



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales

Asociación de marcadores de inflamación, alteración metabólica
sistémica y carga viral en personas portadoras de SARS-CoV-2

Tesis

Que como parte de los requisitos para
obtener el Grado de
Maestra en Nutrición Clínica Integral

Presenta

L.N. Karen Rubí Escamilla Gutiérrez

Codirigido por:

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca y M. en C. David
Gustavo García Gutiérrez

Querétaro, Qro. Diciembre del 2023



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



Asociación de marcadores de inflamación, alteración
metabólica sistémica y carga viral en personas
portadoras de SARS-CoV-2

por

Karen Rubí Escamilla Gutiérrez

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional](#).

Clave RI: CNMAC-309455



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Maestría en Nutrición Clínica Integral

Asociación de marcadores de inflamación, alteración metabólica
sistémica y carga viral en personas portadoras de SARS-CoV-2

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestra en Nutrición Clínica Integral

Presenta

L.N. Karen Rubí Escamilla Gutiérrez

Co-dirigida por:

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca y M. en C. David Gustavo García Gutiérrez

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Presidente

Mtro. David Gustavo García Gutiérrez
Secretario

Dr. Ulisses Moreno Celis
Vocal

Dr. Jorge Luis Chávez Sevín
Suplente

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Noviembre 2023
México

*Este trabajo de tesis está dedicado
a mis amados padres y en amorosa memoria
a mi abuelito Dionicio.*

AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo de tesis y su defensa concluye este proyecto que inició hace 2 años en medio de mucha incertidumbre causada por una pandemia, pero que me permitió renovar la esperanza y aprender muchísimo sobre mi área del saber que tanto me apasiona, la nutrición.

En específico este proyecto de tesis, fue todo un reto para mí al tener un enfoque más molecular, y que salía un poco de lo conocido por mí, sin embargo, al realizarlo pude notar que enriqueció mucho mi formación al poder relacionarlo con mi área. Algo que también le debo a este proyecto, es que me dio muchas respuestas, me ayudó a entender porque una de las personas a las que más he admirado y amado en la vida, a pesar de ser muy fuerte, no logró superar esta terrible enfermedad.

Ahora solo me queda agradecer a todas las personas que colaboraron en la elaboración de mi tesis o que tuvieron un papel importante en mi vida y que directa o indirectamente me dieron la fortaleza, la motivación y el apoyo que necesité para poder llegar hasta su culminación.

Quiero empezar por agradecer al Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por la beca otorgada para la realización de mi maestría.

Gracias a todos los maestros que compartieron sus conocimientos conmigo a lo largo de esta maestría, que ampliaron mi panorama sobre la nutrición clínica y que sin lugar a dudas me ayudará en mi ejercicio profesional.

Del mismo modo, quiero agradecer a mi directora de tesis, Dra. Teresa por su guía a lo largo de todo el proyecto. Gracias Dr. Ulisses y Dr. David por capacitarme para poder llevar a cabo la parte experimental. Gracias Dr. Jorge y Dra. Ludivina por sus aportaciones para complementarlo y mejorarlo. En general, gracias a mi sínodo por tomarse en tiempo de revisar esta tesis y de aportar a mi saber.

Gracias a las personas que me acompañaron durante la parte experimental. Gracias Joss por ese recibimiento tan cálido en el laboratorio, por integrarme en el equipo y siempre apoyarme lo más que podías en las dudas que llegaba a tener. Gracias por las pláticas divertidas, por esa actitud que contagiabas durante las jornadas de trabajo de laboratorio y por esa sonrisa y ese abrazo cada que ingresaba al laboratorio.

Migue, muchas gracias por compartirme tus conocimientos sobre este mundo de la biología molecular, tus excelentes explicaciones a la distancia me ayudaron muchísimo a poder llevar a cabo las técnicas de laboratorio. Gracias por darme luz en medio de la sombra.

Pal, gracias por ser ese apoyo extra en la parte experimental que me ayudó a lograr esas metas de terminar los análisis en tiempo y forma, sin ti tal vez no lo hubiera logrado de la misma manera. Gracias por tu compromiso, por tu responsabilidad y sobre todo por hacer más amenas esas horas en el laboratorio.

Gracias Misa por todos los consejos, por siempre resolver mis dudas sobre todos los procesos que involucraba la maestría. Gracias Misa y July por los ánimos, las buenas charlas y esas sonrisas sinceras.

Quiero agradecer a quienes formaron parte de mi grupo de maestría y que en muchos casos terminamos siendo más que compañeros, amigos. Gracias Ari, Katy, Fri, Joel, Ara y Gaby por compartir conmigo este proceso, por los desayunos en las banquetas de la cafetería (incluso cuando estaba cerrada), por los trabajos en equipo, por los momentos felices, por los cumpleaños, los viajes, por esa confianza y cariño que surgió entre nosotros, ¡Gracias!

Agradezco a quienes han formado parte de mi vida desde hace muchos años y a las personas que recién se integraron.

A mi gran mentora, Dra. Teresita de Jesús Saucedo Molina, le agradezco que me ha acompañado hasta este punto de mi vida académica, con ese cariño y guía inigualable. Gracias por seguir compartiendo su conocimiento conmigo y apoyarme, por darme unas bases tan firmes en la investigación desde la licenciatura que me permitieron extrapolarlas para este proyecto, lo que me facilitó su desarrollo e incluso gracias por darme de su tiempo para ayudarme a resolver dudas que surgían en mi camino.

Gracias a mis amigas de corazón Ale Meléndez y Ale López, gracias por acompañarme en cada etapa de mi vida, por ser mis cómplices, mi soporte y mis más grandes animadoras en cada proyecto que emprendo. Gracias por todo su amor.

Nelly, gracias por ser esa amiga que siempre me escuchaba, por darme esos consejos tan acertados que valen oro, por echarme porras para acabar la tesis y para seguir creciendo en todos los sentidos. Gracias por esas comidas, esos cafés, y esos helados acompañados de esas pláticas que se extendían por horas pero que no las sentíamos por lo bien que la pasábamos.

Gracias a mi gran Diaza team, gracias familia Diaza en especial a Xime, César, Joe, Cecy y mi Kikey, por compartir conmigo su danza y su pasión, por hacer de mi vida en esta nueva ciudad una experiencia maravillosa, llena de retos, de crecimiento, de buenos momentos, de mucha salsa y mucha bachata, por ser mi lugar seguro

cuando las cosas podían complicarse, por escucharme, aconsejarme y apoyarme en todos los sentidos para lograr mis dos sueños, terminar mi maestría y evolucionar mi baile. Siempre estarán en mi corazón.

Jaime, gracias por estar a mi lado durante este tiempo, gracias por cuidarme, por escucharme, consolarme y por compartir de tu energía y tus ánimos para seguir cuando sentía que ya no podía. Gracias por acompañarme a crecer, en pocas palabras, gracias por impulsarme a volar.

Y quiero finalizar con lo más importante para mí. Quiero agradecer a mi familia por todo el apoyo que me han dado, en especial a las personas más valiosas de mi vida, mis padres. Gracias por motivarme a ser cada vez mejor, por impulsarme a cumplir todas mis metas y sueños y ayudarme a hacerlos realidad, incluso a veces poniendo en pausa los suyos con la firme decisión que yo logre los míos y siempre buscar lo mejor para mí. Gracias por cuidarme y procurarme de esa manera tan linda con la que lo hacen, por estar a mi lado siempre que se ha podido. Gracias por todo su apoyo y todo su amor. Gracias por ser esos padres tan maravillosos. Gracias, porque nunca me cansaré de decirlo, gracias a ustedes soy lo todo que ahora soy.

ÍNDICE

RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	4
2.1 Características del virus SARS-CoV-2.....	4
2.2 Fisiopatología y ciclo de replicación del virus SARS-CoV-2.....	5
2.3 Receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2.....	8
2.4 Características de la infección por SARS-CoV-2.....	9
2.5 Factores de riesgo para el desarrollo de un COVID-19 grave.....	11
2.6 Marcadores de inflamación y de alteración metabólica durante la enfermedad COVID-19.....	12
3. Justificación.....	21
4. Hipótesis.....	22
5. Objetivos.....	22
5.1 Objetivo General.....	22
5.2 Objetivos específicos.....	22
6. Materiales y métodos.....	23
6.1 Aprobación Ética.....	23
6.2 Muestra de estudio.....	23
6.3 Determinación de la presencia del virus SARS-CoV-2 y la expresión del receptor para ACE2R.....	24
6.4 Análisis de marcadores de inflamación, metabólicos sistémicos y hormonales.....	25
6.5 Disposición de residuos químico biológicos.....	26
6.6 Análisis estadístico de datos.....	26
7. Resultados.....	27
7.1 Análisis de la carga viral.....	27
7.2 Análisis de marcadores bioquímicos.....	33
8. Conclusiones.....	50
Fortalezas y limitaciones.....	50

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Presencia simultánea de genes en las muestras.....	27
Cuadro 2. Características de la muestra (n=87)	28
Cuadro 3. Parámetros bioquímicos de la muestra por sexo	33
Cuadro 4 .Características bioquímicas de la muestra por sexo	35
Cuadro 5. Características bioquímicas por la presencia de SARS-CoV-2.....	36
Cuadro 6. Características bioquímicas por presencia de SARS-CoV-2 y sexo	39
Cuadro 7. Parámetros bioquímicos por niveles de carga viral en la muestra	40
Cuadro 8. Parámetros bioquímicos por niveles de carga viral en mujeres	41
Cuadro 9. Parámetros bioquímicos por niveles de carga viral en hombres	42
Cuadro 10. Correlación de Spearman de los parámetros bioquímicos con la carga viral	47
Cuadro 11. Correlación de Spearman de los parámetros bioquímicos con receptor ACE2	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2.	5
Figura 2. Fisiopatología del virus SARS-CoV-2.	7
Figura 3. Estrategia experimental para la selección de muestras.....	24
Figura 4. Presencia del virus SARS-CoV-2 por sexo.	29
Figura 5. Distribución por nivel de carga viral por sexo.	30
Figura 6. Distribución por nivel de carga viral (Ct) por sexo.	30
Figura 7. Distribución de la muestra en los diferentes niveles de carga viral por grupo de edad y por sexo.	31
Figura 8. Distribución de la muestra en los diferentes niveles de carga viral (Ct) por grupo de edad y por sexo.	32

RESUMEN

COVID-19 es la enfermedad causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. La carga viral y las concentraciones de algunos componentes en la sangre se han relacionado con la gravedad de esta enfermedad, sin embargo, no se ha estudiado la relación entre ellos, ni se han evaluado en personas que no han desarrollado síntomas. El objetivo de esta investigación fue evaluar la relación entre marcadores de inflamación y de alteración metabólica sistémica con la carga viral en personas portadoras del virus SARS-CoV-2. Se trató de un estudio de corte transversal correlacional. Se identificó por qPCR el virus SARS-CoV-2 en cDNA de exudados orofaríngeos, así como la expresión de ACE2R. Se cuantificaron interleucina-6, hormonas sexuales y marcadores de alteración metabólica en los sueros de los participantes. Los datos se agruparon según la presencia y abundancia del virus SARS-CoV-2, se compararon medianas y se hicieron correlaciones de Spearman. En su mayoría se detectó la presencia del virus SARS-CoV-2 (72%), las mujeres presentaron mayor proporción de presencia del virus (78.8% vs 68.5%), sin embargo, se observó que los hombres de 18 a 29 años presentaron la mayor proporción para la carga viral moderada/alta y ésta fue descendiendo conforme avanzaba la edad. Se observó que los hombres, presentaron cifras más altas en la mayoría de los marcadores metabólicos alterados y las más bajas para la IL-6; sin encontrar diferencias significativas en la mayoría de ellos. La testosterona presentó correlación significativa positiva con la expresión de ACE2R y con la carga viral. Los resultados sugieren que la testosterona incrementa abundancia del ACE2R y, por tanto, mayor propensión a infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, carga viral, marcadores metabólicos, testosterona, SARS-COV-2.

ABSTRACT

COVID-19 is the disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. The viral load and the concentrations of some components in the blood have been related to the severity of this disease, however, the relationship between them has not been studied, nor has been evaluated in people who have not developed symptoms. The objective of this research was to evaluate the relationship between markers of inflammation and systemic metabolic alteration with the viral load in people carrying the SARS-CoV-2 virus. This was a cross-sectional correlational study. SARS-CoV-2 was identified by qPCR in cDNA of oropharyngeal exudates as well as the expression of ACE2R. Interleukin-6, sex hormones and markers of metabolic alteration were quantified in the participants' sera. Data were grouped according to the presence and abundance of the SARS-CoV-2, medians were compared and Spearman correlations were made. Most of the presence of the SARS-CoV-2 was detected (72%), women presented a higher proportion of presence of the virus (78.8% vs 68.5%), however, it was observed that men between 18 and 29 years old presented the highest proportion for moderate/high viral load and this decreased as age advanced. It was observed that men presented higher values in most of the altered metabolic markers and the lowest ones for IL-6; without finding significant differences in most of them. Testosterone presented a significant positive correlation with ACE2R expression and viral load. The results suggest that testosterone increases the abundance of ACE2R and, therefore, a greater propensity for SARS-CoV-2 infection.

Palabras clave: COVID-19, viral load, metabolic markers, testosterone, SARS-COV-2.

1. Introducción

La pandemia por COVID-19 ha sido una de las más grandes crisis de salud pública en el mundo, representando todo un reto para el personal de salud y la comunidad científica (Kowalska y col., 2022; Malik y col., 2021). Como consecuencia de su difícil control, ante su rápida y continua transmisión, afectó drásticamente la vida como se conocía en los diferentes sectores como el social, económico, político, científico, industrial, de transporte y médico en gran parte del mundo (Kowalska y col., 2022; Liu y col., 2021; Shivalkar y col., 2021). Esta crisis acentuó muchas de las problemáticas que existían previamente como las desigualdades socioeconómicas, enfermedades físicas y psicológicas, contaminación medioambiental, desempleo, rezagos educativos, estilos de vida poco saludables, entre otros. De acuerdo con la perspectiva de algunos autores, lo que prosigue es descansar la mente para poder superar esta crisis y a los gobiernos les toca formular políticas para reducir las desigualdades y mejorar el crecimiento (Das y col., 2021).

A pesar de todos los esfuerzos que se han realizado para controlar la pandemia, aún hay pocas vacunas disponibles para prevenir la enfermedad y muchas de ellas se encuentran en la etapa de desarrollo preclínica o clínica, casi 10 han recibido su aprobación para su uso seguro y eficaz. Además, en cuanto al tratamiento aún no existe una prescripción específica. Por lo que en varias regiones del mundo el distanciamiento social y la desinfección siguen siendo sus únicas opciones disponibles para prevenir la infección (Shivalkar y col., 2021). De acuerdo con el reporte semanal de la Organización Mundial de la Salud para el 22 de noviembre del 2023, a nivel mundial se alcanzó un número acumulado de casos confirmados superior a los 772.1 millones y un número acumulado de muertes superior a los 6,9 millones; de los cuales 17,271 fueron casos nuevos y 110 nuevas muertes en los últimos 7 días. Se han administrado 13, 534, 602, 932 dosis de vacunas, las cuales representan 5, 597, 865, 750 personas vacunadas con al menos una dosis y 5, 158, 345, 317 personas completamente vacunadas (World Health Organization, 2023). En la región de las Américas, para el esta misma fecha, se reportaron 193,324,321

casos confirmados acumulados y 2,971,089 muertes acumuladas, sin el registro de casos nuevos ni muertes nuevas en la última semana (Organización Panamericana de la Salud, 2023). En cuanto a la cantidad de casos y muertes acumuladas, en México se reportaron 7,693,120 casos y 334,786 muertes, con cero casos nuevos y cero muertes nuevas en la última semana para el 22 de noviembre del 2023 (World Health Organization, 2023).

Actualmente se puede observar un descenso en el número de casos y de muertes, sin embargo, en los momentos más críticos de la pandemia, los pacientes graves por COVID-19 fueron un reto para los sistemas de salud, ya que en la gran mayoría de los países los hospitales alcanzaron e incluso superaron las capacidades máximas de las unidades de cuidados intensivos (Dings y col., 2022). En general se observó que el 81% de los casos eran leves y asintomáticos, el 14% eran severos y el 5% eran críticos, sin embargo, el 49% de los casos críticos resultaban ser casos fatales (Malagón-Rojas y col., 2020; Sanz y col., 2021; Wu y McGoogan, 2020), ya que la probabilidad de obtener un resultado alentador disminuye conforme la enfermedad progresa a un estado severo o crítico (Izcovich y col., 2020; Mahat y col., 2021).

La incidencia de casos asintomáticos puede ir desde el 1.6 hasta el 56.5%. Ser un paciente asintomático se refiere a que mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se detecta la presencia del ácido nucleico viral del SARS-CoV-2, pero la persona no desarrolla signos clínicos, ni radiológicos típicos de la COVID-19. A pesar de que estas personas no desarrollan la enfermedad si pueden transmitir el virus, dificultando así el control de contagios (Gao y col., 2020; Malagón-Rojas y col., 2020). Ya se han investigado los factores que influyen en el desarrollo del fenotipo grave de COVID-19 que deriva en hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, intubación o ventilación mecánica, o muerte. Entre ellos se encuentra la edad (>65 años), el sexo, un sistema inmunológico inmunocomprometido y comorbilidades como el cáncer, enfermedades pulmonares y cardíacas, enfermedades metabólicas como como

diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico (Izcovich y col., 2020; Tsoukalas y col., 2021).

