



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias de la  
Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

Título: Perfil lipídico en la valoración de pacientes infectados con COVID-19

Autora: Karla Lisette Orozco Coello

Tutora: Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.

**Riobamba - Ecuador**

**2020**

## REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **Perfil lipídico en la valoración de pacientes infectados con COVID-19**, presentado por Karla Lissete Orozco Coello, y dirigida por la Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D., una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Mercedes Balladares  
**Presidente del Tribunal**



.....  
Firma

MsC. Yisela Ramos  
**Miembro del Tribunal**



.....  
Firma

MsC. Félix Falconi  
**Miembro del Tribunal**



.....  
Firma

## DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA

Yo, Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D. en calidad de tutora en el presente tema titulado “Perfil lipídico en la valoración de pacientes infectados con COVID-19”, propuesto por Karla Lissete Orozco Coello, egresada de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, declaro que ha sido orientada durante su ejecución, ajustándose a las normas establecidas por la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la UNACH, y luego de realizar las debidas correcciones razón por la cual autorizo su presentación. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.



.....  
Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.

Docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

## AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

“La responsabilidad del contenido de este Proyecto de Graduación, corresponde exclusivamente a la autora Karla Lissete Orozco Coello y a la directora del proyecto Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.; y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo”.



.....  
Karla Lissete Orozco Coello  
C.I. 0603956657

## **AGRADECIMIENTO**

Mi sincero agradecimiento a mi alma mater, la Universidad Nacional de Chimborazo, por haberme brindado la oportunidad de alcanzar una formación integral enfocada en el ámbito académico, profesional y moral, que me permitirá el desarrollo del ejercicio como laboratorista aplicando todos los conocimientos adquiridos en esta importante área de ciencias de la salud, lo cual invita a ser partícipe del beneficio de la sociedad. De manera especial a mi tutora Dra. Liliana Araujo ya que fue una pieza fundamental y guía para la ejecución de este proyecto.

*Karla Lissete Orozco Coello*

## **DEDICATORIA**

Dedico la elaboración de este informe final del proyecto a Dios, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad, mi apoyo, luz y camino.

A mi querida madre, Luz María, quien, con sus ejemplos dignos de superación, fortaleza y entrega total a sus hijas, me enseñó a no dejarme vencer por nada ni nadie, haciendo que todo en mi vida se vuelva más sencillo con su amor y comprensión, además de enseñarme a ser una guerrera siempre con paso firme hacia mi futuro. Así también a mis hermanas Cristina y Salome quienes han sido un apoyo incondicional en el transcurso de mi vida, comprendiéndome aún en mis días más difíciles, siempre con una palabra de aliento o tan solo con un acto que podía sacarme una sonrisa y aliviar mi estrés o mal humor. También agradezco a mi pequeña Martina, por ser la chispa que alegra cada uno de mis días e invade de ternura y amor con su presencia. Va por ustedes, por lo que valen, por lo que han hecho de mí, por el amor incondicional que las tengo.

*Karla Lissete Orozco Coello*

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	12
SRAS CoV-2.....	15
Estructura del virus SRAS CoV-2.....	15
Ingreso de SRAS-Cov-2 en la célula del huésped y ciclo de replicación .....	16
Respuesta inmune COVID-19.....	16
Tormenta de citocinas en COVID-19.....	17
Perfil lipídico .....	17
Dislipidemias .....	21
SRAS-CoV 2 y perfil lipídico.....	22
Función de los lípidos en el metabolismo viral .....	22
Colesterol en el tejido periférico.....	22
Las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides 2 (SREBP-2).....	22
Hidroxicolesterol.....	23
c-HDL y COVID-19 .....	24
Receptor de barrido o expulsión B1 (SR-B1: siglas del inglés Scavenging Receptor-B1).....	24
c-LDL y COVID-19.....	24
Pacientes con COVID-19 y niveles de lípidos séricos alterados (dislipidemia).....	25
La dislipidemia como comorbilidad en COVID-19.....	26
<b>CAPÍTULO II. METODOLOGÍA</b> .....	27
Estrategia de búsqueda.....	27
Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	28
Población.....	28
Muestra.....	28
Criterios de inclusión .....	29
Criterios de exclusión .....	29
Fases del procedimiento de la investigación.....	29
Consideraciones éticas.....	30
<b>CAPÍTULO III. DESARROLLO</b> .....	32
Niveles de lípidos séricos en los pacientes graves por COVID-19 .....	32
Función del colesterol en la infección por SRAS-CoV-2.....	37

Pacientes con COVID-19 graves de edad avanzada y niveles de colesterol .....	38
<b>CONCLUSIONES</b> .....	41
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	42
<b>ANEXOS</b> .....	55

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Valores de referencia de CT .....	18
<b>Tabla 2.</b> Valores de referencia de TG .....	19
<b>Tabla 3.</b> Valores de referencia de la c-HDL .....	20
<b>Tabla 4.</b> Valores de referencia de la c-LDL .....	20
<b>Tabla 5.</b> Diagrama de flujo. ....	31
<b>Tabla 6.</b> Características demográficas de pacientes con COVID-19 según investigaciones consultadas.....	35
<b>Tabla 7.</b> Valoración de lípidos en pacientes con COVID-19 distribuidos según la gravedad de la enfermedad. ....	36
<b>Tabla 9.</b> Pacientes con COVID-19 y alteraciones en los niveles de lípidos séricos en la enfermedad no severa y severa .....	40

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo N° 1.</b> Estructura de SRAS-CoV-2.....	56
<b>Anexo N° 2.</b> Carga de colesterol en los neumocitos pulmonares y macrófagos. ....	57
<b>Anexo N° 3.</b> Mecanismo propuesto de COVID-19: dislipidemia asociada y resolución alterada de la infección.....	58
<b>Anexo N° 4.</b> Operacionalización de variables.....	59

## **RESUMEN**

Hubei-China en diciembre de 2019 fue el escenario del origen de la enfermedad COVID-19 que actualmente cursa como pandemia y es causada por el virus SRAS-CoV-2. Se considera que la inflamación causada por una infección viral puede provocar dislipidemia, además de incrementar el riesgo de padecer COVID-19 gravemente. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos (TG) se acumulan, provocando de esta manera una disfunción endotelial. El objetivo de esta investigación fue analizar las alteraciones de los parámetros del perfil lipídico como predictores en la valoración de pacientes infectados con COVID-19 y el rol de la dislipidemia como factor predisponente. El estudio de tipo exploratorio y documental se desarrolló a partir de una revisión de literatura científica, con una población conformada por 79 artículos de la que se seleccionó una muestra de 18 estudios publicados en PubMed (8), Google Académico (7), ScienceDirect (2) y Elsevier (1). En los pacientes con COVID-19 agrupados en diferentes niveles de gravedad de la enfermedad se detecta una disminución significativa de parámetros lipídicos (c-LDL, c-HDL y/o CT), observándose una menor concentración cuanto más grave está el paciente; existe una asociación entre COVID-19 y vasculopatía e hipolipidemia. Asimismo, diversos estudios indican que pacientes con hiperlipidemia infectados con SRASCoV-2 enferman gravemente, y pueden avanzar a un nivel crítico hasta morir; niveles elevados de c-LDL y TG favorecen un daño endotelial, además, activan a los macrófagos que conlleva a la activación de tormenta de citoquinas que desencadena embolia pulmonar.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, c-LDL, c-HDL, dislipidemia.

## ABSTRACT

Hubei-China in December 2019 was the scenario where the COVID-19 disease appears and currently runs as a pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus. Inflammation caused by a viral infection is believed to cause dyslipidemia, in addition to increasing the risk of suffering from COVID-19 seriously. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C), and triglycerides (TG) accumulate, thus causing endothelial dysfunction. The objective of this research was to analyze the alterations in the lipid profile parameters as predictors in the assessment of patients infected with COVID-19 and the role of dyslipidemia as a predisposing factor. The exploratory and documentary study was developed from a review of scientific literature, with a population made up of 79 articles from which a sample of 18 studies published in PubMed (8), Google Scholar (7), ScienceDirect (2) and Elsevier (1). In patients with COVID-19 grouped in different levels of severity of the disease, a significant decrease in lipid parameters (LDL-C, HDL-C and / or TC) is detected, a lower concentration was observed while more severe the patient is; there is an association between COVID-19 and vasculopathy and hypolipidemia. Also, various studies indicate that patients with hyperlipidemia infected with SARS-CoV-2 become seriously ill, and can progress to a critical condition until death; High levels of c-LDL and TG promote endothelial damage, in addition, they activate macrophages that leads to the activation of cytokine storm that triggers pulmonary embolism.

**Keywords:** COVID-19, SARS-Cov-2, LDL-C, HDL-C, dyslipidemia.

Translation reviewed by:



MsC. Edison Damian  
English Professor

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) es considerada hoy en día una gran amenaza para el sistema mundial de salud pública. Es una infección causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) denominado SRAS-CoV-2, del mismo linaje, pero genéticamente distinto del coronavirus que causó el brote del SRAS-CoV en 2003. Surge en diciembre de 2019 en Wuhan en la provincia de Hubei en China donde se reportaron 27 pacientes con neumonía de etiología desconocida, los cuales se encontraban vinculados con el mercado de animales vivos. El 7 de enero de 2020 se aisló e identificó esta nueva cepa de coronavirus<sup>1</sup>. Posterior a ello y dado el aumento exponencial de la cifra de pacientes infectados, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que dicha infección cumple el comportamiento de pandemia<sup>2</sup>.

Los síntomas de la infección por COVID-19 varían entre fiebre, tos seca y fatiga, además de otros síntomas que pueden aparecer progresivamente como la producción de esputo, congestión nasal, conjuntivitis, cefalea, dolor de garganta, diarrea, pérdida de gusto u olfato, erupciones cutáneas o cambio de tonalidad en los dedos de las manos o pies<sup>3</sup>, estos síntomas suelen aparecer después de un período de incubación de aproximadamente 5,2 días<sup>4</sup>, y el inicio de la infección oscila en un periodo de tiempo entre los 6 y 14 días y depende de la edad del paciente y de su sistema inmunitario<sup>5</sup>. La gravedad de la enfermedad según el Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), puede variar desde una enfermedad asintomática hasta una enfermedad leve, moderada, grave o crítica. Esta clasificación puede proporcionar un aviso previo sobre el pronóstico y la mortalidad de COVID-19<sup>6,7</sup>.

Las infecciones virales están íntimamente relacionadas con las alteraciones en el estado inmune del huésped, que incluye la disminución de los niveles de neutrófilos circulantes, células dendríticas, linfocitos T CD4+ y TCD8+ y linfocitos B, así como el incremento de procitocinas inflamatorias. Una activación exacerbada del sistema inmune ocasionado por la infección SRAS-CoV-2 es conocida como tormenta de citocinas, la cual ocasiona una elevación de factores proinflamatorios, y en consecuencia un daño en los órganos del huésped, lo que implica en el peor de los casos una insuficiencia respiratoria severa siendo esta última mortal, además de un fallo a nivel pulmonar o disfunción en el intercambio de gases<sup>8</sup>.

La infección COVID-19 continúa extendiéndose por todo el planeta. Datos actualizados del 10 de noviembre del año en curso informan que a nivel mundial 50 913 976 personas se encuentran infectadas, mientras que la cifra de decesos supera los 1 263 094 en 196 países. En China, país que fue el epicentro de esta pandemia, se reportan 91 693 casos confirmados y 4 741 fallecidos y en Estados Unidos que ha sido el más afectado dentro del continente americano, se registraron 10 111 077 contagiados y 238 235 muertes<sup>9</sup>. En el continente Suramericano, Brasil tiene la mayor prevalencia de la enfermedad y presenta 5 675 032 casos confirmados y 162 628 defunciones<sup>10</sup>. Nuestro país registró el primer caso de COVID-19 el 29 de febrero de 2020 y declaró el estado de emergencia sanitaria en el Sistema Nacional de Salud. El Ecuador presenta 175 269 casos confirmados y 12 839 decesos hasta la fecha. En la provincia de Chimborazo se han confirmado 2 586 casos y 318 muertes y en la ciudad de Riobamba 1 766 casos confirmados<sup>11</sup>.

