGUV).

El Registro CARDIOCOVID es un registro observacional prospectivo, multicéntrico y hospitalario que incluye a los pacientes con COVID-19 confirmado que requieren tratamiento hospitalario.

El objetivo principal del estudio CARDIOCOVID, fue caracterizar aquellos pacientes que presentaron daño miocárdico agudo durante la infección por SARS-CoV-2 y su influencia pronóstica en tres hospitales: Hospital General de Valencia, Hospital General Universitario de Cruces (Barakaldo) y el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Como objetivos secundarios, el estudio CARDIOCOVID analizó la relación fisiopatológica del daño miocárdico agudo con la inflamación, la hipoxemia y con la mortalidad.

4.2. Población y muestra

Fueron candidatos para su inclusión todos los pacientes ingresados con una infección por SARS-CoV-2 en el Hospital General Universitario de Valencia. La COVID-19 se confirmó mediante un test positivo de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en una muestra de exudado nasofaríngeo, esputo o lavado bronco alveolar o bien por un resultado positivo en un test serológico y un cuadro clínico compatible. Los casos de sospecha clínica fueron excluidos.

En la primera visita hospitalaria, el médico que atendió al paciente comprobó el cumplimiento riguroso de los criterios de inclusión y la inexistencia de ninguno de los de exclusión, estableciendo una población muestral de 337 pacientes. En este estudio, se excluyeron a todos aquellos pacientes que no tenían registro del perfil lipídico en la analítica de ingreso, quedando así una muestra total de 278 pacientes.

Según la vigencia del estado de alarma, se le informó verbalmente al paciente de su participación en el estudio, de sus derechos y obligaciones, haciendo constar en la historia clínica su aceptación o rechazo. Durante las primeras 24-36 horas, se solicitó una analítica ordinaria, que incluía además de la presencia de año miocárdico un perfil de colesterol, dímero D, ferritina, LDH, CK, así como de hipoxemia definida como una $PaO_2/FiO_2 < 300$. La determinación de estos marcadores es práctica clínica habitual, sin ser requeridos análisis adicionales.

Para poder subdividir a los pacientes en dos grupos (Pacientes con valores de HDL normales/altos y pacientes con valores HDL bajos) se realizó una búsqueda bibliográfica detallada en la literatura contrastando valores recogidos en otros estudios. En base a dicha revisión se consideró HDL-C bajo los valores por debajo de 40 mg/dL mientras que el HDL-C normal/alto aquellos valores igual o superior a 40mg/dL (98).

4.3. Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad de 18 años o más
- Diagnóstico de COVID-19 confirmado
- Alta hospitalaria o fallecimiento en el hospital
- Que den el consentimiento informado

Los criterios de exclusión fueron:

- Diagnósticos de sospecha sin confirmación por PCR.
- Negativa del paciente a participar en el estudio, así como dar su consentimiento.
- Ausencia de determinación de niveles de colesterol en la analítica de ingreso.

Los pacientes fueron tratados según criterio de su médico, de acuerdo con su juicio clínico y los protocolos locales del Hospital General Universitario de Valencia, utilizando como referencia el documento del Ministerio de Sanidad “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)” del 19 de marzo del 2020. Este protocolo ha sido modificado en varias ocasiones a lo largo de la pandemia, sin embargo, el protocolo para pacientes adultos ingresados utilizado en los pacientes del presente estudio se describe de manera detallada en el *anexo 2*.

4.4. Variables

Todas las variables utilizadas en el estudio forman parte de la práctica clínica habitual y no se realizaron determinaciones adicionales exclusivas para la realización del trabajo.

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado, se recogieron de manera manual los datos de 6 variables adicionales a las ya establecidas en el CARDIACOVID de la historia clínica de los pacientes del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia que habían aceptado el consentimiento del estudio CARDIACOVID y que no se incluían en el registro de este. Estas variables adicionales fueron: colesterol total, colesterol HDL, colesterol no-HDL, colesterol LDL, nivel de triglicéridos y la toma o no de estatinas.

Mediante el análisis de las variables incluidas en el presente estudio se obtuvieron diferentes datos relacionados con los niveles de colesterol HDL, los cuales se utilizaron para calcular la letalidad y frecuencia de complicaciones durante la hospitalización y el seguimiento.

- Variable principal: Colesterol HDL
- Variables secundarias: Colesterol LDL, triglicéridos, colesterol total y toma de estatinas, así como las comorbilidades de los pacientes y algún dato analítico adicional, enumeradas en la **tabla 2**.

En la **tabla 1** se describen de manera detallada las variables a recopilar del estudio CARDIACOVID completo.

Tabla 1. Variables a recopilar incluidas en el estudio CARDIACOVID. Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Gómez-Mesa et al (97).

Información	Variable
<i>Datos demográficos.</i>	Edad y sexo
<i>Patologías principalmente cardiovasculares.</i>	Hipertensión arterial, Enfermedad de las arterias coronarias (cardiopatía isquémica), Insuficiencia cardíaca, Dislipemia
<i>Otras Comorbilidades.</i>	Otras comorbilidades de alto riesgo como: Inmunosupresión, Diabetes mellitus, EPOC, Enfermedad renal.
<i>Tratamiento cardiovascular previo.</i>	BRA / IECA / ARNI, y otros fármacos como betabloqueantes, diuréticos, antiagregantes plaquetarios y agentes anticoagulantes.
<i>Complicaciones cardiovasculares durante la hospitalización.</i>	Miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca, eventos de arterias coronarias, trombosis venosas o arteriales.
<i>Prueba de laboratorio al ingreso.</i>	Hemograma completo, Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL, Triglicéridos, pruebas de función renal y hepática, biomarcadores cardiovasculares y biomarcadores inflamatorios, IL-6
<i>Pruebas de laboratorio al alta.</i>	Hemograma completo, Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL, Triglicéridos, pruebas de función renal y hepática, biomarcadores cardiovasculares y biomarcadores inflamatorios.

Tabla 1. Variables a recopilar incluidas en el estudio CARDIACOVID. Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Gómez-Mesa et al (97).

Información	Variable
<i>Toma de estatinas.</i>	Consumo de estatinas previo a la hospitalización (si o no).
<i>Resultados durante la hospitalización y al alta.</i>	Duración de la estadía, condición al alta (vivo o muerto).
<i>Resultados 30 días después del alta.</i>	Rehospitalización, condición en el seguimiento (vivo o muerto).

A continuación, en la **tabla 2** se describen aquellas variables necesarias que se escogieron para la realización de este estudio.

Tabla 2. Variables a recopilar escogidas para la realización del estudio. Fuente: Elaboración propia.

Información	Variable
<i>Datos demográficos</i>	Edad (<65/≥65 años)
<i>Características de los pacientes</i>	Sexo (Hombre/Mujer)
	Días de estancia hospitalaria
	Supervivencia
<i>Comorbilidades cardiovasculares</i>	Ingreso en UCI
	Toma de estatinas
	HTA
	Cardiopatía isquémica
	IC
<i>Otras comorbilidades relevantes</i>	Dislipemia
	Insuficiencia Renal
	Neoplasia
	Inmunosupresión
	Hepatopatía crónica
	EPOC
	DM
<i>Parámetros analíticos al ingreso</i>	Colesterol total
	LDL-C
	HDL-C (Variable principal)
	NO HDL
	Triglicéridos
	IL-6

4.5. Instrumento de recolección de datos

Para la obtención de datos de los pacientes incluidos en el estudio CARDIACOVID, todos los médicos integrados en la Unidad COVID del Hospital General de Valencia participaron en su recolección. Posteriormente los investigadores realizaron su introducción en una base de datos para el estudio CARDIACOVID.

Para la realización de este Trabajo Fin de Grado, el investigador principal Mascún Borau se desplazó al módulo C del Hospital General de Valencia, que junto con el director el Dr. Francesc Puchades, tuvieron acceso a la base de datos del CARDIACOVID y, sobre la misma, introdujeron las variables adicionales necesarias anteriormente comentadas para la realización de este estudio durante el mes de marzo de 2021.

Para la realización del subestudio, con los niveles de colesterol, se utilizaron solo los pacientes de la primera ola de infección COVID de CHGUV.

La información (variables) fue recopilada en el sistema de base de datos electrónica. Este sistema de base de datos incluye 277 variables distribuidas en 15 archivos diferentes, de las cuales para esta investigación solo fueron seleccionadas las variables descritas en la *tabla 2*.

La identidad de los datos de cada paciente incluido en el estudio fue codificada. Se llevó a cabo un control de calidad semanal por el investigador con el fin de verificar la integridad de los datos recogidos e informar sobre las discrepancias encontradas en los datos registrados.

Se utilizó el paquete informático estadístico SPSS 22.0 para realizar el análisis de los datos y de esta manera hacer un análisis descriptivo de las variables investigadas en el presente estudio.

4.6. Calendario

A continuación, en la **tabla 3** se presenta el cronograma de actividades a realizar en esta investigación.

Tabla 3. Cronograma de actividades. Fuente: Elaboración propia.

Organigrama	2020						2021					
	Jul.	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.
Planificación												
Selección del tema	X											
Búsqueda de la información		X	X	X								
Metodología				X	X							
Organización												
Recursos materiales				X	X							
Formación del personal y equipos				X	X	X						
Ejecución												
Recolección de datos							X	X	X			
Análisis de los datos obtenidos									X	X		
Redacción final del trabajo											X	X

4.7. Análisis estadístico

La caracterización de la población hospitalaria se realizó mediante un análisis univariado para determinar el comportamiento de las variables numéricas, la normalidad de las variables se determinó con la prueba de Shapiro Wilk, aquellos con una $p > 0.05$ se consideraron con distribución normal y se presentaron con promedios y desviación estándar; aquellos con una distribución no normal se presentaron con la mediana y rangos intercuartílicos.

Para evaluar la relación entre posibles factores causales y la aparición de mala evolución (mortalidad o ingreso en UCI), se llevaron a cabo pruebas de hipótesis de comparación de medias de t de Student. Cuando no se cumplió el criterio de normalidad en la variable cuantitativa, se utilizó una prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Para la comparación de variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher o χ^2 (Chi-cuadrado).

Los datos fueron procesados con el programa IBM® SPSS® Statistics. En los análisis estadísticos, se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

4.8. Implicaciones éticas

Se realizó la solicitud de autorización al Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de Valencia. Este estudio no fue aplicado hasta no tener la aprobación del comité de ética de dicha institución hospitalaria. Esto en cumplimiento con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Una vez aprobada la solicitud de permiso, se dio inicio a la investigación, siempre fundamentados en los principios bioéticos de la investigación clínica y de autonomía del paciente.

El principio de autonomía se garantizó mediante el consentimiento informado (*Anexo I*). Debido a la situación de pandemia actual, fue suficiente la aceptación del consentimiento de manera verbal. En caso de que el paciente no se encontrara en condiciones clínicas para continuar con el tratamiento, y siguiendo el Código Nuremberg de 1947, los pacientes y/o sus familiares tienen el derecho de no aprobar el consentimiento informado y de revocarlo si así lo desean en cualquier momento.

Por medio de la hoja de recogida de datos también se garantizó la protección y confidencialidad de los datos de los participantes. Esta hoja fue introducida en la historia

clínica del paciente, y solo el personal que estaba en contacto directo con el paciente tenía acceso a la misma.

Este trabajo cumple con la Ley 15/1999 Protección de Datos de Carácter Personal. No se utilizaron nombres o siglas que pudiesen delatar la identificación del paciente. Para la manipulación de los datos se realizó una disociación de los mismos, asignándole a cada paciente un código de forma aleatoria, quedando de esta manera los datos codificados y posteriormente introducidos en una base de datos.

El presente estudio cumple con los criterios de la Declaración de Helsinki, versión octubre 2008, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, en donde siempre prevalecen los derechos del paciente por encima de los de la investigación.

Los datos personales de los pacientes se utilizaron cumpliendo de manera estricta con la Ley 14/2007 de 3 de Julio, de investigación Biomédica, así como con el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, Reglamento General de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

5.- RESULTADOS

De la totalidad de los 337 pacientes incluidos en el estudio CARDIACOVID, para la realización de este estudio, se excluyeron a todos aquellos pacientes que no presentaban registro del perfil lipídico en la analítica de ingreso. Quedando una muestra total de 278 pacientes.

