Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Ambientales

Maestría en Ciencias Ambientales

Área Medio Ambiente y Salud.

Estilos de vida e isoformas de Apo-E y su relación con COVID-19.

Director: D.C. Jorge Antonio Yáñez Santos.

Codirectora: D.C. María Lilia Cedillo Ramírez.

Comité tutorial:

D.C. Edith Chávez Bravo

D.C. Gladys Linares Fleites

D.C. J. Santos Hernández

Presenta: QFB Karen Caporal Hernández.

ÍNDICE.

Introducción..... 1
Planteamiento del problema. 2
Pregunta de investigación. 3
Objetivos. 4
Objetivo general..... 4
Objetivos particulares. 4
Justificación. 4
Marco teórico..... 5
Estilos de vida: Determinantes sociales y su relación con el ambiente. 6
Los Determinantes Sociales de Salud, factores ambientales y estilos de vida en México. 8
Influencia de los estilos de vida en México ante una pandemia mundial..... 10
COVID-19. 13
Diagnóstico. 15
Tratamiento..... 16
Influencia de los problemas metabólicos en pacientes con COVID-19 en México. 17
Dislipidemia y COVID-19. 20
Lipoproteínas y apolipoproteínas: Apolipoproteína E (ApoE). 21
Hipercolesterolemia familiar. 24
Influencia del ambiente en la infección por SARS-CoV-2. 25
Residuos. 26
Hipótesis de investigación. 26
Hipótesis estadística. 26
Metodología. 27
Tipo de investigación. 27
Material y métodos. 27

Criterios de inclusión. 27
1. Encuesta. 27
Glosario encuesta. 30
2. Carta de consentimiento informado. 31
3. Análisis de historia clínica 32
4. Selección de muestras 35
5. Genotipificación 35
6. Relación de isoformas 36
Resultados. 37
Bibliometría. 37
Encuestas. 41
1. Análisis estadístico. 43
Genotipificación. 45
Relación de las isoformas con COVID-19. 48
Discusión. 50
Conclusión. 52
Expectativas 53
Bibliografía 54

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.

Ilustración 1. Determinantes sociales. Tomado y modificado de la red. 6
Ilustración 2. Los dos tipos de malnutrición y su influencia en el curso con SARS-CoV-2.. 12
Ilustración 3. Estructura de la Apolipoproteína E. 22
Ilustración 4. Interpretación de resultados qPCR para Apo-E. 36
Ilustración 5. Artículos publicados hasta mayo 2021. 37
Ilustración 6. Publicación de artículos por países. 38
Ilustración 7. Artículos publicados desde 2001 hasta mayo 2021. 39
Ilustración 8. Publicación de artículos por países desde el año 2001 hasta Mayo 2021. 39
Ilustración 9. Publicación de artículos desde el año 2001 hasta mayo 2021 por año 40
Ilustración 10 Pacientes con antecedentes familiares de enfermedad. 41
Ilustración 11 Consumo diario de colesterol. 42
Ilustración 12. Porcentaje de pacientes que realizan alguna actividad. 42
Ilustración 13. Lectura y análisis de las curvas Melting. 46
Ilustración 14. Isoforma ApoE 2/4. 47
Ilustración 15. Isoforma ApoE 3/4. 47
Ilustración 16. Isoforma ApoE 4/4. 48

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Complemento a la entrevista para determinación de hipercolesterolemia familiar. Tomado de www.colesterolfamiliar.org 30
Tabla 2. Gramos de colesterol y carbohidratos por cada 100g de porción de alimento. Elaboración propia. 33
Tabla 3. Tablas de contingencia. Elaboración propia. 34
Tabla 4 Tablas de contingencia con resultados. 43
Tabla 5 Resultados estadísticos 45
Tabla 6. Frecuencia de las isoformas obtenidas 45
Tabla 7. Isoformas, duración de los síntomas y secuelas 48

INTRODUCCIÓN.

Las Ciencias Ambientales tienen por objetivo explicar los sistemas naturales y la forma en que el hombre influye en ellos. El campo de estudio de estas Ciencias es extenso y debe abordarse de manera integradora. Quien estudia las Ciencias Ambientales debe considerar sus antecedentes históricos, políticos, económicos, sociales y culturales. Es imperante tener en cuenta que las alteraciones ambientales son un resultado de la interacción del hombre y el medio ambiente. Para ello se toma como raíz de estudio a estas Ciencias como un paradigma en construcción y se consideran una ciencia interdisciplinaria, ya que se apoya de otras disciplinas para lograr comprender su sujeto de interés.

Así mismo, las Ciencias Ambientales estudian la relación del ser humano consigo mismo y con la naturaleza. En ese contexto, esta investigación pretende evaluar los cambios en los estilos de vida de los individuos, que influyen en la contingencia de salud ocasionada por la enfermedad COVID-19. Las formas de vida de los individuos han ido evolucionando conforme el paso de los años, últimamente con mayor rapidez debido a la facilidad con que se expanden a través del mundo la uniformidad de gustos y costumbres. La esperanza y el nivel de vida de los seres humanos han progresado gracias a la industrialización y la urbanización. Sin embargo, esto no ha sido del todo benéfico ya que la mayoría de los cambios implican modificaciones a la actividad física y la forma de alimentación. Estos cambios se ven reflejados en una transformación epidemiológica. Es decir, ahora la principal causa de deterioro en la salud y mortalidad prematura es el incremento de enfermedades no transmisibles y/o crónicas dejando detrás a las enfermedades transmisibles (Lozano *et al*, 2010).