Estudios recientes han señalado que los pacientes mayores de 60 años infectados por COVID-19 presentan condiciones comórbidas como hipertensión, infarto agudo de miocardio, obesidad, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes tipo 2, lesiones hepáticas y renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades gastrointestinales. En pacientes graves se produce una progresión rápida tanto a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), acidosis metabólica y coagulopatías, como a un shock séptico<sup>12</sup>. Las dislipidemias además del sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo modificables presentes en la diabetes mellitus tipo 2 y las ECV. El riesgo cardiovascular (RCV) que está influenciado por estos tres factores, se define como la probabilidad de un evento clínico (muerte por enfermedad cardiovascular) en una persona en los siguientes diez años<sup>13</sup>.

Según la OMS en 2016 las ECV, la cardiopatía isquémica y el accidente cardiovascular ocasionaron 15,2 millones de defunciones siendo las principales causas de muerte de hombres y mujeres a nivel mundial<sup>14</sup>. En el mismo año en Ecuador registró un 24% de muertes producidas por ECV, ocupando el primer lugar entre las causas de mortalidad<sup>15</sup>. Un estudio de prevalencia de dislipidemia en adultos de 40-64 años realizado en Cuenca-Ecuador, reveló que la prevalencia de hipercolesterolemia fue de 38,5% con predominio en las mujeres, y de hipertrigliceridemia fue de 58,5%<sup>16</sup>.

Las funciones celulares y sistémicas en un individuo dependen en gran medida de la homeostasis del colesterol. El exceso de colesterol en el interior de las células se deposita como gotas de lípidos citosólicos o puede ser liberado en forma de colesterol unido a lipoproteínas plasmáticas que incluyen quilomicrones, colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La vía de captación selectiva de colesterol es un proceso en donde el colesterol de las lipoproteínas circulantes consigue impregnarse ligándose a sus receptores sin necesidad de apolipoproteínas<sup>17</sup>. Ciertas proteínas, tales como el receptor eliminador de clase B tipo I (SR-BI), que es una proteína que actúa como receptor principal de HDL y que son de gran importancia en la homeostasis del colesterol, participan en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>18</sup>.

En estudios anteriores se ha señalado la asociación entre dislipidemia y SARS. En este sentido, Song *et al.*<sup>19</sup>, en un informe publicado en 2004 mostraron que pacientes con SARS tenían un nivel más bajo de colesterol total (CT) que los individuos sanos. Además se considera que la inflamación causada por una infección viral puede provocar dislipidemia en los pacientes que poseen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), dengue o el virus de la hepatitis B (VHB)<sup>20-22</sup>. Así mismo en 2017 Wu *et al.*<sup>23</sup>, notificaron una alteración del metabolismo de los lípidos en individuos recuperados, que habían tenido la infección por SARS 12 años antes.

Wei *et al.*<sup>24</sup>, en su estudio publicado el 30 de abril del 2020 acerca de la hipolipidemia y COVID-19, informaron que los niveles de c-LDL y CT fueron significativamente más bajos en los pacientes que padecían la enfermedad en comparación con los sujetos normales. Existieron disminuciones significativas y graduales en los niveles de c-LDL, tanto en pacientes leves, graves y críticos. Los niveles de c-HDL solo disminuyeron significativamente en casos críticos en comparación con los niveles en casos leves y graves. Estos autores sugieren que la disminución de los niveles de lípidos probablemente sea el resultado de un complicado proceso biológicos y patológico causados por la infección por SARS-COV-2.

Los lípidos constituyen las bases estructurales de membranas celulares y virales<sup>25</sup>. La síntesis de lípidos y su señalización es atacada por los virus para modificar las células del huésped y de esta manera producir lípidos para sus envolturas<sup>26</sup>. El colesterol se encuentra presente en la

membrana celular y la envoltura de los coronavirus y actúa como un componente clave en la entrada de estos a las células del huésped, además, contribuye en la replicación viral<sup>27</sup>. Se ha informado que la proteína de unión al elemento regulador de esterol 2 (SREBP2), que regula la biosíntesis del colesterol, actúa como un centro de señalización para el metabolismo del colesterol y la inflamación. La biosíntesis de colesterol mediada por SREBP-2 está involucrada en el proceso de exocitosis del SRAS-CoV2, lo que explica su papel en la gemación y envoltura del virus<sup>28</sup>.

Los antecedentes mencionados y la información científica publicada recientemente sobre COVID-19 ha conducido al planteamiento de las siguientes preguntas: ¿Se encuentran alterados los valores del perfil lipídico en pacientes que padecen esta enfermedad? ¿La dislipidemia es una comorbilidad que incrementa el riesgo de enfermar gravemente? De acuerdo con el problema planteado y estableciendo el estudio en una revisión profunda del tema resulta de interés clínico analizar las alteraciones de los parámetros del perfil lipídico como predictores en la valoración de pacientes infectados con COVID-19 y el rol de la dislipidemia como factor predisponente.

## SRAS CoV-2

### Estructura del virus SRAS CoV-2

El virión de SRAS-CoV-2 posee la forma de una corona con una morfología esférica, ovalada o pleomórfico de un diámetro que varía entre 80-120 nm. Está conformado por un material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva, con un tamaño de 27-32 kb aproximadamente. La infección de una célula huésped se inicia por la unión del virus a un receptor de la superficie celular. Esta unión se lleva a cabo entre la proteína viral Spike (S) del virus y el receptor enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2)<sup>29</sup>. La superficie del virión está conformada por estructuras con proyecciones, constituidas por trímeros de la glicoproteína S, y forma homotrímeros S1 y S2 que sobresalen de la superficie viral encargados de la unión de este a la célula huésped<sup>30</sup>.

Se han reconocido otras proyecciones cortas formadas por dímeros de las proteínas Hemaglutinina-Esterasa (HE)<sup>29</sup>. La envoltura viral está reforzada por la glicoproteína de membrana (M), se encuentra con mayor prevalencia dentro del virión, también se encuentra conformado por la proteína de envoltura (E), que es hidrofóbica y se encuentra en pequeñas cantidades. En el interior de la partícula viral se encuentra la nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal, protegiéndola de su degradación<sup>29,30</sup>(Anexo 1).

#### Ingreso de SRAS-Cov-2 en la célula del huésped y ciclo de replicación

La subunidad S1 interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 determina la unión de la membrana del virus con la de la célula del huésped. La proteína (S) es escindida por una enzima proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) en dos posiciones diferentes de la subunidad S2, lo que contribuye a la separación de la unión RBD de la subunidad S1 con el receptor ACE2 y a la posterior fusión de las membranas, facilitándose así, la entrada del virus mediante endocitosis<sup>30</sup>.

Al completar el ingreso al citoplasma, la nucleocápside del virus se libera y permite la salida del ácido ribonucleico (ARN) genómico viral. Esta secuencia de ARN actúa como un ARN mensajero (ARNm) donde se transcribe directamente el gen de la replicasa viral, traducándose en las poliproteínas pp1a y pp1ab que posteriormente serán escindidas proteolíticamente, lo que da lugar a la producción de proteínas no estructurales necesarias para formar el llamado complejo replicasa transcriptasa (RTC). La misma que replica y sintetiza un conjunto de ARNm subgenómicos que codifican para la elaboración de las proteínas estructurales principales y accesorias<sup>30</sup>(Anexo 1).

#### Respuesta inmune COVID-19

La respuesta inmune innata responde y reconoce antígenos por medio de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) hallándose como ARN genómico viral o a su vez como ARN bicatenario para luego ser reconocidos por receptores de ARN endosómicos, lo que conduce a la activación de varias vías de señalización y factores de transcripción como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) que

estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas necesarias para las respuestas inflamatorias, incluidas las citocinas inflamatorias y quimiocinas. Otros factores de transcripción es la proteína activadora 1 (AP-1) y factor de respuesta al interferón 3 y 7 (IRF3 e IRF7) que promueven la producción de interferones (IFN) tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), los cuales son importantes para las respuestas inmunitarias innatas antivirales, además pueden suprimir la replicación y diseminación viral en una etapa temprana. En SRAS-CoV-2 se suprime la respuesta a la infección viral por IFN tipo I<sup>31</sup>.

La respuesta inmune humoral actúa como protector al restringir la infección en una fase posterior y previene la reinfección en el futuro. La infección por SRAS-CoV-2 induce la producción de IgG contra la proteína N. En el seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes, la IgG solo es detectable en pacientes seis años después de recuperarse de la infección por SRAS, lo que propone que posiblemente se encontrarán niveles decrecientes de células B de memoria contra el SRAS-CoV-2<sup>31</sup>.

#### Tormenta de citocinas en COVID-19

La tormenta de citocinas es una reacción fisiológica por medio del cual el sistema inmunológico estimula la sobreproducción de citocinas proinflamatorias: interferones (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33) factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$  y TGF $\beta$ ) y quimiocinas (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3 y CCL5) incitados por el virus SRAS-CoV-2, lo que ocasiona el agravamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El aumento de citocinas séricas y las complicaciones graves se correlacionan directamente con la enfermedad COVID-19<sup>28</sup>.

#### Perfil lipídico

Los lípidos son un grupo de compuestos heterogéneos, participan en funciones estructurales de membrana, depósitos energéticos hormonales o señalización celular. Los lípidos y proteínas (lipoproteínas) son utilizados como el medio para transportar lípidos en la sangre<sup>32,33</sup>. El perfil lipídico es considerado como un conjunto de pruebas analíticas de gran ayuda al seguimiento en enfermedades metabólicas así también como el diagnóstico de las mismas, se valora la

cuantificación de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), triglicéridos (TG) y ciertas apolipoproteínas particulares<sup>34</sup>.

El CT se origina en el hígado a partir de alimentos grasos y es sintetizado por los hepatocitos, se encuentra en todas las células y forma parte de las membranas plasmática<sup>35</sup>. Está distribuido en todas las células del cuerpo, pero en especial en el tejido nervioso<sup>32</sup>. La acumulación excesiva de colesterol en el tejido e hipercolesterolemia, pueden tener consecuencias patológicas donde la acumulación puede iniciar la enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>36</sup>.

**Tabla 1.** Valores de referencia de CT<sup>37</sup>:

<b>Interpretación</b>	<b>Concentración (mg/dL)</b>
Nivel deseable	< 200
Nivel límite elevado	200 - 239
Nivel alto de riesgo	> 240

**Fuente:** American Heart Association. Niveles de colesterol 2012

Los TG son sustancias lipídicas sintetizadas en el hígado o provenientes de la ingesta de alimentos, los cuales circulan en la sangre y llegan a todo el organismo usando las lipoproteínas como medio de transporte. Los quilomicrones transportan los TG procedentes de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son solo transportan TG sino también colesterol<sup>38</sup>. Durante el proceso de digestión los TG son absorbidos y después transportados a los tejidos donde se acumulan en forma de grasa, y constituye la principal reserva de energía del cuerpo<sup>39</sup>.

**Tabla 2.** Valores de referencia de TG<sup>37</sup>:

<b>Interpretación</b>	<b>Concentración (mg/dL)</b>
Nivel normal	< de 150
Nivel límite alto	150 a 159
Nivel alto	200 a 499

**Fuente:** American Heart Association. Niveles de colesterol 2012

### Lipoproteínas plasmáticas

Los quilomicrones se caracterizan por su gran tamaño, son sintetizados en el intestino y se encargan de transportar los lípidos que en su mayoría son TG hacia el hígado y otros tejidos como tejido adiposo o el corazón<sup>40,41</sup>.

La VLDL es un complejo lipoproteico relativamente grande, que transporta triglicéridos endógenos. A partir de la lipólisis de las VLDL se producen lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y posteriormente la c-LDL<sup>40</sup>. Los valores de referencia de VLDL son de entre 2 y 30 mg/dL<sup>42</sup>.

La c-HDL es denominado colesterol bueno y transporta el colesterol desde los tejidos hacia el hígado, ejecutando así su función principal de eliminar el colesterol excesivo de las células y transportarlo al hígado para su eliminación en forma de ácidos biliares y colesterol en las heces<sup>40</sup>.

La c-LDL es conocido como colesterol malo, sus partículas permanecen en suspensión y debido a que son poco densas pueden adherirse a las paredes arteriales. Su función consiste en el transporte del colesterol exógeno hacia el interior de las células<sup>43</sup>. La mayoría de la c-LDL es captado por el hígado mediante de receptores específicos en la membrana del hepatocito<sup>41</sup>.