Otros factores que se han relacionado la gravedad de esta enfermedad son la carga viral (Sanz y col., 2021) y las concentraciones de algunos componentes en la sangre, tal como algunas citoquinas pro inflamatorias (Anka y col., 2021; Liu y col., 2020a; Qin y col., 2020) y las concentraciones de ciertos lípidos (Wei y col., 2020; Zinellu y col., 2021), sin embargo aún no se conoce la relación que pudiera existir entre cada uno de estos elementos, ni se ha estudiado que sucede con estos elementos en las personas que no han desarrollado síntomas. Por ello, el objetivo del presente estudio es conocer la relación que existe entre los marcadores de inflamación y de alteración metabólica sistémica con la carga viral en personas portadoras del virus SARS-CoV-2.

2. Antecedentes

2.1 Características del virus SARS-CoV-2

COVID-19 es la infección causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), el cual fue descubierto por primera vez en diciembre del 2019, en Wuhan, China, donde se identificaron una serie de casos de neumonía viral. Al poco tiempo, el virus comenzó a esparcirse por más provincias de China y posteriormente en Tailandia, Japón, Corea del Sur y Estados Unidos (Huang y col., 2020). Debido al acelerado incremento de casos en todo el mundo, para el 31 de enero del 2020 la Organización mundial de la salud (OMS) declaró un estado de emergencia de salud pública internacional y finalmente el 11 de Marzo del 2020 fue reconocida como pandemia mundial (Aboughdir y col., 2020).

SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, en donde solo 7 coronavirus han infectado de una especie a otra y de los cuales solo 3 han provocado infecciones mortales en los humanos, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV, por sus siglas en inglés), el coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés) y el virus SARS-CoV-2 (Aboughdir y col., 2020; Kumar y Al Khodor, 2020).

SARS-CoV-2 es un virus envuelto, no segmentado y de una sola cadena positiva de ARN. Tiene un diámetro de entre 50 y 200 nm de diámetro y es uno de los virus con ARN más grande. Tiene un genoma de +ssRNA de 29.9 kilobases (kb) de longitud, con un casquillo 5' y una cola de poli-A en su estructura, el cual codifica a 27 proteínas (Kumar y Al Khodor, 2020). De acuerdo a estudios filogenéticos, este virus comparte el 79.5% de la secuencia del virus SARS-CoV y el 50% del virus MERS-CoV (Gubernatorova y col., 2020).

En su estructura, el virón cuenta con 4 proteínas, conocidas como S (*Spike*), E (*Envelope*), M (*Membrane*) y N (*Nucleocapsid*) (Figura 1). Dentro de sus funciones

la proteína N se encarga de sostener el genoma de ARN, mientras que las proteínas S, E y M forman la envoltura viral en conjunto. La proteína encargada de unirse al receptor de la célula huésped y de fusionar su membrana es la proteína *Spike* a través de sus 2 subunidades, la subunidad de unión (S1) y la de fusión (S2), ambas unidas por sitio de escisión S, del cual no se conoce su importancia (Kumar y Al Khodor, 2020).

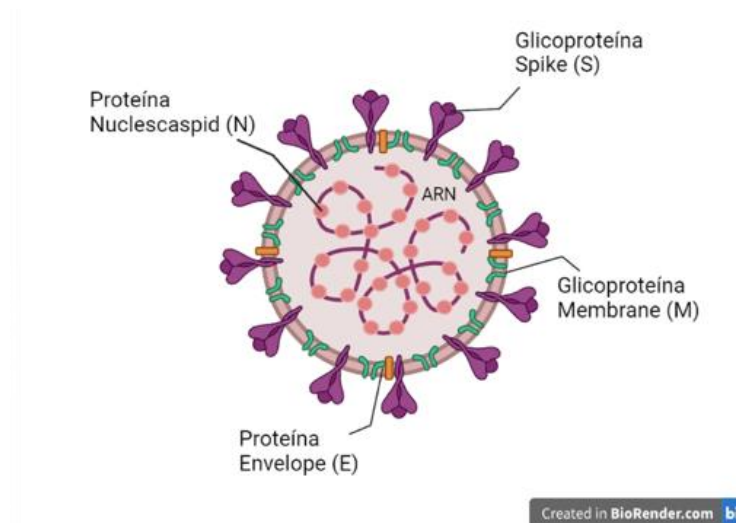


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2. Se muestran los componentes estructurales del virus SARS-CoV-2 (Kumar y Al Khodor, 2020).

2.2 Fisiopatología y ciclo de replicación del virus SARS-CoV-2

La transmisión de SARS-CoV-2 entre humanos se puede dar mediante dos vías, una directa y otra indirecta. De forma directa al tener contacto cercano con una persona infectada, en una distancia menor a 2 metros por medio del intercambio de secreciones respiratorias que pueden ingresar al cuerpo por medio de la boca, los ojos o la nariz. La forma indirecta consiste en tocar un objeto o superficie contaminados por una persona infectada y posteriormente llevar la mano a la boca, ojos o nariz (Malik y col., 2021).

Este virus entra a sus células diana mediante la unión de la proteína *Spike* ubicada en la superficie del virus con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2R), la

cual está ampliamente distribuida en el cuerpo humano. Una vez unidas, una serina proteasa de transmembrana de tipo II (TMPRSS2) realiza una ruptura proteolítica en la proteína S, dividiendo en dos partes el dominio S2, lo que permite la separación del dominio de unión al receptor, la activación de la proteína S y la posterior fusión de ambas membranas (Patrian-Soto, 2020). Cuando el virus ya se ha fusionado con la célula huésped, libera su ARN viral al citoplasma y utiliza los organelos de la célula para replicar su genoma y sintetizar sus proteínas estructurales (envoltura y nucleocápside), formando el complejo de replicación-transcripción. La formación de la envoltura viral es muy importante, ya que de ella depende el ensamblaje, la liberación y la promoción de la patogénesis viral (Kumar y Al Khodor, 2020; Patrian-Soto, 2020) (Figura 2).

La unión del virus SARS-CoV-2 al ACE2R provoca que éste último pierda su función que es la de antagonizar el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, con ello, proteger al organismo contra la hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular. Incluso puede tener un efecto protector contra lesiones agudas en los pulmones causadas por el síndrome de distrés respiratorio agudo. Cuando el virus se une a la célula por medio de la ACE2R, se produce una regulación negativa, lo que reduce la producción de angiotensina 1-7, aumentando con ello la hipertensión, inflamación, permeabilidad vascular y la insuficiencia pulmonar, lo cual es parte de la fisiopatología causada por el virus (Foresta y col., 2021; Jin y col., 2020). La replicación viral rápida también causa daño celular, desencadenando la muerte masiva de células epiteliales y endoteliales, lo que genera a su vez fuga vascular y producción acelerada de anticuerpos que, sumado a la disfunción del ACE2R, provoca un incremento en la producción de citosinas y quimiocinas proinflamatorias, generando la respuesta inflamatoria agresiva característica de la infección y que se ha relacionado con la lesión pulmonar aguda (Jin y col., 2020).

Se han descrito diferencias por factores sexuales en la fisiopatología de la enfermedad. Las mujeres tienen mayor cantidad de ACE2 por sus características genéticas y la acción de las hormonas. El ACE2R se encuentra codificado en la

banda p22.2 del brazo corto del cromosoma X, el cual se encuentra presente en 2 copias en las mujeres y que por cuya ubicación no presenta un silenciamiento del gen repetido, por ello y por la acción de los estrógenos en las mujeres es mayor la expresión del gen ACE2R. Estas características funcionan como factores protectores en el desarrollo de la enfermedad por COVID-19, ya que la saturación de la enzima no es tan rápida como en los hombres. Por su parte, la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) es otro de los elementos clave para el acceso del virus SARS-CoV-2 a las células y está regulado por los andrógenos. Al haber mayor cantidad de testosterona, se expresa más el gen de esta proteasa, por lo que las diferencias en la infección por COVID-19 entre sexos podría estar relacionada más con este elemento (Foresta y col., 2021) (Figura 2).

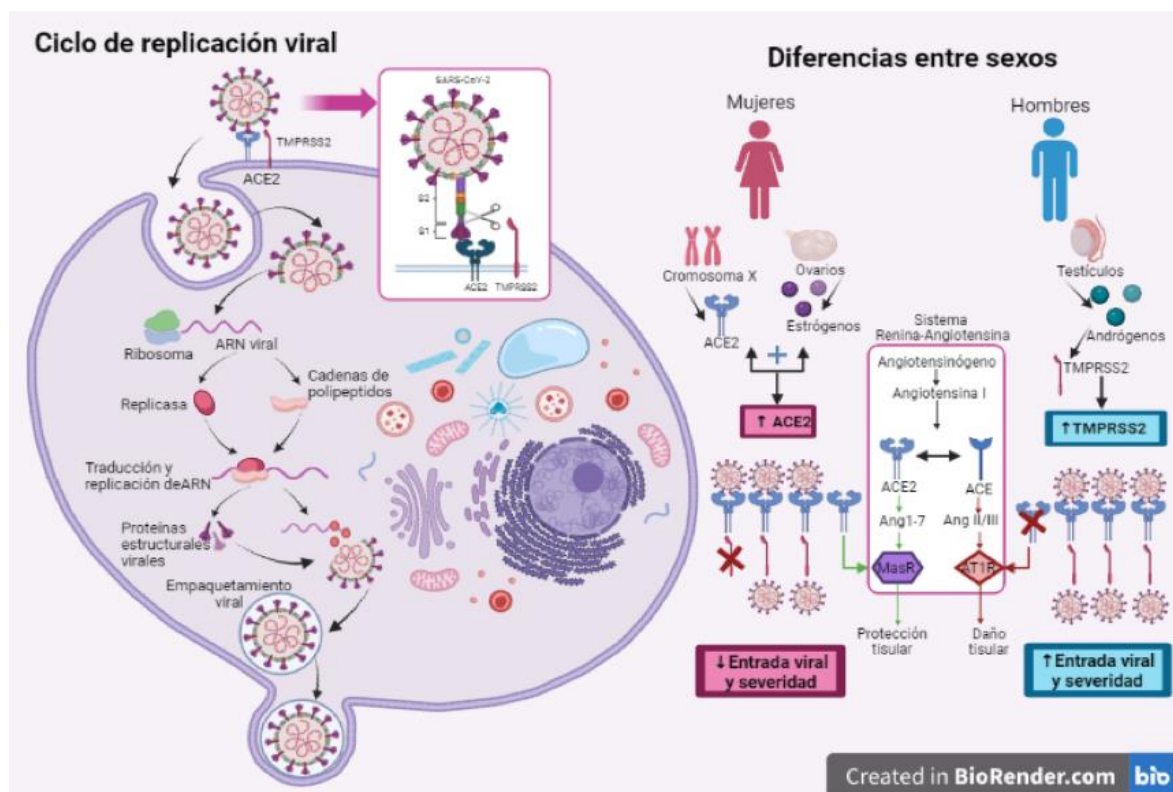


Figura 2. Fisiopatología del virus SARS-CoV-2. Se muestra el proceso de ciclo de replicación viral así como las condiciones que determinan la infección por SARS-CoV-2 y su gravedad por sexo (Kumar y Al Khodor, 2020; Pastrian-Soto, 2020; Foresta y col., 2021).

2.3 Receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2.

La enzima ACE2 es una aminopeptidasa ubicada en la membrana de células de diferentes tejidos (Patrian-Soto, 2020), el gen que la codifica está en el cromosoma Xp22 y está conformada por 805 aminoácidos (Li y col., 2020). Tiene un dominio peptidasa N-terminal (PD) y un dominio similar a Colectrina C terminal (CLD), finaliza con una hélice transmembrana y un segmento de ~ 40 residuos que está dentro de la célula (Jin y col., 2020). El ACE2R es un homólogo de la enzima convertidora de angiotensina, sin embargo, actúa como un potente regulador negativo del sistema renina-angiotensina, ya que su función es degradar la angiotensina II (hormona vasoconstrictora, proinflamatoria y profibrótica) a angiotensina (1-7) (hormonas vasodilatadora, antiproliferativa y apoptótica) (Li y col., 2020; Patrian-Soto, 2020).

Se ha observado que la ACE2R está altamente expresada en pulmones, testículos, tejidos renales, cardiovasculares, hígado, bazo, cerebro y, de manera especial, en tejidos gastrointestinales, incluyendo, estómago, duodeno, yeyuno, ciego, colon, pero principalmente en el íleon (Patrian-Soto, 2020).

Debido a que esta enzima es usada como receptor por el virus SARS-CoV-2 para poder entrar a la célula del huésped (Jin y col., 2020), las células que tienen una alta expresión de ACE2R son más susceptibles de ser infectadas, por lo que conocer su distribución y expresión en el organismo puede ayudar a conocer la ruta de infección por este virus (Patrian-Soto, 2020). Por ejemplo, hasta el momento el aparato respiratorio ha sido reconocido como la principal ruta de acceso del virus al cuerpo (Aboughdir y col., 2020; Jin y col., 2020). Este mismo receptor es usado por el virus SARS-CoV, no obstante se sugiere que la proteína S del virus SARS-CoV-2 se une con una afinidad 10-20 veces mayor (Jin y col., 2020).

En México existe una gran diversidad genética, por lo que en un estudio se evaluó la variación genética del receptor ACE2R para determinar si existía alguna que

podiera explicar las diferencias en la susceptibilidad de la población mexicana nativa a la infección por SARS-CoV-2. Se encontraron 86 variantes con solo 2 sinónimos y el resto de ellas de tipo no codificante, por lo que no se encontró ningún cambio estructural en esta proteína que pudiera explicar las diferencias en esta susceptibilidad. Sin embargo, se dedujo que las variantes de tipo no codificante podrían influir en las diferencias de la expresión del gen ACE2R en estas poblaciones (Aguilar-Ordoñez y col., 2021).

2.4 Características de la infección por SARS-CoV-2

La enfermedad ha mostrado tener una sintomatología muy diversa, desde pacientes asintomáticos hasta severa. Los primeros pueden presentar síntomas moderados parecidos a un resfriado común como la fiebre, tos seca, disnea, mialgia, dolor de garganta y cabeza. En contraparte, la sintomatología severa refiere confusión, dolor de pecho, hipoxemia, neumonía y otras complicaciones que requieren remitir al paciente a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y apoyo de ventilación mecánica. Otros síntomas que han sido reportados son diarrea, anosmia, ageusia y manifestaciones neurológicas (Malik y col., 2021).

La carga viral, definida como como la cantidad de partículas virales que se encuentran en el plasma, en las secreciones respiratorias o cualquier excreta del paciente se puede calcular mediante una estimación de las partículas virales en estos fluidos corporales, por medio de diferentes métodos, siendo la más sencilla y accesible, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa (Cuenca-Pardo y col., 2020). Conocer la cuantificación viral del SARS-CoV-2 puede ser clínica y epidemiológicamente útil ya que, por medio de ella, los médicos pueden determinar la severidad de la infección, pronosticar la evolución y recaídas, identificar si el paciente está respondiendo al tratamiento de supresión viral, si se trata de una nueva infección o una reactivación o si la carga viral progresiva apunta al fracaso del tratamiento después de un tiempo prolongado (Cuenca-Pardo y col., 2020; Lee, 2021).

La infectividad de la enfermedad por COVID-19 parece estar relacionada con la carga viral. Se ha observado que la carga viral del SARS-CoV-2 obtiene su punto máximo en muestras del tracto respiratorio superior desde el momento de la aparición de los síntomas a unos días después dentro de esa misma semana (Walsh y col., 2020). En esta etapa SARS-CoV-2 puede ser fácilmente transmisible (Cuenca-Pardo y col., 2020). Posteriormente la carga viral va descendiendo gradualmente durante las siguientes una a tres semanas (Walsh y col., 2020).

COVID-19 tiene 3 estadios clínicos que implican una diversa respuesta inmune (Ávila Nureña, 2021), y cuya gravedad está asociada con la carga viral (Sanz y col., 2021). En un estudio realizado en 96 pacientes donde se determinó la carga viral en esputo y heces durante 18 días, se observó que los pacientes con cargas virales mayores presentaron una mayor gravedad de la enfermedad. En el tracto respiratorio alto, las cargas virales más altas se presentaron en las etapas iniciales de la enfermedad, en el tracto respiratorio bajo fueron altas hasta 14 días después, mientras que en las heces el tiempo de duración de la carga viral alta fue aún mayor, convirtiéndose en un vector de contagio importante. En cuanto a la duración, fue mayor en hombres que en mujeres lo que podría explicarse por el efecto de las hormonas sexuales. Del mismo modo, la carga viral se extendió por más tiempo en adultos mayores de 60 años, pudiendo ser consecuencia de un sistema inmunitario debilitado propio de la edad y por los mayores niveles de enzima ACE2R en los alveolos (Zheng y col., 2020).