Además de estos cambios en los estilos de vida, la globalización ha ocasionado alteraciones en los sistemas biofísicos de la Tierra a nivel de todos los ecosistemas, afectando flora y fauna. Estas afectaciones incluyen a los microorganismos que se encuentran relacionados entre sí y los elementos abióticos con los que todos estos interactúan (Graham & White, 2016). Todas estas interacciones forman distintos sistemas que son importantes para el hombre porque le proporcionan recursos y servicios imprescindibles. Entre estos recursos destacan alimento, agua, regulación climática y la producción y renovación de oxígeno. De igual forma, estos ecosistemas funcionan como mediadores ante las consecuencias humanas del cambio climático y ambiental. Al darse de manera tan acelerada estos cambios no permiten que los sistemas se autorregulen, lo que los lleva a una fase acelerada de declive (Buchart *et al* 2010).

Todos los cambios mencionados han sido visibles desde el siglo XIX, pero se han visto acrecentados desde 1950 donde se inició "La Gran Aceleración". Estas variaciones son evaluadas por distintos indicadores en ciertos periodos de tiempo. Entre los indicadores más comunes destacan: el incremento de CO_2 atmosférico, la temperatura de la superficie de la tierra, la acidificación del océano, la deforestación, la intensificación agrícola, la pérdida de biodiversidad y de ecosistemas oceánicos. La rapidez con que suceden estas alteraciones dificulta la adaptación de las especies haciendo que muchas no sobrevivan (Rockstrom *et al* 2009).

Otra consecuencia importante de esta aceleración es que muchos de los sistemas alterados dan lugar a nuevos conflictos y problemas para la salud humana. Esto debido a la invasión de espacios vírgenes donde habitan organismos que pueden transmitir nuevas enfermedades al hombre. En muchos de los casos, las personas mayormente afectadas pertenecen a comunidades con menos recursos que son también quienes menos han contribuido a la aceleración (Graham & White, 2016). Por lo tanto, las enfermedades transmisibles y las enfermedades crónicas no transmisibles, así como la rapidez en el cambio climático son el resultado del acelerado cambio en los estilos de vida de los individuos.

El abordaje de este proyecto se enfoca en los estilos de vida de los individuos, que influyen en los indicadores de salud. En específico, se centra en las apolipoproteínas, que son las encargadas del transporte de los lípidos. Estas apolipoproteínas pueden influir en la presencia de enfermedades de alto riesgo como son las enfermedades crónicas no transmisibles, mismas que serán abordadas a lo largo de esta investigación. Se analizará además si estos factores tienen influencia en el desarrollo enfermedades contagiosas como la COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La forma en que el hombre se desenvuelve en el ambiente tiene repercusión en la aparición de enfermedades crónico-degenerativas. Con la industrialización y urbanización, los hábitos han sido modificados, afectando la cultura y costumbres desencadenando también una ¨globalización cultural¨. Esta globalización implica mayor alcance a las tecnologías lo que se traduce en un incremento de tiempo invertido frente a pantallas y aparatos electrónicos que promueven el sedentarismo.

Además mediante estos dispositivos, los individuos son susceptibles a la promoción del consumo de alimentos altamente procesados ricos en aditivos y conservadores, así como carbohidratos, lípidos y otros ingredientes de bajo valor nutricional, pero de elevado contenido calórico. El consumo frecuente de este tipo de alimentos induce a largo plazo a la obesidad tanto en infantes como en adultos. Esto incrementa los índices de personas con problemas metabólicos y sus consecuencias correspondientes.

En la pandemia por SARS CoV-2 se ha observado que existen factores que predisponen a los pacientes a una mala evolución de la enfermedad. Entre estos elementos destacan hipertensión, obesidad, diabetes y dislipidemias los cuales son clave en desenlaces fatales (Bello-Chavolla *et al* 2020). Pese al elevado número de contagios, alrededor de un 80% de los pacientes no presentaron alguna sintomatología grave y el otro 20% presento complicaciones. Ha sido reportado que los individuos con peor pronóstico presentan diversos indicadores metabólicos como glucosa y colesterol alterados. Es importante determinar si existe algún otro indicador metabólico que pueda ayudar a predecir el pronóstico de la enfermedad. En este estudio se analizará si existe alguna relación entre las proteínas transportadoras de lípidos específicamente las apolipoproteínas y la evolución de la enfermedad. Además, es importante dilucidar si existe una relación con los estilos de vida de los individuos y el desarrollo de la enfermedad COVID-19. También se abre el panorama para saber si existe una relación con las isoformas de Apo-E presentes en un individuo o bien, saber qué isoformas tenían presentes los individuos que dieron un resultado positivo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe alguna relación entre los estilos de vida, el curso de la enfermedad COVID-19 y la isoforma de Apo-E que presentan los pacientes?

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Evaluar la relación que hay entre los pacientes con resultado positivo a COVID-19 y las isoformas presentes de Apo-E.

Objetivos particulares.

1. Analizar la cantidad de información disponible relacionada con estilos de vida, hipercolesterolemia y COVID-19.
2. Identificar los estilos de vida de un grupo de individuos con resultado COVID positivo.
3. Analizar la frecuencia de las posibles isoformas de Apo-E en los individuos COVID positivo.
4. Relacionar las isoformas de ApoE con la sintomatología/gravedad de la COVID en el grupo de estudio.

JUSTIFICACIÓN.