**Tabla 3.** Valores de referencia de la c-HDL<sup>37</sup>:

<b>Interpretación</b>	<b>Concentración (mg/dl)</b>
Nivel bajo	<40
Nivel medio	40 -59
Nivel alto	>60

**Fuente:** American Heart Association. Niveles de colesterol 2012

**Tabla 4.** Valores de referencia de la c-LDL<sup>37</sup>:

<b>Interpretación</b>	<b>Concentración (mg/dl)</b>
Óptimo	<100
Nivel alto	160 a 189
Nivel excesivamente elevado	>190

**Fuente:** American Heart Association. Niveles de colesterol 2012

Las apolipoproteínas (Apo) proporcionan estabilidad a las partículas, además dirigen su destino metabólico<sup>44</sup>. Las principales son las apolipoproteínas A, B y E. La apoB-100 se encuentra unida a la capa externa de las VLDL, IDL y LDL. Las apolipoproteínas más pequeñas de las VLDL e IDL están débilmente unidas, y la mayor parte se disocian durante la degradación de la lipoproteína, deja apoB-100 como principal componente proteínico de las LDL<sup>45</sup>. La Apo E se encuentra presente en todas las lipoproteínas, además es un factor predisponente en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos al participar como ligando del receptor de la lipoproteína de baja densidad a nivel hepático<sup>44</sup>.

## Dislipidemias

Se define a las dislipidemias como alteraciones dentro del metabolismo lipídico, que se manifiesta principalmente con niveles de lípidos alterados como una hiperlipidemia o hipolipidemia. Estas alteraciones contribuyen al proceso aterosclerótico y su control consigue reducir la incidencia de episodios de origen isquémico. Las dislipidemias se pueden clasificar desde el punto de vista del fenotipo lipídico o según su etiología<sup>46</sup>.

Según el fenotipo lipídico, se clasifican como hipertrigliceridemias, hipercolesterolemias o dislipidemias mixtas; también se deben tener en cuenta las hipolipidemias las cuales cursan con concentraciones disminuidas de lípidos en plasma. Actualmente se utiliza la clasificación etiológica que divide a las dislipidemias en primarias, si en su origen predominan las causas genéticas, o secundarias, causadas por factores ambientales, enfermedades o trastornos<sup>46</sup>.

### Consideraciones sobre dislipemias secundarias

Las dislipemias secundarias son las más frecuentes y se relacionan con situaciones fisiológicas, desórdenes metabólicos, así también como con patologías como<sup>47</sup>:

**Riesgo vascular:** la dislipidemia puede ocasionar una cardiopatía isquémica si se manifiestan niveles plasmáticos de CT alterados, además con una disminución de c-HDL y nivel elevado de TG. El paciente es más propenso de padecer un riesgo de padecer algún evento cardiovascular<sup>47</sup>.

**Diabetes:** la dislipemia es común en pacientes con diabetes. La alteración lipídica particular de los pacientes diabéticos empieza por el aumento de los niveles plasmáticos de TG, VLDL, disminución de c-HDL, persistencia de IDL en el plasma en ayunas y presencia de c-LDL modificadas (LDL pequeña y densa, y LDL oxidada)<sup>47</sup>.

**Obesidad:** el mecanismo de la dislipemia concuerda con diabetes tipo 2. Un factor característico de la obesidad es el sedentarismo el cual favorece la disminución de los niveles de c-HDL. La obesidad exhibe un efecto de respuesta en los lípidos sanguíneos, específicamente un aumento de c-VLDL, TG y CT, y un incremento relativo en las partículas densas y pequeñas de LDL<sup>48</sup>.

## SRAS-CoV 2 y perfil lipídico

### Función de los lípidos en el metabolismo viral

Los lípidos actúan como receptores directos o cofactores de entrada para cualquier virus en la superficie celular o en los endosomas<sup>49,50</sup>, ya que son importantes tanto para la formación y función del complejo de replicación viral, como para generar energía<sup>51</sup>. Los lípidos regulan la distribución celular apropiada de proteínas virales, así como el ensamblaje, tráfico y liberación de partículas virales. Los coronavirus, utilizan las membranas intracelulares de la célula del huésped para crear vesículas de doble membrana útiles para la amplificación de su genoma viral. Las vesículas de doble membrana contienen proteínas virales y un conjunto de factores del huésped, que constituyen conjuntamente un microambiente lipídico ideal para la replicación del coronavirus<sup>52</sup>.

### Colesterol en el tejido periférico

La inflamación crónica provoca una carga de colesterol en el tejido rico en macrófagos. Los neumocitos en el pulmón cargan y descargan colesterol junto con los macrófagos y este proceso se asocia con la enfermedad y función pulmonar. Normalmente el colesterol se origina en el hígado y se transporta mediante la unión al transportador dependiente de ATP (ABCA1) con apolipoproteínas (apoA y apoE). Luego, el colesterol se transporta a través del suero sanguíneo en forma de lipoproteínas de alta y baja densidad hacia el pulmón. En el pulmón, los receptores ubicados en las membranas celulares individuales absorben el colesterol. En individuos sanos, el exceso de colesterol se expulsa con el transportador ABCA1 de la membrana plasmática de células individuales, cargadas en apoA o apoE y transportadas de regreso al hígado para su eliminación. Durante la inflamación crónica se inhibe el transporte inverso del colesterol y el colesterol se carga en tejidos ricos en macrófagos en la periferia<sup>53</sup> (Anexo 2).

### Las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides 2 (SREBP-2)

Las SREBP-2 son factores de transcripción transcendentales ya que regulan la expresión de una amplia gama de enzimas implicadas en la síntesis de lípidos como el colesterol y los triglicéridos<sup>54</sup>. En pacientes con COVID-19 grave, es necesario promover la biosíntesis de colesterol como HDL intracelular, y luego se produce la homeostasis posterior como resultado

del aumento de la actividad de SREBP-2. Como resultado de la regulación positiva de los genes supresores de la síntesis de lípidos, las células no sintetizan el colesterol. En cambio, en los casos de infección y sepsis por COVID-19, SREBP-2 regula la producción de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Además, se ha demostrado que el SREBP-2 también está regulado positivamente como consecuencia de NF- $\kappa$ B. Cuando las células están infectadas, secretan lípidos y colesterol para inactivar los virus<sup>28</sup>.

Tras la infección viral, el colesterol tiende a inactivar su toxicidad biológica a través de la interacción selectiva, además la infección subyacente con el mecanismo de SREBP-2 implica la transducción de señales de la tormenta de citocinas y la activación de respuestas inflamatorias vasculares, también una secreción del complejo de colesterol con patógenos y la reducción del colesterol citoplásmico, activación de SREBP-2 por escisión de esfingosina-1-fosfato (S1P) y esfingosina-2-fosfato (S2P). No obstante, la observación del fragmento C-terminal de SREBP-2 en la sangre de un paciente séptico demuestra que puede utilizarse como un biomarcador séptico, debido a que especialmente, en los casos graves de pacientes con COVID-19, el nivel de C-término de SREBP-2 aumentó drásticamente<sup>28</sup>.

#### Hidroxicolesterol

El IFN tipo I, es una citocina que cumplen la función de protección contra los virus por medio de un efecto supresor de la inflamación. La forma hidroxilada de colesterol es un mediador crítico en la vía de retroalimentación negativa de la señalización del IFN sobre la producción de citocinas de la familia interleucina 1 (IL-1) y la actividad del inflammasoma. Los hidroxicolesterolos son de gran importancia ya que actúan como reguladores de la función inmunológica. A pesar de una alteración tan profunda del metabolismo del colesterol en COVID-19, de los tres productos de oxidación del colesterol de origen enzimático fisiológicamente presentes en la sangre humana, es decir, 24, 25 y 27 hidroxicolesterol (OHC), solo el 27OHC mostró una disminución pronunciada cuya intensidad estrechamente correlacionado con la progresión de la enfermedad<sup>55</sup>.

## c-HDL y COVID-19

Se ha mencionado que la lipoproteína antiinflamatoria c-HDL está involucrada en la regulación de las células inmunes durante la infección por COVID-19, lo que podría conducir a la disminución de los niveles en el suero de los pacientes. Una inflamación conlleva a alteraciones estructurales de las partículas de HDL que conduce a la acumulación de la proteína amiloide A sérica de fase aguda (SAA) dentro de la fracción proteica de HDL. Las partículas de HDL enriquecidas con SAA pierden la propiedad antiinflamatoria y promueven la activación proinflamatoria de los macrófagos y la translocación de receptor 4 tipo Troll (TLR4) en balsas lipídicas. Estos hallazgos sugieren que la HDL pierde su propiedad antiinflamatoria y consume colesterol durante la infección por COVID-19, con esto se podría explicar la disminución significativa de la concentración de c-HDL en los pacientes<sup>56</sup>.

## Receptor de barrido o expulsión B1 (SR-B1: siglas del inglés Scavenging Receptor-B1)

SR-B1 es un receptor de superficie celular para HDL que mide la captación selectiva de ésteres de colesterol y otros componentes lipídicos de partículas de HDL que incluyen colesterol libre, TG, fosfolípidos,  $\alpha$ -tocoferol y vitamina E. El SR-B1 puede contribuir en la captación y penetración celular de SRAS-CoV-2, lo que conduce a la reducción de los niveles séricos de CT y c-HDL<sup>17</sup>. Se cree que una interacción HDL-virión podría facilitar la entrada viral a través de la captación de partículas de lipoproteínas en lugar de simplemente acercar el virus a otros cofactores de entrada<sup>17</sup>. Las partículas de c-HDL tienen afinidad por la unión y neutralización de lípidos coligados a patógenos que intervienen en la activación inmune en procesos de sepsis, también posee efectos inmunomoduladores, antitrombóticos y antioxidantes<sup>57</sup>, es así que los niveles séricos de c-HDL están involucrados en los mecanismos inmunes de varias enfermedades autoinmunes<sup>58</sup>.

## c-LDL y COVID-19

El SRAS-CoV-2 puede perjudicar la función hepática y, por lo tanto, disminuir la biosíntesis de c-LDL, lo que correlaciona la dislipidemia con la gravedad de la enfermedad por COVID-19 en pacientes con vasculopatía. La LDL es el principal medio de transporte de colesterol y fosfolípidos en la circulación sanguínea que durante la inflamación aguda se oxida. Los

fosfolípidos oxidados en la ox-LDL son conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP por sus siglas en inglés: pathogen-associated molecular pattern) por los receptores eliminadores en las células, lo que se asocia a una cascada de eventos de señalización intracelular que culminan en la activación del inflamasoma y la disfunción de las células endoteliales, que contribuyen al inicio y la progresión de la aterosclerosis. El receptor captador de ox-LDL de tipo lectina (LOX-1) une múltiples ligandos y se expresa en células endoteliales, macrófagos y células musculares lisas. Las afecciones inflamatorias agudas favorecen la activación del LOX-1 lo que conduce al aumento de las complicaciones de COVID-19, contribuyendo con el síndrome inflamatorio multisistémico que recuerda a la enfermedad de Kawasaki en los niños<sup>59</sup>.

#### Pacientes con COVID-19 y niveles de lípidos séricos alterados (dislipidemia)

La dislipidemia en los enfermos de COVID-19 es la consecuencia de procesos biológicos y patológicos complicados inducidos por el SRAS-CoV-2<sup>60</sup>. COVID-19 al ser una enfermedad infecciosa e inflamatoria aguda presenta varias características patológicas que logran explicar la dislipidemia<sup>24,61</sup>. Es así que el daño ocasionado en la función hepática producido por la infección por SRAS-CoV-2 podría obstruir la captación de la LDL y minimizar la biosíntesis de las SREBP que son consideradas los factores de transcripción transcendentales implicados en la síntesis de lípidos como el colesterol y los triglicéridos<sup>54</sup>. Además, la hiperinflamación causada por el SRAS-CoV-2 en los huéspedes trastorna el metabolismo de los lípidos<sup>62</sup>.

Se cree que la tormenta de citocinas es una de las razones que conduce a la mortalidad en pacientes con COVID-19<sup>61</sup>. También un aumento de la permeabilidad vascular originado por la infección por SRAS-CoV-2 puede ocasionar una fuga de c-LDL en los espacios alveolares para formar un exudado que contiene altos niveles de proteínas y colesterol<sup>24</sup>. Por último, la señalización de radicales libres, que por lo general se encuentra elevada en células del huésped con una infección viral<sup>61</sup>, acelera la degradación de lípidos en COVID-19<sup>63</sup>. Por estas razones, el SRAS-CoV-2 posiblemente impone un impacto directo sobre el metabolismo de los lípidos, incluida la endocitosis de c-LDL<sup>60</sup>.