Se ha identificado que las cargas virales en los casos severos pueden ser hasta 60 veces mayores que en los casos leves y que en estos últimos la eliminación viral es más rápida (el 90% de los pacientes leves dieron PCR negativas a los 10 días en comparación con los graves que superaron este tiempo) (Liu y col., 2020b). Se ha observado que el virus puede ser detectado desde uno a dos días antes de los síntomas y perdurar hasta 2 semanas en casos severos, e incluso se puede alargar hasta 4 a 5 semanas (Cuenca-Pardo y col., 2020).

2.5 Factores de riesgo para el desarrollo de un COVID-19 grave

Edad

En general se ha observado que las personas de mayor edad (principalmente mayores de 65 años) son más susceptibles a desarrollar la enfermedad de COVID-19 de tipo grave y tienen mayor mortalidad (Gallo Marin y col., 2021; González-Salazar y col., 2020; Izcovich y col., 2020). Un aumento de 10 años corresponde a un aumento del riesgo de 6.6% para la enfermedad grave por COVID-19 (Izcovich y col., 2020). Este fenómeno se debe probablemente a los cambios que se producen en la composición corporal en este grupo de edad donde se tiende a disminuir su masa muscular e incrementar su masa grasa, además de que los adultos mayores presentan con mayor frecuencia otras comorbilidades como DM2, HTA y ECV (González-Salazar y col., 2020).

Sexo

De acuerdo al metanálisis de Izcovich y colaboradores (2020), los pacientes de sexo masculino son más susceptibles de padecer un fenotipo grave de COVID-19 (aumento del riesgo en un promedio de 4.7%) y de mayor mortalidad. En otros estudios también se encontró una asociación de forma independiente del sexo masculino con la gravedad por COVID-19 (Gallo Marin y col., 2021; Palaiodimos y col., 2020)

Comorbilidades

Es importante conocer la historia médica de los pacientes, ya que el padecer por lo menos una enfermedad crónica no trasmisible, predispone a COVID-19 grave y a una mayor mortalidad (Izcovich y col., 2020; Rajpal y col., 2020). Las principales comorbilidades asociadas a COVID-19 son: hipertensión arterial (15.80%), enfermedades cardiovasculares (11.70%), diabetes (9.40%), coinfección con VIH (1.50%), procesos malignos (1.50%), enfermedades respiratorias como enfermedad

pulmonar obstructiva crónica o asma (1.40%), enfermedad renal crónica (0.80%) y estados de inmunodeficiencia (0.01%) (Baradaran y col., 2020). En el estudio de Rajpal y colaboradores (2020) también consideran a la obesidad y dislipidemias como padecimientos relacionados con una mayor gravedad por COVID-19. En este estudio se desconocía si los pacientes con DM2 tenían más probabilidades de contraer la infección, sin embargo si tenían mayor riesgo de enfermedad grave (Rajpal y col., 2020).

En un estudio realizado en México en pacientes que padecían al menos una comorbilidad, se observó que la obesidad, la diabetes y la hipertensión eran factores de riesgo importante para contraer la COVID-19, así como para desarrollar el fenotipo grave de la enfermedad (Hernández-Garduño, 2020). La obesidad ha demostrado ser un determinante en la infección por SARS-CoV-2, ya que durante esta condición la expresión de la ACE2R es mayor debido al aumento en la cantidad de tejido adiposo en los pacientes que la padecen, incrementando así el riesgo a la infección. Por otro lado, la hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo, también promueven la liberación de triglicéridos, factor de necrosis tumoral- α y las adipocitoquinas (como IL-1 β e IL-6) características en la obesidad, que provocan un estado inflamatorio crónico de bajo grado pero que a su vez participan en la enfermedad por COVID-19 (Álvarez y col., 2020; Liu y col., 2021). Además, ese estado inflamatorio favorece la aparición de alteraciones metabólicas como dislipidemias y diabetes mellitus tipo 2, y también puede modificar la inmunidad innata, lo que provoca la vulnerabilidad de los individuos a infecciones y a una menor eficacia a las vacunaciones y tratamientos antirretrovíricos y antimicrobianos (Álvarez y col., 2020).

2.6 Marcadores de inflamación y de alteración metabólica durante la enfermedad COVID-19

Un marcador bioquímico es el resultado de un examen de laboratorio que indica el nivel de ciertas sustancias bioquímicas en la sangre periférica del paciente y que

están relacionadas con la ingesta insuficiente o excesiva de algunos componentes de la dieta y con el funcionamiento de algún órgano. Existen tablas con los rangos mínimos y máximos de los niveles normales de dichas sustancias con las cuales se puede comparar (Calder y col., 2020; Domínguez Navarrete y col., 2019).

Citoquinas

Las citoquinas son moléculas que se encargan de producir señales autócrinas, parácrinas y endócrinas que permiten la comunicación intracelular en el organismo. Una de sus principales funciones es la regulación de la inmunidad innata y adquirida, ya que permiten la activación del sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria (Saavedra Ramírez y col., 2011).

La gravedad de la enfermedad por COVID-19, especialmente el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo se ha relacionado con el desarrollo de la tormenta de citoquinas, fenómeno donde se puede observar un incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias en el suero de los portadores del virus, como parte de la respuesta del sistema inmune que se da cuando el SARS-CoV-2 activa la vía del receptor tipo Toll-My-D88-NF-kB, provocando una respuesta inflamatoria descontrolada que es la posible responsable de provocar daño tisular tanto a nivel local, como sistémico (Anka y col., 2021; Liu y col., 2021). Se han observado modificaciones en las concentraciones de diferentes citoquinas y quimiocinas en estos pacientes, entre las cuales se ha identificado que la interleucina 6 (IL-6) es un contribuyente significativo para esta cascada de citoquinas, viéndose aumentada en los pacientes con un fenotipo grave (Anka y col., 2021).

Algunos estudios ya han relacionado fuertemente las concentraciones de la proteína C reactiva con la presencia y la severidad de la enfermedad por COVID-19 (Kermali y col., 2020). En un estudio realizado en un centro médico en Wuhan, China, se observó que la cohorte de pacientes que presentaron un cuadro más severo de la enfermedad tenían niveles más altos de proteína C reactiva comparados con la

cohorte de pacientes con enfermedad no severa (57,9 vs 33,2 mg/L; $p < 0,001$). El mismo fenómeno se observó con varias citoquinas inflamatorias, entre ellas la IL6 (25,2 vs 13,3 pg/mL; $p < 0,001$) y el TNF α (8,7 vs 8,4 pg/mL; $p = 0,037$) (Qin y col., 2020). Otro estudio de cohortes retrospectivo indicó que pacientes con niveles de proteína C reactiva >41.8 mg/L o con niveles de IL-6 $> 32,1$ pg/mL tenían mayor probabilidad de desarrollar un cuadro severo de COVID-19 (Liu y col., 2020a). De acuerdo a un metaanálisis realizado por Mojtabavi y colaboradores (2020), se observó que existía una relación entre las concentraciones de IL-6 y la gravedad del COVID-19 y que esta relación es independiente de la edad y del sexo.

Interleucina-6

La IL-6 es una glicoproteína de 184 aminoácidos, codificada en el brazo corto de del cromosoma 7. Al igual que otras citoquinas necesitan una transactivación por medio de gp130 para llevar a cabo su vía de transducción. Este tipo de citoquinas se unen a receptores de la superficie celular y a receptores solubles. El receptor humano de la IL-6 es una glicoproteína tipo 1 que se encuentra en la membrana celular, ésta tiene baja afinidad a la IL-6 y no posee un dominio intracelular de transducción de señales, por lo que la unión IL-6-IL-6R no promueve activación celular. Éste receptor también puede estar soluble y contribuye a la activación celular, actuando como agonista. Para que se genere la activación celular la IL-6 debe unirse primero a su receptor en la membrana celular o al que se encuentra soluble, para que posteriormente este complejo se una a la glicoproteína de la superficie celular, encargada de la transducción de sus señales, la gp130. El complejo IL-6/receptor IL-6/gp130 debe unirse a otro complejo igual para que el proceso de transducción pueda llevarse a cabo (Saavedra Ramírez y col., 2011).

La IL-6 es producida por una gran variedad de células como monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos, células intestinales, entre otras. Su síntesis puede ser promovida por infecciones causadas por ciertos microorganismos particularmente virus y bacterias,

así como la acción de otras citoquinas como la IL-1, TNF- α y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Sus principales células diana son los linfocitos T y B, las células epiteliales, los monocitos/macrófagos y los hepatocitos (Mojtabavi y col., 2020; Saavedra Ramírez y col., 2011).

La IL-6 es una molécula pleiotrópica (Mojtabavi y col., 2020; Saavedra Ramírez y col., 2011) ya que tiene acciones inflamatorias y antiinflamatorias, siendo la principal mediadora de la respuesta de fase aguda y ejerciendo control parcial sobre la producción de IL-1 y TNF- α respectivamente. Su acción depende del contexto y de su concentración local, así como de la presencia de otras proteínas reguladoras que actúan en la vía de transducción de señales o de la concentración de su receptor soluble. Es la principal estimuladora para la producción de proteínas de fase aguda como proteína C-reactiva, amiloide sérico A, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, ferritina, algunas proteínas del sistema del complemento, diferentes proteínas de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, entre otras (Saavedra Ramírez y col., 2011).

En el tejido adiposo el 90% de la interleucina sintetizada proviene de células distintas al adipocito, principalmente células del sistema inmune. La IL-6 es mayormente expresada en la grasa visceral que en la periférica, por lo que en pacientes que padecen obesidad los niveles plasmáticos de esta citoquina se puede incrementar hasta en un 30%. La IL-6 participa en el aumento de la lipólisis y la oxidación de las grasas. Asimismo existe una fuerte relación de la IL-6 con la resistencia a la insulina (Gutiérrez-Ruiz y col., 2011).

Dentro de sus funciones hay acciones hematológicas, inmunológicas, en el hígado, endocrinológicas y metabólicas. Juega un papel importante en la patogénesis de la anemia, en enfermedades crónicas, en la termogénesis corporal siendo un gran pirógeno, está relacionado en la fisiopatología del dolor, promueve la diferenciación y maduración de los linfocitos T y B; también está relacionada con la hiperglucemia,

resistencia a la insulina, disfunción miocárdica, atrofia muscular esquelética, anorexia y caquexia (Saavedra Ramírez y col., 2011).

Marcadores lipídicos de alteración metabólica.

Los lípidos tienen una amplia variedad de funciones desde las estructurales, las metabólicas, hasta las de señalización intra e intercelulares (Cure y Cumhur Cure, 2021; Kowalska y col., 2022). Durante una enfermedad viral, los lípidos pueden actuar directa o indirectamente en la regulación del sistema inmunitario innato y el adaptativo, ya sea reorganizando estructuras de señalización celular, modificando procesos metabólicos, absorbiendo especies reactivas, o bien, actuando directamente como ligandos autócrinos y endocrinos (Schwarz y col., 2022; Wendel y col., 2007).

Otras de los mecanismos de defensa en los que están involucradas las grasas, es que los macrófagos alveolares, leucocitos, células B, T y NK, liberan metabolitos derivados del ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico, como la lipoxina A4, resolvinas, protectinas y maresinas, conocidos como mediadores especializados pro resolución (SPMs). Estas moléculas tienen actividad antiinflamatoria, promueven la cicatrización y en la regulación de la fagocitosis, además que inducen fuga, lisis o alteración de las proteínas de envoltura viral, lo que ayuda a reducir la carga microbiana y lograr la inactivación del virus SARS-CoV-2. Dicho lo anterior, se puede deducir que una deficiencia en estos lípidos podría aumentar la susceptibilidad a la infección. Se ha recomendado administrarlos vía oral, enteral o parenteral en los pacientes con SARS-CoV-2, ya que podrían disminuir su morbilidad y mortalidad, así como coadyuvar a disminuir la inflamación, modular el síndrome de dificultad respiratoria aguda y con ello reducir complicaciones graves asociadas a la inflamación (Arenas-moya, 2020).

Los lípidos tienen una función estructural tanto para las membranas de las células como para la envoltura de los virus (Liu y col., 2021; Lorizate y Kräusslich, 2011).

Durante la replicación del virus SARS-CoV-2, los lípidos son utilizados como bloques de construcción y fuentes de energía para la formación de los orgánulos virales, por lo que este nutriente es crucial en la infección viral (Cure y Cumhur Cure, 2021). Para lograrlo, el virus SARS-CoV-2 puede interactuar con los lípidos de las células huésped, gracias a que el ARN viral envuelto en lípidos altera la señalización inter e intracelular y la producción de las partículas necesarias para el virus, como los lípidos, para generar sus propias envolturas (Cure y Cumhur Cure, 2021; Lorizate y Kräusslich, 2011; Mahat y col., 2021).

Por otra parte, los lípidos juegan un papel importante como receptores directos e indirectos, así como cofactores que permiten la fusión y la entrada del virus a la célula (Mahat y col., 2021). Se ha documentado que concentraciones incrementadas de colesterol en la membrana celular aumentan la afinidad para la unión del virus SARS-CoV-2, ya que favorece la fusión con la membrana y su entrada exitosa al huésped (Zinellu y col., 2021). En resumen, los lípidos también participan en el desarrollo de la infección viral, al permitir la fusión, encapsulación y transformación de la membrana viral (Liu y col., 2021).

Bajo estas condiciones, es entendible que alguna alteración en el metabolismo de lípidos pueda afectar la progresión de la enfermedad por COVID-19 (Mahat y col., 2021). Del mismo modo se ha observado que la propia enfermedad por COVID-19 afecta los niveles de lípidos sanguíneos en los pacientes, ya que algunos estudios han reportado hipolipidemia que se agrava a la par de la progresión de la enfermedad (Wang y col., 2020a; Wei y col., 2020).

En un metanálisis realizado por Zinellu y colaboradores (2021), se pudo observar que en los pacientes que presentaban enfermedad más grave por COVID-19, transferidos a la UCI y/o que no sobrevivieron durante el seguimiento, presentaron concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL significativamente más bajas que aquellos que padecieron una forma más leve de la enfermedad o que sobrevivieron durante el seguimiento. En cuanto a las

concentraciones de triacilglicéridos, no se detectó ninguna asociación significativa con la gravedad de la enfermedad COVID-19 ni con la mortalidad. Los mecanismos por los cuales ocurre este fenómeno aún no están claros. Se ha documentado que concentraciones incrementadas de colesterol en la membrana celular aumentan la afinidad para la unión del virus SARS-CoV-2, ya que favorece la fusión con la membrana y su entrada exitosa al huésped.

Por otra parte, la presencia de alteraciones previas del metabolismo de lípidos evidenciada por dislipidemia también se han asociado con la gravedad por la enfermedad por COVID-19 (OR = 1.27, IC del 95 %: 1.11–1.44, $p = 0,038$) lo que es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. La dislipidemia produce una disfunción y activación en el endotelio, que da como resultado un incremento en las concentraciones de citosinas proinflamatorias y de especies reactivas de oxígeno. Además, la hiperlipidemia afecta a la respuesta inmune, perpetuando la inflamación a través del tiempo, lo que impacta en la efectividad del cuerpo para actuar frente al virus (Kowalska y col., 2022; Liu y col., 2021)

La dislipidemia puede llevar a la inflamación y, a la larga, a enfermedad cardiovascular en donde la infección por COVID-19 produce una reacción inflamatoria aguda que agrava la enfermedad y aumenta el riesgo de mortalidad. Además una enfermedad cardiovascular se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad por COVID-19 3 veces (Liu, y col., 2021).

Algunos marcadores ya han sido identificados en casos graves y fatales de COVID-19, tal como niveles elevados de conteo de células blancas, urea nitrogenada en sangre, creatinina, marcadores de funcionamiento hepático y renal, proteína C reactiva (CRP), interleucina-6 (IL-6), bajo conteo de linfocitos y plaquetas (Gubernatorova y col., 2020; Liu y col., 2020a; Malik y col., 2021; Qin y col., 2020). No obstante, estos resultados no pueden ser generalizados debido a la ubicación geográfica, que las cohortes son muy pequeñas y que solo se evalúan a pacientes

que ya han desarrollado la COVID-19 y que pertenecen a un solo centro médico (Malik y col., 2021). Estudios ya han sugerido que el colesterol en sangre puede funcionar como un indicador de gravedad de COVID-19, no obstante, aún hay controversia sobre el colesterol transportado en las diferentes lipoproteínas (Kowalska y col., 2022).

Hormonas sexuales

El sexo ha sido uno de los factores que influyen en la duración de la carga viral, ya que tanto diferencias en procesos genéticos así como las hormonas sexuales participan en la regulación inmunitaria, los estrógenos fortalecen el sistema inmune mientras que la testosterona lo suprime (Caputo y col., 2021). En estudios previos ya se ha observado cambios en los niveles de testosterona durante la enfermedad de COVID-19 e incluso podrían estar relacionados con la gravedad de la enfermedad (Cinislioglu y col., 2022; Leni y col., 2023), teniendo potencial para ser biomarcador para la estratificación de riesgo (Yassin y col., 2023).