Aún con los esfuerzos por detener los contagios de COVID-19 la incidencia continuó hasta convertirse en una pandemia mundial. Siguiendo las definiciones aplicadas para casos confirmados y sospechosos y las estrategias de prueba en todos los países implicados, se han notificado, a nivel mundial 458 179 120 casos positivos de COVID-19 desde el 31 de diciembre hasta la semana diez del año 2022. De estos casos se tienen registradas al menos 6 058 022 muertes. Del total del número de casos y muertes reportadas se tiene que en América se han presentado 2 667 857 muertes. México se encuentra en tercer lugar de los países de América con 321 115 decesos (ECDC, 2022). Por ello es importante conocer si existen factores que predisponen a la población mexicana, no solo a adquirir la enfermedad, si no a un pronóstico desfavorable

La investigación acerca de la relación que existe entre la enfermedad COVID-19 y las isoformas de la apolipoproteína E presentes en un individuo permite ampliar el panorama acerca de las alteraciones que vuelven a unos pacientes más vulnerables que a otros al momento de adquirir la enfermedad. Así mismo brinda una idea de la posibilidad que tiene un paciente de presentar o no complicaciones una vez adquirida. Entre los beneficios que brinda este trabajo se tiene que, con base a los resultados que se obtengan, se demuestre y proponga a las isoformas de Apo-E como un indicador metabólico del pronóstico de la gravedad que origina la COVID-19 en el paciente con estas características. Estos resultados se comentarán en reuniones académicas en México. El desarrollo de este proyecto es factible y viable porque se cuenta con los recursos bilógicos y recursos humanos de apoyo técnico, así como la infraestructura para realizar esta investigación.

MARCO TEÓRICO.

Cuando se habla de enfermedades en necesario definir previamente qué es salud. En 1946 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la salud como *"un estado de completo bienestar físico, mental y social"*. Por lo tanto, para poder decir que un individuo se encuentra "sano" es importante evaluar que todas estas esferas de su vida se encuentren en un óptimo estado. Sin embargo, se vuelve un tema subjetivo al considerar que el "estado optimo" va a depender del marco de referencia que utilice el sujeto que lo estudie. De tal forma, para referirse de manera más homogénea a los conceptos que implican la salud pública se utiliza como referente a los Determinantes Sociales de Salud (DSS).

El concepto DSS surgió en 1970 en un análisis de la influencia de los estilos de vida sobre la persistencia de enfermedades crónicas (Graham *&* White, 2016). El término es utilizado comúnmente para hablar de cualquier factor no médico que influye en la salud de los individuos. Esto incluye los conocimientos, actitudes, creencias o comportamientos relacionados con la salud, así como el estado socioeconómico, las condiciones de vida y el tipo de trabajo (Braveman *et al*, 2010). Más adelante, la OMS emitió una agenda donde reconocía explícitamente que la salud "está influenciada por un complejo de factores ambientales, sociales y económicos" (Graham *&* White, 2016). En otras palabras, la salud es el resultado de distintos factores sociales que incluyen las condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales.

Estilos de vida: Determinantes sociales y su relación con el ambiente.

Uno de los factores que se encuentra como raíz del cambio ambiental es el consumismo impulsado por los estilos de vida actuales. Por lo tanto, la estabilidad ambiental y la salud pública convergen en ellos. Sin embargo, han sido estudiados de manera individual tanto desde el punto de vista social como político. En la década de 1990, se propuso un modelo para representar de manera gráfica los DSS donde se encuentran inmersos los factores ambientales relacionados con la salud. Este modelo se ilustra con un gráfico con forma de arcoíris (Ilustración 1) donde se muestran a distintos niveles los conjuntos de causas entrelazadas con los problemas de salud. Estas raíces van desde condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales generales, hasta condiciones de vida y de trabajo, incluyendo de manera directa las condiciones de vida y de trabajo así como los estilos de vida individuales (Göran & Whitehead, 2007). El termino de DSS y su gráfico, contribuyen a unir los puntos de vista sociales, ambientales y políticos.

Ilustración 1. Determinantes sociales. Tomado y modificado de la red.

Con la ayuda de los DSS se han identificado elementos que forman parte del estilo de vida que se consideran como raíz de las enfermedades crónicas responsables de la mayoría de las muertes de adultos jóvenes en los países globalizados. Entre estos elementos destacan la inactividad física, dietas poco saludables, tabaquismo y consumo nocivo de alcohol. Existe evidencia de que los individuos con altos ingresos no cumplen con el umbral mínimo de actividad física recomendada esto muchas veces en relación con los cambios tecnológicos debido al traslado motorizado por encima del activo.

Mientras que la sociedad con mayor desventaja social consume las porciones mínimas de frutas y verduras consumiendo en su mayoría carnes rojas de baja calidad y comidas procesadas ricas en carbohidratos, además de que tienen elevados consumos de alcohol y tabaco (Graham & White, 2016). Esto muestra otra brecha entre la calidad de vida y el alcance de los distintos estratos sociales. De alguna manera, los hogares con altos ingresos tienden más a un consumo responsable, teniendo al alcance productos conscientes con el ambiente. Sin embargo, este tipo de consumo no revierte su impacto total al considerar superficies (cambio de uso de suelo), aparatos electrónicos y automóviles particulares del grupo social alto.