## La dislipidemia como comorbilidad en COVID-19

Se ha descrito que los pacientes con dislipidemia poseen niveles elevados de c-LDL, la cual puede tener una interacción con los macrófagos en placas ateroscleróticas que conlleva a un aumento en la expresión de genes inflamatorios<sup>64</sup>. Los pacientes con dislipidemia también poseen niveles bajos de c-HDL, el cual participa en la regulación de la respuesta inmune innata. El c-HDL mediante la interacción con ABCA1 (genes que codifican las proteínas transportadoras de colesterol)<sup>65</sup> regula negativamente la activación de las células T y la expresión de mediadores inflamatorios en macrófagos y células dendríticas<sup>66</sup>. Una cantidad baja de c-HDL favorecerá a la desregulación de la respuesta inmune innata que es el mecanismo de defensa de primera línea del cuerpo para combatir las infecciones, incluida la infección por COVID-19<sup>67</sup>. La acumulación de c-LDL y triglicéridos en los pacientes con dislipidemia conducirá a una disfunción endotelial<sup>64</sup>, que puede ser más marcada en la enfermedad COVID-19 debido a que el receptor ACE2 del SRAS-CoV-2 también se expresa en las células endoteliales<sup>68</sup> (Anexo 3).

El tratamiento con estatinas, la principal farmacoterapia para reducir el colesterol y triglicéridos, puede proteger contra la disfunción endotelial y un evento coronario agudo y, por lo tanto, no debe suspenderse en pacientes que se someten a cuidados intensivos, especialmente aquellos con enfermedad coronaria establecida<sup>69</sup>. Daniels, *et al.*<sup>70</sup>, menciona que el uso de estatinas previo al ingreso de pacientes infectados se asoció con una reducción de más del 50% en el riesgo de desarrollar COVID-19 grave, luego de controlar las condiciones comórbidas asociadas, el uso de estatinas se relacionó con un tiempo de recuperación más rápido.

## **CAPÍTULO II. METODOLOGÍA**

La presente investigación se desarrolló según las siguientes pautas metodológicas:

**Exploratoria:** debido a que este estudio se basó en la recopilación de información actual de carácter científico y de interés clínico que sustentó el desarrollo de la investigación, lo que permitió establecer la importancia de hallazgos de valores alterados del perfil lipídico en pacientes COVID-19.

**Documental:** se realizó una revisión sistemática de documentos científicos publicados sobre el estudio de COVID-19 y la relación con los parámetros del perfil lipídico, para lo cual se consultaron artículos de revisión y estudios científicos sobre el tema publicados en revistas de impacto mundial indexadas en bases de datos reconocidas como PubMed, Google Académico, Science Direct, Elsevier.

**Transversal:** el proyecto se ejecutó en el período de tiempo mayo- octubre 2020, mediante la búsqueda de información en línea que incluyó la consulta de libros, bases de datos de revistas científicas reconocidas, consulta de páginas oficiales de organizaciones nacionales e internacionales encargadas de gestionar políticas de prevención, promoción e intervención, así como datos epidemiológicos.

**Retrospectiva:** la ejecución de este proyecto de investigación se llevó a cabo mediante la síntesis, análisis y discusión de resultados extraídos de artículos relevantes sobre COVID-19 y parámetros del perfil lipídico previamente publicados en diversas fuentes bibliográficas.

**Explicativa:** se analizaron los niveles alterados los valores del perfil lipídico en pacientes que padecen la enfermedad y la dislipidemia como una comorbilidad que incrementa el riesgo de enfermar gravemente. Por lo tanto, se identificaron las alteraciones de los parámetros del perfil lipídico como predictores en la valoración de pacientes infectados con COVID-19 y el rol de la dislipidemia como factor predisponente.

### **Estrategia de búsqueda**

Para direccionar la búsqueda se definieron las variables del estudio, siendo así la enfermedad COVID-19 la variable independiente cualitativa y el perfil lipídico la variable dependiente

cuantitativa (Anexo 4). La investigación se desarrolló con base en una revisión bibliográfica de artículos reconocidos con calidad científica provenientes de bases de datos como: PubMed, Google Académico, Science Direct, Elsevier y Scielo.

Se empleó el idioma español e inglés en la exploración de información, así mismo se usaron operadores booleanos: “AND” y “OR”, en combinación con las palabras clave: “COVID-19 or SARS-CoV-2”, “lipids and COVID-19”, “COVID-19 and cholesterol”, “HDL and COVID-19”, “dyslipidemia and COVID-19”. De esta manera se accedió a cierto número de artículos de relevancia científica válidos para el desarrollo de la investigación.

### **Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

La técnica empleada para establecer las respuestas al problema planteado en esta investigación consistió en la resolución de problemas, basada en la consulta de información científica confiable y actualizada publicada en la Web, que incluyó por un lado la exploración de páginas de bases de datos reconocidas que facilitaron el acceso a los artículos científicos publicados en revistas de impacto nacional e internacional, y por otro, la obtención de datos epidemiológicos actualizados y mostrados en páginas oficiales divulgativas. El registro descriptivo fue el instrumento empleado que permitió la valoración y el análisis de la información científica recopilada.

### **Población**

La población estuvo conformada en su totalidad por 79 artículos científicos publicados en revistas especializadas e indexadas publicados durante el período 2010-2020, los que consideraron temáticas sobre perfil lipídico en la valoración de pacientes infectados por COVID-19.

### **Muestra**

En la selección de muestras se utilizó 18 publicaciones registradas en las siguientes bases de datos: Pubmed (8 publicaciones), Google Académico (7 publicaciones), Science Direct (2 publicaciones), Elsevier (1 publicaciones) y (Tabla 5), además se seleccionó aquellos que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión de la investigación:

### **Criterios de inclusión**

- Artículos de menos de 5 años de publicación y libros menores de 10 años.
- Idiomas: inglés y español.
- Artículos que incluyan resultados de pruebas de diagnóstico.
- Artículos que sean recopiladas de bases de datos reconocidas.
- Artículos científicos que analizan los lípidos y su interacción viral.
- Artículos científicos de revisiones sistémicas.

### **Criterios de exclusión**

- Artículos científicos que no aporten en el perfil lipídico para el diagnóstico COVID-19.
- Artículos de más de 5 años de publicación y libros mayores de 10 años.
- Artículos que no sean de bases de datos reconocidas.
- Artículos que no fueron accesibles en texto completo porque requerían de pago.
- Artículos que no incluyan resultados de pruebas de diagnóstico.
- Artículos que incluyan la enfermedad COVID-19 con relación a otras enfermedades no relacionadas a lípidos.

### **Fases del procedimiento de la investigación**

Para dar cumplimiento con los objetivos la investigación se dividió en tres fases:

#### **- Fase I. Búsqueda de información**

Inicialmente se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica sobre el tema y se recabó toda la información que brindase una visión general del tema, con artículos científicos de revistas indexadas escritos tanto en español como en inglés sobre perfil lipídico en la valoración de pacientes infectados con COVID-19, para lo cual se seleccionaron buscadores confiables de la web en el área de la salud como PubMed, Google Académico, Science Direct, Elsevier y Scielo, estructurándose en función de las variables de estudio y el tiempo con artículos alto impacto teniendo en cuenta la fecha de publicación de las mismas. Además, la búsqueda también se basó en libros y sitios web, y recopilación de información de trascendencia.

## **- Fase II. Organización y selección de la información**

Una vez recopilada la información a partir de la búsqueda bibliográfica en la Web se seleccionó lo más pertinente sobre el perfil lipídico en la valoración de pacientes infectados por COVID-19, teniendo en cuenta que la información cumplía con los criterios de selección. Se utilizaron programas especiales de libre acceso como Mendeley Desktop, que facilitó la sistematización de la información. De la información obtenida que incluían el tema de estudio se seleccionaron 79 publicaciones para su lectura profunda, y tras la aplicación de los criterios de selección establecidos se analizaron 18 artículos, de los cuales ocho se encuentran registrados en Pudmed, siete en Google Académico, dos en Science Direct y uno en Elsevier (Tabla 5).

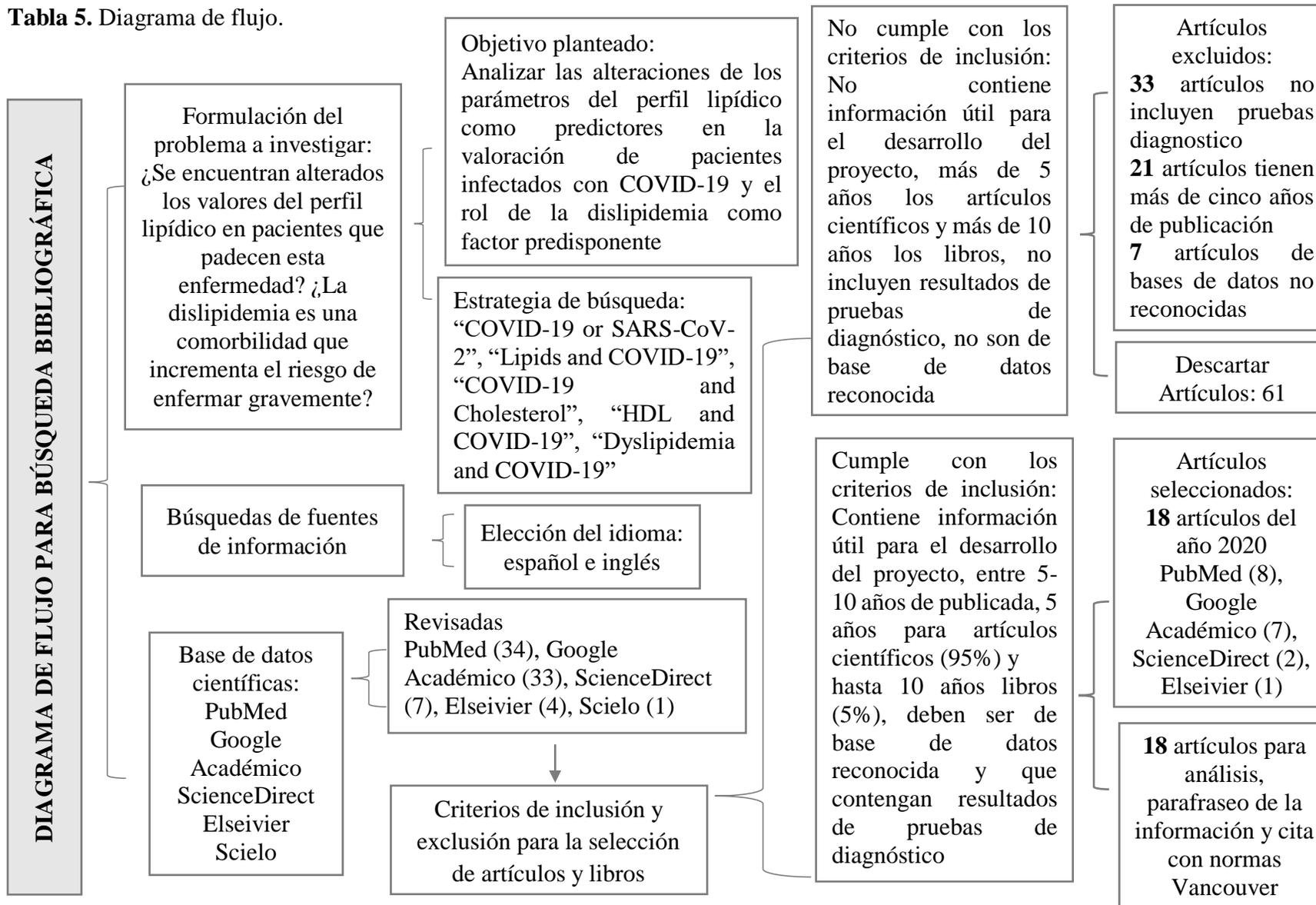
## **- Fase III. Análisis de la información**

En esta fase se evaluó el aporte científico de los datos recopilados de publicaciones con impacto mundial sobre la valoración de los parámetros del perfil lipídico en pacientes infectados por COVID-19 y la dislipidemia como factor predisponente, en función del género y la edad, así como de investigaciones sobre las características del proceso fisiopatológico, con la finalidad de dar cumplimiento a los objetivos planteados en la investigación. Con los resultados de los estudios previos se realizaron tablas comparativas que fueron de gran utilidad para llegar a las conclusiones del estudio.