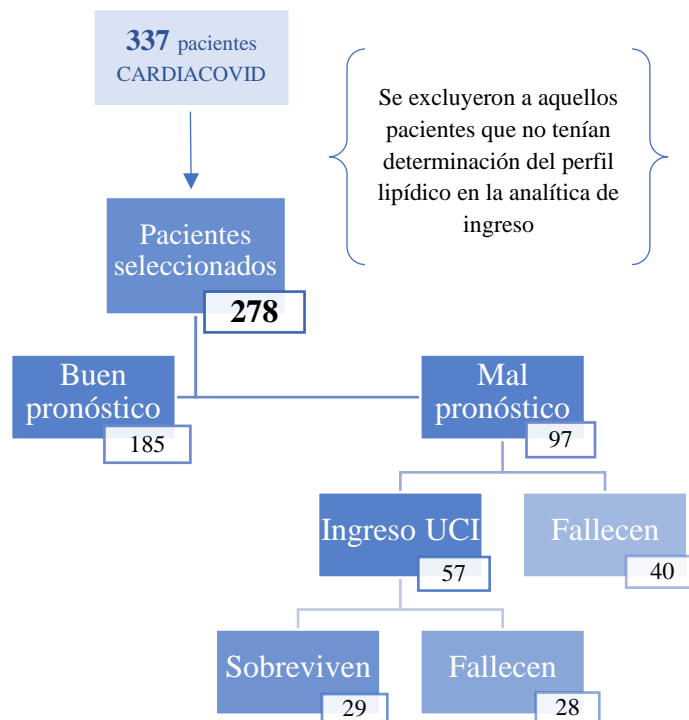


Figura 7. Organigrama distribución pacientes. Fuente: Elaboración propia.

Datos demográficos

- Edad: La media de edad de la muestra fue de 70,93 años con una desviación estándar de 14,734, cuyo rango mínimo de edad fueron 28 años y el máximo de 100.

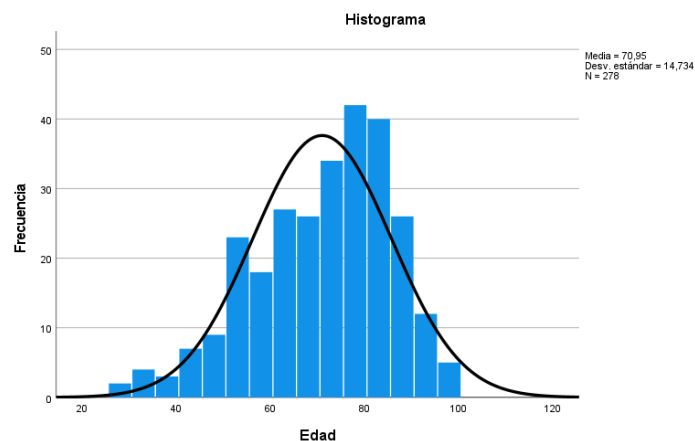


Figura 8. Histograma de la variable edad. Fuente: Elaboración propia



Dividiendo la muestra en dos grupos, un 33,5% tenía <65 años mientras que un 66,5% tenía ≥ 65 años.

- **Sexo:** Del total de 278 pacientes, 144 eran hombres (51,8%) mientras que 134 (48,2%) eran mujeres. La media de edad en los hombres fue de $69,74 \pm DE 13,439$ y la media de edad en las mujeres de $72,26 \pm DE 15,957$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad por sexo, $p= 0,154$.

Días de estancia hospitalaria: La media de días de ingreso hospitalario fue de $16,86 \pm DE 14,368$. La media de días de estancia hospitalaria en hombres fue de $16,84\% \pm DE 16,025$ mientras que la media de las mujeres fue de $16,88 \pm DE 12,479$, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en días de estancia hospitalaria y sexo, $p= 0,156$.

Supervivencia e ingreso en UCI. Del total de pacientes incluidos en el estudio, sobrevivieron un total de 210 personas (75,5%) mientras que la mortalidad fue de 68 (24,5%).

Un total de 57 pacientes necesitaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (20,5%), mientras que 221 pacientes (79,50%) ingresaron en planta.

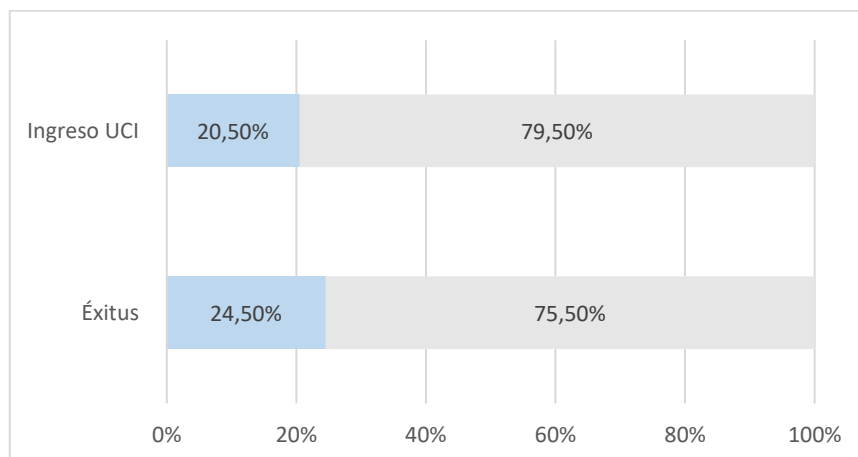


Figura 9. Porcentaje de mortalidad e ingreso en UCI. Fuente: Elaboración propia.

Del total de 68 pacientes fallecieron, un 41,2%, es decir, un total de 28 personas habían ingresado en UCI. Encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el ingreso en UCI y la mortalidad, $p=<0,001$.

Comorbilidades cardiovasculares: La hipertensión arterial fue la comorbilidad cardiovascular más común, presente en 156 pacientes (56,10%) la insuficiencia cardíaca estuvo presente en 30 pacientes (10,80%) y, por último, la cardiopatía isquémica presente en 24 pacientes (8,60%)

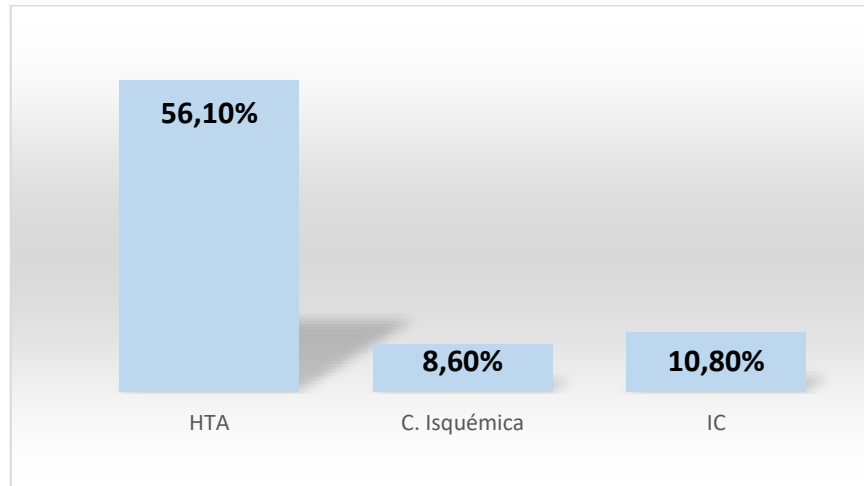


Figura 10. Porcentaje de las comorbilidades cardiovasculares. Fuente: Elaboración propia.

Entre el resto de comorbilidades, la más frecuente fue la Diabetes Mellitus (29,10%), seguida de la insuficiencia renal (11,20%).

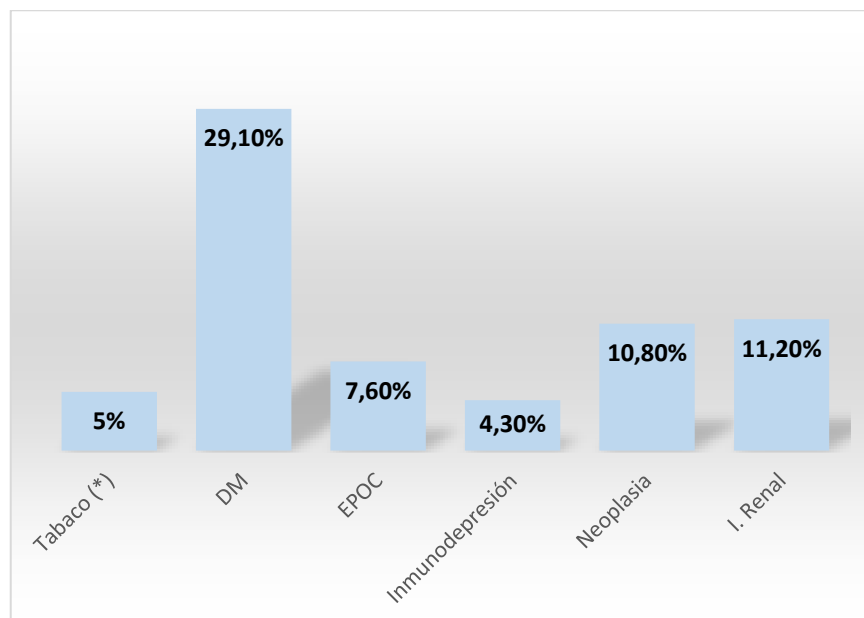


Figura 11. Comorbilidades. Fuente: Elaboración propia. (*) Del 95% restante de los pacientes que no fumaban un 19,40% era exfumador mientras que un 75,50% no había fumado nunca.

Parámetros analíticos al ingreso: La *Tabla 4* muestra los valores medios de cada parámetro recogido al ingreso que interesa para la elaboración de este estudio, así como valores de referencia, la media, desviación estándar (DE), mínimo (Min), máximo (Máx.) todos ellos con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%.

Tabla 4. Parámetros analíticos al ingreso. Fuente: Elaboración propia.

<i>Marcador</i>	<i>Valor de referencia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Min.</i>	<i>Máx.</i>
<i>Colesterol total (mg/dL)</i>	0-200	174,5	49,183	61	353
<i>LDL (mg/dL)</i>	110-130	105,03	35,991	22	250
<i>HDL (mg/dL)</i>	40-60	47,11	16,616	8	128
<i>No-HDL (mg/dL)</i>		139,67	139,67	38	2143
<i>Triglicéridos(mg/dL)</i>	0-150	160,35	144,178	48	1421
<i>Interleukina 6(pg/mL)</i>	1-107	179,4452	617,74368	1,39	5000

A continuación, se estudió la posible asociación entre distintos factores pronósticos y la mala evolución de los pacientes, entendida como tal su ingreso en UCI o su fallecimiento. Para ello, creamos una variable combinada en SPSS de ingreso en UCI o mortalidad y estudiamos la relación con variables cualitativas utilizando la prueba Chi-cuadrado, así como la relación con variables cuantitativas mediante la prueba t-student.

Variable HDL:

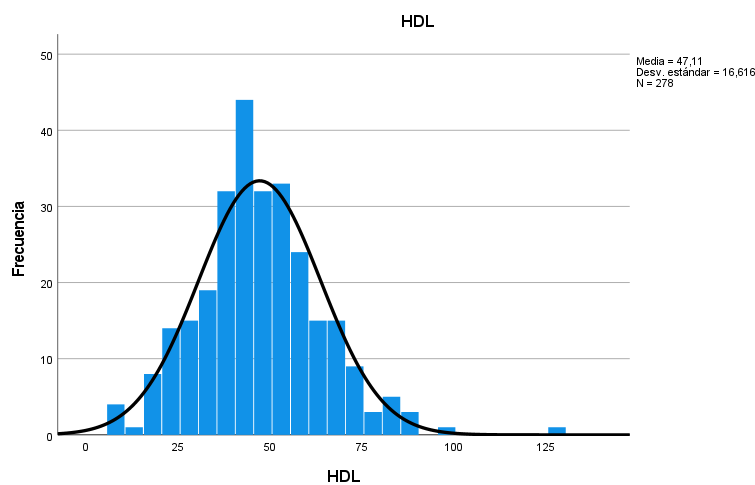


Figura 12. Histograma variable principal HDL. Fuente: Elaboración propia

Al ser la HDL la variable principal del estudio, describimos sus características en relación con la muestra.

La media de HDL del total de pacientes fue de $47,11 \pm DE 16,6$

En primer lugar, dividimos los niveles de HDL en dos grupos:

- Grupo 1 (Valores HDL bajos): $HDL < 40 \text{ mg/dL}$
- Grupo 2 (Valores de HDL altos/normales): $HDL \geq 40 \text{ mg/dL}$

De la totalidad de 278 pacientes de este registro, 87 personas (31,3%) tenían los niveles de HDL por debajo de 40 mg/dL perteneciendo a grupo 1, mientras que el resto, 191 personas (68,7%) tenían niveles de HDL por encima de 40 mg/dL al ingreso perteneciendo al grupo 2.