La emisión de gases de efecto invernadero asociada con la producción y el funcionamiento de vehículos privados, las dietas ricas en carne y productos lácteos son menos eficientes en términos de uso de la tierra y energía. Las dietas con elevado consumo cárnico brindan más contenido calórico y menos valor nutricional que las dietas con menor consumo de carne y además contribuyen mucho más a las emisiones de gases de efecto invernadero. Estos gases se liberan a lo largo de toda la cadena alimentaria desde la producción, distribución, almacenamiento, comercialización y consumo. Además su procesamiento requiere más agua e implica mayor contaminación por actividades secundarias relacionadas a este tipo de producción (Graham & White, 2016). Estos estilos de vida implican impactos ambientales significativos por lo que se debe hacer algo para reducirlos ya que se estima que para 2030 la extensión global de las áreas urbanas se triplicará con respecto a los niveles del año 2000 (Seto *et al,* 2012) lo que potenciará la demanda de estos productos y esto afectará de manera directa a los ecosistemas naturales y a la biodiversidad mundial.

Por todo lo anterior, se reconoce que la estabilidad ambiental y la salud pública se encuentran relacionados entre sí tal y como lo sugieren los DSS. Las partes encargadas de la salud pública tienen la responsabilidad de asegurar las condiciones en las que la gente pueda estar sana. Esto requiere la integración de la salud pública y la sostenibilidad ambiental en un interés común ya que las enfermedades crónicas y el cambio ambiental tienen raíces en común (Graham & White, 2016). Es así como se determina que la clave para ambos es el cambio en el estilo de vida principalmente en las partes con mayor ingreso económico ya que los estilos de vida que dañan la salud y el medio ambiente muestran gradientes sociales contrastantes. Además se debe considerar a estos determinantes no solo de salud social, sino también como determinantes de estabilidad del entorno biofísico (Lang & Rayner, 2012). Este tipo de visión ayudará a unir tanto lo social como lo ambiental al momento de plantear soluciones y estrategias.

Los Determinantes Sociales de Salud, factores ambientales y estilos de vida en México.

Los DSS incluyen la distribución económica, la distribución de poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local (OMS 2005). Incorporan el ámbito social, el medio ambiente, la cultura, el estado socioeconómico y el acceso a comida sana. También implican la proximidad a los servicios de salud y de información para planificación familiar. Por ello, la salud mundial depende extensamente de estos determinantes. En América latina los beneficios de los DSS no se encuentran distribuidos de manera equitativa ya que las diferencias sociales, económicas y de poder hacen difícil el acceso a los servicios a los grupos con menos recursos (Avelar *et al* 2018). Esto, aunado a los factores ambientales y a los estilos de vida en Latinoamérica hacen viable la aparición de más enfermedades no transmisibles.

La falta de actividad física es uno de los principales factores de cambio que afectan a la población, según estudios más del 40% de los adolescentes menores de 15 años, no realizan el mínimo requerido de actividad física. Entre las causas de la falta de actividad destacan la falta y el acceso a espacios propicios para desarrollar actividades, implícito en los DSS. Otra causa para no realizar actividades al aire libre es la mala calidad del aire. Es así como los DSS y las condiciones ambientales tienen influencia directa sobre los estilos de vida de los individuos. Entre los principales DSS que requieren mayor atención por parte de las autoridades latinoamericanas y principalmente en México destacan: calles inseguras, falta de infraestructura para hacer ejercicio y un currículo de actividad física subóptimo en las escuelas públicas (Avelar *et al* 2018).

Pese a que en México se ha invertido en mejoras en infraestructura y transporte, la mayoría de los parques comunitarios se han construido en áreas lejos de la población más vulnerable. Misma población que no puede pagar servicios particulares para desarrollar algún tipo de actividad física. Además, el transporte activo se dejó de lado debido al incremento del uso de transportes motorizados ya sea públicos o privados (Avelar *et al* 2018). La falta de actividad física también se encuentra relacionada con el elevado tiempo frente a pantallas y esto a su vez se relaciona con la publicidad a alimentos de baja calidad nutricional. Así mismo, el incremento de tiempo frente a pantallas perturba la duración y calidad del sueño lo que se traduce en cansancio crónico y favorece el sedentarismo (Lalonde; 1981) (Avelar *et al* 2018).

La falta de ejercicio propicia y agrava la enfermedad de las arterias coronarias. Además la falta de recreación y por lo tanto del buen descanso se encuentra asociada con enfermedades de estrés como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, entre otras (Lalonde; 1981).

En nutrición no existe gran diferencia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo. La forma de alimentación a nivel mundial está sufriendo la llamada transición nutricional que consta en el consumo preferente de alimentos de mala calidad. Este tipo de alimentación se caracteriza por una alta ingesta de carbohidratos refinados, azúcares añadidos, grasas y alimentos de origen animal. Un consumo elevado de grasas contribuye de manera importante a la aterosclerosis y otras consecuencias importantes en el organismo entre ellos problemas hormonales (Lalonde; 1981). Por su parte, esta transición nutricional merma el consumo de legumbres, verduras y granos que aportan fibra y otros beneficios al organismo, lo que favorece la aparición de enfermedades metabólicas y desnutrición (Avelar *et al* 2018).

En los últimos tiempos, principalmente en países en vías de desarrollo, como los latinos, ha incrementado de manera considerable, el consumo de bebidas azucaradas ocupando México el segundo lugar a nivel mundial (Popkin & Hawkes; 2016). Mucho de esto tiene que ver con la exposición a edades tempranas a la comercialización de alimentos procesados y ultra procesados en el entorno alimentario escolar y familiar.