## **Consideraciones éticas**

Por ser una investigación totalmente documental a través de una búsqueda en la Web el desarrollo de este proyecto no requirió la aprobación de un comité de bioética reconocido por el Ministerio de Salud Pública, por lo cual la integridad de ningún ser humano resultó afectada. Los documentos que fueron analizados en esta investigación debían cumplir con la normativa establecida en los reglamentos bioéticos para el desarrollo de estudios que incluyen muestras biológicas provenientes de seres humanos y de estudios clínicos. La ejecución de este informe cumplió con los fundamentos éticos que protegen la propiedad intelectual de los autores, para lo cual se citó adecuadamente toda la información consultada.

**Tabla 5.** Diagrama de flujo.



Elaborado por: Karla Lissete Orozco Coello

### CAPÍTULO III. DESARROLLO

#### Niveles de lípidos séricos en los pacientes graves por COVID-19

Peng *et al.*<sup>17</sup>, investigaron el impacto del metabolismo del colesterol en el pronóstico de la infección por SRAS-Cov-2 y mostraron que los niveles de TG y c-HDL eran significativamente más bajos en pacientes con enfermedad grave cuando compararon los resultados con los de pacientes con enfermedad moderada o leve, por lo que señalan que las concentraciones séricas de estas dos magnitudes biológicas se pueden utilizar como indicadores de la gravedad y el pronóstico de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

Estos autores especulan que la respuesta inmunológica en estos pacientes generando una tormenta de citoquinas puede causar una disminución parcial de los niveles de c-HDL. La c-HDL regula las cantidades excesivas de colesterol en las células y ejerce propiedades antiinflamatorias importantes. Así mismo, el c-HDL inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos inducida por receptor tipo toll (TLR). Este estudio revela la correlación de niveles reducidos de c-HDL con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad asociada con la infección por SARS-CoV-2 que implica la función fisiológicamente importante de c-HDL<sup>17</sup>.

Ressaire *et al.*<sup>71</sup> manifiestan que la disminución de CT podría deberse a una vasculopatía inducida por el SRAS-CoV-2. Estos investigadores observaron una correlación entre el nivel sanguíneo de CT y la gravedad de COVID-19 evaluada mediante la relación presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ). Las investigaciones realizadas por Han *et al.*<sup>72</sup> y Hu *et al.*<sup>56</sup>, revelan que las partículas de HDL enriquecidas con proteína amiloide A sérica de fase aguda (SAA) pierden las propiedades antiinflamatorias

La información concuerda con lo expresado por Fan *et al.*<sup>61</sup>, quienes realizaron pruebas de laboratorio de rutina incluyendo el análisis de lípidos séricos a pacientes con COVID-19 y encontraron resultados que indicaban una dislipidemia en estos pacientes; demostraron que los grados de disminución de los niveles de c-LDL tienen altas probabilidades asociadas con la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Estos investigadores establecieron posibles explicaciones y señalaron que las alteraciones de los niveles de lípidos podían deberse, por un

lado, a la presencia de citocinas proinflamatorias inducidas por infecciones virales las cuales modulan el metabolismo de los lípidos, incluida la oxidación de LDL por especies reactivas de oxígeno, y por otro lado, que los pacientes con COVID-19 pueden tener una mayor permeabilidad vascular causada por la inflamación inducida por el virus. Se han encontrado exudados en la fase inicial de la patología pulmonar de COVID-19 causados por la permeabilidad vascular relacionada con la inflamación, los cuales contienen altos niveles de proteínas y colesterol.

Para comprender mejor como el perfil lipídico actúa en la valoración de pacientes que presentan COVID-19, se indagó en la literatura disponible con un periodo de investigación determinada según autores. La búsqueda de literatura se centró en informes de casos iniciales y series de casos que cubren COVID-19, con una descripción clara de las pruebas de perfil lipídico y los resultados. Se excluyeron todos los informes de casos sin datos sobre las pruebas de perfil lipídico de los pacientes. Finalmente, se incluyeron 3 estudios elegibles, que al revisarlos se ha descrito características de los pacientes empleados como población de estudio para diferentes autores. Cabe destacar que los estudios seleccionados cuentan con datos extraídos de pacientes evaluados con SARS-CoV-2 positivo en hisopados nasofaríngeos empleando pruebas diagnósticas como la reacción en la cadena de polimerasa de transcripción inversa en tiempo real.

De acuerdo con Sorokin *et al.*<sup>59</sup> y su presentación de un breve caso clínico redacta que el paciente en estudio fue un hombre de 40 quien después de la aparición aguda de COVID-19 sus niveles de CT disminuyeron a la mitad, c-HDL bajo (22 mg/dL el día 3) y un c-LDL bajo (20 mg/dL el día tres). Los cambios en los niveles de lípidos fueron paralelos a los aumentos en la proteína C reactiva. Cabe mencionar que estos cambios se acompañaron de linfocitopenia y basopenia. Después del tratamiento, el estado del paciente mejoró y el CT volvió a los niveles previos al ingreso al alta en el día 60.

Wei *et al.*<sup>24</sup>, en su estudio se incluyeron un total de 597 casos de COVID-19 de los cuales 394 casos leves, 171 graves y 32 casos críticos. La edad de todos los pacientes en estudio presenta una media de 69 años. Se encontró 305 casos masculinos y un total de 292 casos femeninos (Tabla 6). En cuanto los niveles de c-LDL y CT conforme la gravedad de la enfermedad fueron significativamente más bajos en casos críticos, teniendo un valor de referencia establecido por

los autores según cada parámetro de perfil lipídico. Existió disminuciones graduales en c-HDL, c-LDL, CT, pudiendo visualizar que ya en una etapa crítica los pacientes presentaron valores muy disminuidos, es así que los niveles de c-LDL en el nivel crítico presentó 69 mg/dL frente a un valor normal de 110 (96-147) mg/dL. De la misma manera, los niveles de c-HDL en casos críticos con un nivel de 36 mg/dL frente a 52(40-65) md/dL en pacientes sanos. En lo que respecta el CT en pacientes críticos con 125 mg/dL frente a 184(166-221) mg/dL (tabla 7).

Fan *et al.*<sup>73</sup>, con una población de 21 pacientes empleó en su estudio pacientes con una edad media de 62 años, con un total de 10 pacientes femeninos y 11 masculinos, logrando denotar en su clasificación según la gravedad a 13 pacientes en estado leve, 4 graves y 4 críticos (Tabla 6.) Los niveles de c-LDL, c-HDL y CT disminuyeron significativamente, permaneciendo constantemente bajos durante la progresión de la enfermedad y volviendo a los niveles originales cuando los pacientes se recuperaron. En los pacientes que no sobrevivieron, los niveles de c-LDL mostraron una disminución continua e irreversible. Los niveles de c-HDL permanecieron relativamente bajos durante la etapa de tratamiento y después de la recuperación. Los niveles de CT mostraron un patrón similar al LDL durante el curso de la enfermedad (tabla 7).

Peng *et al.*<sup>17</sup>, realizó su estudio con 861 pacientes infectados de una edad media de 60 años. En la distribución por sexo se obtuvo 475 mujeres y 216 hombres. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio se utilizaron para clasificar el estado de la enfermedad en cuatro categorías: leve, moderada, severa y crítica (tabla 6.) Los niveles séricos de CT y c-HDL fueron significativamente más bajos en pacientes con COVID-19 que en la población de referencia. Los niveles de CT, c-HDL y c-LDL de los sobrevivientes aumentaron significativamente después de la terapia, pero disminuyeron significativamente durante la enfermedad. Los niveles de c-LDL se mantuvieron sin cambios en supervivientes, pero disminuyó significativamente después de la terapia (tabla 7).

**Tabla 6.** Características demográficas de pacientes con COVID-19 según investigaciones consultadas.

Autor	País	Tamaño de muestra	Edad $\bar{x}$	Sexo		Número de pacientes según el nivel de gravedad de la enfermedad			
				F (n)	M (n)	Leve	Moderado	Grave	Crítico
<i>Wei et al.</i> <sup>24</sup>	China	597	69	292	305	394	-	171	32
<i>Fan et al.</i> <sup>73</sup>	China	21	62	10	11	13	-	4	4
<i>Peng et al.</i> <sup>17</sup>	China	861	60	475	386	216	363	217	65

$\bar{x}$ : media aritmética; (n): tamaño de la muestra.

Elaborado por: Karla Lissete Orozco Coello

**Tabla 7.** Valoración de lípidos en pacientes con COVID-19 distribuidos según la gravedad de la enfermedad.

Autores	Gravedad de la enfermedad	c-LDL (mg/dL)		c-HDL (mg/dL)		CT (mg/dL)	
		Valores pacientes COVID-19	Valores de referencia	Valores pacientes COVID-19	Valores de referencia	Valores pacientes COVID-19	Valores de referencia
Wei <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Leve	91	110 (96-147)	50	52 (40-65)	173	184 (166-221)
	Grave	86		50		167	
	Crítico	69		36		125	
Fan <i>et al.</i> <sup>73</sup>	Ingreso	108	104-120	42	50-62	135	< 201
	Progresión	97		46		174	
	Alta	139		38		201	
	No sobreviviente	42		23		81	
Peng <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Leve	127	120-147	50	40-74	193	< 200
	Moderado	122		46		180	
	Grave	117		42		172	
	Crítico	92		34		139	

CT: colesterol total; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos

Elaborado por: Karla Lissete Orozco Coello

## Función del colesterol en la infección por SRAS-CoV-2

Marcello *et al.*<sup>55</sup>, manifiesta que en sus resultados se encontró que el 27OHC sérico se redujo significativamente en el grupo de asintomáticos, siendo la disminución media de 27OHC del 17% en el grupo asintomáticos, en el grupo moderado 30% y en el grupo COVID-19 grave del 50%. Tras la caída selectiva detectada en el nivel sérico de 27OHC durante la infección por SRAS-CoV-2, la hipótesis más plausible es que se produciría un estrés mitocondrial progresivo a nivel sistémico en esas condiciones patológicas, y que tal deterioro afectaría la actividad de la omnipresente mitocondrial 27-colesterol hidroxilasa (Cyp27A1), que es la enzima que convierte el colesterol en 27OHC.

Lee *et al.*<sup>28</sup>, demuestran que los niveles de CT, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) presentaron un nivel disminuido en pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI) en comparación con los pacientes que no se encontraban en UCI, cabe recalcar que no se evidenciaron comorbilidades notables en cada grupo. La actividad de SREBP-2 aumentó a medida que la gravedad de COVID-19 se incrementó de pacientes no UCI a UCI, siendo una correlación inversa con la tendencia del nivel de colesterol. El nivel de activación de SREBP-2 fue mayor en los pacientes fallecidos que en el caso de supervivencia, sugiriendo el SREBP-2 como un indicador de gravedad de COVID-19. Además, el factor nuclear (NF)  $\kappa$ B, que se conoce como molécula de diafonía de SREBP-2, mostró una tendencia creciente similar a medida que aumenta la gravedad de COVID-19. La producción de citocinas inflamatorias como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  por SREBP-2 o NF- $\kappa$ B también aumentó a medida que aumenta la gravedad de COVID-19.

## Pacientes con COVID-19 graves de edad avanzada y niveles de colesterol

La población más afectada por la enfermedad por COVID-19 son los pacientes mayores de 60 años en gran mayoría de las publicaciones. Wang *et al.*<sup>53</sup>, aducen que en la enfermedad es notablemente grave en personas de edad avanzada y personas con enfermedades subyacentes. A medida que el colesterol aumenta con la edad y la inflamación (por ejemplo, tabaquismo y diabetes), la superficie celular está cubierta con puntos de entrada viral y proteínas de entrada viral ensambladas de manera óptima.