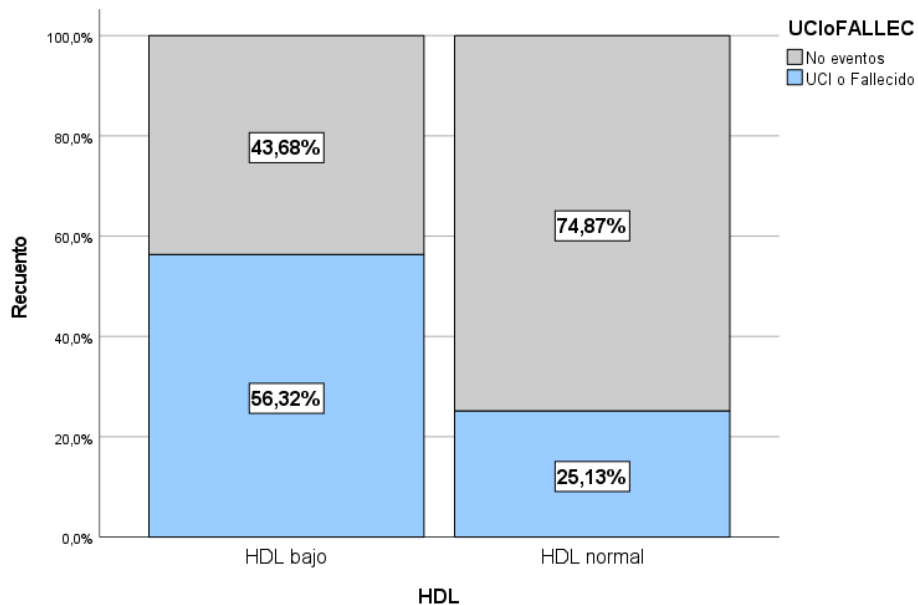


Figura 13. Comparación pronóstica de los pacientes en función de niveles de HDL por grupos ($<40 \text{ mg/dl}$, $\geq 40 \text{ mg/dl}$). Fuente: Elaboración propia.

De aquellos pacientes con valores de $HDL < 40 \text{ mg/dL}$ (87), un 56,32% (49) ingresaron en UCI o murieron, mientras que entre los que tenían valores de $HDL \geq 40 \text{ mg/dL}$ (191) solamente un 25,13% (48) tuvo mal pronóstico.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niveles de HDL por grupos y el pronóstico de los pacientes, $p < 0,001$.

Como en los casos anteriores, comparamos si existía relación entre los niveles de HDL totales y mal pronóstico (variable combinada UCI/Mortalidad). Para ello, al ser una variable cuantitativa y otra cualitativa utilizamos la prueba t de Student y las barras de error.

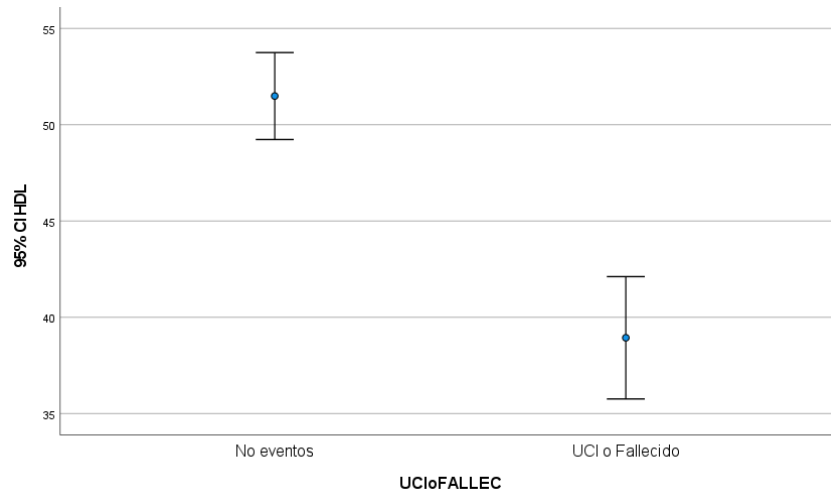


Figura 14. Comparación niveles totales HDL con variable combinada de mal pronóstico (UCI/Mortalidad). Fuente: Elaboración propia.

La media de HDL en pacientes que sufrieron mal pronóstico (Ingreso en UCI/mortalidad) fue de $38,94 \pm DE 15,764$, mientras que la media de HDL en aquellos pacientes que no sufrieron ningún evento fue de $51,49 \pm DE 15,396$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta relación, $p < 0,001$.

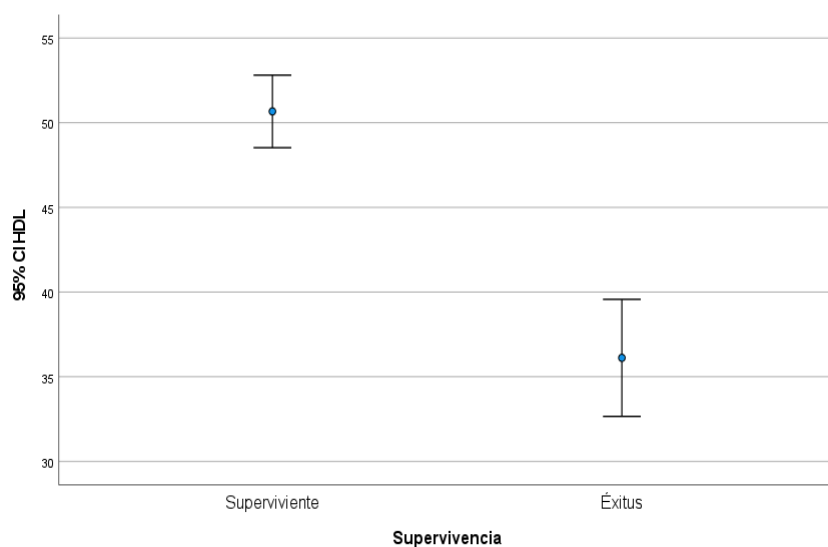


Figura 15. Comparación niveles totales de HDL con mortalidad. Fuente: Elaboración propia.

La media de los niveles de HDL en las personas que sobrevivieron fue de $50,67 \pm DE 15,766$, mientras que la media de HDL en las personas que fallecieron fue de $36,12 \pm DE 14,273$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de HDL y mortalidad, $p < 0,001$.

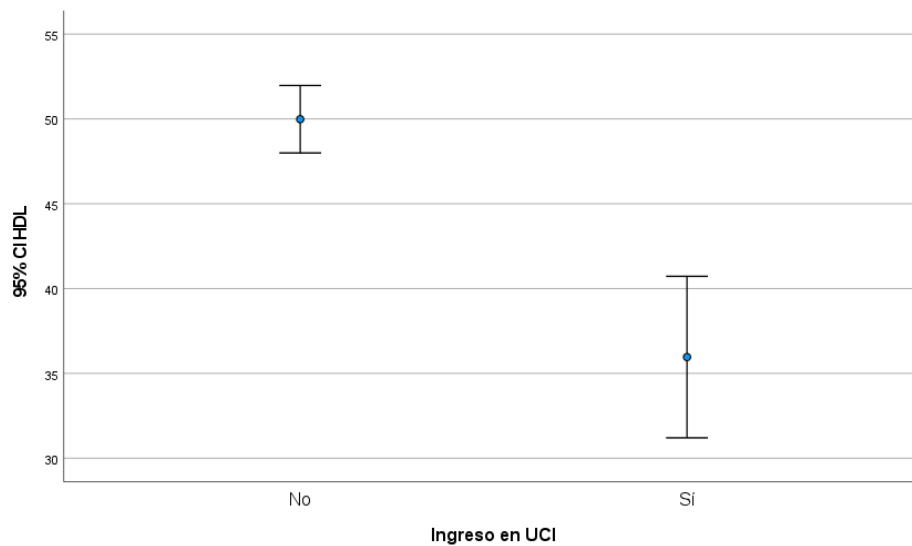


Figura 16. Comparación entre niveles totales HDL e ingreso en UCI. Fuente: Elaboración propia.

La media de los niveles de HDL en aquellas personas que ingresaron en UCI fue de $35,96 \pm DE 17,933$ mientras que la media en aquellas personas que no ingresaron en UCI fue $49,99 \pm DE 15,009$.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de HDL e ingreso en UCI, $p < 0,001$.

Variable LDL: La media LDL-C fue $105,03 \pm DE 35.991$

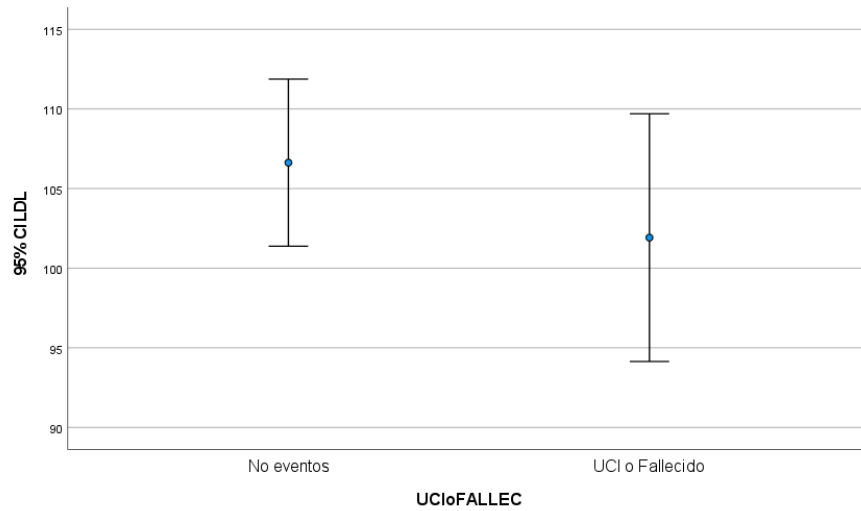


Figura 17. Comparación entre valores de LDL y el pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

La media de los valores de LDL en aquellos pacientes que tuvieron mal pronóstico fue de $106,63 \pm DE 35,267$ mientras que en aquellos que tuvieron buen pronóstico fue de $101,92 \pm DE 37,354$.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al pronóstico, $p=0,312$.

Variable Sexo:

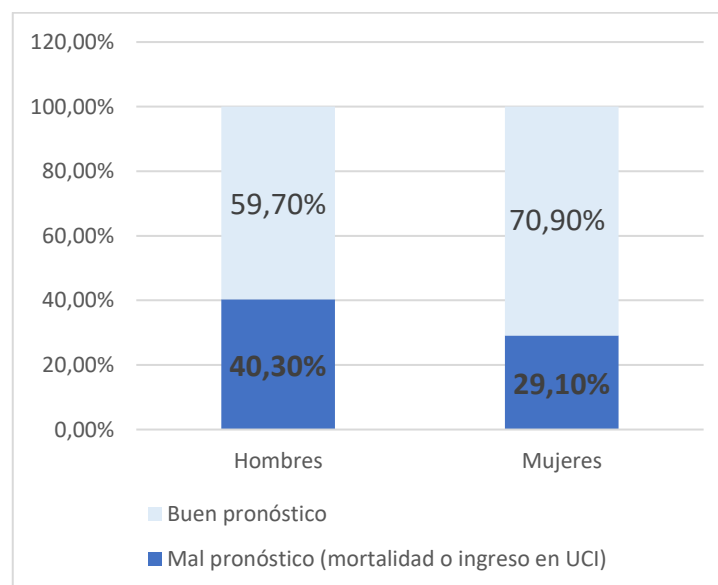


Figura 18. Comparación del sexo y el pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

Atendiendo a la relación entre ser hombre o mujer y presentar mal pronóstico (ingreso en UCI o mortalidad) , por poco, pero no se han establecido relaciones estadísticamente significativas entre sufrir mal pronóstico y ser hombre o mujer, $p= 0,068$.

Variable Edad:

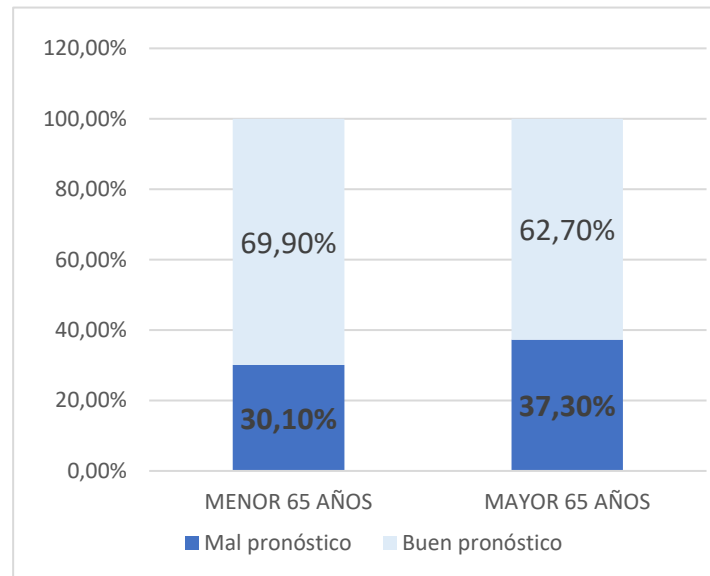


Figura 19. Comparación de la edad (≥ 65 o < 65) y el pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, se estudió la relación entre la edad, dividiendo la muestra en mayores o menores de 65 años, y el mal pronóstico.