Por su parte los hábitos de sueño influyen en la tendencia a enfermedades metabólicas como la obesidad. Entre los malos hábitos destacan el no dormir la cantidad de horas suficientes y los horarios de sueño mal establecidos. Generalmente la mayoría de las personas pernocta a altas horas de la noche. Además, una buena duración del sueño influye positivamente en las elecciones de alimentos saludables principalmente en niños. Esto repercute de manera directa en el equilibrio calórico (Fatima *et al*; 2015). La calidad del sueño también se encuentra influenciada por trastornos metabólicos principalmente la obesidad. La obesidad trae consigo distintas complicaciones como apnea obstructiva del sueño (Avelar *et al* 2018). Esto inicia un círculo vicioso debido a que el mal sueño también tiene consecuencias como las mencionadas anteriormente.

Es importante destacar que a nivel mundial en 2016 las enfermedades no transmisibles contribuyeron en un 60% a los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). En México, las tres causas principales de AVAD en ese mismo año fueron diabetes, cardiopatía isquémica y enfermedad renal crónica. Lo que tienen en común estas tres es que todas se consideran complicaciones de la obesidad que es de las principales alteraciones metabólicas en México (Avelar *et al* 2018).

Entre otros malos hábitos que impactan de manera negativa en la calidad de vida de los individuos destaca el uso de drogas. El consumo excesivo de alcohol puede provocar cirrosis hepática, encefalopatía y desnutrición. Además incrementa la mortalidad debido a accidentes automovilísticos y otras consecuencias como la obesidad.

El tabaquismo provoca bronquitis crónica, enfisema y cáncer de pulmón. Así mismo vuelve al paciente susceptible a presentar agravamiento de la enfermedad de las arterias coronarias. El abuso de productos farmacéuticos conduce a la farmacodependencia que entre sus tantas consecuencias también se relaciona con desnutrición.

Influencia de los estilos de vida en México ante una pandemia mundial.

En México el estilo de vida sedentario y el consumo hipercalórico han dado lugar a una alta prevalencia de enfermedades no transmisibles. Estas enfermedades son principalmente cardio-metabólicas como obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica o cáncer. Diversos estudios han demostrado mayor prevalencia de enfermedades infecciosas respiratorias agudas en personas con este tipo de patologías sobre todo diabetes y obesidad. Estos padecimientos son considerados como factores de riesgo independientes para infección pulmonar. La obesidad tiene gran influencia en los resultados clínicos de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda grave debido a que promueve inflamación crónica. En el caso de Diabetes mellitus los casos se complican porque muchos de los pacientes diabéticos permanecen sin diagnosticar o carecen de un buen control glucémico (Bello-Chavolla *et al* 2020).

Ante una pandemia como la de la COVID-19, este tipo de enfermedades representan un desafío importante para contrarrestar las consecuencias. La mayoría de los pacientes que fueron diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 presentaron alguna comorbilidad como precedente. Además los pacientes con enfermedades concomitantes tienden a presentar resultados desfavorables. Aunado a esto, la gran mayoría de personas que presentan alguna enfermedad metabólica en México viven en zonas de vulnerabilidad y desigualdad social. Esto incrementa el índice de mortalidad con relación a la pandemia debido al difícil acceso a un servicio de salud de calidad (Bello-Chavolla *et al* 2020). De igual forma, las personas de bajos recursos son más propensas al hacinamiento lo que incrementa el numero de contagios y reincidencias con el virus.

Según estudios en México, los pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19 que presentaban obesidad tuvieron tasas de mortalidad más elevadas que los pacientes que no la tenían, además de que tenían mayor probabilidad de ser intubados e ingresar a la unidad de cuidados intensivos. Asimismo, los pacientes con obesidad también presentaron con mayor frecuencia enfermedades concomitantes como diabetes, hipertensión, EPOC, tabaquismo, enfermedades cardiovasculares y asma. Por ello la obesidad fue definida como un factor de riesgo, ya que representa un componente diferencial de infección por COVID-19 y se considera como un determinante especifico de letalidad de esta (Suarez *et al* 2020).

De manera general la coexistencia de obesidad y diabetes, principalmente de diabetes de inicio temprano, se considera un factor de riesgo importante para mortalidad de mexicanos por COVID-19 debido al gran número de mexicanos que padecen ambas condiciones según reportes actuales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT). La influencia de estas dos enfermedades en el incremento de probabilidad de mortalidad está relacionada con una respuesta hiperinflamatoria tardía lo que se asocia a una mayor inmunosupresión (Suarez *et al* 2020). Es importante no dejar de lado la cantidad de individuos con diabetes no diagnosticada y aquellos que ya fueron diagnosticados, pero no cuentan con un buen control glicémico, lo que plantea un desafío mayor para el sistema de salud mexicano.

En México la obesidad, principalmente la abdominal se considera uno de los principales problemas de salud pública ya que además del incremento en el gasto socioeconómico, tiene una gran influencia en la mortalidad de los mexicanos. Además, existe evidencia de que los pacientes con COVID-19 y que a la vez presentan la obesidad tienen una mayor mortalidad y predisposición al agravamiento de la infección (Bello-Chavolla *et al* 2020).

La obesidad se caracteriza por una condición inflamatoria de bajo grado, lo que promueve la transcripción de citosinas proinflamatorias por parte de las células mononucleares, además influye en los estados resistencia a la insulina, propiciando el inicio del síndrome metabólico. Estos estados proinflamatorios y protrombóticos representan una importante comorbilidad lo que beneficia la baja respuesta del organismo ante agentes infecciosos, perjudicando al parénquima pulmonar incrementando el riesgo de inflamación durante estos cuadros infecciosos. De forma agregada, la obesidad abdominal induce a una ventilación insuficiente de la parte baja de los pulmones reduciendo a su vez la saturación de oxígeno en la sangre, esto debido a que reduce la distención pulmonar y de todo el sistema respiratorio. Por ello la obesidad se considera un factor de riesgo específico ante el SARS-CoV-2 independiente de la edad y otros factores como la diabetes e hipertensión (Bello-Chavolla *et al* 2020).