En este estudio se concluye que la enfermedad es notablemente grave en personas adultas, haciendo alusión de que esto se debe al mecanismo molecular existente, el SARS-CoV-2 tiene al menos tres mecanismos dependientes del colesterol que pueden contribuir a la infectividad diferencial en ancianos con una afección subyacente y con inflamación crónica. Primero, el número y tamaño de sitios de entrada dependen del colesterol, el virus no puede ingresar a la célula con tanta eficiencia si existe algunos de estos sitios de entrada. Segundo, la capacidad del receptor y virus, de acoplarse a los lípidos más susceptibles a la infectividad. Tercero, las proteasas que activan el SARS-CoV-2 para la inserción en la membrana dependen del colesterol. Conforme la edad avanza el colesterol aumenta y posiblemente también las moléculas de la membrana para regular el tráfico de enzimas aumenten<sup>53</sup>.

## Pacientes con dislipidemia susceptibles a padecer la enfermedad COVID-19 en un nivel severo

Das *et al.*<sup>74</sup>, menciona que la diabetes mellitus, la cardiopatía coronaria, hipertensión y las afecciones inflamatorias, como el lupus y la neumonía poseen deficiencia de ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA), DGLA (dihomo-GLA), ácido araquidónico (AA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), siendo los mismos lípidos eicosanoides que poden llevar a una disminución de la formación de antiinflamatorios (LXA4), resolvinas, proteínas y maresinas debido a la deficiencia de sustrato y, por lo tanto, aumentan su susceptibilidad al COVID-19. El alto grado de mortalidad observado en los ancianos y los que padecen diabetes mellitus, hipertensión, cardiopatía coronaria y otras enfermedades puede ser ocasionado por lo anteriormente mencionado.

Cao *et al.*<sup>60</sup>, manifiesta que los pacientes con condiciones previas asociadas al metabolismo, como hipertensión, obesidad y diabetes, son susceptibles de experimentar síntomas graves. La evidencia emergente reciente de trastornos de la coagulación en COVID-19 sugiere que la vasculopatía parece ser un factor de riesgo independiente que promueve la gravedad de la enfermedad y la mortalidad de los pacientes afectados. Un cofactor patógeno asociado con hipertensión, obesidad, diabetes y trastornos cardiovasculares es la hipercolesterolemia. El c-LDL parece ser un factor importante que explica la dislipidemia en COVID-19. Era menos probable que la dislipidemia en pacientes con COVID-19 fuera un efecto secundario causado por las intervenciones, porque los pacientes habían disminuido los niveles de c-LDL antes de las intervenciones, recibieron variedades de medicamentos durante la progresión de la enfermedad y los niveles de c-LDL se recuperaron con los mismos remedios cuando se mitigaron sus síntomas (tabla 9).

Vuorio *et al.*<sup>69</sup>, en pacientes con HF, es posible que existan variantes del receptor de LDL que modulan la respuesta inmune a largo plazo al COVID-19. En general, existe una mayor conciencia de la participación de los factores genéticos del huésped en las enfermedades infecciosas. Las infecciones por coronavirus pueden inducir anomalías a largo plazo en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, con claras implicaciones adversas para los pacientes con HF y. Zhang *et al.*<sup>75</sup>, Simonnet *et al.*<sup>76</sup>, Chen *et al.*<sup>77</sup>, Zhang *et al.*<sup>78</sup>, en sus estudios se demuestra la progresión de la gravedad de la enfermedad en pacientes con dislipidemia dispuesta como comorbilidad, lo que indica una disminución de valores del perfil lipídico, estos estudios coinciden además por clasificar a sus pacientes según su gravedad en severos y no severos (tabla 9).

**Tabla 8. Pacientes con COVID-19 y alteraciones en los niveles de lípidos séricos en la enfermedad no severa y severa**

Autor	Edad	Pacientes infectados COVID-19 (n)	Pacientes con dislipidemia y COVID-19	
			No severos (n)/ %	Severos (n)/ %
Zhang <i>et al.</i> <sup>75</sup>	51-68	56	2/3,6	1/ 4,2
Simonnet <i>et al.</i> <sup>76</sup>	51-70	39	10/26	24/28
Chen <i>et al.</i> <sup>77</sup>	52-68	102	0/0	1/2,3
Zhang <i>et al.</i> <sup>78</sup>	57-68	140	5/6,1	2/3,4

**Elaborado por:** Karla Lissete Orozco Coello

## **CONCLUSIONES**

En esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda minuciosa mediante el uso de importantes bases de datos científicas y la selección de artículos útiles, con investigaciones de relevancia aplicadas en poblaciones de estudio, los cuales demuestran la estrecha relación que existe entre estas dos variables y lo importante puede ser el análisis de perfil lipídico en los pacientes infectados con SRAS-Cov-2.

En función de los resultados de la investigación, existe una asociación entre COVID-19, vasculopatía e hipolipidemia. Los parámetros del perfil lipídico presentan una disminución gradual de c-HDL c-LDL y CT conforme a la progresión de la enfermedad, en comparación a valores control, es por esta razón que varios de estos estudios refieren la capacidad de SARS-CoV-2 de utilizar el colesterol sérico para su entrada a células hospederas

De acuerdo a ciertos autores, la dislipidemia es considerada como un factor que incrementa el riesgo de enfermar gravemente por COVID-19 y pueden avanzar a un nivel crítico hasta morir especialmente en personas >60 años con enfermedades subyacentes. Un aumento de c-LDL activa a los macrófagos y dan origen a la tormenta de citocinas, desencadenando una disfunción endotelial y por ende a una posible embolia pulmonar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Jun 2020]; 323(8):709–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999307/>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. [Consultado 16 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [Consultado 14 Jun 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjwjLD4BRAiEiwAg5NBFqO0c\\_-CyulqyPHnWvsdmJNss\\_wZUzpLQKCf9EHuPj1e2UHnk7yzFhoCMMUQA\\_vD\\_BwE](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjwjLD4BRAiEiwAg5NBFqO0c_-CyulqyPHnWvsdmJNss_wZUzpLQKCf9EHuPj1e2UHnk7yzFhoCMMUQA_vD_BwE)
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Jun 2020]; 382(13):1199–207. Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/ca/publications/early-transmission-dynamics-in-wuhan-china-of-novel-coronavirus-i>
5. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [Consultado 1 Jul 2020]; 92:441–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994742/>
6. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama* [Internet]. 2020 [Consultado 11 Ago 2020]; E1–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>

7. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Información para proveedores de atención médica pediátrica [Internet]. [Consultado 18 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
8. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2007 [Consultado 18 Jun 2020]; 20(4):660–94. Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?hl=en&volume=20&publication\\_year=2007&pages=660-694&journal=Clin+Microbiol+Rev&issue=4&author=VC+Cheng&author=SK+Lau&author=PC+Woo&author=KY+Yuen&title=Severe+acute+respiratory+syndrome+coronavirus+as+an+agent+of+](https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=20&publication_year=2007&pages=660-694&journal=Clin+Microbiol+Rev&issue=4&author=VC+Cheng&author=SK+Lau&author=PC+Woo&author=KY+Yuen&title=Severe+acute+respiratory+syndrome+coronavirus+as+an+agent+of+)
9. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Internet]. [Consultado 14 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
10. Organización Panamericana de la Salud (PAHO). COVID-19 Information System for the Region of the Americas [Internet]. [Consultado 14 Jul 2020]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
11. Ministerio de Salud Pública (MSP). Situación Nacional por COVID-19 Infografía N°196 [Internet]. [Consultado 14 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-10092020.pdf>
12. Basu M, Saha C, Choudhury KR, Dutta S, Ghosh S, Chowdhury S. COVID-19 comorbidity and metabolic syndrome: is there a Molecular basis? 2020 [Consultado 18 Sep 2020]; 457(8):1–28. Disponible en: <https://scholar.google.com.ec/scholar?q=COVID+19+comorbidity+and+metabolic+syn>

drome&hl=en&as\_sdt=0&as\_vis=1&oi=scholart

13. Rodríguez BY, Ramírez L, Teresa A, Cruz M, Peralta J. Prevalence of dyslipidemia and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2. *Aten Fam* [Internet]. 2019 [Consultado 18 Sep 2020]; 26(3):81–4. Disponible en: [https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Prevalence+of+Dyslipidemia+and+Cardiovascular+Risk+in+Patients+with+Diabetes+Mellitus+type+2.+Atención+Familiar&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Prevalence+of+Dyslipidemia+and+Cardiovascular+Risk+in+Patients+with+Diabetes+Mellitus+type+2.+Atención+Familiar&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart)
14. Organización Mundial de la Salud (OMS). Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [Consultado 18 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Riesgo de mortalidad prematura [Internet]. [Consultado 18 Sep 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/nmh/countries/ecu\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/ecu_es.pdf?ua=1)
16. Villa Cordoba ML. Estudio Descriptivo : Prevalencia de Dislipidemia en Adultos de 40 - 64 Años , Cuenca - Ecuador. *Rev Médica HJCA* [Internet]. 2018 [Consultado 18 Sep 2020]; 10(3):204–8. Disponible en: <http://revistamedicahjca.iess.gob.ec/ojs/index.php/HJCA/article/view/148>
17. Peng Y, Wan L, Fan C, Zhang P, Wang X, Sun J. Cholesterol Metabolism — Impacts on SARS-CoV-2 Infection Prognosis , Entry , and Antiviral Therapies. 2020 [Consultado 18 Sep 2020]; Disponible en: [https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Cholesterol+Metabolism+—+Impacts+on+SARS-CoV-2+Infection+Prognosis+,+Entry+,+and+Antiviral+Therapies.&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Cholesterol+Metabolism+—+Impacts+on+SARS-CoV-2+Infection+Prognosis+,+Entry+,+and+Antiviral+Therapies.&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart)
18. Dreux M, Thi VLD, Fresquet J, Guérin M, Julia Z, Verney G. Receptor complementation and mutagenesis reveal SR-BI as an essential HCV entry factor and functionally imply

its intra- and extra-cellular domains. PLoS Pathog [Internet]. 2009 [Consultado 8 Oct 2020]; 5(2). Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Receptor complementation and mutagenesis reveal SR-BI as an essential HCV entry factor and functionally imply its intra- and extra-cellular domains&publication\\_year=2009&author=M. Dreux&author=V.L. Dao Thi&a](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Receptor+complementation+and+mutagenesis+reveal+SR-BI+as+an+essential+HCV+entry+factor+and+functionally+imply+its+intra-+and+extra-cellular+domains&publication_year=2009&author=M.+Dreux&author=V.L.+Dao+Thi&a)

19. Song S, Liu H-Y, Shen H, Yuan B, Dong Z-N, Jia X-W. Comparison of serum biochemical features between SARS and other viral pneumonias. Chinese Crit care Med [Internet]. 2004 [Consultado 18 Sep 2020]; 16(11):664–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15535901/>
20. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. J Infect Dis [Internet]. 2010 [Consultado 7 Oct 2020]; 201(2):285–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798007/>
21. Lima WG, Souza NA, Fernandes SOA, Cardoso VN, Godói IP. Serum lipid profile as a predictor of dengue severity: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol [Internet]. 2019 [Consultado 18 Sep 2020]; 29(5):1–13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rmv.2056>
22. Cao W-J, Wang T-T, Gao Y-F, Wang Y-Q, Bao T, Zou G-Z. Serum Lipid Metabolic Derangement is Associated with Disease Progression During Chronic HBV Infection. Clin Lab [Internet]. 2019 [Consultado 1 Jul 2020]; 1(65):12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31850701/>
23. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep [Internet]. 2017 [Consultado 3 Jul 2020]; 7(1):1–12. Disponible en: [https://scholar.google.com/ec/scholar?q=Altered+Lipid+Metabolism+in+Recovered+SARS+Patients+Twelve+Years+after+Infection&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar](https://scholar.google.com/ec/scholar?q=Altered+Lipid+Metabolism+in+Recovered+SARS+Patients+Twelve+Years+after+Infection&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar)

24. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2020 [Consultado 18 Jun 2020]; 14(3):297–304. Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/de/publications/hypolipidemia-is-associated-with-the-severity-of-covid-19>
25. Lorizate M, Kräusslich HG. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2011[Consultado 15 Jul 2020]; 3(10):1–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21628428/>
26. Murillo A, Vera-Estrella R, Barkla BJ, Méndez E, Arias CF. Identification of Host Cell Factors Associated with Astrovirus Replication in Caco-2 Cells. *J Virol* [Internet]. 2015 [Consultado 15 Jul 2020]; 89(20):10359–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246569/>
27. Meher G, Bhattacharjya S, Chakraborty H. Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. *J Phys Chem B* [Internet]. 2019 [Consultado 15 Jul 2020]; 123(50):10654–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743644/>
28. Lee W, Ahn JH, Park HH, Kim HN, Kim H, Yoo Y. COVID-19-activated SREBP2 disturbs cholesterol biosynthesis and leads to cytokine storm. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 [Consultado 15 Sep 2020]; 5(1). Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/covid-19-activated-srebp2-disturbs-cholesterol-biosynthesis-and-l>
29. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clínica Española* [Internet]. 2020 [Consultado 17 Jun 2020]; 1–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300928?via%3Dihub>
30. Soto P. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de

Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020 [Consultado 13 Jun 2020]; 14:331–7. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2020000300331](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331)

31. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 [Consultado 3 Ago 2020]; 30(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320301648?via%3Dihub>
32. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Bioquímica Ilustrada de Harper*. 29<sup>a</sup>. México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES SA; 2014. p 818.
33. Argüeso Armesto R, Díaz Díaz J, Díaz Peromingo J, Rodríguez González A, Castro Mao M, Diz-Lois Martínez F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicia Clínica* [Internet]. 2011 [Consultado 18 Jun 2020]; 72(1):7–17. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4112097>
34. Lab tests online. Perfil Lipídico [Internet]. [Consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/tests/perfil-lipidico>
35. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas: Editorial*. *Rev Mex Ciencias Farm* [Internet]. 2012 [Consultado 18 Jun 2020]; 43:7,22. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000200002](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000200002)
36. Campos Aldrete ME. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Ciencias Farm* [Internet]. 2012 [Consultado 26 Agos 2020]; 41(3):5. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000200002](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000200002)

37. American Heart Association. ¿Qué significan mis niveles de colesterol? [Internet]. [Consultado 11 Ago 2020]. Disponible en: [https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm\\_316249.pdf](https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_316249.pdf)
38. Castellano F. ¿Qué son los triglicéridos? In: Grupo UML [Internet]. [Consultado 19 Jul 2020]. Disponible en: <https://irp-cdn.multiscreensite.com/789c52f8/files/uploaded/trigliceridos.pdf>
39. Storino Farina MA, Contreras Zambrano MÁ. El papel de los triglicéridos en la arteriosclerosis y su relación con la resistencia a la insulina: una ruta desconocida. 2013 [Consultado 17 Jun 2020]; 11:123–7. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102013000300003](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000300003)
40. Carvajal C. Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. Revisión bibliográfica. Med Leg Costa Rica Edición virtual [Internet]. 2014 [Consultado 7 Jul 2020];31(2):829–37. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v31n2/art10v31n2.pdf>
41. Garrido A, Olmo R, Castel C, Teijón C. Bioquímica metabólica - Conceptos y Tests [Internet]. Madrid: Editorial Tébar S; 2009 [Consultado 1 Ago 2020]. Disponible en: [file:///C:/Users/SYSTEMarket/Downloads/bioquimica metabólica conceptos y tests por Armando Garrido.pdf](file:///C:/Users/SYSTEMarket/Downloads/bioquimica%20metabolica%20conceptos%20y%20tests%20por%20Armando%20Garrido.pdf)
42. MedlinePlus. Exámenes de colesterol y sus resultados [Internet]. [Consultado 12 Jul 2020]. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000386.htm#:~:text=Colesterol I VLDL \(malo\)&text=El VLDL contiene la mayor,a 1.7 mmol%2Fl\).](https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000386.htm#:~:text=Colesterol%20VLDL%20(malo)&text=El%20VLDL%20contiene%20la%20mayor,1.7%20mmol%20L)
43. Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC). Colesterol LDL y HDL: colesterol “malo” y “bueno” [Internet]. [Consultado 12 Jul 2020]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/cholesterol/ldl\\_hdl.htm](https://www.cdc.gov/cholesterol/ldl_hdl.htm)

44. Argueso MD. Los lípidos Fisiología, patología y dianas terapéuticas Cubre la distancia para alcanzar los objetivos de c-LDL. In: Galicia Clínica [Internet]. 2011 [Consultado 18 Jun 2020]; 88–136. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/PDF/GC-ESPECIAL.pdf>
45. Horton R, Moran LA, Perry M, Rawn D. Principios de Bioquímica. 6th ed. Mexico DF: Pearson Educación de México, editor ; 2013.
46. Rioja RG, Kirchner MJA, Funes VÁ, Meseguer NB, Rius MC, Llopis MA. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Rev del Lab Clínico [Internet]. 2019 [Consultado 3 Ago 2020]; 2(4):185–95. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-estrategia-el-diagnostico-las-dislipidemias--S1888400819300479>
47. Brites F, Meroño T. Lípidos y Lipoproteínas. Características, Fisiología y Acciones Biológicas. Fisiopatología y Diagnóstico Bioquímico de las Dislipemias. 2013 [Consultado 12 Jul 2020]; Disponible en: [http://www.fepreva.org/curso/curso\\_conjunto\\_abcba/ut\\_23.pdf](http://www.fepreva.org/curso/curso_conjunto_abcba/ut_23.pdf)
48. Troyo-Barriga P. Obesidad y dislipidemias. Gac Med Mex [Internet]. 2004 [Consultado 12 Ago 2020]; 140(SUPPL. 2):49–58. Disponible en: <https://www.douglaslabs.es/blog/dislipidemias-en-la-obesidad/>
49. Bagam P, Singh DP, Inda ME, Batra S. Unraveling the role of membrane microdomains during microbial infections. Cell Biol Toxicol [Internet]. 2017 [Consultado 1 Jul 2020];33(5):429–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275881/>
50. Taube S, Jiang M, Wobus CE. Glycosphingolipids as receptors for non-enveloped viruses. Viruses [Internet]. 2010 [Consultado 2 Sep 2020]; 2(4):1011–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994669/>
51. Diamond DL, Syder AJ, Jacobs JM, Sorensen CM, Walters KA, Proll SC. Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of

hepatocellular metabolism and bioenergetics. *PLoS Pathog* [Internet]. 2010 [Consultado 2 Sep 2020]; 6(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20062526/>

52. Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, Hashem A, Abubaker J, Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 2 Sep 2020]; 21(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429572/>
53. Wang H, Yuan Z, Pavel MA, Hansen SB. The role of high cholesterol in age-related COVID19 lethality. *bioRxiv Prepr Serv Biol* [Internet]. 2020 [Consultado 1 Jul 2020]; 15:1–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511366/>
54. Tang JJ, Li JG, Qi W, Qiu WW, Li PS, Li BL. Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques. *Cell Metab* [Internet]. 2011 [Consultado 1 Jul 2020]; 13(1):44–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195348/>
55. Marcello A, Civra A, Milan Bonotto R, Nascimento Alves L, Rajasekharan S, Giacobone C. The cholesterol metabolite 27-hydroxycholesterol inhibits SARS-CoV-2 and is markedly decreased in COVID-19 patients. *Redox Biol* [Internet]. 2020 [Consultado 6 Sep 2020]; 36:101682. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720308879?via%3Dihub#bib49>
56. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low Serum Cholesterol Level Among Patients with COVID-19 Infection in Wenzhou, China. *SSRN Electron J* [Internet]. [Consultado 1 Jul 2020]; Disponible en: [https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Low+Serum+Cholesterol+Level+Among+Patients+with+COVID-19+Infection+in+Wenzhou%2C+China&btnG=](https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Low+Serum+Cholesterol+Level+Among+Patients+with+COVID-19+Infection+in+Wenzhou%2C+China&btnG=)
57. Karathanasis SK, Freeman LA, Gordon SM, Remaley AT. The changing face of HDL and the best way to measure it. *Clin Chem* [Internet]. 2017 [Consultado 1 Jul 2020];

63(1):196–210.

Disponible

en:

[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?hl=en&volume=63&publication\\_year=2017](https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=63&publication_year=2017&pages=196-)

[210&journal=Clin+Chem&issue=1&author=SK+Karathanasis&author=LA+Freeman&author=SM+Gordon&author=AT+Remaley&title=The+changing+face+of+HDL+and+the+best+way+to+measure+](https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=63&publication_year=2017&pages=196-210&journal=Clin+Chem&issue=1&author=SK+Karathanasis&author=LA+Freeman&author=SM+Gordon&author=AT+Remaley&title=The+changing+face+of+HDL+and+the+best+way+to+measure+)

58. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low HDL Cholesterol and high risk of autoimmune disease: Two population-based cohort studies including 117341 individuals. *Clin Chem [Internet]*. 2019[Consultado 1 Sep 2020]; 65(5):644–52. Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?hl=en&volume=65&publication\\_year=2019&pages=644-652&journal=Clin+Chem&issue=5&author=CM+Madsen&author=A+Varbo&author=BG+Nordestgaard&title=Low+HDL+cholesterol+and+high+risk+of+autoimmune+disease%3A+two+population-](https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=65&publication_year=2019&pages=644-652&journal=Clin+Chem&issue=5&author=CM+Madsen&author=A+Varbo&author=BG+Nordestgaard&title=Low+HDL+cholesterol+and+high+risk+of+autoimmune+disease%3A+two+population-)
59. Sorokin A V, Karathanasis SK, Yang Z-H, Freeman L, Kotani K, Remaley A. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J [Internet]*. 2020 [Consultado 13 Jul 2020]; 1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588493/>
60. Cao X, Yin R, Albrecht H, Fan D, Tan W. Cholesterol: A new game player accelerating endothelial injuries caused by SARS-CoV-2? *Am J Physiol Metab [Internet]*. [Consultado 1 Jul 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32501731/>
61. Fan J, Wang H, Ye G, Cao X, Xu X, Tan W. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism [Internet]*. 2020 [Consultado 19 Ago 2020]; 107. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049520301074>
62. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep [Internet]*. 2016 [Consultado 1 Jul 2020]; 13(4):218–25. Disponible

en:

<https://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=Funderburg+NT%2C+Mehta+NN.+Lipid+abnormalities+and+inflammation+in+HIV+infection.+Curr+HIV%2FAIDS+Rep+13%3A+218-225%2C+2016.+doi%3A+10.1007%2Fs11904-016-0321-0.+27245605>

63. Ryan PMD, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? Obesity [Internet]. 2020 [Consultado 1 Ago 2020]; 28(7):1191–4. Disponible en: <https://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=Ryan+PM%2C+Caplice+NM.+Is+adipose+tissue+a+reservoir+for+viral+spread%2C+immune+activation+and+cytokine+amplification+in+COVID-19%3F+Obesity.+In+press.+doi%3A+10.1002%2Foby.22843>.
64. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2020 [Consultado 8 Ago 2020]; 14(5):1463–5. Disponible en: [https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Dyslipidemia+is+associated+with+severe+coronavirus+disease+2019+\(COVID-19\)+infection.&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Dyslipidemia+is+associated+with+severe+coronavirus+disease+2019+(COVID-19)+infection.&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart)
65. Tavoosi Z, Moradi-Sardareh H, Saidijam M, Yadegarazari R, Borzuei S, Soltanian A. Cholesterol Transporters ABCA1 and ABCG1 Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Metabolic Syndrome. Cholesterol [Internet]. 2015 [Consultado 18 Sep 2020]; 2015. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cholesterol/2015/682904/>
66. Kaji H. High-Density Lipoproteins and the Immune System. J Lipids [Internet]. 2013 [Consultado 11 Ago 2020]; 2013:1–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23431458/>
67. McKechnie JL, Blish CA. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? Cell Host Microbe [Internet]. 2020 [Consultado 15 Sep 2020]; 27(6):863–9. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820302912>