- Entre los menores de 65 años el 30,1% ingresó en UCI o murió y entre los mayores de 65 años el 37,3%.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas que relacionen estas dos variables, $p=0,292$.

Por otro lado, se sugirió estudiar la edad por decenios debido a que la incidencia de la mortalidad aumenta de forma lineal al aumentar la edad.

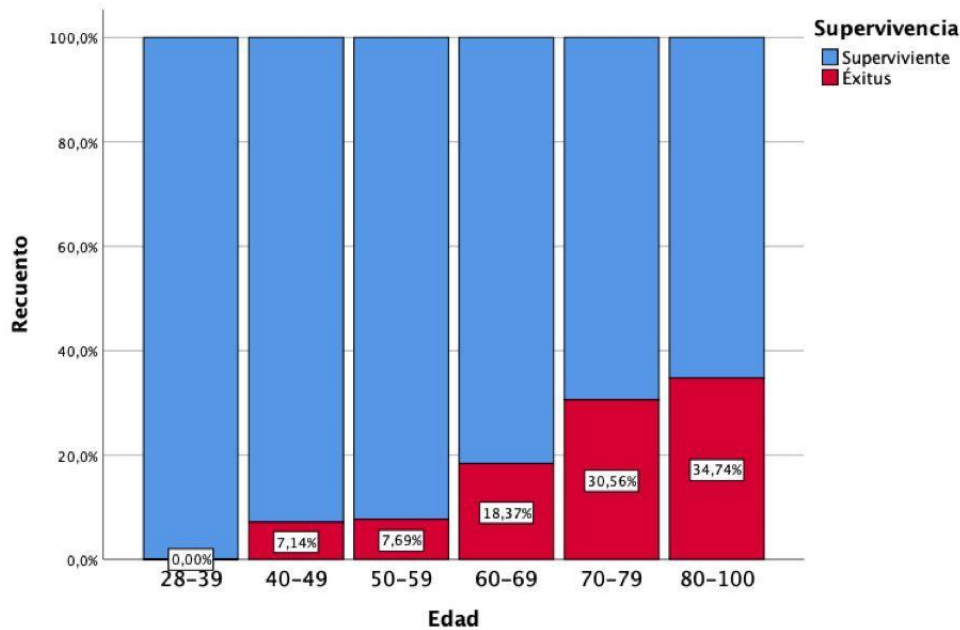


Figura 20. Comparación entre edad dividida en decenios y mortalidad. Fuente: Elaboración propia.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $p=0,002$.

De la misma manera, se estudió la edad por decenios en relación con el ingreso en UCI de los pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables, $p=<0,001$.

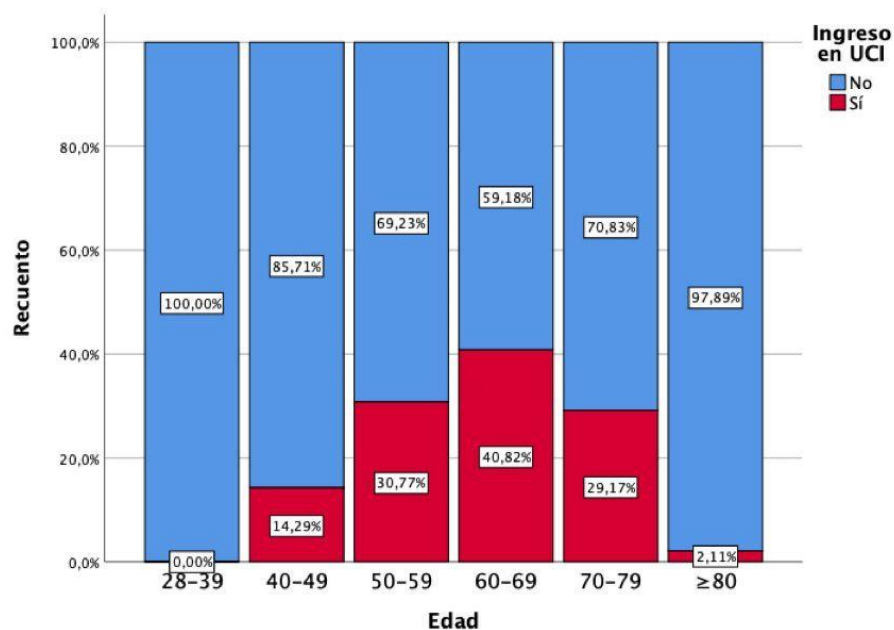


Figura 21. Comparación entre edad dividida en decenios e ingreso en UCI. Fuente: Elaboración propia.

La **figura 21** mostró que los pacientes que más ingresaban en UCI eran los pacientes de rango de edad entre 50 y 80 años. Este hecho podría explicarse porque entre los pacientes de mayor edad podrían encontrarse pacientes pluripatológicos con pocas posibilidades de recuperación a pesar de medidas agresivas o estas poder ser más iatrogénicas que curativas.

Exposición tabáquica.

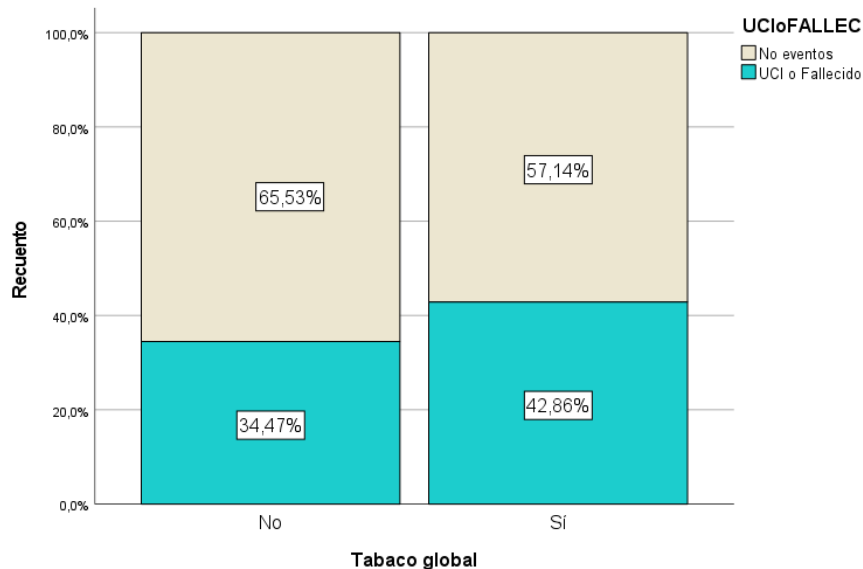


Figura 22. Comparación del porcentaje de pacientes que tienen mal pronóstico entre los pacientes fumadores y no fumadores. Fuente: Elaboración propia.

Del total de la serie de pacientes de este estudio, 264 (95%) no fumaban, mientras que 14 (5%) fumaban en el momento del ingreso.

De aquellos pacientes que no fumaban el 34,5% (91) tuvo mal pronóstico, mientras que de aquellos que sí fumaban fue un 42,9% (6)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la exposición tabáquica y el mal pronóstico de los pacientes, $p=0,723$.

Estatinas.

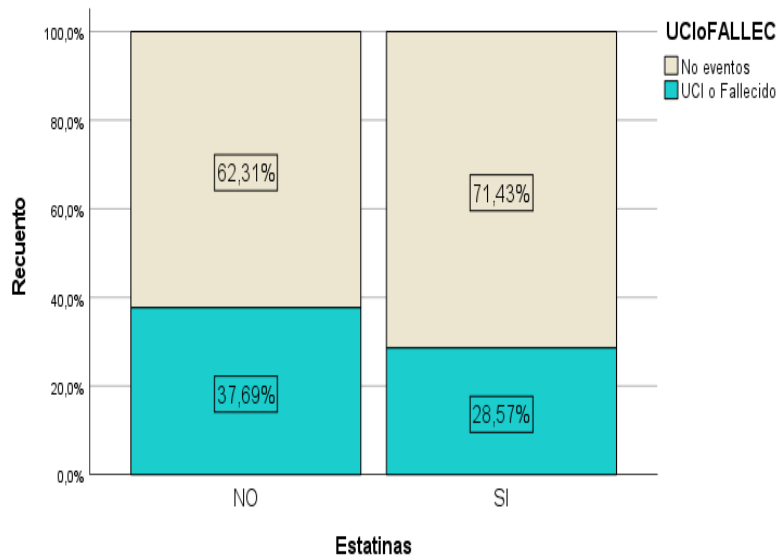


Figura 23. Comparación toma de estatinas con mal pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

Del total de 199 pacientes que no tomaron estatinas durante el ingreso, 75 pacientes (37,7%) tuvieron mal pronóstico mientras que de los 77 pacientes que sí que tomaron estatinas, 22 pacientes (28,6%) tuvieron mal pronóstico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la toma de estatinas y el pronóstico de los pacientes, $p=0,2$.

IL-6.

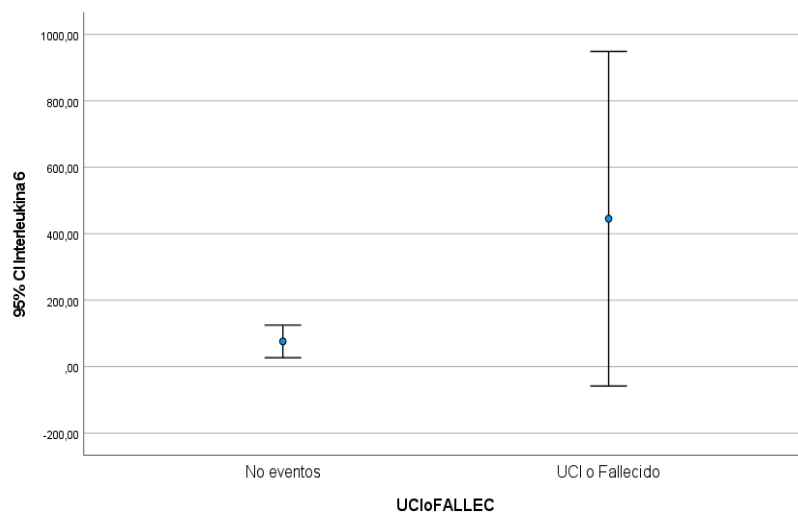


Figura 24. Comparación valores IL-6 y pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

La media de los valores de la IL-6 en los pacientes que tuvieron mal pronóstico fue de 445,3019 mientras que en aquellos que no tuvieron mal pronóstico fue de 76,0565.

Si que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de IL-6 y el pronóstico de los pacientes, $p= 0,019$.

HTA.

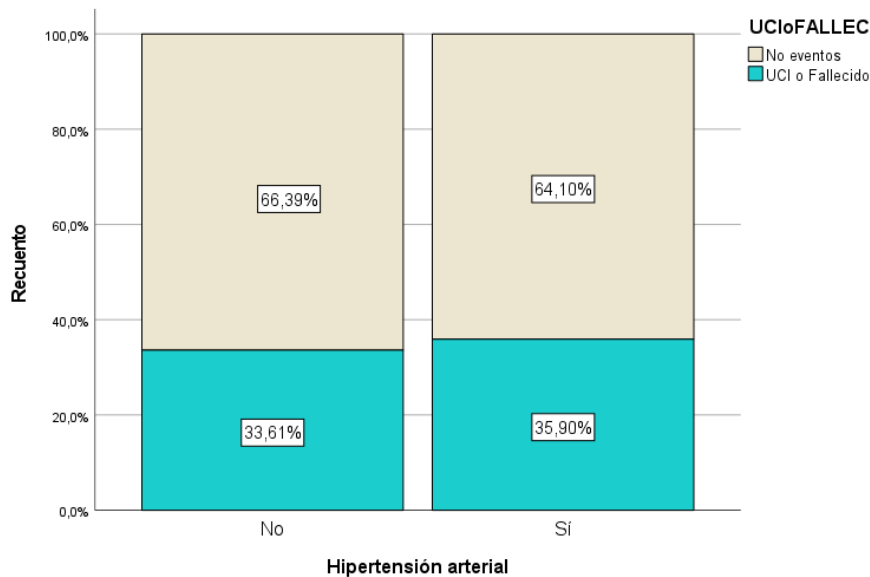


Figura 25. Comparación entre la presencia de HTA y el pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

Entre los pacientes que no presentaban hipertensión arterial (HTA) un 33,61% tuvo mal pronóstico, mientras que entre los que sí tenían esta comorbilidad un 35,90% tuvo mal pronóstico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la relación entre HTA y mal pronóstico, $p= 0,786$.