Es por esto por lo que el interés en la vigilancia epidemiológica se enfoca en identificar pacientes con mayor riesgo de complicaciones como son los individuos obesos ya que los hallazgos beneficiarían la correcta toma de decisiones de salud pública y ayudarían a aumentar la conciencia de la población sobre el papel que juega la obesidad en la predisposición y evolución ante una infección por el SARS-CoV-2. Debido a la cantidad tan elevada de individuos en México que presentan obesidad la letalidad por COVID-19 podría ser mayor en los casos más jóvenes por lo que se debe prestar especial atención a personas susceptibles y se debe realizar un análisis para todos los casos sintomáticos con obesidad para disminuir el impacto sobre los resultados adversos del COVID-19 (Bello-Chavolla *et al* 2020).

Por otra parte, la desnutrición es la principal causa a nivel mundial de inmunodeficiencia adquirida. Una persona desnutrida presenta deterioro de la respuesta local a nivel de las mucosas, con depleción de linfocitos y células plasmáticas productoras de IgA. Esto explica la alta prevalencia de infecciones entéricas y respiratorias en estos pacientes. Los pacientes desnutridos presentan una respuesta humoral conservada pero presentan alteraciones en su inmunidad celular. La mayoría de las alteraciones, se revierten por completo al corregir la desnutrición (Álvarez *et al*, 2020).

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que requieren hospitalización presentan un alto riesgo de desnutrición. Entre las principales causas de desnutrición intrahospitalaria se encuentran: anosmia, disgeusia, disminución de la ingesta, inflamación aguda generalizada, alteraciones gastrointestinales por acción del propio virus o por efectos adversos farmacológicos, encamamiento prolongado y aislamiento (Álvarez *et al*, 2020).

Ilustración 2. Los dos tipos de malnutrición y su influencia en el curso con SARS-CoV-2. Tomado y modificado de Álvarez 2020.

Para analizar la vulnerabilidad de la población mexicana ante el virus del SARS-CoV-2 es importante observar los datos epidemiológicos nacionales. Entre los principales datos de vigilancia destacan los desórdenes metabólicos, principalmente de obesidad y diabetes. Estos datos son especialmente útiles para determinar la vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2 y su pronóstico clínico asociado, incluida la gravedad y letalidad de la enfermedad en esta población (Bello-Chavolla *et al* 2020).

Se ha demostrado que existe una asociación dosis-dependiente entre el riesgo de COVID-19 y estilos de vida poco saludables. Las personas pueden tener un riesgo cuatro veces mayor si llevan estilos de vida no saludables. (Hamer *et* al, 2020). Entre los estilos de vida más predisponentes ante la COVID-19 sobresalen: inactividad física, tabaquismo y obesidad. El consumo de alcohol también tiene una leve asociación pero menos representativa.

COVID-19.

En el año 2019, el 31 de diciembre en Wuhan, China surgió un brote de neumonía aguda atípica de etiología desconocida. En enero de 2020 el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) identificó el agente causal como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003. Al principio se informó de contagios por este virus en China, en el este y sudeste de Asia. En febrero de 2020 ya había contagios en Europa, Estados Unidos y en otros países asiáticos. El 22 de diciembre de 2020, se confirmó la existencia de casos de COVID-19 en los siete continentes (Steffens, 2020). Posteriormente, ante el incremento de los casos se declaró un estado de alerta sanitaria a nivel mundial. Fue el 11 de marzo del 2020 cuando la OMS lo declaró una pandemia debido a la presencia del virus en los siete continentes.

Este virus provoca tanto en animales como humanos infecciones respiratorias, que van desde el resfriado común, o infecciones más agudas como el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)-CoV y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-CoV. De manera general los animales funcionan como reservorio natural de este tipo de virus, pero pueden ser transmitidos al humano por distintas situaciones. Por parte de la OMS la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 recibió el nombre de COVID-19 y fue el 11 de marzo de 2020 cuando la COVID-19 fue declarada una pandemia (Suarez *et al* 2020).

El causante de la COVID-19 es un virus perteneciente al género *Betacoronavirus* de la familia *Coronaviridae*. Es un virus pleomórfico envuelto, sus medidas oscilan entre los 60 y 140 nm. Su información genética se encuentra resguardada en ARN monocatenario de sentido positivo con un tamaño de alrededor de 29-30 kB. Posee una glicoproteína de superficie denominada Spike (S) que juega un papel fundamental en la entrada del virus a la célula. Entre los factores de entrada el principal es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) soluble y asociado a la membrana. Otros factores que benefician la entra celular del virus son la neuropilina-1, el receptor de tirosina-proteína quinasa UFO (AXL), CD147, receptor eliminador de lipoproteínas de alta densidad (HDL), integrinas, entre otros. Sin embargo su mecanismo aún no está totalmente dilucidado (Sigrist *et al*, 2020).