68. Froldi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020 [Consultado 16 Ago 2020]; 144:19–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720315334>
69. Vuorio A, Watts GF, Kovanen PT. Familial hypercholesterolaemia and COVID-19: triggering of increased sustained cardiovascular risk. *J Intern Med* [Internet]. 2020 [Consultado 22 Ago 2020]; 287(6):746–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242993/>
70. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol* [Internet]. [Consultado 1 Ago 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>
71. Ressaire Q, Dudoignon E, Moreno N, Coutrot M, Depret F. Low total cholesterol blood level is correlated with pulmonary severity in COVID-19 critical ill patients. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 [Consultado 1 Sep 2020];8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352556820301740?via%3Dihub#bib0005>
72. Han CY, Tang C, Guevara ME, Wei H, Wietecha T, Shao B. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* [Internet]. 2016 [Consultado 11 Sep 2020]; 126(1):266–81. Disponible en: [https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Serum+amyloid+A+impairs+the+antiinflammatory+properties+of+HDL&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Serum+amyloid+A+impairs+the+antiinflammatory+properties+of+HDL&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart)
73. Fan J, Wang H, Ye G, Cao X, Xu X, Tan W. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism* [Internet]. 2020 [Consultado 1 Jul 2020]; 107. Disponible en:

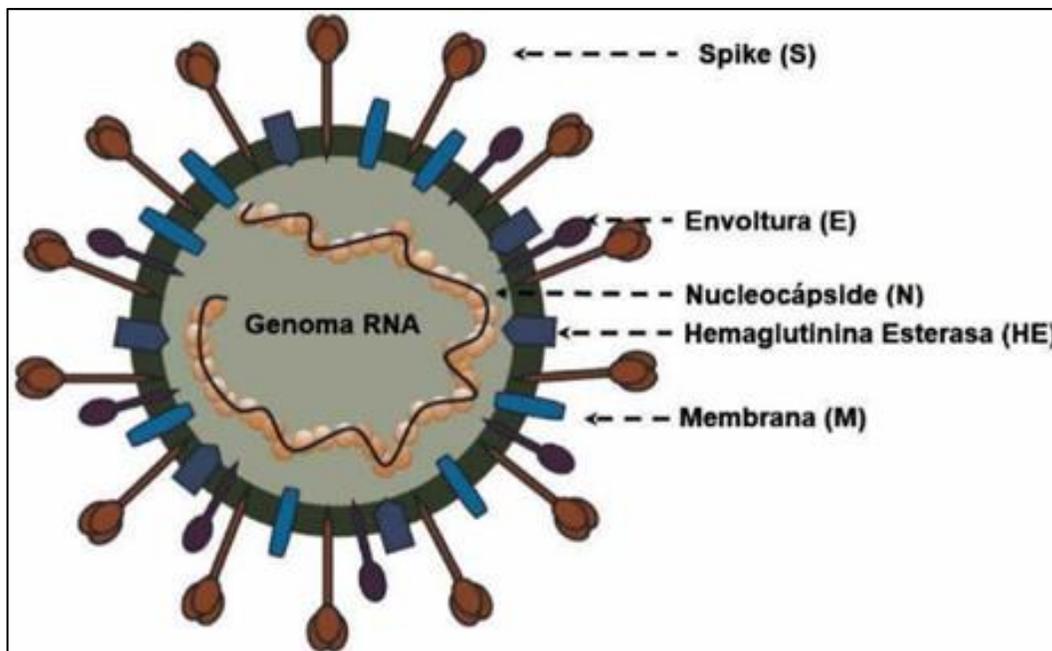
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320740/>

74. Das UN. Bioactive Lipids in COVID-19-Further Evidence. Arch Med Res [Internet]. [Consultado 1 Sep 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.09.006>
75. Zhang C, Qin L, Li K, Wang Q, Zhao Y, Xu B. A Novel Scoring System for Prediction of Disease Severity in COVID-19. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2020 [Consultado 1 Sep 2020]; 10. Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=A novel scoring system for prediction of disease severity in COVID-19&publication\\_year=2020&author=C. Zhang&author=L. Qin&author=K. Li&author=Q. Wang&author=Y. Zhao&author=B. Xu](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A+novel+scoring+system+for+prediction+of+disease+severity+in+COVID-19&publication_year=2020&author=C.+Zhang&author=L.+Qin&author=K.+Li&author=Q.+Wang&author=Y.+Zhao&author=B.+Xu)
76. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity [Internet]. 2020 [Consultado 1 Sep 2020]; 28(7):1195–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271993/>
77. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. Infection [Internet]. 2020 [Consultado 13 Jul 2020]; 48(4):543–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342479/>
78. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 [Consultado 13 Jul 2020]; 75(7):1730–41. Disponible en: [https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Clinical+characteristics+of+140+patients+infected+with+SARS-CoV-2+in+Wuhan,+China&hl=en&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar](https://scholar.google.com.ec/scholar?q=Clinical+characteristics+of+140+patients+infected+with+SARS-CoV-2+in+Wuhan,+China&hl=en&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar)

# **ANEXOS**

## Anexo N° 1.

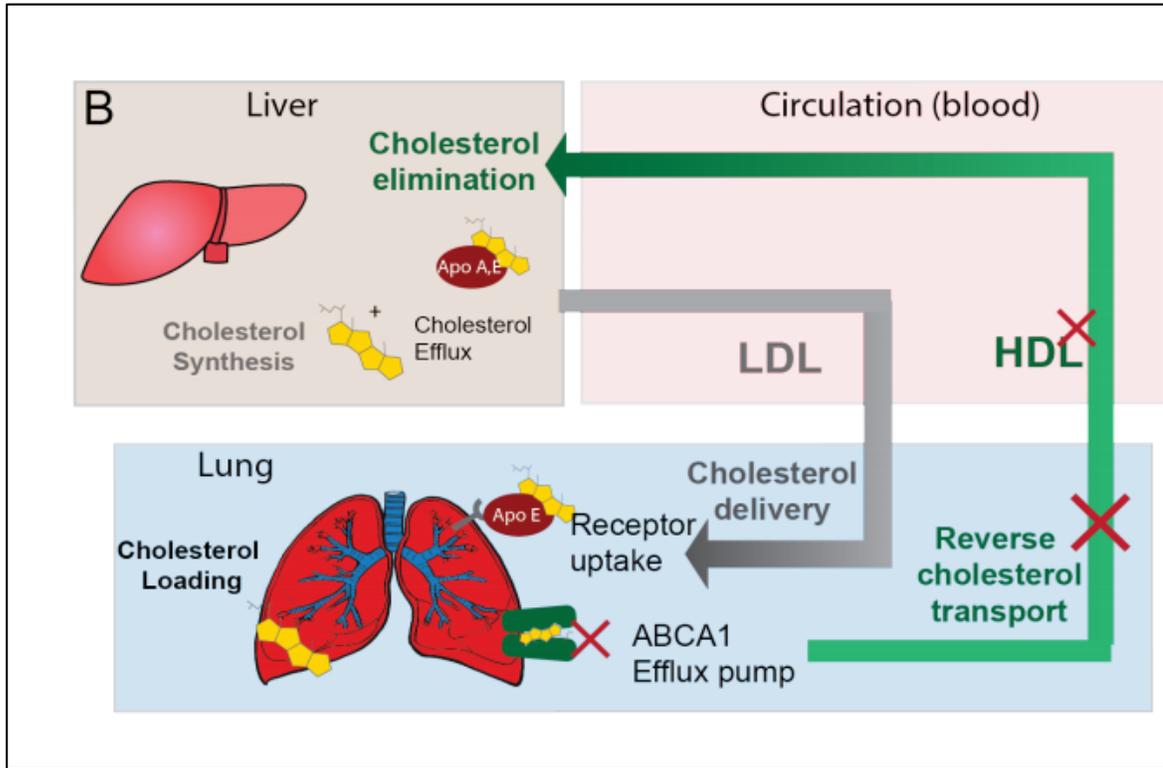
### Estructura de SRAS-CoV-2.



Fuente: Soto P, *et al*<sup>30</sup>.

## Anexo N° 2.

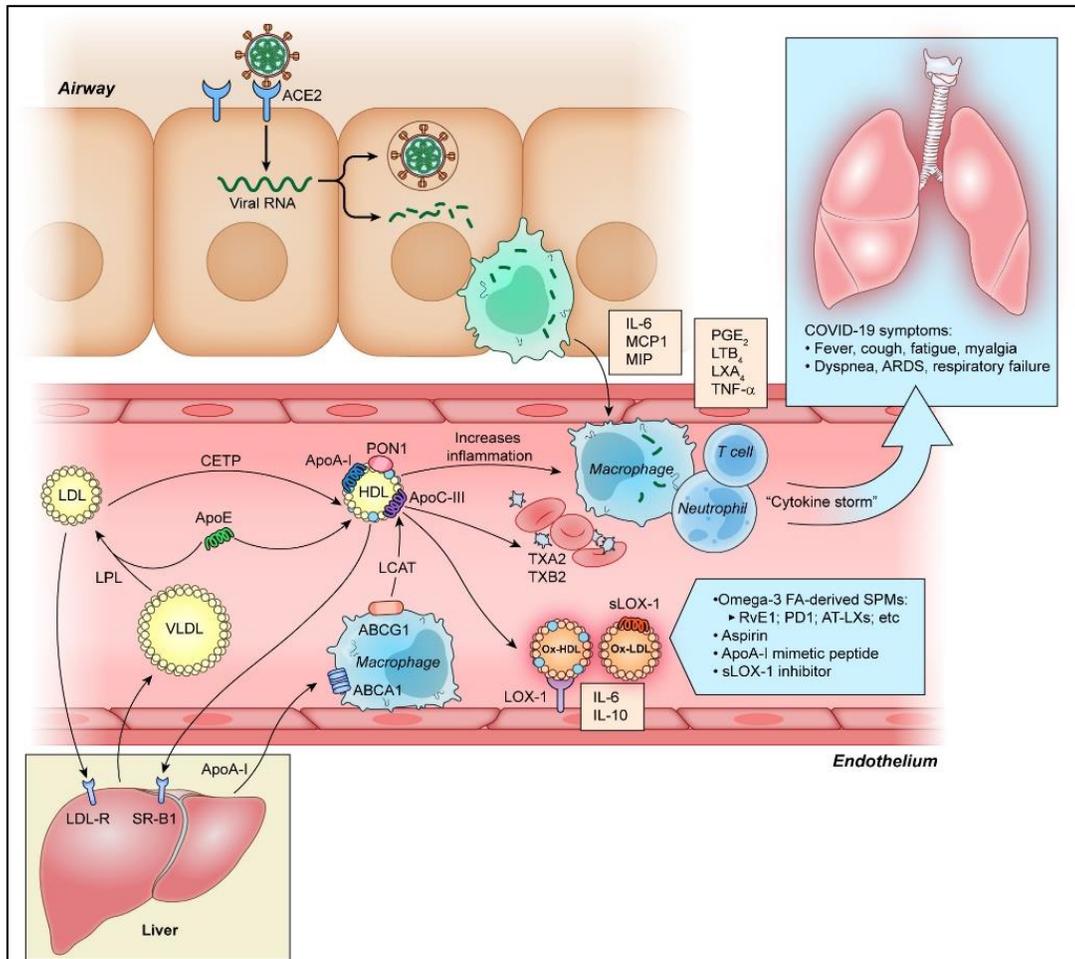
Carga de colesterol en los neumocitos pulmonares y macrófagos.



Fuente: Wang H, *et al*<sup>53</sup>.

### Anexo N° 3.

Mecanismo propuesto de COVID-19: dislipidemia asociada y resolución alterada de la infección.



Fuente: Sorokin A, *et al*<sup>59</sup>.

## Anexo N° 4.

### Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
<b>Perfil Lipídico</b>	Parámetro analítico básico de gran ayuda diagnóstica, determinando el colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), lipoproteína de alta densidad (c-HDL), los triglicéridos totales (CT) y ciertas apolipoproteínas	Se medirá a través de la revisión y análisis documental de la información publicada en revistas científicas indizadas en bases de datos reconocidas	Triglicéridos Colesterol Total (CT) Lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) Lipoproteína de alta densidad (c-HDL)	Triglicéridos Bajo: < límites inferiores de los valores de referencia. Normal: intervalos de referencia de cada analito. Alto: >límites superiores de valores de referencia.	Ordinal	Cuantitativo
<b>Enfermedad COVID-19</b>	Enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus SRAS-CoV2. Actualmente la COVID-19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo.	Se medirá a través de la revisión y análisis documental de la información publicada en revistas científicas indizadas en bases de datos reconocidas	Pruebas moleculares como PCR o pruebas serológicas como ELISA, quimioluminiscencia, prueba rápida (inmunocromatografía)	Positivo: Si tiene la enfermedad Negativo: No tiene la enfermedad	Nominal	Cualitativa

**Elaborado por:** Karla Lissete Orozco Coello