Diabetes. Entre los pacientes con diabetes un 43,2% tuvo mal pronóstico mientras que en aquellos sin diabetes 31,5%.

Siendo la diabetes la segunda comorbilidad más frecuente entre los pacientes, por poco, pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de diabetes y el pronóstico de los pacientes, $p= 0,08$.

Triglicéridos. La media total de triglicéridos en esta muestra fue de $160.35 \pm DE 144.17$.

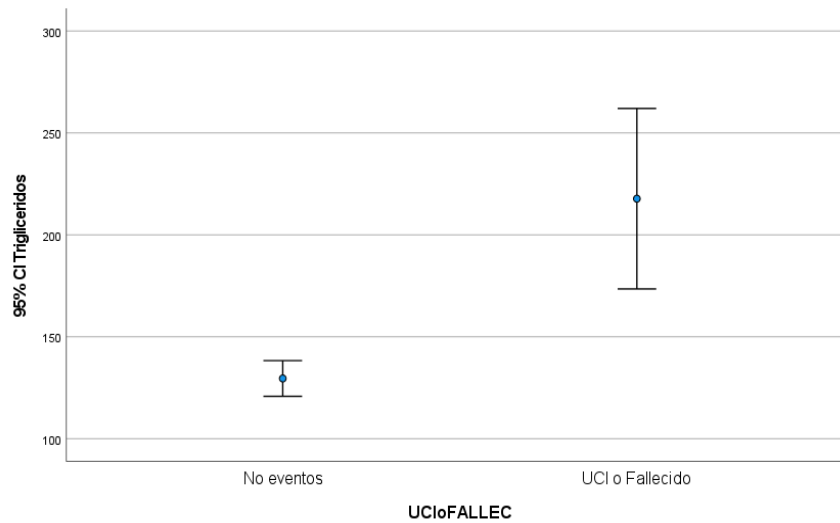


Figura 26. Comparación entre nivel de triglicéridos y el pronóstico de los pacientes. Fuente: Elaboración propia.

La media de los valores de triglicéridos en aquellos pacientes que tuvieron mal pronóstico fue de 217,76 mientras que en aquellos que no ingresaron en UCI ni murieron fue de 129,58.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de triglicéridos y el pronóstico de los pacientes, siendo $p < 0,001$.



Tabla 5. Tabla resumen comparación variables a estudiar y el pronóstico. Fuente: Elaboración propia.

		Mal pronóstico (Ingreso UCI/Mortalidad)	Buen pronóstico	Significación (p-valor)
Sexo	%Hombres	40,3	59,7	0,068 **
	% Mujeres	29,1	70,9	
Edad	\bar{X} (DE)	72,9 (12,3)	69,9 (15,8)	0,097***
Edad por decenios (% dentro del grupo de edad)	28-39 años	0 (0%)	9 (100%)	0,063**
	40-49 años	2 (14,3%)	12 (85,7%)	
	50-59 años	12 (30,8%)	27 (69,2%)	
	60-69 años	21 (42,9%)	28 (57,1%)	
	70-79 años	29 (40,3%)	43 (59,7%)	
	≥80 años	33 (34,7%)	62 (65,3%)	
DEH*	\bar{X} (DE)	18,7 (18,4)	15,8(11,6)	0,116***
HDL	\bar{X} (DE)	47,11 (16,6)	51,8 (15,4)	<0,001***
LDL	\bar{X} (DE)	105,03 (35,991)	101,9 (37,3)	0,312***
IL-6	\bar{X} (DE)	445,3 (1106,2)	76 (176,2)	0,019***
Triglicéridos	\bar{X} (DE)	160,35 (144,17)	129,5 (59,5)	<0,001***
Estatinas	% Sí	28,5	71,4	0,2**
	% No	34,5	65,4	
HTA	% Si	35,9	64,1	0,786**
	% No	33,6	66,4	
Diabetes	% Si	43,2	56,8	0,08**
	% No	31,5	68,5	
Exposición tabáquica	% Si	42,8	57,1	0,723**
	% No	41,2	58,7	

*DEH: Días de Estancia Hospitalaria. **Chi cuadrado. ***T de student.

6.- DISCUSIÓN

Este estudio observacional reveló el estado de los lípidos en sangre de pacientes adultos con COVID-19 ingresados en el Hospital General de Valencia. Mostró que los pacientes con niveles de HDL-C más altos tenían un mejor pronóstico que aquellos pacientes que tenían niveles bajos. Por otra parte, se observó como pacientes con niveles elevados de triglicéridos presentaban peor evolución (más ingreso en UCI y mortalidad) que aquellos que tenían niveles más bajos. De esta manera se pudo comprobar que niveles bajos de HDL-C y elevados de triglicéridos durante la hospitalización de pacientes COVID tienen que considerarse marcadores de alto riesgo para esta enfermedad.

La combinación de niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos, lo que se conoce como dislipemia aterogénica, se asocia con cambios cualitativos en las partículas LDL con un incremento de partículas LDL densas. Este patrón se asocia con insulino resistencia, diabetes y obesidad. Una enzima clave que participa en estas alteraciones es la lipoproteína lipasa (LPL). En presencia de inflamación, diferentes mediadores se encuentran involucrados en el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Varias citoquinas y mediadores inflamatorios que se sobreexpresan durante la infección por SARS-CoV-2, pueden interactuar directamente con la LPL o con alguna de sus proteínas reguladoras. Entre estas proteínas, se ha demostrado que varios productos suministrados por los macrófagos activados, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-1, la IL-11 y el interferón- γ así como productos derivados de bacterias, como el lipopolisacárido (LPS) asociado a la septicemia, y lipoproteínas modificadas, como las LDL oxidadas o la lisofosfatidilcolina, inhiben la actividad de la LPL. Una menor actividad de la LPL da lugar a una menor conversión de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) en LDL, lo que da lugar a niveles elevados de TG y bajos de HDL. (113).

Nuestros datos, apoyados con otros estudios similares publicados (92, 100, 113) son lo suficientemente robustos para concluir que los niveles bajos de HDL-C y altos de triglicéridos en el ingreso, deben ser considerados como un marcador más de gravedad en la enfermedad de COVID-19, y se asocian a la variable combinada de mortalidad y/o ingreso en UCI. Datos de estudios anteriores demuestran que los pacientes con COVID-19 desarrollan hipolipidemia tan pronto como presentan síntomas leves (92). Se descubrió que el HDL-C bajo se correlacionaba con la mala evolución clínica de los pacientes adultos con

COVID-19 y este hallazgo proporcionó una base para que el HDL-C sea un buen marcador pronóstico de la COVID-19, y puede ser un objetivo terapéutico potencial para esta enfermedad (100).

HDL

En nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en niveles de HDL-C bajos, ingreso en UCI y la supervivencia de los pacientes, ($p = <0,001$) por lo tanto, se pudo comprobar el papel protector del HDL-C en la analítica de ingreso de los pacientes COVID. Cabe destacar que, en nuestro estudio, los niveles de HDL-C de pacientes adultos con COVID-19 no fueron tan bajos al ingreso (Media de $47,11 \pm DE 16,6$) en comparativa a otros estudios (92).

Wei X et al. y *Wang G et al.*, mostraron que los pacientes infectados por COVID-19, especialmente aquellos con sepsis, siempre presentaban una caída significativa en los niveles de HDL. La razón por la cual los pacientes con sepsis por COVID o por sepsis bacteriana tienen niveles de HDL bajos no está totalmente aclarada. (92,100). No obstante, existen varias hipótesis abiertas, incluida una disminución de la síntesis de HDL, un consumo excesivo o una redistribución de las partículas de HDL del espacio intravascular al extravascular (92, 100,101).

Varios estudios han encontrado un aumento significativo de la mortalidad en pacientes con sepsis con un nivel de HDL por debajo de 40 mg / dl (98) por lo que en este estudio se compararon los niveles de HDL por encima y por debajo 40 mg / dl y el pronóstico de estos pacientes con COVID-19 (ingreso a la UCI y supervivencia).

Wei X. et al., *Wang G. et al.*, y *Cao X. et al.*, mostraron que los pacientes con niveles bajos de HDL-C tenían mayor proporción de eventos graves, mientras que también revelaron que un HDL-C bajo era un factor de riesgo independiente para eventos graves en COVID-19. En la serie de pacientes del presente estudio se encontró que los niveles de HDL-C tenían una media de $47.11 \pm DE 16.6$; lo que puede explicar el mejor pronóstico y supervivencia de los pacientes incluidos en este estudio con respecto a los valores estudiados por Wei (92), Wang (100) y Cao (101) debido a la diferencia entre los valores de referencia del HDL. A pesar de estos hallazgos, los datos aportados por este estudio y las investigaciones más recientes, siguen apoyando la hipótesis de que el HDL-C puede desempeñar un papel

protector en COVID-19, mientras que los pacientes con COVID-19 con reducción de HDL-C necesitan seguimiento y tratamiento adecuados lo antes posible para mejorar sus resultados (92,100,101).

El papel del HDL-C en la infección viral sigue sin estar clara. En este estudio se encontraron niveles de HDL-C menor en los pacientes con COVID-19 correlacionándose negativamente con la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que el HDL-C puede ser un objetivo terapéutico potencial para el COVID-19. Algunos compuestos farmacológicos que aumentan los niveles de HDL se han considerado como posibles terapias para el COVID-19, tales como la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) y los inhibidores de colesterol aciltransferasa recombinante (LCAT) (100).

LDL

Un alto nivel de LDL-C se considera un factor de riesgo asociado con disfunciones microvasculares en hipertensión, diabetes y trastornos cardiovasculares (103); tales comorbilidades existen en más de la mitad de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en Europa y Estados Unidos (104). Es razonable postular que el LDL-C contribuye a la vasculopatía en pacientes con COVID-19. Las lesiones de células endoteliales que desencadenan eventos trombóticos pueden resultar directamente de una infección viral o indirectamente de un efecto sobre las células endoteliales que recubren las áreas ateroscleróticas. Para el primer escenario, la lesión endotelial aguda inducida por el SARS-CoV-2 podría ser un factor. Se ha informado que el colesterol es necesario para la replicación del virus del SARS en una etapa temprana en las células huésped (102). Por lo tanto, es posible que el colesterol participe en la replicación del SARS-CoV-2 en las células huésped, incluidas las células endoteliales. La alta virulencia del SARS-CoV-2 a las células endoteliales infectadas podría causar lesiones agudas y locales de los vasos sanguíneos, desencadenando coagulopatías como secuelas clínicas importantes. Para el segundo escenario, la acumulación de LDL en el subendotelio, donde ocurren modificaciones oxidativas en LDL, se convierte en un paso temprano en la aterogénesis (105). Las placas vulnerables con enriquecimiento de células inflamatorias y lípidos liberarán contenidos altamente trombogénicos y desencadenarán una oclusión aterotrombótica al romperse (106). Una especulación es que las células endoteliales dentro de las placas ateroscleróticas son más vulnerables a un ataque de SARS-CoV-2 o tormentas inflamatorias, causando una

ruptura de las placas y un alto riesgo de desarrollar coagulopatía en pacientes con condiciones previas asociadas a enfermedades cardiovasculares, lo que agrava su pronóstico y supervivencia. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró relación significativa entre los valores de LDL-C y el ingreso a la UCI de los pacientes o supervivencia ($p \geq 0.05$).

En nuestro estudio se encontraron niveles ligeramente disminuidos de LDL-C (Con una media de $105,03 \pm DE 35,991$) en pacientes con COVID-19, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de LDL y el pronóstico de los pacientes. Existen varias explicaciones posibles para esta dislipidemia.

En primer lugar, el SARS-COV-2 podría dañar la función hepática y, por lo tanto, reducir la biosíntesis de LDL-C (107).