Gracias a los estrógenos las mujeres presentan una respuesta inmunológica más fuerte y con ello una eliminación más rápida del agente infeccioso. Se ha observado que alteraciones hormonales en la mujer como el hiperandrogenismo, se presentaba en el 60% de las mujeres con COVID-19 (Moradi y col., 2020). Por su parte, la testosterona regula positivamente la expresión de la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), la cual es necesaria para la activación de ACE2R y, con ello, propicia mayor interacción con el virus SARS-CoV-2 (Foresta y col., 2021).

ACE2

La expresión de la ACE2, también podría ser un indicador de la susceptibilidad a infección, de la progresión y el pronóstico de COVID-19, al ser receptor por medio del cual el virus SARS-CoV-2 ingresa a la célula humana (Aguilar-Ordoñez y col., 2021; Li y col., 2020; Pastrian-Soto, 2020). En el estudio de Zou y colaboradores (2020b) concretaron que los tejidos que tenían alto riesgo de ser infectados por

SARS-CoV-2 eran aquellos que contenían tipos de célula con >1% de proporción de expresión de ACE2, tal como, tracto respiratorio inferior (2%), pulmón (>1%), corazón (>7.5%), íleon (30%), esófago (>1%), riñón (4%) y vejiga (2.4%). El estómago y el hígado son tejidos que son considerados de bajo riesgo de infección (Zou et al., 2020b).

Parte de la explicación por la que los jóvenes tienen menor incidencia de COVID-19, es porque la expresión ACE2 en su epitelio nasal es menor, ya que ésta depende de la edad. Los bronquios también tienen expresiones menores de ACE2 en los niños. Por ello en los más jóvenes no presentan tantas manifestaciones clínicas respiratorias (Bunyavanich et al., 2020). También se ha observado que las muestras de pulmón masculinas tienen una expresión 3 veces mayor en comparación con las mujeres, ya que en ellas los estrógenos participan como un regulador de la expresión de ACE2 (Zhao et al., 2020). En otros tejidos como glándulas salivales y epitelio bronquial, no se ha observado diferencias en la expresión entre sexos (Beyerstedt et al., 2021). El tabaquismo también modula la expresión de la enzima (Beyerstedt et al., 2021).

3. Justificación

La evolución de la enfermedad por COVID-19 presenta gran heterogeneidad de manifestaciones (Keddie y col., 2020), por lo que se han buscado predictores para la severidad de la enfermedad con la finalidad de identificarlos y estratificarlos adecuadamente, y así dar una guía al manejo médico (Gubernatorova y col., 2020; Malik y col., 2021). Es importante considerar que este virus presenta gran diversidad de manifestaciones clínicas, por lo que pueden existir diferencias en los mecanismos detrás de cada perfil clínico que aún no están claros (Lieberman y col., 2020).

La carga viral ya se ha relacionado con la evolución de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, aún es evidente la necesidad estudios que ayuden a comprender el papel que juega en el pronóstico y la trasmisión de la enfermedad por COVID-19, así como los elementos que pueden influir en ella, tanto para fines de investigación como para el manejo clínico de los pacientes (Caputo y col., 2021; Cevik y col., 2021; Lee, 2021). Los pacientes asintomáticos, aunque no desarrollan la enfermedad, representan un punto clave en la rápida trasmisión del virus, incluso fueron un factor fundamental para que esta patología se convirtiera en pandemia, por lo que detectar a los portadores sin síntomas representó todo un reto para los sistemas epidemiológicos (Gao y col., 2020; Malagón-Rojas y col., 2020; Noriega-Bravo y col., 2020).

A pesar de su importancia en esta problemática, la investigación en personas con infección asintomática es muy limitada (Gao y col., 2020), ya que en la mayoría de los protocolos de investigación se centran en pacientes que ya han desarrollado COVID-19 y los pacientes asintomáticos suelen ser excluidos (Gandolfi y Mir, 2020), por lo que aún falta determinar sus características específicas (Gao y col., 2020). Por ello es importante realizar más estudios que permitan identificar los factores que pudieran explicar la respuesta diferencial entre tener la infección asintomática y el desarrollo de la enfermedad (Caputo y col., 2021).

4. Hipótesis

Existe una asociación entre los marcadores de inflamación y metabólicos sistémicos alterados con la carga viral en personas infectadas con el virus SARS-CoV-2.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Evaluar la relación entre marcadores de inflamación y de alteración metabólica sistémica con la carga viral en personas portadoras del virus SARS-CoV-2.

5.2 Objetivos específicos

- Identificar la presencia del virus SARS-CoV-2, así como la carga viral y la expresión de ACE2R en las muestras de los pacientes.
- Determinar los marcadores de inflamación (IL6), de alteración metabólica sistémica (Colesterol total, HDL, LDL, triacilglicéridos, glucosa, transaminasas) y hormonas sexuales (estradiol y testosterona) en las muestras de suero de los pacientes.
- Determinar la asociación entre los marcadores de inflamación, de alteración metabólica y hormonas sexuales con la presencia del virus SARS-CoV-2 y con el nivel de carga viral de SARS-CoV-2.

6. Materiales y métodos

6.1 Aprobación Ética

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki en su última actualización realizada en Octubre del 2013, en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil y con base en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Esta investigación forma parte del proyecto Control integrado de COVID-19 mediante el diagnóstico inmunomolecular y la vacunación, el cual fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética (No. DIP291/20) (Anexo 1) e incluye los consentimientos informados de las y los participantes (Anexo 2). A su vez, el presente estudio tuvo la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro (16FCN2022) (Anexo 3).

6.2 Muestra de estudio

Para desarrollar este estudio de corte transversal correlacional se utilizó un banco de muestras de cDNA, suero y paquete celular pertenecientes a 506 participantes, las cuales fueron colectadas entre el 21 de mayo y el 10 de Junio del 2020. Las muestras de cDNA fueron obtenidas de exudados orofaríngeos, de las que se extrajo el RNAm con trizol y se realizó la retrotranscripción para la detección del virus SARS-Cov-2 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) a través de la detección del gen viral N. Las muestras de cDNA fueron almacenadas a -40 °C, el suero y paquete celular se almacenaron a -80 °C y posteriormente se cambiaron a -40°C para su manipulación.

Para el análisis molecular fueron evaluadas 506 muestras por medio de la prueba qPCR de las cuales fueron descartadas aquellas en las que no fue detectado el gen GAPDH. Posteriormente se eliminaron los datos que no tuvieron la expresión simultánea de los genes ACE2R y N, valores extremos de la muestra y duplicados,

seleccionando 87 folios (Figura 3) con los que se determinaron las características de la población.

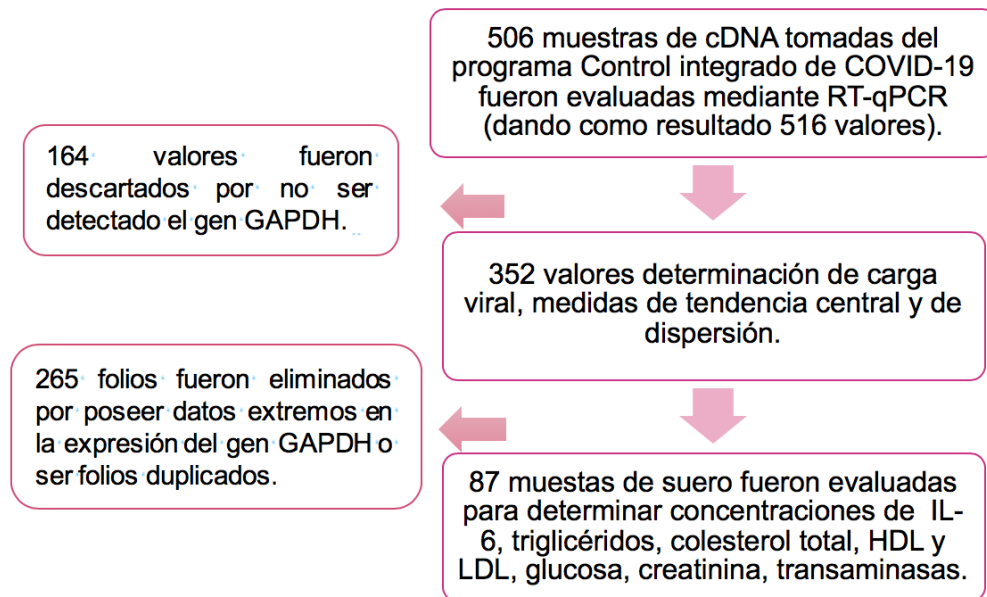


Figura 3. Estrategia experimental para la selección de muestras. Descripción de la estrategia utilizada para la selección de muestra.

6.3 Determinación de la presencia del virus SARS-CoV-2 y la expresión del receptor para ACE2R

El cDNA de los participantes se utilizó para determinar la presencia del virus SARS-Cov-2 y la expresión del receptor para ACE-2 mediante qPCR. La presencia de SARS-Cov-2 se determinó de acuerdo a la metodología descrita por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, 2020) para el gen viral N utilizando los primers Forward: 5'-GACCCCAAATCAGCGAAAT-3' y Reverse: 5'-TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG-3'. La especificidad analítica fue evaluada utilizando la mezcla de reacción para la detección de SARS-CoV-2 con material genético de patógenos relacionados, además de cDNA de humano no

infectado. Los controles negativos y positivos fueron confirmados contra el estándar de oro.

La expresión del ACE2R también se determinó de acuerdo al método propuesto por Balkrishna y colaboradores (2021). Los primers propuestos para el gen del receptor para ACE-2 fueron Forward: 5'-GGGATCAGAGATCGGAAGAAGAAA-3' y Reverse: 5'-AGGAGGTCTGAACATCATCAGTG-3'. Las secuencias fueron sintetizadas por Sigma Laboratories (Aldrich, México).

La reacción de qPCR se realizó en placas de PCR de 96 pozos ajustando las condiciones a partir de 5 µL de SYBR® Select Master Mix para CFX (Applied Biosystems, Cat. No. 4472942, Foster City, CA, EE. UU.), 2 µL de primer y 3 µL de cDNA para cada reacción; utilizando un termociclador BioRad (CFX96 modelo C1000, Bio-Rad Laboratories, Inc, Hercules, California, EE. UU.) bajo las siguientes condiciones: 50° por 2 min, 95 °C durante 2 min; luego 15 seg a 95 °C, 30 seg a 65 °C, 1 min a 72 °C, durante 45 ciclos y finalmente 5 seg a 95°C, 5 seg a 65°C y 50 seg a 95 ° C hasta que se observaran los resultados.

6.4 Análisis de marcadores de inflamación, metabólicos sistémicos y hormonales

En los sueros de una submuestra de 87 participantes se determinaron los marcadores de inflamación, los marcadores de alteración metabólica sistémica y las hormonas sexuales. La IL-6 se cuantificó con el kit de análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Austria) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los marcadores metabólicos cuantificados fueron glucosa, triacilglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, creatinina, y las transaminasas hepáticas ALAT y ASAT en las muestras de suero de los pacientes por medio espectrofotometría con el equipo especializado Selectra Pro M (EliTechGroup, Países bajos). El colesterol LDL se obtuvo por diferencia entre el colesterol total y el HDL. Se determinó la

cuantificación de hormona folículo estimulante y estradiol en el caso de mujeres y testosterona en el caso de hombres por medio del equipo inmunoquimioluminiscencia (MAGLUMI, Snibe Diagnostic, Modelo 600, Shanghai, China).

6.5 Disposición de residuos químico biológicos

Los residuos infectocontagiosos resultantes del análisis molecular y de marcadores metabólicos fueron inactivados por esterilización y almacenados en bolsas rojas perfectamente identificadas de acuerdo con la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales, 2002), las cuales fueron recogidos e incinerados por una empresa.

6.6 Análisis estadístico de datos.

Se utilizaron medidas de tendencia central, frecuencias y proporciones para describir las características de la población. Los resultados se agruparon de acuerdo a la presencia del virus SARS-CoV-2 y al nivel de carga viral. Se compararon medianas por medio de las pruebas U Mann-Whitney y Kruskal-Wallis y se llevaron a cabo pruebas de chi cuadrada, correlaciones de Spearman para determinar la relación entre las variables de interés. Todos los estadísticos se realizaron en el programa SPSS versión 26. La significancia estadística que se consideró para tomar la decisión de aceptar o rechazar la hipótesis fue de $p < 0.05$.

7. Resultados

7.1 Análisis de la carga viral

En el Cuadro 1 se muestra la detección del gen viral N y la expresión de los genes humanos HACER y GAPDH. Se descartaron en primer lugar las muestras en las que no fue detectado el gen GAPDH y posteriormente aquellas que no tuvieron la expresión simultánea de los genes ACE2R y N, valores extremos de la muestra y duplicados. Se seleccionaron 87 folios con los que se determinaron las características de la población.

Cuadro 1. Presencia simultánea de genes en las muestras.

Muestra	Frecuencia	Porcentaje (%)
Muestras con GAPDH +ACE2R	42	8.14
Muestras con GAPDH +ACE2R +N	117	22.67
Muestras con ACE2R + N (Eliminados etapa1)	7	1.36
SIN VALORES (Eliminados etapa1)	157	30.43
Muestras con GAPDH +N (Eliminados etapa2)	193	37.40
TOTALES	516	100.00

El 62% de la muestra estudiada fue de sexo masculino, con una mediana de edad de 36 años (± 52.0), sin embargo, el grupo de edad mayoritario fue el de 18 a 29 años (39%). En su mayoría se detectó la presencia del virus SARS-CoV-2 (72%), con una mediana de carga viral de 0.261 ($\pm 2.6 \times 10^8$) unidades relativas de fluorescencia (URF) y con una mediana del umbral del ciclo (Ct) de 34.83 (± 42.86). El nivel de carga viral más común fue el bajo con 39% y para la interpretación del valor Ct fue el menos infeccioso con 49.4% (Cuadro 2).

Se ha reportado que la carga viral es similar entre los pacientes asintomáticos y sintomáticos (Gao y col., 2020; Zou y col., 2020a). Sin embargo, la mediana del umbral del ciclo calculada en la muestra se encontró muy cerca del valor calculado

en el estudio de Malagón-Rojas y colaboradores (2020), donde se evaluaron a pacientes asintomáticos trabajadores de un aeropuerto en Bogotá, que presentaron una mediana de Ct de 33.61 para en gen N.

Cuadro 2. Características de la muestra (n=87)

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	33	37.9
Masculino	54	62.1
Grupo de Edad	Frecuencia	%
18 a 29 años	34	39.1
30 a 39	17	19.5
40 a 49	21	24.1
Mayores de 50	15	17.2
Infección por SARS-CoV-2	Frecuencia	%
No	24	27.6
Sí	63	72.4
Carga viral SARS-CoV-2	Frecuencia	%
No detectado	24	27.6
Bajo	34	39.1
Moderado/Alto	29	33.3
Interpretación de Ct		
Sin infección	24	27.6
Menos infeccioso	43	49.4
Infeccioso	19	21.8
Muy infeccioso	1	1.1

Cuando se evaluó la presencia del virus SARS-CoV-2 en relación con el sexo se pudo observar que la infección estuvo presente en mayor proporción en las mujeres con un 78.8%, comparado con el 68.5% de los hombres (Figura 3). Aunque al realizar el estadístico de chi cuadrada no se encontró relación estadísticamente significativa en las variables (Chi cuadrada de Pearson 1.081, $p=0.298$).

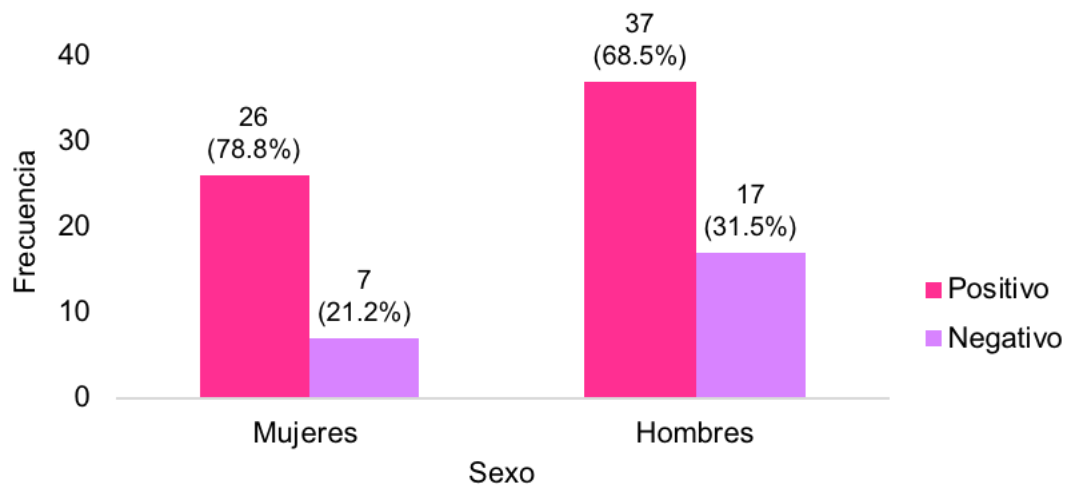


Figura 4. Presencia del virus SARS-CoV-2 por sexo. Se consideró una muestra final de 87 personas. Se identificó la presencia de SARS-CoV-2 por sexo mediante qPCR.