Se sabe que esta enfermedad se transmite predominantemente a través de aerosoles de corto alcance y contacto directo o indirecto con gotas respiratorias infecciosas. Esto puede ser de persona a persona, ya sea por el contacto directo con un individuo infectado o por medio de gotas que son expulsadas de este cuando tose o estornuda las cuales quedan suspendidas en el aire y se pueden desplazar hasta 1,8 metros. De igual forma el virus se puede transmitir a través del contacto con superficies contaminadas o fómites (Suarez *et al* 2020). La vida media de la infectividad del SARS-CoV-2 es de 1.7 a 2.7 días a 20°C, que se reduce a unas horas a 40°C. A la carga viral más alta excretada por pacientes infecciosos, las partículas virales permanecieron viables hasta 28 días a 20°C en superficies comunes como vidrio, acero inoxidable y billetes de polímero. La humedad relativa también afecta la tasa de descomposición viral, es más rápida con una humedad relativa del 65% y más lenta conforme incrementa o disminuye (Ridell *et al*,2020).

Su período medio de incubación del SARS-CoV-2 es de de 4.0 a 5.2 días, pudiendo llegar hasta más de 14 días. La tasa de mortalidad por infección (IFR) global estimada en China fue del 0,66%, que aumenta con la edad. Su rápida propagación se debe a la presencia de transmisión asintomática y presintomática. Los casos asintomáticos o levemente sintomáticos constituyen el 30-60% de todos los pacientes infectados con SARS-CoV-2. La carga viral en las muestras respiratorias de pacientes con COVID-19 es más alta durante los primeros días de inicio de los síntomas. Los casos presintomáticos son de los más infecciosos debido a su elevada carga viral y la falta de medidas preventivas (Li *et al*, 2021). Se detectaron actividades de riesgo principalmente en lugares cerrados, con alta demanda poblacional y/o con mala ventilación. Por ello se aplicaron medidas restrictivas específicas en estos puntos críticos de interés para hacer un control más eficaz.

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria que puede manifestarse como un síndrome agudo del tracto respiratorio superior o inferior de gravedad variable. El paciente puede cursar asintomático. En caso de presentar síntomas los más destacables son: dolor de garganta, fatiga, tos seca, mialgia y fiebre. Algunos pacientes también presentan dolor de cabeza, vómito, hemoptisis, diarrea, disnea, producción de esputo y linfopenia. Con la presencia de las variables causadas por las mutaciones víricas la sintomatología va cambiando y variando en gravedad.

Las personas con complicaciones fatales pueden desarrollar edema pulmonar, insuficiencia orgánica, neumonía grave, choque séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los fallecimientos que se han presentado a consecuencia del coronavirus tienen un promedio de 14 días después de contraer la infección, en un rango que va de los 6 a los 41 días. Aún con esto, la mayoría de los pacientes se han recuperado espontáneamente y algunos presentan neumonía no grave (Suarez *et al* 2020).

La letalidad de la COVID-19 incrementa con los años y es peor en hombres obesos o con comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades vasculares ateroscleróticas, deficiencia de vitamina D y otras enfermedades médicas crónicas. La tasa bruta general de mortalidad para los casos confirmados por laboratorio va desde el 2% y llegar al 21,9% en pacientes mayores de 80 años (Cao, Hiyoshi & Montgomery, 2020).

Entre los síntomas persistentes desde el inicio de la enfermedad, también denominados secuelas, se encuentran fatiga o debilidad muscular, dificultad para dormir y ansiedad o depresión (Huang *et al*, 2021). Otros síntomas incluyen trastorno del olfato o del gusto, palpitaciones, dolor en las articulaciones, mareos, diarrea, vómitos y dolor en el pecho. Actualmente todos estos síntomas son denominados como "síndrome COVID-19 post-agudo" (Tok *et al*, 2021).

Con la finalidad de obtener la mayor cantidad de información posible se está recabando a nivel nacional toda la información con respecto a los pacientes confirmados, negativos y sospechosos con COVID-19 lo que incluye edad, sexo, nacionalidad, estado, municipio donde se detectó el caso, situación migratoria, personas que hablan o no una lengua indígena, información de salud que incluye el estado de la diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmunosupresión, embarazo, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC) y asma (Suarez *et al* 2020). El riesgo epidemiológico es específico para cada región y depende de factores como la proximidad geográfica y la distribución de su población.

Diagnóstico.

Su diagnóstico se basa principalmente en pruebas moleculares que pueden o no ser complementadas por pruebas de antígeno. Para la recolección de especímenes se recomiendan aspirados nasofaríngeos, hisopado nasofaríngeo o de garganta principalmente en infecciones tempranas, debido a que la carga viral en el tracto respiratorio es más alta y disminuye gradualmente conforme avanza la infección. Los pacientes con síntomas del tracto respiratorio inferior deben enviar esputo para mejorar la sensibilidad (WHO; 2020).

La secreción orofaríngea posterior (POS) o saliva de garganta profunda es otra opción para la recolección de muestra. Este especimen representa una acumulación de secreciones nasofaríngeas posteriores, orofaríngeas y respiratorias inferiores durante la posición supina durante el sueño, cuando se toma temprano en la mañana antes del desayuno y el enjuague bucal (Walsh *et al*, 2020) (WHO; 2020).

La técnica de mayor confianza y la más utilizada para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Los objetivos moleculares incluyen proteínas estructurales como las proteínas S, E, helicasa (hel), N, M y regiones no estructurales como la región de la ARN polimerasa dependiente de ARN (Rdrp) entre otros. Sin embargo, existen mutaciones pueden afectar la sensibilidad de la detección por RT-PCR como las mutaciones en el gen S de la variante británica B.1.1.7 que han llevado al fracaso de algunos cebadores de RT-PCR dirigidos al gen S (Chan *et al*, 2020).