En segundo lugar, la inflamación aguda inducida por el SARS-COV-2 altera el metabolismo de los lípidos. Se ha informado que las citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β modulan el metabolismo de los lípidos al alterar la función hepática y disminuir el flujo y el transporte de colesterol (107). *Wei et al.* encontraron que la IL-6 se elevó drásticamente en el 96% de todos los casos. Esto sugiere fuertemente que las citocinas proinflamatorias como IL-6 son un contribuyente importante a la anomalía de los lípidos en los pacientes. En nuestro estudio la media de los valores de la IL-6 estaba también aumentada y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles elevados de IL-6 y el mal pronóstico de los pacientes, por lo que se comprobó esta relación.

En tercer lugar, los lípidos son muy vulnerables a la degradación por los radicales libres, cuyos niveles generalmente están elevados en las células huésped con una infección viral (108). Se necesitaría una medición de LDL-C oxidado en el suero del paciente para determinar esta posibilidad.

En cuarto lugar, la infección por SARS-COV-2 podría alterar la permeabilidad vascular, provocando una fuga de moléculas de colesterol hacia los tejidos, tal y como se observa en los exudados de la fase inicial de la patología pulmonar de la COVID-19 (109). Se han encontrado que exudados intraalveolares en autopsias pulmonares de pacientes con SARS, así como en macacos cinomolgos infectados con SARS-COV 24, 25, 26., que contienen niveles elevados de colesterol (> 45 mg / dL), son causados por la permeabilidad vascular relacionada con la inflamación (110).

Por lo tanto, un posible mecanismo subyacente a los datos encontrados en el presente estudio es que, durante la progresión de la enfermedad, podría ocurrir una inflamación más severa y una peor permeabilidad vascular, con más colesterol plasmático y lípidos que se filtrarían al espacio alveolar y menos LDL-C y colesterol que permanecería en el plasma.

ESTATINAS

Se ha sugerido que los tratamientos para el manejo activo de los niveles de LDL-C, como las estatinas, podrían ser beneficiosos para aquellos pacientes con COVID-19 que tienen condiciones previas de hipertensión, obesidad, diabetes y trastornos cardiovasculares. La hiperlipidemia contribuye de manera significativa a la disfunción endotelial que conduce a la aterosclerosis. La reducción de los niveles de LDL-C reducirá el grado de vasculopatía y, por lo tanto, protegerá la integridad endotelial del ataque del SARS-CoV-2. Además, será razonable postular que el SARS-CoV-2 puede utilizar el colesterol para la multiplicación, un mecanismo que el SARS-CoV ha demostrado en las células huésped (102). Por lo tanto, la disminución del colesterol puede ser útil para mitigar las replicaciones del SARS-CoV-2 y la carga viral en los pacientes. Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la toma de estatinas y el pronóstico de los pacientes, por lo que su posible utilización como tratamiento para evitar eventos graves en pacientes COVID sigue sin estar clara.

TRIGLICÉRIDOS

Otra cuestión interesante surge al observar niveles elevados de triglicéridos en pacientes que tuvieron mal pronóstico (**Figura 26**, $p < 0,001$), algo que coincide con pacientes que tenían el HDL-C más bajo. Esto sugiere que los factores asociados a la evolución de la COVID-19 influyen en estos parámetros lipídicos. En estudios anteriores se creyó que esta diferencia tan drástica de niveles de triglicéridos estaba relacionada con que los pacientes afectados que tenían peor evolución clínica eran de mayor edad y por lo tanto tenían más comorbilidades, lo que podría influir en las diferencias en los niveles lipídicos. Sin embargo, no se observaron diferencias relacionadas con la edad, la carga de comorbilidades estaba equilibrada y tampoco se encontraron diferencias importantes en las terapias de base, incluida la terapia con estatinas. Un mayor número de pacientes recibía tratamiento con corticoesteroides, lo que podría explicar los niveles elevados de triglicéridos,

sin embargo, tras un análisis multivariante se sugirió que el efecto farmacológico no es la única explicación de sus observaciones. Además, la medición de los niveles de lípidos se realizó en las primeras 48 horas, lo que minimiza el efecto del tratamiento para la COVID-19 (111).

En conjunto, la dislipidemia en COVID-19 podría ser el resultado de procesos metabólicos y fisiopatológicos complejos. Las concentraciones de lípidos en sangre no solo nos informan sobre el estado nutricional del paciente, sino también son un biomarcador de infección y aportan información sobre el grado de inflamación desempeñando un papel fisiopatológico (111). Según este estudio, un nivel elevado de triglicéridos asociado a una baja concentración de HDL-C se debe considerar un marcador de mal pronóstico, ya que los datos obtenidos apoyan firmemente la necesidad de medir el perfil lipídico durante el curso de la infección por SARS-CoV-2. Todos estos hallazgos apoyan que la dislipidemia juega un papel importante en el desarrollo patológico de la COVID-19, cuyo mecanismo fisiopatológico necesita una investigación más profunda (92).

7.- APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS ESPERADOS

En pacientes con COVID-19, la disminución de los niveles de lípidos probablemente sea el resultado de complicados procesos biológicos y patológicos causados por la infección por SARS-COV-2.

Los hallazgos del presente estudio pueden proporcionar una idea de una evolución patológica de los lípidos sanguíneos en pacientes con COVID-19; esto no solo puede ayudar a comprender el mecanismo de la dislipidemia de la enfermedad, sino que también resulta útil para evaluar la progresión y el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, la hipolipidemia en pacientes con COVID-19 debe crear conciencia entre los médicos que ahora se encuentran en la primera línea de lucha contra esta pandemia.

8.- LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO

Este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, se desconocían los datos de los niveles de HDL-C antes de la aparición de los síntomas de COVID-19, por lo que no se sabe si la disminución del nivel de HDL-C en los pacientes estudiados se debe a la infección por SAR-CoV-2 o si estos pacientes ya tenían alteraciones en los lípidos sanguíneos.

En segundo lugar, estudios previos han mostrado que las HDL disminuyen significativamente en las primeras etapas de la sepsis, pero el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la detección de HDL es diferente, lo que puede causar algún sesgo en el análisis de la relación entre HDL y COVID-19.

En tercer lugar, el nivel de HDL-C en el período de recuperación no fue estudiado, por lo que no es posible valorar si los niveles de HDL-C tuvieron cambios una vez superada la enfermedad, por lo que la correlación entre los cambios dinámicos de HDL-C y el resultado de COVID-19 puede ser más valioso.

En cuarto lugar, el estudio CARDIACOVID es un estudio multicéntrico, pero la totalidad de pacientes incluidos en el mismo fueron aquellos ingresados en el Hospital General de Valencia, haciendo que este trabajo se asemeje mayoritariamente a un estudio unicéntrico. En los que, en ocasiones, una única fuente de participantes puede ser insuficiente para que el estudio clínico tenga un tamaño muestral viable.

En quinto lugar, no se tuvieron en cuenta las diferencias entre etnias.



Por último, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión existió pérdida de pacientes.

9.- CONCLUSIONES

- Niveles bajos de HDL en pacientes COVID están relacionados de manera directa con una peor evolución clínica, presentando así una mayor mortalidad y un mayor ingreso en UCI.
- Se comprobó que los niveles de LDL-C y de colesterol total de la serie de pacientes de este estudio, no estuvieron relacionados con el pronóstico de los mismos.
- Niveles elevados de triglicéridos se correlacionaron directamente con una peor evolución clínica de los pacientes.
- El 27,7% de los pacientes tomaba estatinas en el momento del ingreso, no obstante, se descartó el posible beneficio del tratamiento con este fármaco.
- Niveles elevados de IL-6 al comienzo de la enfermedad estuvieron relacionados con una peor evolución clínica de los pacientes.

10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018; 100:163–188.
2. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis.* 2020;77(9).
3. (WHO) WHO Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003. Summary Table of SARS Cases by Country N-A. Geneva (Switzerland): World Health Organisation (WHO); 2003.
4. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses.* 2018;10(2):93.
5. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92:418–423.
6. Madhugiri R, Fricke M, Marz M, Ziebuhr J. Coronavirus cis-acting RNA elements. *Adv Virus Res.* 2016; 96:127–163.
7. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432.
8. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, Liu XQ, Xu J, Li DX, Yuen KY, Peiris, Guan Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353-8.
9. Guan Y, Peiris JS, Zheng B, Poon LL, Chan KH, Zeng FY, Chan CW, Chan MN, Chen JD, Chow KY, Hon CC, Hui KH, Li J, Li VY, Wang Y, Leung SW, Yuen KY, Leung FC. Molecular epidemiology of the novel coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2004;363(9403):99-104.
10. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1953-66.
11. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang YJ, Luo CM, Tan B, Wang N, Zhu Y, Cramer G, Zhang SY, Wang LF,

- Daszak P, Shi ZL. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-8.
12. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):39.
13. McFee RB. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus. *Dis Mon*. 2020 Sep;66(9):101053. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101053. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32773137; PMCID: PMC7386480.
14. World Health Organization (WHO) MERS update and Global Summary. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
15. Modjarrad K. Treatment strategies for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virus Erad*. 2016; 2:1–4.
16. World Health Organization Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergency Preparedness Response. Disponible en: <http://www.who.int/csr/don/21-june-2016-mers-saudi-arabia/en>
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/index.html>
18. Omrani AS, Shalhoub S. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV): what lessons can we learn? *J Hosp Infec*. 2015;91(3):188–196. Nov.
19. Zou X, Chen K, Zou J, P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92.
20. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
21. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92(4):418-423.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/>

23. Han D, Li R, Han Y, Zhang R, Li J. COVID-19: Insight into the asymptomatic SARS-COV-2 infection and transmission. *Int J Biol Sci.* 2020 Aug 27;16(15):2803-2811. doi: 10.7150/ijbs.48991. PMID: 33061797; PMCID: PMC7545704.
24. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, Fei C. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(6):367-373.
25. Amesty MA, Alió Del Barrio JL, Alió JL. COVID-19 disease and ophthalmology: an update. *Ophthalmol Ther.* 2020;1-12.
26. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-10: data as reported by 30 January 2020. WHO. 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
27. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).
28. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics.* 2020 Nov 1;52(11):549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32991251; PMCID: PMC7686876.
29. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 94. Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST, 23 April 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>
30. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12(4):372.
31. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Situation Report-65. data as reported by national authorities by 10:00 CET 25 March 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200325-sitrep-65-covid-19.pdf?sfvrsn=ce13061b_2
32. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 299. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 27.01.2021 (datos consolidados a las 14:00 horas del 27.01.2021) situación en España. Disponible en:

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_299_COVID-19.pdf

33. Número de personas fallecidas a consecuencia del coronavirus a nivel mundial a fecha de 28 de enero de 2021, por continente. Disponible en:
<https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>
34. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. Situación actual. Disponible en:
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
35. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ.* 2020; 729:138817.
36. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757.
37. Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J. Infect.*, 2020; 80, pp. 373-377, 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
38. Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, Leone M, La Scola B, Devaux C, Gaubert JY, Mege JL, Vitte J, Melenotte C, Rolain JM, Parola P, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Dec;16(12):1159-1184. doi: 10.1080/1744666X.2021.1847640. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33356661.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . National Diabetes Statistics Report 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
41. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief.* 2017; 289:1-8.

42. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, Aggarwal CS, Vunnam R, Sahu N, Bhatt D, Jones K, Golamari R, Jain R. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020 May;68(5):926-929. doi: 10.1111/jgs.16472. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32255507; PMCID: PMC7262251.
43. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D'Agnano V, Komici K, Mazzarella G, Parrella R, Bianco A. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Aug;32(8):1599-1608. doi: 10.1007/s40520-020-01631-y. Epub 2020 Jun 16. Erratum in: *Aging Clin Exp Res.* 2020 Sep;32(9):1909. PMID: 32557332; PMCID: PMC7298699.
44. Critchley J, Carey I, Harris T, DeWilde S, Hosking F, Cook D. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2127–2135.
45. Yang J, Feng Y, Yuan M, Yuan S, Fu H, Wu B. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine.* 2006;23(6):623–628.
46. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020 Sep; 39:101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32585364; PMCID: PMC7308743.
47. Gal-Oz S T, Maier B, Yoshida H. ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome. *J Nat Commun.* 2019;10(1):4295. doi: 10.1038/s41467-019-12348-6.
48. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335169; PMCID: PMC7177098.
49. Jayaraj R, Kumarasamy C, Shetty SS, Ram M R, Shaw P. Clinical and conceptual comments on "Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis". *J Infect.* 2020 Oct;81(4):647-679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.011. Epub 2020 May 11. PMID: 32407756; PMCID: PMC7212981.