Estos resultados son similares con las estadísticas nacionales donde la proporción de casos confirmados es mayor en mujeres que en hombres (53.60% vs 46.40%) (Dirección General de Epidemiología y Secretaría de Salud, 2023). En Italia la tasa de infección en hombres también fue menor (45.8%) que en mujeres (54.2%) (Foresta y col., 2021).

La carga viral no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los sexos (URF $U=854.5$, $p=0.747$), donde las mujeres ($Md=0.293497$, Rango= 1.2×10^4) tuvieron una mayor carga viral que los hombres ($Md=0.192347$, Rango= 2.6×10^8). Cuando se evaluó el valor de Ct tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($U=827.50$, $p=0.575$), sin embargo, los hombres ($Mdt=34.30$, Rango= 42.59) presentaron carga viral ligeramente mayor que las mujeres ($Md=35.53$, Rango=42.86). Al comparar las distribuciones de carga viral por sexo se pudo observar que tanto para las mujeres como para los hombres presentaron mayor proporción para el nivel bajo con 46% y 35% respectivamente. El nivel de carga viral con menor proporción para ambos sexos fue el no detectado (Figura 4) y mediante el valor de Ct (Figura 5).

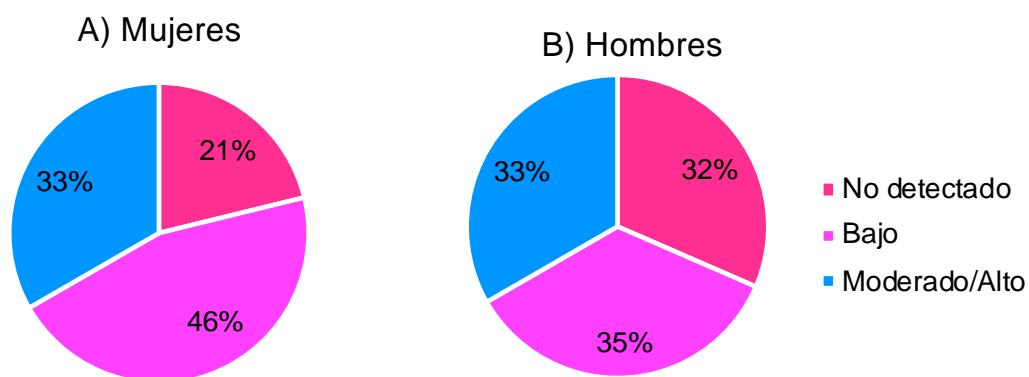


Figura 5. Distribución por nivel de carga viral por sexo. En la muestra de 87 individuos se calcularon sus porcentajes en cada nivel de carga viral calculado por URF divididos a su vez por sexo.

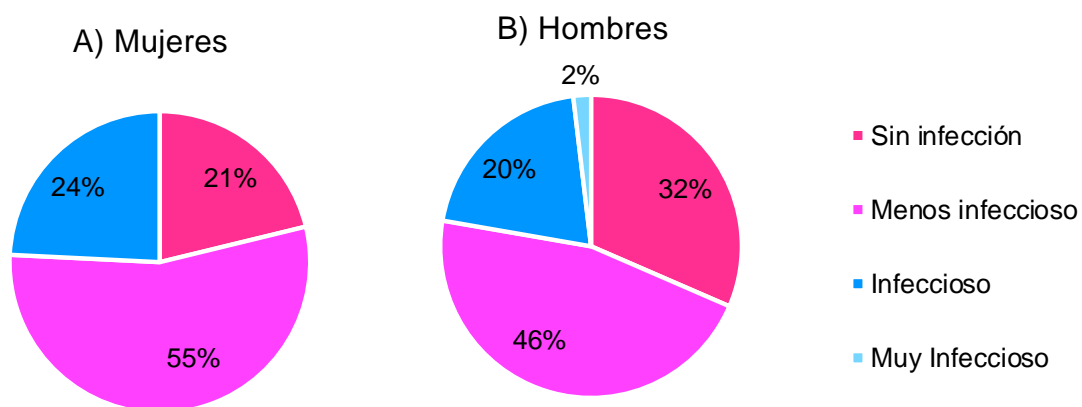


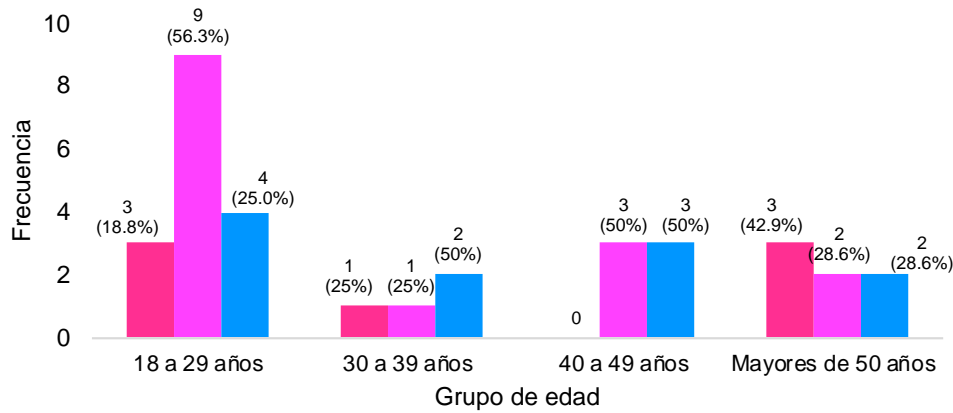
Figura 6. Distribución por nivel de carga viral (Ct) por sexo. En la muestra de 87 individuos se calcularon sus porcentajes en cada nivel de carga viral calculado por Ct divididos a su vez por sexo.

Entre las mujeres la carga viral baja se encontró en mayor proporción en los grupos de edad más jóvenes de 18 a 29 años, a partir de los 30 años el nivel de carga viral moderado a alto se incrementó hasta la mitad, mientras que en las mujeres mayores de 50 años la mayor proporción se encontró en las que no se detectó el gen viral. En los hombres se observó una dinámica diferente en la que en los grupos más jóvenes (18 a 49 años) la mayor proporción se encontraba en aquellos con carga viral alta y ésta fue descendiendo conforme avanzaba la edad. En los demás grupos

de edad la mayor proporción se encontró en el nivel de carga viral baja (Figura 6). En la Figura 7 se muestran los resultados expresados como valores de Ct.

Ya se ha observado que ciertos factores como la edad y el sexo influyen en la carga viral (Caputo y col., 2021). A pesar de que en la literatura no se han comparado como tal las cargas virales entre sexos o grupos de edad, se ha reportado que la duración de la carga viral suele ser mayor en hombres que en mujeres (Xu y col., 2020; Zheng y col., 2020), lo que se podría explicar por el efecto de las hormonas.

A) Mujeres



B) Hombres

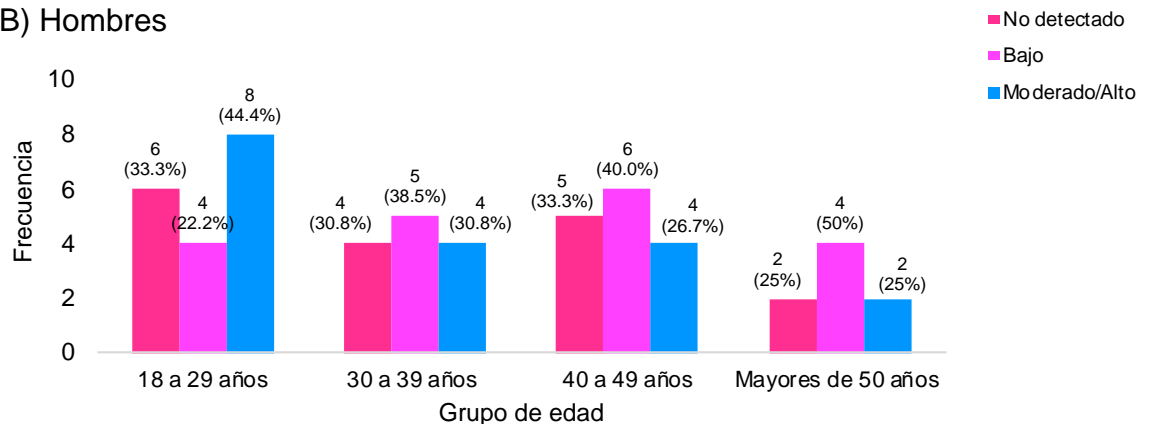
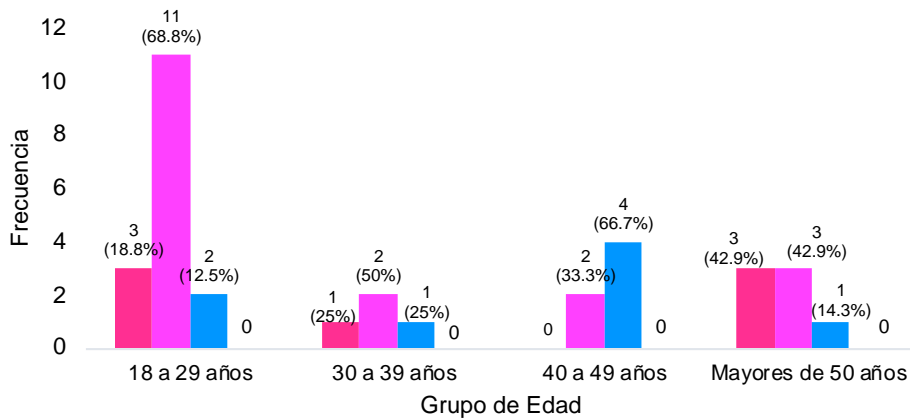


Figura 7. Distribución de la muestra en los diferentes niveles de carga viral por grupo de edad y por sexo. Descripción de la distribución de los 87 individuos en los niveles de carga viral calculada en URF según su edad y su sexo.

A) Mujeres



B) Hombres

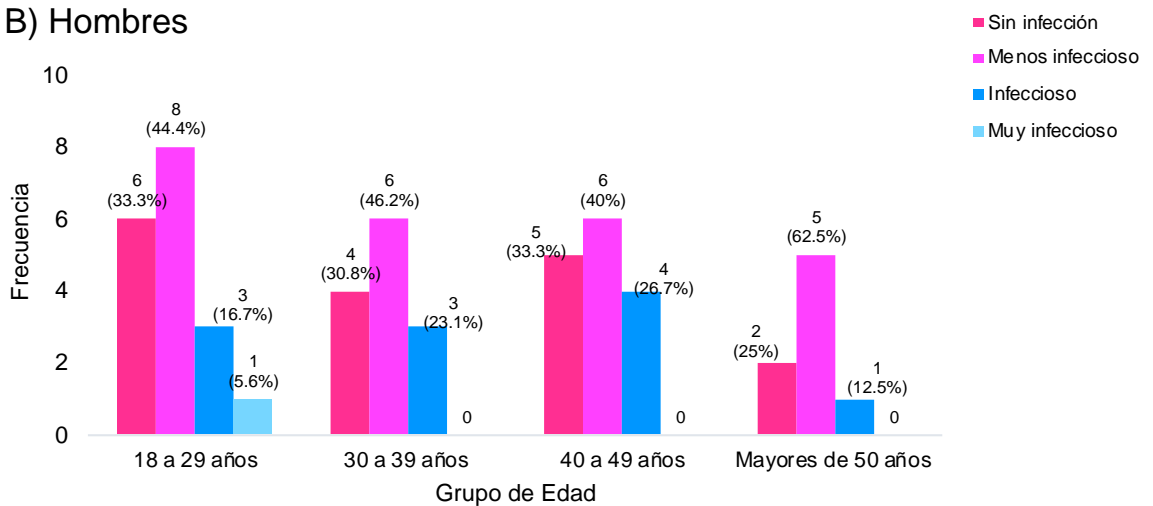


Figura 8. Distribución de la muestra en los diferentes niveles de carga viral (Ct) por grupo de edad y por sexo. Descripción de la distribución de los 87 individuos en los niveles de carga viral calculada en URF según su edad y su sexo.

Se ha observado que la carga viral se extendió por más tiempo en adultos mayores de 60 años, pudiendo ser consecuencia de un sistema inmunitario debilitado propio de la edad y por los mayores niveles de enzima ACE2 en los alveolos (Caputo y col., 2021; Cevik y col., 2021; Zheng y col., 2020). Incluso se ha considerado a la edad avanzada como un factor de riesgo independiente para una retardada eliminación viral (Cevik y col., 2021).

7.2 Análisis de marcadores bioquímicos

En el Cuadro 3 se muestran las frecuencias de los niveles de concentración de los parámetros bioquímicos para la muestra total y por sexo.

Cuadro 3. Parámetros bioquímicos de la muestra por sexo

Elemento	Sexo	n	Disminuido		Normal		Elevado	
			Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
ALAT/GTP (U/L)	T	80	---	---	67	83.8	13	16.3
	M	29	---	---	28	96.6	1	3.4
	H	51	---	---	39	76.5	12	23.5
ASAT/GOT (U/L)	T	80	---	---	63	78.8	17	21.3
	M	30	---	---	28	93.3	2	6.7
	H	50	---	---	35	70	15	30
LDH_L (U/L)	T	87	21	24.1	54	62.1	12	13.8
	M	33	9	27.3	22	66.7	2	6.1
	H	54	12	22.2	32	59.3	10	18.5
Colesterol Total (mg/dL)	T	87	23	26.4	30	34.5	34	39.1
	M	33	10	30.3	11	33.3	12	36.4
	H	54	13	24.1	19	35.2	22	40.7
Colesterol HDL (mg/dL)	T	86	50	58.1	36	41.9	---	---
	M	33	21	63.6	12	36.4	---	---
	H	53	29	54.7	24	45.3	---	---
Colesterol LDL (mg/dL)	T	85	2	2.4	28	32.9	55	64.7
	M	32	1	3.1	12	37.5	19	59.4
	H	53	1	1.9	16	30.2	36	67.9
Glucosa (mg/dL)	T	87	6	6.9	70	80.5	11	12.6
	M	33	2	6.1	28	84.8	3	9.1
	H	54	4	7.4	42	77.8	8	14.8
Triglicéridos (mg/dL)	T	87	---	---	60	69	27	31
	M	33	---	---	25	75.8	8	24.2
	H	54	---	---	35	64.8	19	35.2
Creatinina (mg/dL)	T	81	3	3.7	76	93.8	2	2.5
	M	32	1	3.1	31	96.9	---	---
	H	49	2	4.1	45	91.8	2	4.1
Hormona Folículo Estimulante (mUI/mL)	M	33	---	---	33	100	---	---
Estradiol (pg/mL)	M	33	---	---	31	93.9	2	6.1
Testosterona (ng/mL)	H	53	---	---	53	100	---	---
IL-6 (pg/mL)	T	33	---	---	31	93.9	2	6.1
	M	15	---	---	14	93.3	1	6.7
	H	18	---	---	17	94.4	1	5.6

% se refiere al porcentaje ajustado por la n. N.A= No Aplica

La mayoría de los parámetros se encontraron dentro de los valores normales para la muestra total, con excepción del colesterol total y colesterol LDL que se encontraron elevados y del colesterol HDL que estaba disminuido. Al analizar por sexo, se pudo observar que las mujeres presentaron mayor frecuencia de niveles normales de los diferentes metabolitos, con excepción del colesterol HDL, del colesterol total y de la IL-6. Las medianas de las concentraciones de los parámetros bioquímicos evaluados en los sueros de los pacientes se describen en el Cuadro 4. En su mayoría las medianas de las concentraciones de los bioquímicos se encontraron dentro de rangos normales, solo la mediana de colesterol de HDL fue menor tanto en hombres como en mujeres y el colesterol LDL fue mayor que las concentraciones recomendadas. En este mismo cuadro se puede observar la comparación por sexo donde los hombres presentaron concentraciones más altas en todos los parámetros bioquímicos a excepción del colesterol HDL y la IL-6 donde su concentración fue mayor en las mujeres. Solo las transaminasas hepáticas, colesterol HDL, la creatinina y el ACE2R presentaron diferencia estadísticamente significativa.

Estas diferencias pueden ser resultado de carga genética, acción de las hormonas sexuales, así como de hábitos y de estilo de vida (fumar, consumo de alcohol, enfermedades crónicas, dieta) (Caputo y col., 2021; Foresta y col., 2021). Específicamente la expresión de ACE2R fue 8 veces mayor en los hombres que en las mujeres. En el estudio de Peng y colaboradores (2021), por medio de un análisis bioinformático de ACE2 y TMPRSS2 en diferentes cohortes y varios tejidos de la mucosa oral, se detectó mayor expresión de estos genes en los pacientes masculinos. Por otra parte, Baratchian y colaboradores (2021) no identificaron diferencia en la expresión del ACE2 entre personas que no fuman, solo entre hombres y mujeres fumadores siendo mayor la expresión en los primeros. Sin embargo, en estos estudios no había personas infectadas con SARS-CoV-2. En teoría esto difiere con la bibliografía donde se menciona que este receptor se encuentra comúnmente en mayores cantidades en las mujeres, debido a que éste

gen se encuentra en el cromosoma X y no es inactivado, por lo que suele ser mayor su expresión en mujeres (Caputo y col., 2021).