50. Lingwood D, Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science*. 2010 Jan 1;327(5961):46-50. doi: 10.1126/science.1174621. PMID: 20044567.
51. Shen WJ, Asthana S, Kraemer FB, Azhar S. Scavenger receptor B type 1: expression, molecular regulation, and cholesterol transport function. *J Lipid Res*. 2018 Jul;59(7):1114-1131. doi: 10.1194/jlr.R083121. Epub 2018 May 2. PMID: 29720388; PMCID: PMC6027903.
52. Tang Q, Liu P, Chen M, Qin Y. Virion-associated cholesterol regulates the infection of human parainfluenza virus type 3. *Viruses*. 2019; 11 Article e112787, 10.3390/v11050438.
53. Kovač U, Skubic C, Bohinc L, Rozman D, Režen T. Oxysterols and gastrointestinal cancers around the clock. *Front. Endocrinol*. 2019; 10 pp. 1-19, 10.3389/fendo.2019.00483.
54. Rezen T, Rozman D, Pascussi J, Monostory K. Interplay between cholesterol and drug metabolism *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*. 2011; 1814 pp. 146-160, 10.1016/j.bbapap.2010.05.014.
55. Horvat S, McWhir J, Rozman D. Defects in cholesterol synthesis genes in mouse and in humans: Lessons for drug development and safer treatments *Drug Metab. Rev*. 2011; 43 pp. 69-90, 10.3109/03602532.2010.540580.
56. Lorbek G, Perše M, Jeruc J, Juvan P, Gutierrez-Mariscal F, Lewinska M, et al. Lessons from Hepatocyte-Specific Cyp51 Knockout Mice: Impaired Cholesterol Synthesis Leads to Oval Cell-Driven Liver Injury. *Sci. Rep*. 2015; 5 pp. 1-11, 10.1038/srep08777.
57. Abu-Farha M, Thanaraj T, Qaddoumi M, 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 10.3390/ijms21103544.
58. 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 pp. 10654-10662, 10.1021/acs.jpcc.9b08455.
59. Salimi H, Johnson J, Flores M, Zhang M, O'Malley Y., Houtman J, et al. The lipid membrane of HIV-1 stabilizes the viral envelope glycoproteins and modulates their sensitivity to antibody neutralization. *J. Biol. Chem*. 2020; 295 pp. 348-362, 10.1074/jbc.RA119.009481.

60. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, Petralia P, et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: A possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity. *Acta Biomed.* 2020; 91 pp. 161-164, 10.23750/abm.v91i1.9402.
61. Cervin M, Anderson R. Modulation of coronavirus-mediated cell fusion by homeostatic control of cholesterol and fatty acid metabolism *J. Med. Virol.* 1991; 35 pp. 142-149, 10.1002/jmv.189035021.
62. Daya M, Cervin M, Anderson R. Cholesterol Enhances Mouse Hepatitis Virus-Mediated Cell Fusion *Virology.* 1988; 163 pp. 276-283, 10.1016/0042-6822(88)90267-X.
63. Liu S, Aliyari R, Chikere K, Li G, Matthew D, Smith J, et al. Viral Entry by Production of 25-Hydroxycholesterol. *Immunity.* 2013; 38 pp. 92-105, 10.1016/j.immuni.2012.11.005.
64. Adal M, Howe R, Kassa D, Aseffa A, Petros B. Associations of gender and serum total cholesterol with CD4+ T cell count and HIV RNA load in antiretroviral-naïve individuals in Addis Ababa *BMC Public Health.* 2018; 18 pp. 1-10, 10.1186/s12889-018-5852-4.
65. Marcello A, Civra A, Milan R, Nascimento L, Rajasekharan S, Giacobone C, et al. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol inhibits SARS-CoV-2 and is markedly decreased in COVID-19 patients *Redox Biol.* 2020; 36 Article 101682, 10.1016/j.redox.2020.101682.
66. Lee W, Ahn J, Park H, Kim H, Kim H, Yoo Y, et al. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 10.1038/s41392-020-00292-7G.
67. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity.* 2020; 52, 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>.
68. Vuorela T, Catte A, Niemelä PS, Hall A, Hyvönen MT, Marrink SJ, Karttunen M, Vattulainen I. Role of lipids in spheroidal high-density lipoproteins. *PLoS Comput Biol.* 2010 Oct 28;6(10): e1000964. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000964. PMID: 21060857; PMCID: PMC2965744.
69. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R,

- Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009 nov 11;302(18):1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619. PMID: 19903920; PMCID: PMC3284229.
70. Minetti G. Mevalonate pathway, selenoproteins, redox balance, immune system, Covid-19: Reasoning about connections. *Med Hypotheses*. 2020 Nov; 144:110128. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110128. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32758903; PMCID: PMC7373006.
71. Meilhac O, Tanaka S. Couret High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers *Biomolecules*. 2020; 10 pp. 1-18, 10.3390/biom10040598.
72. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis D, Nicholls S, Davidson M, Rysz J, Banach M. Dysfunctional HDL: A novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog. Lipid Res.* 2012; 51 pp. 314-324, 10.1016/j.plipres.2012.03.003.
73. Ponce Y, Ponce A, Rodríguez A, Llanes C. Las lipoproteínas de alta densidad: protectoras vasculares contra la aterosclerosis. *CorSalud*. 2013 oct-Dic;5(4):366-378.
74. Samadi S, Abolbashari S, Meshkat Z, Mohammadpour A, Kelesidis T, Gholoobi A et al. Human T lymphotropic virus type 1 and risk of cardiovascular disease: High-density lipoprotein dysfunction versus serum HDL-C concentrations *BioFactors*. 2019; 45 pp. 374-380, 10.1002/biof.1489.
75. Vuorela T, Catte A, Niemelä PS, Hall A, Hyvönen MT, Marrink SJ, Karttunen M, Vattulainen I. Role of lipids in spheroidal high-density lipoproteins. *PLoS Comput Biol*. 2010 Oct 28;6(10):e1000964. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000964. PMID: 21060857; PMCID: PMC2965744.
76. Nie S, Zhao X, Zhao K, Zhang Z. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study *MedRxiv*. 2020. 10.1101/2020.03.24.20042283.
77. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Ushaped relationship of hdl and risk of infectious disease: Two prospective population-based cohort studies. *European heart journal*. 2018; 39:1181-1190.
78. Catapano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. Hdl in innate and adaptive immunity. *Cardiovasc Res*. 2014; 103:372-383.

79. Camille Lassale, Mark Hamer, Álvaro Hernáez, Catharine R. Gale, G. David Batty. Association of pre-pandemic high-density lipoprotein cholesterol with risk of COVID-19 hospitalisation and death: the UK Biobank cohort study. medRxiv 2021.01.20.21250152.
80. Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A, Duranteau J, Montravers P, Schwendeman A, Meilhac O. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside. Crit Care. 2020 Apr 7;24(1):134. doi: 10.1186/s13054-020-02860-3. PMID: 32264946; PMCID: PMC7140566.
81. Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, Varela-Perez LM, Dang QB, Lapergue B, Burillo E, Michel JB, Levoye A, Martin-Ventura JL, Meilhac O. HDL and endothelial protection. Br J Pharmacol. 2013 jun;169(3):493-511. doi: 10.1111/bph.12174. PMID: 23488589; PMCID: PMC3682699.
82. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432. Epub 2020 May 21. PMID: 32437596; PMCID: PMC7412750.
83. Vaisar T, Tang C, Babenko I, Hutchins P, Wimberger J, Suffredini AF, Heinecke JW. Inflammatory remodeling of the HDL proteome impairs cholesterol efflux capacity. J Lipid Res. 2015 Aug;56(8):1519-30. doi: 10.1194/jlr.M059089. Epub 2015 May 20. PMID: 25995210; PMCID: PMC4513993.
84. Skaggs BJ, Hahn BH, Sahakian L, Grossman J, McMahon M. Dysfunctional, pro-inflammatory HDL directly upregulates monocyte PDGFR β , chemotaxis and TNF α production. Clin Immunol. 2010 Oct;137(1):147-56. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.014. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20637704; PMCID: PMC2941543.
85. Tanaka S, Diallo D, Delbosc S, Genève C, Zappella N, Yong-Sang J, Patche J, Harrois A, Hamada S, Denamur E, Montravers P, Duranteau J, Meilhac O. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients. Ann Intensive Care. 2019 jun 13;9(1):68. doi: 10.1186/s13613-019-0541-8. PMID: 31197574; PMCID: PMC6565796.
86. Savel J, Lafitte M, Pucheu Y, Pradeau V, Tabarin A, Couffinhal T. Very low levels of HDL cholesterol and atherosclerosis, a variable relationship--a review of LCAT

- deficiency. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8:357-61. doi: 10.2147/VHRM.S29985. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22701329; PMCID: PMC3373316.
87. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306389.
88. Murtola T, Vuorela T, Hyvonen M, Marrink S, Karttunen M, Vattulainen I. Low density lipoprotein: structure, dynamics, and interactions of apoB-100 with lipids. *Soft Matter.* 2011, 7, 8135.
89. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteins, Platelets and Atherothrombosis. *Revista Española de Cardiología.* 2009; Vol. 62. Issue 10. pages 1161-1178.
90. Fan J, Wang H, Ye G, Cao X, Xu X, Tan W, Zhang Y. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism.* 2020 Jun; 107:154243.
91. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou China, *Lancet.* 2020; 10.2139/ssrn.3544826
92. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, Tan W, Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020 May-Jun;14(3):297-304.
93. Wei C, Wan L, Zhang Y, Fan C, Yan Q, Yang X, et al. Cholesterol Metabolism--Impact for SARS-CoV-2 Infection Prognosis, Entry, and Antiviral Therapies, *MedRxiv.* 2020.
94. Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, Ge L, Hu Q. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):519.
95. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* 2020; 510:105-110.
96. Tanaka S, De Tymowski C, Assadi M, Zappella N, Jean-Baptiste S, Robert T, Peoc'h K, Lortat-Jacob B, Fontaine L, Bouzid D, Tran-Dinh A, Tashk P, Meilhac O, Montravers P. Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. *PLoS One.* 2020;15(9): e0239573.

97. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Alarco W, Barisani JL, Magaña A, Perna ER, Romero A, Speranza M, Mendoza I, Wyss F. Latin-American Registry of Cardiovascular Disease and COVID-19: Rationale and Design of the CARDIO COVID 19-20 Registry. *Glob Heart*. 2021;16(1):14.
98. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486–2497.
99. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017; 38:289-294.
100. Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, Yu B, Lv J, Zhang S, Wu G, Wu S, Wang X, Wu Y, Zhong Y. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1):204.
101. 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-E202.
102. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 369: 344–349, 2008.
103. Cromwell WC, Otvos JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 6: 381–387, 2004.
104. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 191: 9–14, 2020.
105. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm* 2013: 714653, 2013.
106. Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, Falk E. Plaque rupture in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 705–713, 2007.

107. Funderburg N, Mehta N. Lipid abnormalities and inflammation in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13:218–225.
108. Zidar D, Juchnowski S, Ferrari B. Oxidized LDL levels are increased in HIV infection and may drive monocyte activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69:154–160.
109. Tian S, Hu W, Niu L. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020; 15:700–704.
110. Heffner J, Sahn S, Brown L.K. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions (*) *Chest.* 2002; 121:1916–1920.
111. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, Guerrero C, Miret M, Näf S, Pardo A, Perea V, Pérez-Bernalte R, Plana N, Ramírez-Montesinos R, Royuela M, Soler C, Urquizu-Padilla M, Zamora A, Pedro-Botet J; STACOV-XULA research group. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021 Mar 30;11(1):7217.
112. Instrucción técnica para la gestión del tratamiento de la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Versión 3. 19 de marzo de 2020.

11.- Anexos

Anexo I: Consentimiento informado.

Consentimiento informado:

Yo: _____

DNI/Pasaporte: _____

Familiar de: _____

DNI/Pasaporte: _____

Parentesco con el paciente: _____

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He realizado las preguntas pertinentes sobre el estudio.

He recibido las respuestas necesarias por parte del investigador.

He recibido la información solicitada en relación con la investigación.

Comprendo que la participación en el presente estudio es de forma voluntaria y que estoy en plena libertad de participar o no en el estudio.

He sido informado de manera clara y suficiente de los extremos que pueden afectar los datos personales que se suministran en este consentimiento, aceptando:

- Que los datos serán tratados con acato a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos (Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal), por lo que se garantiza la privacidad de los mismos.

- Que los datos suministrados no podrán ser conferidos sin mi previo consentimiento.

Entiendo que puedo renunciar a la participación en el estudio y retirar mi consentimiento, cuando lo desee, sin dar explicaciones y sin que esto interfiera con mis cuidados sanitarios

Por lo antes expuesto otorgo libremente mi consentimiento para participar en este proyecto de investigación sobre **“Impacto de valores bajos de HDL en el pronóstico de pacientes**



COVID". Firmando este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Se me otorgará una copia de este consentimiento para ser archivado y poder consultarlo en el futuro.

Fecha: _____

Nombre del investigador: _____

DNI: _____

Institución/Servicio en el que se realiza el estudio:

Dirección de contacto: _____

Firma: _____

Anexo II: Tratamiento SARS-CoV-2

Tabla 6. Instrucción técnica para la gestión del tratamiento de la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) (112).

<p>Infección respiratoria sin neumonía + comorbilidad (*)</p>	<p>Lopinavir/ritonavir (**) + Hidroxicloroquina</p>
<p>Neumonía en paciente no grave, < 65 años, sin comorbilidad</p> <p>(Valorar tratar a toda neumonía como grave, dada la rápida evolución de muchos pacientes, iniciar tratamiento triple incluyendo IFbeta1b)</p> <p>Factores que indican mala evolución: Edad > 65 años, SOFA score > 4, dímero D > 1 µ/L, linfopenia 38 mg/L.</p>	<p>Lopinavir/ritonavir (**) + Hidroxicloroquina +/- Interferón beta 1b 250 mcg/48h sc</p>
<p>Neumonía en paciente grave, > 65 años o con comorbilidad</p>	<p>Lopinavir/ritonavir (**)</p> <p>Si se requiere intubación o disfagia se debe usar la solución + Hidroxicloroquina + Interferón beta 1b 250 mcg/48h sc</p>
<p>Si en 48 horas empeoramiento grave o subsidiario de UCI</p>	<p>Añadir Tocilizumab. Si se cumplen los criterios de INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN establecido por la AEMPS (***)</p>
<p>Si distrés respiratorio e IOT</p>	<p>Iniciar solicitud de REMDESIVIR (a día de hoy solo si IOT) teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión (****)</p> <p>Y, mientras, mantener: Lopinavir/ritonavir + hidroxicloroquina + interferón beta 1b</p> <p>Una vez se disponga de remdesivir, suspender Lopinavir/ritonavir e Interferón beta 1b al menos 12 horas antes.</p>

- (*) HTA, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, inmunosupresión.



- (**) Si intolerancia GI o desabastecimiento de lopinavir/ritonavir, se podrá utilizar DARUNAVIR/COBICISTAT 800/150mg cada 24 H.

- (***) TOCILIZUMAB: Requiere preparación centralizada en el Servicio de Farmacia.

➤ **Criterios de inclusión:**

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2).
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (COVID *respiratory severity scale* ≥ 3).
- Presencia de otro fallo orgánico (principalmente Shock o escala SOFA score ≥ 3).
- Criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave.
- Elevados niveles de IL-6 (> 40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500) o D dímero en progresivo aumento).

➤ **Criterios de exclusión:**

- AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
- Neutrófilos < 500 cell/mmc.
- Plaquetas < 50.000 cell/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean COVID-19.
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso (p.e piodermitis).
- Terapia inmunosupresora anti-rechazo.

- (****) REMDESIVIR: Requiere solicitud individualizada por paciente a la AEMPS (vía Uso Compasivo), y preparación centralizada en el Servicio de Farmacia.

➤ **Criterios de inclusión:**

- Paciente hospitalizado.
- PCR SARS-CoV-2 positiva.
- Ventilación mecánica.

➤ **Criterios de exclusión:**

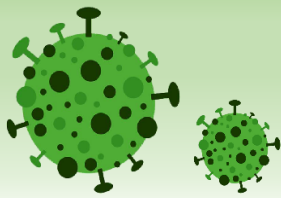
- Fallo multiorgánico.



- Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener presión arterial.
 - ALT > 5 X ULN.
 - ClCr <30 mL/min o diálisis o hemofiltración veno-venosa continua.
- POSOLOGÍA:
- HIDROXICLOROQUINA: Primer día: 400 mg (2 comprimidos) cada 12 horas, mantenimiento: 200 mg (1 comprimido) cada 12 horas. Vía oral. Durante 5-14 días.
 - LOPINAVIR/RITONAVIR: 400/100 mg (2 comprimidos) cada 12 h. Vía oral. Con alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros, sin masticar, ni romper ni triturar, pues disminuye el área bajo la curva en un 45 y 47% para lopinavir y ritonavir, respectivamente. Durante 14 días.
 - IFN BETA 1-B: 250 mcg cada 48 horas. Vía SUBCUTÁNEA. Abdomen, brazo, muslo o glúteo. Durante 14 días.
 - REMDESIVIR: Durante 10 días
 - Primer día: 200 mg en 100-250 mL de suero fisiológico en perfusión IV de 30-60 minutos.
 - Días 2-10: 100 mg en 100-250 mL de suero fisiológico en perfusión IV de 30-60 minutos.
 - TOCILIZUMAB:
 - Pacientes \geq 80 kg:
 - Primera dosis: 600 mg en 100 mL fisiológico. Perfusión IV 1 hora.
 - Segunda dosis: 600 mg en 100 mL fisiológico Perfusión IV 1 hora.
 - Pacientes < 80 kg:
 - Primera dosis: 600 mg en 100 mL fisiológico. Perfusión IV 1 hora.
 - Segunda dosis: 400 mg en 100 mL fisiológico. Perfusión IV 1 hora.
 - El intervalo sería de 12 horas y el planteamiento de una tercera dosis a las 16-24 h sería si:



- Persistencia de fiebre
- Empeoramiento de parámetros analíticos: PCR, dímero-D o IL-6 (quien disponga).
- Duración: Máximo 3 infusiones, repetir sólo si no hay mejoría clínica significativa: Segunda infusión tras 8-12 horas tras la primera dosis. Tercera infusión tras 16-24 horas de la segunda infusión. Tras 24 horas de la última administración se recomienda repetir la determinación plasmática de IL-6 y/o dímero-D.



Impacto de valores bajos de HDL en el pronóstico de pacientes COVID

Autores / Mascúin Borau Pallarés, Francesc Puchades Gimeno
 Facultad de Medicina UCV. Servicio de medicina interna. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

1. INTRODUCCIÓN

- El reciente brote de COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 representa una amenaza para la población humana.
- Los pacientes con COVID-19 muestran niveles más bajos de colesterol total, HDL y LDL, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y podrían ser un biomarcador sanguíneo de pronóstico potencial.

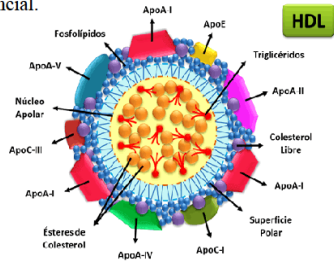


Figura 1. Estructura HDL

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la relación entre los niveles de HDL en sangre de los pacientes diagnosticados de COVID-19 y la evolución clínica de los pacientes

HIPÓTESIS

Los pacientes niveles bajos de HDL en sangre diagnosticados de COVID-19 tienen peor evolución clínica, con mayor riesgo de mortalidad e ingreso en UCI.

3. MATERIAL Y MÉTODOS



Subestudio CARDIACOVID

278 pacientes



Pacientes ingresados en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

1 marzo 2020 -30 junio 2020



DESCRIPTIVO
 RETROSPECTIVO
 LONGITUDINAL

Criterios de inclusión:

- >18 años
- Diagnóstico de COVID-19 confirmado
- Consentimiento informado
- Alta hospitalaria o fallecimiento en hospital

Se excluyeron a todos los pacientes que no tenían registro lipídico en la analítica de ingreso

La normalidad de las variables se determinó con la prueba de Shapiro Wilk, $p > 0,05$:
 Distribución normal \rightarrow Promedios \pm DE.

Para evaluar la relación entre factores causales y la mala evolución:

- \Rightarrow T de student, variable cuantitativa.
- \Rightarrow χ^2 (Chi-cuadrado), variable categórica



Los datos fueron procesados con el programa IBM® SPSS® Statistics.

4. RESULTADOS

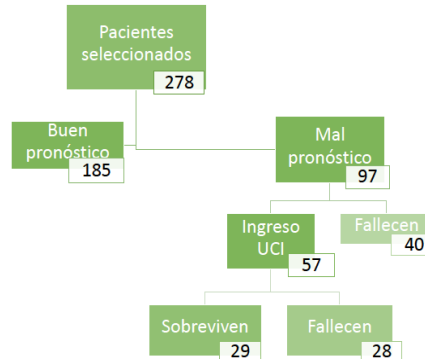
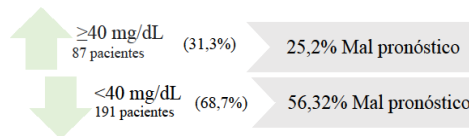


Figura 2. Organigrama destino pacientes COVID

HDL:



- La media de los valores de la IL-6 en los pacientes que tuvieron mal pronóstico fue de 445,3 mientras que en aquellos que no tuvieron mal pronóstico fue de 76 ($p=0,019$).
- Del total de 199 pacientes que no tomaron estatinas durante el ingreso, 75 pacientes (37,7%) tuvieron mal pronóstico mientras que de los 77 pacientes que sí que tomaron estatinas, 22 pacientes (28,6%) tuvieron mal pronóstico ($p=0,2$).

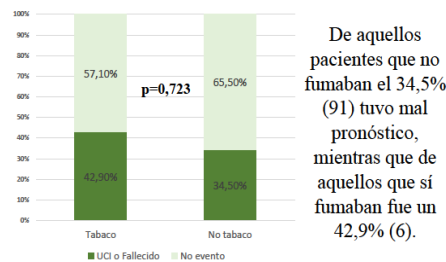


Figura 5. Comparación del porcentaje de pacientes que tienen mal pronóstico entre los pacientes fumadores y no fumadores.

- La media de edad fue de **70,9 años \pm DE 14,7**.
 - Un 33,5% eran < 65 años \rightarrow 30,1% (mal pronóstico)
 - Un 66,5% eran ≥ 65 años \rightarrow 37,3% (mal pronóstico)
- 144 (51,8%) \rightarrow Media de edad: 72,2
- 134 (48,2%) \rightarrow Media de edad: 69,7
- La media de días de Estancia Hospitalaria fue de **16,86 \pm DE 14,368**.
- La HTA fue la comorbilidad CV más frecuente 56,10% (156) seguida por la diabetes 29,1% (81).
- Sobrevivieron 210 (75,5%), murieron 68 (24,5%).

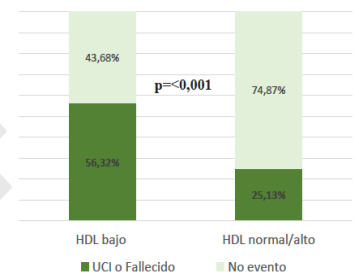


Figura 3. Comparación del pronóstico según valores de HDL por grupos (≥ 40 o < 40 mg/dl).

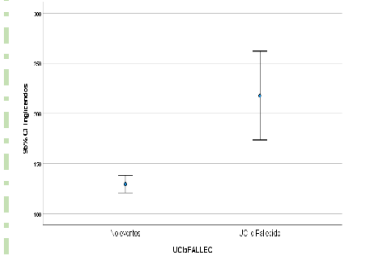


Figura 4. Comparación niveles de Triglicéridos y el pronóstico de los pacientes.

- La media de los valores de **triglicéridos** en aquellos pacientes que tuvieron mal pronóstico fue de 217,7 mientras que en aquellos que no ingresaron en uci ni murieron fue de 129,5 ($p < 0,001$).

5. CONCLUSIONES

- Niveles bajos de HDL en pacientes COVID están relacionados de manera directa con una peor evolución clínica, presentando así una mayor mortalidad y un mayor ingreso en UCI ($< 0,001$).
- Los niveles de LDL-C y de colesterol total no estuvieron relacionados con el pronóstico de la serie de pacientes de este estudio ($p > 0,05$).
- Niveles elevados de triglicéridos se correlacionaron directamente con una peor evolución clínica de los pacientes ($p < 0,001$).
- Los pacientes que más ingresaron en UCI fueron pacientes entre 60 y 69 años ($p < 0,001$).
- Se observó que la exposición tabáquica no estuvo relacionada con el mal pronóstico de los pacientes ($p = 0,723$).
- Se descartó el posible beneficio del tratamiento con estatinas ($p = 0,2$).
- Niveles elevados de IL-6 al comienzo de la enfermedad estuvieron relacionados con una peor evolución clínica de los pacientes ($p = 0,019$).

Bibliografía

- Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou China. Lancet. 2020; 10.2139/ssrn.3544826.
- Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. Chin Chim Acta. 2020 Nov; 510:105-110. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.015. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653486; PMCID: PMC7350883.