Cuadro 4 .Características bioquímicas de la muestra por sexo

Elemento	Muestra total			Mujeres			Hombres			U (sexos)	p (Sexos)
	n	Mediana	Rango	n	Mediana	Rango	n	Mediana	Rango		
ALAT/GTP (U/L)	80	15.3	402.50	29	12.9	33.4	51	20.70	402.40	1085.50	0.001*
ASAT/GOT (U/L)	80	24.15	208.9	30	20.05	49.5	50	28.05	199.80	1174.00	0.000*
LDH_L (U/L)	87	162.00	329.00	33	147	237	54	170.00	329.00	1073.00	0.111
Colesterol Total (mg/dL)	87	191.00	214.00	33	188	168	54	191.50	214.00	966.00	0.512
Colesterol HDL (mg/dL)	86	39.00	67.00	33	43	67	53	36.00	55.00	654.00	0.050
Colesterol LDL (mg/dL)	85	116.60	183.40	32	110.9	170.6	53	122.20	170.60	969.50	0.270
Glucosa (mg/dL)	87	88.00	470.00	33	82	71	54	88.50	466.00	1001.00	0.336
Triglicéridos (mg/dL)	87	105.00	521.0	33	92	521	54	111.50	345.00	1111.00	0.054
Creatinina (mg/dL)	81	0.80	1.10	32	0.7	0.7	49	0.90	0.90	1180.50	0.000*
HFE (mUI/mL)	NA	NA	NA	33	5.12	89.2	NA	NA	NA	NA	NA
Estradiol (pg/mL)	NA	NA	NA	33	63.8	241.2	NA	NA	NA	NA	NA
Testosterona (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	53	4.6	6.12	NA	NA
IL-6 (pg/mL)	33	3.11	172.87	15	4.12	121.84	18	2.81	172.77	107.50	0.325
ACE2R (URF)	87	0.0139	1x10 ⁹	33	0.006	589.9	54	0.049	1x10 ⁹	1191.5	0.009*

HFE, hormona folículo estimulante. Prueba U de Mann Withney para detectar diferencias entre sexos. *Estadísticamente significativo. Nivel de significancia $p < 0.05$. NA No Aplica

Al comparar las características bioquímicas entre los pacientes positivos y negativos al virus SARS-CoV-2, se pudo observar que la LDH_L, el colesterol total, el colesterol HDL, la creatinina y el estradiol se presentaron en concentraciones

mayores en los pacientes positivos que en aquellos en los que no se detectó el virus. Del mismo modo, las transaminasas hepáticas, el colesterol LDL, la glucosa, triglicéridos y la IL-6 presentaron menores concentraciones en los pacientes positivos sin observarse diferencias significativas estadísticamente (Cuadro 5).

Cuadro 5. Características bioquímicas por la presencia de SARS-CoV-2

Elemento	Presencia del Gen N			Ausencia del gen N			U	p
	n	Mediana	Rango	n	Mediana	Rango		
ALAT/GTP (U/L)	59	14.80	172.30	21	27.50	402.50	456.50	0.075
ASAT/GOT (U/L)	59	23.20	141.50	21	25.70	206.00	483.50	0.137
LDH_L (U/L)	63	162.00	305.00	24	158.00	190.00	751.50	0.966
Colesterol Total (mg/dL)	63	191.00	194.00	24	187.5	171.00	795.50	0.708
Colesterol HDL (mg/dL)	62	41.50	67.00	24	35.50	62.00	880.50	0.189
Colesterol LDL (mg/dL)	61	116.60	183.40	24	119.70	150.40	718.50	0.895
Glucosa (mg/dL)	63	85.00	470.00	24	90.50	185.00	592.50	0.120
Triglicéridos (mg/dL)	63	101.00	521.00	24	110.00	212.00	720.00	0.732
Creatinina (mg/dL)	60	0.80	1.00	21	0.70	0.80	584.5	0.619
HFE (mUI/mL)	26	4.86	89.11	7	5.16	18.00	95.00	0.880
Estradiol (pg/mL)	26	69.35	239.20	7	55.10	232.70	97.00	0.813
Testosterona (ng/mL)	27	4.68	5.75	17	4.3	5.22	367	0.245
IL-6 (pg/mL)	26	2.81	172.87	7	7.62	25.17	73.50	0.450
ACE2 (URF)	63	0.013	1x10 ⁹	24	0.021	1.00	745.5	0.921

HFE, hormona folículo estimulante. Prueba U de Mann Withney

Generalmente se ha observado una tendencia en el incremento de las concentraciones de las enzimas hepáticas entre los pacientes diagnosticados con COVID-19, siendo mayor la prevalencia de valores incrementados de AST que de ALT. También se ha logrado identificar que estos valores eran aún mayores entre los pacientes que tenían síntomas gastrointestinales. Aún se desconoce el mecanismo exacto por el cual se da la lesión hepática, sin embargo, se sabe que el hígado también expresa ACE2 lo que lo hace propenso a la infección (Wijarnpreecha y col., 2021). En el presente estudio se pudo observar un fenómeno diferente en donde los pacientes en los que se detectó el virus presentaron valores menores de los que no tenían el virus.

En estudios previos se ha llegado a la conclusión que los niveles altos de colesterol pueden aumentar la susceptibilidad al SARS-CoV-2 (Cure y Cumhur Cure, 2021), debido a que el colesterol participa como conductor durante el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula al ser componente esencial de las balsas lipídicas en la membrana celular, al unirse el virus al ACE2 se inicia la cascada de señalización que permite la endocitosis del virus y su paso a la célula a través del colesterol (Cure y Cumhur Cure, 2021; Kowalska y col., 2022). Mientras mayores sean las concentraciones de colesterol en las balsas lipídicas mayor será la permeabilidad al virus (Kowalska y col., 2022). Por ello es comprensible que en los resultados de este estudio sea relevante que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tuvieran una mediana más alta de colesterol total que la de los pacientes no infectados.

En el estudio de Osuna-Ramos y colaboradores (2020) se observaron niveles más bajos del colesterol total, LDL y HDL, así como niveles más elevados de triglicéridos en pacientes con COVID-19 comparado con pacientes sanos. En el presente estudio solo se observaron resultados similares para el colesterol LDL y triglicéridos. Niveles bajos de colesterol LDL en pacientes positivos a COVID-19 también se han observado en otros estudios (Hu y col., 2020; Wei y col., 2020), sin embargo difiere con las concentraciones de triglicéridos (Wei y col., 2020).

En cuanto al colesterol HDL, se ha observado que tener niveles bajos o extremadamente altos de HDL-C predisponen una mayor susceptibilidad a enfermarse por SARS-CoV-2 (Kowalska y col., 2022; Wang y col., 2021). En este caso, la mediana de las concentraciones de este parámetro se encontró disminuida, tanto para los casos en que se detectó el virus como para los que no, siendo menores en las personas sin la presencia del virus. Entre los pacientes con la presencia del virus SARS-CoV-2, se identificó que los hombres presentaron concentraciones mayores de ALAT/GTP, ASAT/GOT, triglicéridos, y creatinina, todas con diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 6).

No se observaron diferencias significativas en los niveles de testosterona entre los portadores y no portadores del virus SARS-CoV-2, lo que difiere con el estudio de Salonia y colaboradores (2021), donde los hombres con COVID-19 presentaron niveles más bajos que los hombres sanos al ingresar al hospital (2.5 nmol/L frente a 10.4 nmol/L; $p < 0,0001$). En otro estudio también se ha informado menores concentraciones de testosterona en hombres infectados con SARS-CoV-2 (Cinislioglu y col., 2022).

En cuanto a la IL-6, se pudo observar que la mediana de las concentraciones fue mayor entre las mujeres comparada con los hombres en los casos que presentaron la infección por SARS-CoV-2, lo que concuerda con la literatura, donde ya se han descrito respuestas inflamatorias mayores en mujeres que en los hombres ante infecciones virales (Lieberman y col., 2020).

En el Cuadro 7 se pueden observar las dinámicas de las concentraciones de los parámetros bioquímicos en los diferentes niveles de carga viral en toda la muestra, entre las cuales destaca la de la ALAT/GTP, la glucosa y la IL-6 en las cuales hay una disminución en sus concentraciones conforme aumenta el nivel de carga viral y la del LDH_L, y el colesterol HDL, en el cual se observa un incremento constante de sus concentraciones conforme incrementa el nivel de carga viral. Se observó diferencia estadísticamente significativa solamente para la expresión de ACE2.

Cuadro 6. Características bioquímicas por presencia de SARS-CoV-2 y sexo

Elemento	Sexo	Presencia del Gen N					Ausencia del Gen N					U**	p**
		n	Media na	Rango	U*	p*	n	Median a	Rango	U*	p*		
ALAT/GTP (U/L)	M	24	13.15	24.3	621	0.002*	5	10.8	33.4	55	0.240	57.50	0.889
	H	35	18.1	172.2			16	27.6	400.4			206.5	0.136
ASAT/GOT (U/L)	M	25	19.8	49.5	638.5	0.001*	5	20.3	15	70	0.011	62.5	1.000
	H	34	27.1	132.4			16	30.6	199			228.5	0.366
LDH L (U/L)	M	26	149.5	237	585	0.146	7	147	84	69	0.576	89.0	0.949
	H	37	169	305			17	182	190			309.5	0.926
Colesterol Total (mg/dL)	M	26	189.5	168	494.5	0.85	7	175	66	76	0.318	114.0	0.330
	H	37	192	192			17	191	171			307.0	0.889
Colesterol HDL (mg/dL)	M	26	46	67	353	0.101	7	36	50	46	0.418	110.5	0.399
	H	36	38.5	54.0			17	35.0	51.0			346.0	0.446
Colesterol LDL (mg/dL)	M	25	112.2	170.6	482	0.639	7	85.6	88.4	83	0.147	104.0	0.474
	H	36	121.6	148.4			17	124.8	150.4			273.0	0.529
Glucosa (mg/dL)	M	26	81	71.0	594.5	0.113	7	96	34.0	42	0.288	38.5	0.018
	H	37	89	466.0			17	88	185.0			309.5	0.926
Triglicéridos (mg/dL)	M	26	86	521.0	635.5	0.031*	7	104	208.0	59	1	68.0	0.330
	H	37	110	345.0			17	114	194.0			351.5	0.491
Creatinina (mg/dL)	M	26	0.7	0.7	696.5	0.000*	6	0.75	0.2	53.5	0.519	56.5	0.308
	H	34	0.9	0.8			15	0.7	0.8			264.5	0.835
HFE (mUI/mL)	M	26	4.86	89.11	NA	NA	7	5.16	18	NA	NA	95.0	0.880
Estradiol (pg/mL)	M	26	69.35	239.2	NA	NA	7	55.1	232.7	NA	NA	97.0	0.813
Testosterona (ng/mL)	H	36	4.68	5.75	NA	NA	17	4.3	5.2	NA	NA	367.0	0.245
IL-6 (pg/mL)	M	13	3.11	121.84	73	0.579	2	20.4	10.23	1	0.19	4.0	0.171
	H	13	2.68	172.62			5	4.1	20.29			32.0	1.000
ACE2 (URF)	M	26	0.007	589.9		0.58	7	0.001	0.650	94.0	0.028*	117.0	0.268
	H	37	0.048	1X10^9	617.0		17	0.061	0.998			291.0	0.662

HFE: hormona foliculo estimulante. M: Mujer, H: Hombre, NA: No Aplica.

Prueba U de Mann Withney entre sexos dentro de categorías de presencia de Virus SARS-CoV-2

Prueba U de Mann Withney entre los paciente infectados y no infectados por el virus SARS-CoV-2

Cuadro 7. Parámetros bioquímicos por niveles de carga viral en la muestra

Marcador	No Detectado	Bajo	Moderado/Alto	p
ALAT/GTP (U/L)	27.50 ± 402.50	15.50 ± 90.10	13.20 ± 172.30	0.082
ASAT/GOT (U/L)	25.70 ± 206.00	19.75 ± 141.50	24.20 ± 101.60	0.208
LDH_L (U/L)	158.00 ± 190.00	161.00 ± 305.00	169.00 ± 239.00	0.692
Colesterol Total (mg/dL)	187.50 ± 171.00	193.00 ± 192.00	189.00 ± 168.00	0.768
Colesterol HDL (mg/dL)	35.50 ± 62.00	39.50 ± 56.00	43.50 ± 58.00	0.290
Colesterol LDL (mg/dL)	119.70 ± 150.40	122.20 ± 150.80	110.20 ± 170.60	0.568
Glucosa (mg/dL)	90.50 ± 185.00	87.50 ± 468.00	83.00 ± 255.00	0.249
Triglicéridos (mg/dL)	110.00 ± 212.00	101.50 ± 521.00	101.00 ± 352.00	0.878
Creatinina (mg/dL)	0.70 ± 0.80	0.70 ± 1.00	0.80 ± 0.60	0.624
IL-6 (pg/mL)	7.62 ± 25.17	4.22 ± 172.87	2.41 ± 121.55	0.550
ACE2 (URF)	0.021 ± 0.999	0.006 ± 5x10 ⁷	0.081 ± 1x10 ⁹	0.000*

Estadístico Kruskal-Wallis: Mediana ± Rango

*Estadísticamente significativa. Nivel de significancia p<0.05

Al observar las tendencias de los bioquímicos con la carga viral en mujeres se observó que la IL-6 tiende a disminuir y el ACE2 tiende a aumentar conforme incrementa el nivel de carga viral, sin diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros bioquímicos (Cuadro 8). Por su parte, en los hombres se observó disminución en las medianas de las concentraciones de ALAT/GPT conforme aumentaba el nivel de carga viral (Cuadro 9).

Las transaminasas no mostraron un patrón claro, sin embargo en algunos casos se mostraba un descenso conforme incrementaba el nivel de carga viral, lo que difiere de lo reportado en otros estudios donde se ha observado que los pacientes con un COVID-19 grave tienen concentraciones más altas de AST y ALT que los pacientes

con COVID-19 no grave (Bertolini y col., 2020; Wijarnpreecha y col., 2021; Zhang y col., 2020b). Este aumento era más evidente en los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (Wijarnpreecha y col., 2021).

Cuadro 8. Parámetros bioquímicos por niveles de carga viral en mujeres

Marcador	No Detectado	Bajo	Moderado/Alto	p
ALAT/GTP (U/L)	10.80 ± 33.40	13.80 ± 24.20	10.90 ± 15.70	0.443
ASAT/GOT (U/L)	20.30 ± 15.00	17.85 ± 23.50	23.20 ± 42.00	0.099
LDH_L (U/L)	147.00 ± 84.00	131.00 ± 179.00	156.00 ± 228.00	0.518
Colesterol Total (mg/dL)	175.00 ± 66.00	190.00 ± 154.00	189.00 ± 168.00	0.585
Colesterol HDL (mg/dL)	36.00 ± 50.00	49.00 ± 54.00	45.00 ± 54.00	0.683
Colesterol LDL (mg/dL)	85.60 ± 88.40	115.80 ± 137.00	108.20 ± 170.60	0.723
Glucosa (mg/dL)	96.0 ± 34.00	81.00 ± 69.00	81.00 ± 52.00	0.066
Triglicéridos (mg/dL)	104.00 ± 208.00	81.00 ± 521.00	92.00 ± 189.00	0.576
Creatinina (mg/dL)	0.75 ± 0.20	0.70 ± 0.50	0.70 ± 0.50	0.224
HFE (mUI/mL)	5.16 ± 18.00	4.35 ± 88.55	7.18 ± 69.01	0.420
Estradiol (pg/mL)	55.10 ± 232.70	86.00 ± 144.00	64.80 ± 239.20	0.871
IL-6 (pg/mL)	20.40 ± 10.23	4.17 ± 16.21	2.41 ± 120.30	0.308
ACE2 (URF)	0.001 ± 0.650	0.004 ± 9.18	0.016 ± 589.89	0.063

Cuadro 9. Parámetros bioquímicos por niveles de carga viral en hombres

Marcador	No Detectado	Bajo	Moderado/Alto	p
ALAT/GTP (U/L)	27.60 ± 400.40	20.65 ± 88.70	14.80 ± 172.20	0.209
ASAT/GOT (U/L)	30.60 ± 199.00	31.65 ± 132.30	26.00 ± 100.00	0.604
LDH_L (U/L)	182.00 ± 190.00	163.00 ± 305.00	170.50 ± 223.00	0.996
Colesterol Total (mg/dL)	191.00 ± 171.00	194.00 ± 192.00	190.00 ± 140.00	0.788
Colesterol HDL (mg/dL)	35.00 ± 51.00	34.00 ± 54.00	43.00 ± 46.00	0.321
Colesterol LDL (mg/dL)	124.80 ± 150.40	129.20 ± 144.2	114.40 ± 120.60	0.390
Glucosa (mg/dL)	88.00 ± 185.00	89.00 ± 463.00	84.00 ± 251.00	0.556
Triglicéridos (mg/dL)	114.00 ± 194.00	124.00 ± 275.00	105.50 ± 345.00	0.467
Creatinina (mg/dL)	0.70 ± 0.80	0.90 ± 0.80	0.90 ± 0.50	0.931
Testosterona (ng/mL)	4.3 ± 5.22	4.07 ± 5.11	5.69 ± 5.75	0.064
IL-6 (pg/mL)	4.10 ± 20.29	6.20 ± 172.62	2.04 ± 8.99	0.585
ACE2 (URF)	0.061 ± 0.998	0.006 ± 5x10 ⁷	0.094 ± 1x10 ⁹	<0.001**

En este estudio se pudo observar que la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) mostró un descenso cuando se compararon los valores entre los grupos de los niveles de carga viral en la muestra total, mientras que cuando se evaluaron por sexo, en las mujeres se incrementó su valor para el nivel moderado/alto y en los hombres disminuyó. LDH es una enzima del metabolismo anaerobio que se produce en grandes cantidades cuando hay daño tisular, por lo tanto, es un marcador de inflamación y lesión. En las infecciones graves, como la COVID-19, la inflamación producida por el sistema inmune provoca apoptosis de las células infectadas y con

ello daño tisular por lo que los valores de esta enzima tienden a ser altos (Sen y col., 2022). El valor de LDH sérico pronosticó del desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo durante la COVID-19 es de 273 U/L (Zhou y col., 2020). Niveles elevados de este bioquímico se han asociado con 6 veces mayor probabilidad de gravedad por COVID-19 y con una mortalidad 16 veces más probable (Henry y col., 2020). En la presente investigación no se mostró un incremento de los valores de esta enzima por arriba de los valores normales, lo que sugiere su participación durante el desarrollo de la enfermedad y no al momento de la infección.

En otros estudios se ha documentado que los niveles de colesterol total, colesterol HDL y LDL tienden a ser más bajos en pacientes gravemente enfermos por COVID-19 en comparación con aquellos con COVID-19 no grave (Cure y Cumhur Cure, 2021; Mahat y col., 2021; Osuna-Ramos y col., 2020; Wei y col., 2020). Si bien en este estudio no se evaluó el desarrollo de la enfermedad por COVID-19, la carga viral si se ha asociado con la gravedad de la misma (Sanz y col., 2021). Se puede observar que tanto para el colesterol total y el colesterol LDL el comportamiento también es a la baja conforme incrementa el nivel de carga viral.

El virus puede tener una fuerte interacción con el colesterol, favoreciendo su entrada hacia la célula, ya que la acumulación lipídica intracelular ayuda a incrementar su replicación y su propagación. La respuesta de fase aguda durante la COVID-19 puede favorecer el aumento de LDLR y la formación de LDL oxidadas, lo que incrementa el almacenamiento de colesterol intracelular, esto a su vez reduce la actividad de la HMG-CoA y la síntesis de colesterol, dando como resultado los bajos niveles plasmáticos de colesterol en los pacientes con COVID-19 (Cure y Cumhur Cure, 2021). Esta tendencia a la disminución de los niveles de colesterol podría servir como un indicador de la gravedad de la enfermedad (Hu y col., 2020; Kowalska y col., 2022).

Otras de las posibles explicaciones para la disminución del LDL-C en los pacientes positivos a SARS-CoV-2, es que la síntesis de las LDL por medio de las

lipoproteínas lipasas (LPL) se ve afectada por la inflamación producida por la infección, sumado a que la aumentada producción de radicales libres acelera la erradicación de los LDL, y por último la lesión hepática producida por la COVID-19 también contribuye a la baja producción de estas lipoproteínas (Kowalska y col., 2022; Osuna-Ramos y col., 2020; Wei y col., 2020).

En cuanto al HDL, se observa una dinámica completamente diferente a lo reportado anteriormente, donde por su rápido descenso y alta estabilidad el HDL-C se considera como un marcador predictivo independiente de gravedad de la enfermedad y mortalidad por COVID-19 (Hu y col., 2020; Wei y col., 2020). Las HDL tienen funciones antiinflamatorias, antioxidantes y también juegan un papel importante en el sistema inmunitario, se encargan de transportar proteínas de fase aguda asociadas con la inflamación y la regulación del sistema de componentes, pueden interactuar con células inmunitarias (megacariocitos, células B y T) y regular la señalización inmunitaria, e incluso puede inactivar a bacterias gram negativas y neutralizar virus tanto de ADN como ARN, ya sea inactivándolos directamente o impidiendo su entrada a la célula con ayuda de la ApoA-1 (Kowalska y col., 2022). Una posible explicación a los resultados de este estudio, es que las muestras fueron tomadas en el tamizaje de detección del virus por lo que es probable que el sistema inmune no estaba reactivo ante la entrada del virus SARS-CoV-2.

Los triglicéridos han mostrado una disminución conforme avanzaba la enfermedad a estadios más graves (Wei y col., 2020). En la investigación actual se pudo observar una disminución en las medianas de las concentraciones de los triglicéridos entre los participantes que no se detectaron el virus y los que tenían carga viral baja y moderada/alta. No obstante, los niveles significativamente altos de este compuesto en pacientes con COVID-19, pueden indicar una inflamación descontrolada y mayor riesgo de muerte (Kowalska y col., 2022).

En personas sanas, los valores normales para la IL-6 en sueros alcanzan hasta 5 pg/mL. En la COVID-19, sus niveles pueden indicar la gravedad de la enfermedad,

e incluso se ha mostrado como potencial biomarcador para la detección de la enfermedad (Sen y col., 2022). En la enfermedad leve a moderada se encontraron niveles entre 1.5 y 2.15 pg/mL, los pacientes graves presentaban más de 1.5 a 5.21 pg/mL, los pacientes críticos 6.47 a 94.66 pg/mL y los pacientes críticos que fallecieron mostraron concentraciones mayores a 37.65 pg/mL de IL-6 en suero (Zhang y col., 2020a). A pesar que en el presente estudio se determinó alta variabilidad en las concentraciones de IL-6 entre los participantes, no parecen seguir un patrón debido a que, al no haber desarrollado la enfermedad en ese momento, la producción de esas interleucinas se debía a otros factores y no necesariamente a la infección por SARS-CoV-2.

En este estudio no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de testosterona entre los diferentes niveles de carga viral. En los estudios de Leni y colaboradores (2023) y de Cinislioglu y colaboradores (2022) se observó que los niveles de testosterona tendían a ser más bajos durante y después de COVID-19 e incluso éstos podrían estar asociados con la severidad de la enfermedad.

En los Cuadros 10 y 11 se muestran las correlaciones de Spearman entre los diferentes parámetros bioquímicos con la carga viral y con la expresión del receptor ACE2. Para la carga viral sólo se presentó correlación significativa positiva con el ACE2R, para la muestra total ($Rho=0.322$, $p=0.002$) y para cada sexo, siendo mayor en las mujeres ($Rho=0.465$, $p=0.006$) que en los hombres ($Rho=0.303$, $p=0.026$). En los hombres también se pudo observar correlación significativa positiva entre la testosterona y la carga viral ($Rho=0.280$, $p=0.043$). El gen para ACE2R presentó correlación con ASAT/GOT para toda la muestra ($Rho=0.302$, $p=0.006$) y en las mujeres se encontró una correlación significativa positiva entre el colesterol LDL y el ACE2 ($Rho=0.355$, $p=0.046$), para el caso de los hombres, se encontró correlación con la testosterona ($Rho=0.36$, $p=0.008$).

La correlación positiva entre el ACE2R y la carga viral ya había sido reportada en otros estudios como el de Lieberman y colaboradores (2020) debido a que es el

receptor que permite la unión del virus con la célula infectada. El hecho de que la correlación de ACE2 con la carga viral en mujeres sea mayor, podría explicarse por el hecho de que el gen ACE2 se encuentra en la región Xp22.2 del cromosoma X, las mujeres al tener doble cromosoma X, en teoría tiene una mayor expresión de este gen comparado con los hombres (Viveiros y col., 2021). Este mecanismo protege a las mujeres de las lesiones agudas en los pulmones producidas por el síndrome de distrés respiratorio agudo, ya que al tener mayor ACE2R, ayuda a que la saturación que produce el virus sobre esta enzima no sea tan rápida, y con ello, que no se produzca una reacción inflamatoria e hipertensiva tan intensa como en los hombres (Foresta y col., 2021).

Por otra parte las hormonas sexuales, también influyen en las diferencias en cuanto a la susceptibilidad hacia las infecciones virales (Ata y col., 2023). La testosterona juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad COVID-19, ya que la expresión tanto del ACE2R como de la serina proteasa 2 (TMPRSS2), está regulada por los andrógenos, por lo tanto niveles elevados de testosterona pueden mejorar la entrada del virus a la célula y facilitar la progresión de la infección y la enfermedad en los hombres (Ata y col., 2023; Foresta y col., 2021; Leni y col., 2023; Yassin y col., 2023).

En cuanto al colesterol LDL y ACE2R, se ha observado que el colesterol puede incrementar las concentraciones de receptores ACE2 en la membrana celular y transportarlos al punto de entrada endocítico (Wang y col., 2020b).

Cuadro 10. Correlación de Spearman de los parámetros bioquímicos con la carga viral

Marcador	Muestra total			Mujeres			Hombres		
	n	Coefficiente de correlación (Rho)	p	n	Coefficiente de correlación (Rho)	p	n	Coefficiente de correlación (Rho)	p
ALAT/GTP (U/L)	80	-0.202	0.072	29	-0.143	0.46	51	-0.198	0.165
ASAT/GOT (U/L)	80	-0.087	0.444	30	0.177	0.35	50	-0.133	0.359
LDH_L (U/L)	87	0.055	0.615	33	0.219	0.222	54	-0.038	0.786
Colesterol Total (mg/dL)	87	0.026	0.811	33	0.182	0.311	54	-0.052	0.71
Colesterol HDL (mg/dL)	86	0.168	0.123	33	0.074	0.683	53	0.200	0.151
Colesterol LDL (mg/dL)	85	-0.04	0.717	32	0.155	0.398	53	-0.139	0.32
Glucosa (mg/dL)	87	-0.117	0.28	33	-0.168	0.35	54	-0.053	0.703
Triglicéridos (mg/dL)	87	-0.081	0.455	33	-0.118	0.512	54	-0.032	0.817
Creatinina (mg/dL)	81	0.022	0.843	32	0.038	0.836	49	0.024	0.870
HFE (mUI/mL)	NA	NA	NA	33	0.129	0.475	NA	NA	NA
Estradiol (pg/mL)	NA	NA	NA	33	-0.001	0.997	NA	NA	NA
Testosterona (ng/mL)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	53	0.280	0.043*
IL-6 (pg/mL)	33	-0.16	0.373	15	-0.163	0.562	18	-0.122	0.630
ACE2/GAPDH (URF)	87	0.322	0.002**	33	0.465**	0.006**	54	0.303	0.026*

**La correlación es significativa en el nivel 0.01

*La correlación es significativa en el nivel 0.05

NA No Aplica

Cuadro 11. Correlación de Spearman de los parámetros bioquímicos con receptor ACE2

Elemento	Muestra total			Mujeres			Hombres		
	n	Coefficiente de correlación (Rho)	p	n	Coefficiente de correlación (Rho)	p	n	Coefficiente de correlación (Rho)	p
ALAT/GTP (U/L)	80	0.018	0.873	29	-0.283	0.137	51	0.011	0.939
ASAT/GOT (U/L)	80	0.302	0.006**	30	0.221	0.242	50	0.172	0.233
LDH_L (U/L)	87	0.189	0.08	33	0.147	0.414	54	0.1	0.472
Colesterol Total (mg/dL)	87	0.152	0.16	33	0.336	0.056	54	0.008	0.952
Colesterol HDL (mg/dL)	86	-0.046	0.677	33	0.058	0.749	53	-0.037	0.792
Colesterol LDL (mg/dL)	85	0.15	0.171	32	0.355	0.046*	53	-0.019	0.895
Glucosa (mg/dL)	87	0.068	0.534	33	0.06	0.741	54	-0.017	0.901
Triglicéridos (mg/dL)	87	0.086	0.426	33	0.057	0.754	54	0.007	0.96
Creatinina (mg/dL)	81	0.138	0.219	32	0.053	0.774	49	-0.032	0.828
HFE (mUI/mL)	N.A.	N.A.	N.A.	33	0.194	0.279	N.A.	N.A.	N.A.
Estradiol (pg/mL)	N.A.	N.A.	N.A.	33	-0.241	0.176	N.A.	N.A.	N.A.
Testosterona (ng/mL)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	53	0.36	0.008**
IL-6 (pg/mL)	33	0.051	0.78	15	0.061	0.83	18	0.181	0.473

**La correlación es significativa en el nivel 0.01

*La correlación es significativa en el nivel 0.05

NA No Aplica

Tras el análisis de los resultados en este estudio se pudo observar que en el 72% de la muestra se detectó la presencia del virus SARS-CoV-2. Las mujeres fueron las principales portadoras con una proporción de presencia del virus de 78.8% vs el 68.5%, sin embargo, al evaluar por nivel de carga viral, por sexo y grupo de edad se observó que los hombres de 18 a 29 años presentaron la mayor proporción para la carga viral moderada/alta y ésta disminuía conforme el aumento en la edad. Los hombres, presentaron cifras más altas en la mayoría de los marcadores metabólicos, sin encontrar diferencias significativas en la mayoría de ellos. La principal aportación de esta investigación es la correlación significativa positiva de la testosterona con la expresión del receptor ACE2R y la carga viral.

8. Conclusiones

En este estudio se pudo observar que existe influencia del sexo y la edad en la infección por el virus SARS-CoV-2, ya que los hombres más jóvenes presentaron la carga viral más alta. Los portadores del virus SARS-CoV-2, en especial los hombres, presentaron niveles más elevados en la mayoría de los marcadores metabólicos y menores para la IL-6, sin embargo, no existió una correlación significativa con la carga viral. La testosterona correlacionó positivamente tanto con el gen viral como con el gen de ACE2R. Lo anterior sugiere la participación de la testosterona en la abundancia del ACE2R y, por tanto, en la mayor propensión a infección por SARS-CoV-2.

Fortalezas y limitaciones

Los resultados obtenidos en esta investigación no pueden ser generalizados debido a que el tamaño de muestra es pequeño y que incluso se reduce más al dividirla en los diferentes grupos de niveles de carga viral. Además, la muestra no fue elegida aleatoriamente y es muy heterogénea al estar compuesto por diferentes grupos etarios, lo que se refleja en los amplios rangos de las expresiones del gen ACE2R y N. Estas condiciones de la muestra impidieron que se pudieran realizar análisis más complejos como las regresiones logísticas que nos pudieron haber dado resultados más concluyentes.

La principal fortaleza de este estudio es que da un panorama de las condiciones que tenían las personas al realizarse un estudio de detección del virus SARS-CoV-2 cuando comenzó la pandemia, por lo que es un estudio valioso y único. Al momento de realizar la toma de las muestras y los datos los participantes no presentaban síntomas, lo que permite tener una visión de los perfiles moleculares y bioquímicos en pacientes que tenían el virus pero aún no desarrollan la enfermedad. Esta es una fortaleza ya que la mayoría de los estudios están enfocados en el análisis de pacientes con la COVID-19 y se conoce poco sobre los pacientes que no han desarrollado síntomas.

Los resultados de los estudios tienden a variar de acuerdo a las características de los pacientes infectados en el momento del estudio (la gravedad de los síntomas, la duración y las etapas de la enfermedad). Al no haber estudios similares a este no hay referentes comparables, de ahí que la discusión se basara en artículos de pacientes con COVID-19.

Debido a que este estudio es de corte transversal no es posible conocer los niveles de estos parámetros bioquímicos antes de contraer la infección y tiempo después para conocer exactamente si existieron cambios significativos. Del mismo modo, al no haber llevado a cabo el seguimiento, no se pudo conocer si los pacientes desarrollaron síntomas o el desarrollo de la enfermedad por COVID-19, si es que alguno llegó a tenerla. Por esta razón no es posible discernir si los pacientes eran asintomáticos o presintomáticos, ya que el periodo presintomático puede durar más de una semana antes de que comiencen los síntomas.

Otra de las limitantes de este estudio es el tiempo de almacenamiento de las muestras de suero y cDNA, por lo que los resultados deben tomarse con precaución, ya que pudieran no ser tan precisos. Las muestras de cDNA fueron las que mostraron mayor estabilidad durante el tiempo de almacenamiento.

9. Referencias Bibliográficas

- Aboughdir, M., Kirwin, T., Abdul Khader, A., Wang, B. (2020). Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*, 12(5), 527. <https://doi.org/DOI: 10.3390/v12050527>
- Aguilar-Ordoñez, I., Pérez-Villatoro, F., García-Ortiz, H., Barajas-Olmos, F., Ballesteros-Villascán, J., González-Buenfil, R., Fresno, C., Garcíarrubio, A., Fernández-López, J. C., Tovar, H., Hernández-Lemus, E., Orozco, L., Soberón, X., Morett, E. (2021). Whole genome variation in 27 Mexican indigenous populations, demographic and biomedical insights. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249773>
- Álvarez, J., Lallena, S., Bernal, M. (2020). Nutrición y pandemia de la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(23), 1311–1321. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.013>
- Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., Azizi, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(4), 1–12. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
- Arenas-moya, D. (2020). *Lípidos en pacientes con COVID-19 Lipids in patients with COVID-19* . 36(Supl 4), 21–23.
- Ata, B., Vermeulen, N., Mocanu, E., Gianaroli, L., Lundin, K., Rautakallio-Hokkanen, S., Tapanainen, J. S., Veiga, A. (2023). SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Human Reproduction Update*, 29(2), 177–196. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac037>
- Balkrishna, A., Haldar, S., Singh, H., Roy, P., Varshney, A. (2021). Coronil, a tri-herbal formulation, attenuates spike-protein-mediated sars-cov-2 viral entry into human alveolar epithelial cells and pro-inflammatory cytokines production by

- inhibiting spike protein-ace-2 interaction. *Journal of Inflammation Research*, 14, 869–884. <https://doi.org/10.2147/JIR.S298242>
- Baradaran, A., Ebrahimzadeh, M. H., Baradaran, A., Kachooei, A. R. (2020). Prevalence of comorbidities in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Bone and Joint Surgery*, 8(SpecialIssue), 247–255. <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.47754.2346>
- Baratchian, M., McManus, J. M., Berk, M. P., Nakamura, F., Mukhopadhyay, S., Xu, W., Erzurum, S., Drazba, J., Peterson, J., Klein, E. A., Gaston, B., Sharifi, N. (2021). Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes. *Scientific Reports*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90491-1>
- Bertolini, A., van de Peppel, I. P., Bodewes, F. A. J. A., Moshage, H., Fantin, A., Farinati, F., Fiorotto, R., Jonker, J. W., Strazzabosco, M., Verkade, H. J., Peserico, G. (2020). Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*, 72(5), 1864–1872. <https://doi.org/10.1002/hep.31480>
- Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., Eggersdorfer, M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/nu12041181>
- Caputo, V., Termine, A., Fabrizio, C., Calvino, G., Luzzi, L., Fusco, C., Ingrassi, A., Peconi, C., D'alessio, R., Mihali, S., Trastulli, G., Megalizzi, D., Cascella, R., Rossini, A., Salvia, A., Strafella, C., Giardina, E. (2021). Age and sex modulate sars-cov-2 viral load kinetics: A longitudinal analysis of 1735 subjects. *Journal of Personalized Medicine*, 11(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/jpm11090882>
- CDC. (2020). *No Title*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>.

- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Enrico Maraolo, A., Schafers, J., Ho, A., Summary. (2021). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*, January, e13-22. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
- Cinisioglu, A. E., Cinisioglu, N., Demirdogen, S. O., Sam, E., Akkas, F., Altay, M. S., Utlu, M., Sen, I. A., Yildirim, F., Kartal, S., Aydin, H. R., Karabulut, I., Ozbey, I. (2022). The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology*, 10(1), 24–33. <https://doi.org/10.1111/andr.13081>
- Cuenca-Pardo, J., Ramos-Gallardo, G., Vélez-Benítez, E., Álvarez-Díaz, C. de J., Bucio-Duarte, J., Iribarren-Moreno, R., Rodríguez-Marín, D., & Contreras-Bulnes, L. (2020). La importancia de reducir la carga viral para disminuir el riesgo de contagio por COVID-19. *Cirugía Plástica*, 30(2), 78–93. <https://doi.org/10.35366/97674>
- Cure, E., Cumhuri Cure, M. (2021). Strong relationship between cholesterol, low-density lipoprotein receptor, Na⁺/H⁺ exchanger, and SARS-COV-2: this association may be the cause of death in the patient with COVID-19. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01607-5>
- Das, K., Shivapriya Pingali, M., Paital, B., Panda, F., Pati, S. G., Singh, A., Varadwaj, P. K., Samanta, S. K. (2021). A detailed review of the outbreak of COVID-19. *Frontiers in Bioscience - Landmark*, 26(6), 149–170. <https://doi.org/10.52586/4931>
- Dings, C., Götz, K. M., Och, K., Sihinevich, I., Werthner, Q., Smola, S., Bliem, M., Mahfoud, F., Volk, T., Kreuer, S., Rissland, J., Selzer, D., Lehr, T. (2022). Model-Based Analysis of SARS-CoV-2 Infections, Hospitalization and Outcome in Germany, the Federal States and Districts. *Viruses*, 14(10), 2114. <https://doi.org/doi:10.3390/v14102114>.

- Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. (2023). *COVID-19 México*. Información General. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
- Domínguez Navarrete, N., Rojas Guerrero, C., Chambers Medina, C. (2019). Estudio Comparativo De Marcadores Bioquímicos De Salud, En Dos Grupos Etarios De Docentes Universitarios, 2017. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 19(2), 27–33. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v19.n2.2063>
- Foresta, C., Rocca, M. S., Di Nisio, A. (2021). Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(5), 951–956. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01383-6>
- Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
- Gandolfi, A. M., Mir, J. R. (2020). Asintomáticos COVID-19 excluidos de protocolo Asymptomatic COVID-19 excluded from Aspectos farmacológicos diferenciales entre los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje: implicaciones en la práctica clínica Differential pharmacologi. *Atención Primaria*, 53(1), 118–119. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.06.005>
- Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S. (2020). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, 51(1), 12–16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227597/pdf/main.pdf>
- González-Salazar, L. E., Guevara-cruz, M., Hernández-Gómez, K., Serralde-Zúñiga, A. (2020). Manejo nutricional del paciente hospitalizado críticamente enfermo con COVID-19. Una revisión narrativa. *Nutrición Hospitalaria*, 37(3), 622–630. <https://doi.org/DOI:> <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03180>

- Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53(January), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
- Gutiérrez-Ruiz, J., Velázquez-Paniagua, M., Prieto-Gómez, B. (2011). El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. *Revista de Endocrinología y Nutrición @BULLET Octubre-Diciembre*, 19(4), 154–162. <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>
- Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(9), 1722–1726. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073>
- Hernández-Garduño, E. (2020). Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obesity Research and Clinical Practice*, 14(January), 375–379.
- Hu, X., Chen, D., Wu, L., He, G., Wei, Y. (2020). Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. *The Lancet*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544826>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Marzio, M. A. L., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic

- review. *PLoS ONE*, 15(11 November), 1–30.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., Duan, and G., Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12, 372. <https://doi.org/doi:10.3390/v12040372>
- Keddie, S., Ziff, O., Chou, M. K. L., Taylor, R. L., Heslegrave, A., Garr, E., Lakdawala, N., Church, A., Ludwig, D., Manson, J., Scully, M., Nastouli, E., Chapman, M. D., Hart, M., Lunn, M. P. (2020). Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clinical Immunology*, 221(August), 108614. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108614>
- Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., Ismail, Z., Harky, A. (2020). The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*, 254(May), 117788. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>
- Kowalska, K., Sabatowska, Z., Forycka, J., Młynarska, E., Franczyk, B., Rysz, J. (2022). The Influence of SARS-CoV-2 Infection on Lipid Metabolism—The Potential Use of Lipid-Lowering Agents in COVID-19 Management. *Biomedicines*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092320>
- Kumar, M., Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
- Lee, M. J. (2021). Quantifying SARS-CoV-2 viral load: current status and future prospects. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 21(10), 1017–1023. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1962709>
- Leni, R., Belladelli, F., Baldini, S., Scropo, F. I., Zaffuto, E., Antonini, G., Montorsi, F., Salonia, A., Carcano, G., Capogrosso, P., Dehò, F. (2023). The Complex Interplay between Serum Testosterone and the Clinical Course of Coronavirus Disease 19 Pandemic: A Systematic Review of Clinical and Preclinical

- Evidence. *The World Journal of Men's Health*, 41. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220143>
- Li, Y., Zhou, W., Yang, L., You, R. (2020). Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research*, 157(April), 104833. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>
- Lieberman, N. A. P., Peddu, V., Xie, H., Shrestha, L., Huang, M. L., Mears, M. C., Cajimat, M. N., Bente, D. A., Shi, P. Y., Bovier, F., Roychoudhury, P., Jerome, K. R., Moscona, A., Porotto, M., Greninger, A. L. (2020). In vivo antiviral host transcriptional response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age. *PLoS Biology*, 18(9), 1–17. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3000849>
- Liu, F., Li, L., Xu, M. Da, Wu, J., Luo, D., Zhu, Y. S., Li, B. X., Song, X. Y., Zhou, X. (2020a). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 127(April), 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
- Liu, Yang, Yan, L.-M., Wan, L., y col. (2020b). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infect Dis*, 20(January), 656–657.
- Liu, Yanli, Pan, Y., Yin, Y., Chen, W., Li, X. (2021). Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virology Journal*, 18(1), 157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12985-021-01604-1>
- Lorizate, M., Kräusslich, H. G. (2011). Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(10), 1–20. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004820>
- Mahat, R. K., Rathore, V., Singh, N., Singh, N., Singh, S. K., Shah, R. K., Garg, C. (2021). Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 45(January), 91–101. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.023>

- Malagón-Rojas, J., Gómez-Rendón, C., Parra, E. L., Almentero, J., Palma, R., López, R., Toloza-Pérez, Y. G., Rubio, V., Bedoya, J. F., López-Díaz, F., Franco-Muñoz, C., Reales-González, J., Mercado-Reyes, M. (2020). SARS-CoV-2 y RT-PCR en pacientes asintomáticos: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020. *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 40(2), 166–172. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5802>
- Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3), 107–108. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
- Mojtabavi, H., Saghazadeh, A., Rezaei, N. (2020). Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Cytokine Network*, 31(2), 44–49. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0448>
- Noriega-Bravo, V., del Carmen-Pría Barros, M., Corral-Martín, A., Esther-Álvarez Lauzarique, M., Bonet-Gorbea, M. (2020). La infección asintomática por el SARS-CoV-2: evidencias para un estudio poblacional en Cuba. *Revista Cubana de Salud Pública*, 46, 1–16. <https://orcid.org/0000-0001-9366-8816>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19)*. Situación de La Región de Las Américas Por El Brote de COVID-19. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
- Osuna-Ramos, J. F., Rendón-Aguilar, H., de Jesús-González, L. A., Reyes-Ruiz, J. M., Espinoza-Ortega, A. M., Ochoa-Ramírez, L. A., Romero-Utrilla, A., Ríos-Burgueño, E., Soto-Almaral, A., Ríos-Tostado, J. J., Romero-Quintana, J. G., Ponce-Ramos, H., Farfan-Morales, C. N., del Ángel, R. M., Barajas-Martínez, H., Rodríguez-Millán, J., Velarde-Félix, J. S. (2020). Serum lipid profile changes and their clinical diagnostic significance in COVID-19 Mexican patients.

MedRxiv, 1–24.

- Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism Clinical and Experimental*, 108(January).
- Pastrian-Soto, G. (2020). Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales Presence and Expression of ACE2 Receptor (Target of SARS-CoV-2) in Human Tissues and Oral Cavity. Possible Rout. *Int. J. Odontostomat*, 14(4), 501–507.
- Peng, J., Sun, J., Zhao, J., Deng, X., Guo, F., Chen, L. (2021). Age and gender differences in ACE2 and TMPRSS2 expressions in oral epithelial cells. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03037-4>
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rajpal, A., Rahimi, L., Ismail-Beigi, F. (2020). Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, 12(12), 895–908. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
- Saavedra Ramírez, P. G., Vásquez Duque, G. M., González Naranjo, L. A. (2011). Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *Iatreia*, 24(2), 157–166.
- Salonia, A., Pontillo, M., Capogrosso, P., Gregori, S., Tassara, M., Boeri, L., Carenzi, C., Abbate, C., Cignoli, D., Ferrara, A. M., Cazzaniga, W., Rowe, I., Ramirez,

- G. A., Tresoldi, C., Mushtaq, J., Locatelli, M., Santoleri, L., Castagna, A., Zangrillo, A., ... Montorsi, F. (2021). Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*, 9(4), 1043–1052. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>
- Sanz, J. M., Gómez Lahoz, A. M., Martín, R. O. (2021). Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19. *Medicine (Spain)*, 13(33), 1917–1931. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>
- Schwarz, B., Sharma, L., Roberts, L., Peng, X., Leighton, I., Massana, A. C., Minasyan, M., Ko, A. I., Cruz, C. S. Dela, Catharine, M., Diseases, I., Haven, N., Haven, N., Haven, N. (2022). Severe SARS-CoV-2 infection in humans is defined by a shift in the serum lipidome resulting in dysregulation of eicosanoid immune mediators. 206(2), 329–334. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001025>.Severe
- NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (2002). *Protección ambiental-salud, ambiental-residuos peligrosos biológico-infecciosos-clasificación y especificaciones de manejo*. <https://www.cndh.org.mx/sites/default/files/doc/Programas/VIH/Leyes y normas y reglamentos/Norma Oficial Mexicana/NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 Proteccion ambiental-salud.pdf>
- Sen, A., Nigam, A., Vachher, M. (2022). Role of Polypeptide Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of COVID-19. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 28(2), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10366-5>
- Shivalkar, S., Pingali, M. S., Verma, A., Singh, A., Singh, V., Paital, B., Das, D., Varadwaj, P. K., Samanta, S. K. (2021). Outbreak of COVID-19: A Detailed Overview and Its Consequences. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1353, 23–45. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-85113-2_2

- Tsoukalas, D., Sarandi, E., Georgaki, S. (2021). The snapshot of metabolic health in evaluating micronutrient status, the risk of infection and clinical outcome of COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*, 44(January), 173–187. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.011>
- Viveiros, A., Rasmuson, J., Vu, J., Mulvagh, S. L., Yip, C. Y. Y., Norris, C. M., Oudit, G. Y. (2021). Sex differences in COVID-19: Candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 320(1), H296–H304. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00755.2020>
- Walsh, K. A., Jordan, K., Clyne, B., Rohde, D., Drummond, L., Byrne, P., Ahern, S., Carty, P. G., O'Brien, K. K., O'Murchu, E., O'Neill, M., Smith, S. M., Ryan, M., & Harrington, P. (2020). SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *Journal of Infection*, 81(3), 357–371.
- Wang, G., Deng, J., Li, J., Wu, C., Dong, H., Wu, S., & Zhong, Y. (2021). The Role of High-Density Lipoprotein in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, 12(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.720283>
- 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. (2020a). Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: An observational study. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
- Wang, H., Yuan, Z., Pavel, M. A., & Hansen, S. (2020b). The role of high cholesterol in aged related COVID19 lethality. *BioRxiv*, 15, 2020.05.09.086249. <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.086249>
- Wei, X., Zeng, W., Su, J., Wan, H., Yu, X., Cao, X., Tan, W., Wang, H. (2020). Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*, 14, 297–304. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jacl.2020.04.008>

- Wendel, M., Paul, R., Heller, A. R. (2007). Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Medicine*, 33(1), 25–35. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0433-x>
- Wijarnpreecha, K., Ungprasert, P., Panjawatanan, P., Harnois, D. M., Zaver, H. B., Ahmed, A., Kim, D. (2021). COVID-19 and liver injury: A meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(7), 990–995. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001817>
- World Health Organization. (2023). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu, K., Chen, Y., Yuan, J., Yi, P., Ding, C., Wu, W., Li, Y., Ni, Q., Zou, R., Li, X., Xu, M., Zhang, Y., Zhao, H., Zhang, X., Yu, L., Su, J., Lang, G., Liu, J., Wu, X., ... Li, L. (2020). Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 799–806. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA351>
- Yassin, A., Sabsigh, R., Al-Zoubi, R. M., Aboumarzouk, O. M., Alwani, M., Nettleship, J., Kelly, D. (2023). Testosterone and Covid-19: An update. *Reviews in Medical Virology*, 33(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2395>
- Zhang, J., Hao, Y., Ou, W., Ming, F., Liang, G., Qian, Y., Cai, Q., Dong, S., Hu, S., Wang, W., & Wei, S. (2020a). Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02571-x>

- Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., & Zhao, Q. (2020b). Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver International*, 40(9), 2095–2103. <https://doi.org/10.1111/liv.14455>
- Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., Xie, G., Lin, S., Wang, R., Yang, X., Chen, W., Wang, Q., Zhang, D., Liu, Y., Gong, R., Ma, Z., Lu, S., Xiao, Y., Gu, Y., ... Liang, T. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *The BMJ*, 369(March), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
- Zhou, Y., Ding, N., Yang, G., Peng, W., Tang, F., Guo, C., Chai, X. (2020). Serum lactate dehydrogenase level may predict acute respiratory distress syndrome of patients with fever infected by SARS-CoV-2. *Annals of Translational Medicine*, 8(17), 1118–1118. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2411>
- Zinellu, A., Paliogiannis, P., Fois, A. G., Solidoro, P., Carru, C., Mangoni, A. A. (2021). Cholesterol and Triglyceride Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Frontiers in Public Health*, 9(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.705916>
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H., Peiris, M., Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*, 382(12), 1177–1179. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMc2001737>.