Para la detección de antígenos se utiliza como objetivo la proteína N que se expresa abundantemente en el SARS-CoV-2. La detección se logra mediante la captura de antígeno viral en muestras clínicas mediante anticuerpos monoclonales fijados en una membrana en inmunoensayos laterales colorimétricos. Este ensayo tiene la ventaja de ser realizado en un entorno ambulatorio o incluso no sanitario pero menor sensibilidad en comparación con los ensayos de RT-PCR, especialmente para muestras con baja carga viral. En general, la prueba de antígenos es negativa cuando sus valores de Ct en RT-PCR cuantitativa son superiores a 25, aunque los valores de Ct varían con diferentes ensayos y condiciones (Lambert-Niclot *et al*, 2020).

También se ha utilizado la detección de anticuerpos aunque en menor medida debido a su poca utilidad para el manejo agudo de la enfermedad. Las técnicas empleadas consisten en el flujo lateral, ensayos quimioluminiscentes, inmunofluorescentes e inmunoabsorbentes ligados a enzimas.

Tratamiento.

Con el desarrollo de vacunas, la mayoría de los pacientes cursa con síntomas leves por lo que solo requieren aislamiento en el hogar, monitoreo y tratamiento sintomático. Aquellos con fiebre persistente, fatiga y disnea requerirían ingreso para una evaluación completa, soporte respiratorio y anticoagulación dirigida por heparina de bajo peso molecular para prevenir eventos tromboembólicos. Dado que la carga viral alcanza su punto máximo en el momento del inicio o la presentación de los síntomas, es poco probable que el tratamiento antiviral funcione a menos que se administre temprano cuando la enfermedad aún es leve (Tok *et al*, 2021).

Se ha demostrado que remdesivir acorta la duración de la hospitalización en 5 días en un ensayo de control aleatorio que no monitoreó los cambios en la carga viral en serie después del tratamiento. Mientras que si se inicia en la etapa de insuficiencia respiratoria y como monoterapia ya no aporta ningún beneficio (Goldman *et al*, 2020).

De igual forma, hay evidencia de que el interferón inhalado β-1a mejora los síntomas en casos leves sin monitoreo de la carga viral (Tok *et al*, 2021).

Se continúan realizando ensayos de tratamiento adicionales para determinar la efectividad clínica de los medicamentos clínicamente aprobados descubiertos en estudios de reutilización de medicamentos como ivermectina, umifenovir, favipiravir, camostat, nafamostat, teicoplanina y compuestos de bismuto. Así mismo, entre los medicamentos para el tratamiento sintomático uno de los más utilizados es la dexametasona que reduce en un 30% la mortalidad en pacientes que requirieron suplementos de oxígeno (Sterne *et al*, 2020) (Tok *et al*, 2021).

Influencia de los problemas metabólicos en pacientes con COVID-19 en México.

A nivel mundial se han estudiado los factores de riesgo clínicos relacionados con la mortalidad de pacientes adultos con COVID-19. Entre los más representativos destacan: edad avanzada, sexo masculino, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y/o cerebrovasculares, enfermedades renales. También han sido evaluados factores de riesgo macroeconómicos y ambientales. Entre los ambientales destacan la contaminación atmosférica y la variación de temperatura diurna así como la humedad relativa (Cao, Hiyoshi & Montgomery, 2020). En México el primer caso de COVID-19 se detectó el 27 de febrero de 2020. Al igual que el pronóstico mundial, la mayoría de las personas que cursaron una enfermedad grave y/o llegaron a morir, tenían alguna comorbilidad (SSA México; 2020).

Los niveles elevados de glucosa incrementan la susceptibilidad al contagio de SARS-CoV-2 y tienen influencia en la gravedad y la mortalidad por COVID-19 (Yang *et al*, 2020). Las personas que tienen descontrol en su manejo glucémico tienen una mayor probabilidad de necesitar tratamiento y hospitalización por COVID-19 que podría desencadenar en muerte. Esto puede deberse a los distintos procesos fisiopatológicos que influyen en la susceptibilidad del organismo ante distintos patógenos cuando sus niveles glicémicos se encuentran alterados.

Se ha demostrado que en cuando un individuo cursa con hiperglucemia sufre modificaciones en sus procesos inmunológicos e inflamatorios. Además los niveles elevados de glucosa traen consigo otras complicaciones como hipertensión, insuficiencia cardíaca, obesidad y enfermedad renal crónica (Holman *et al*, 2020) que pueden desencadenar fallas multiorgánicas.

Además de comprometer el sistema inmune, la hiperglicemia propicia la replicación del SARS-CoV-2 (Codo *et al*, 2020). De la misma manera, niveles elevados de glucosa incrementan la inflamación vascular pulmonar y permeabilidad, lo que puede aumentar los procesos inflamatorios relacionados con COVID-19 (Kulcsar *et al*, 2019). Esto debido a que las variaciones en las necesidades de insulina pueden relacionarse con los niveles de citoquinas inflamatorias. Por ello niveles de glucosa séricos podrían servir como referencia para determinar la gravedad del curso de la COVID-19 (Bigdelou *et al*, 2022).

Los pacientes con problemas cardiacos también representan un riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad. El virus puede provocar miocarditis, arritmia, shock cadiogénico, insuficiencia cardíaca, miocarditis y otros eventos tromboembólicos. Además se estos pacientes pueden presentar tromboembolismo venoso y síndrome coronario agudo (SCA) (Nishiga *et al*, 2020). La infección por SARS-CoV-2 puede causar disfunción de células endoteliales. Esta disfunción desencadena disfunción microvascular, relacionada con lesión de pericitos.

La relación principal entre la hipertensión y la gravedad de la COVID-19 se debe a los receptores de ACE-2. Durante la infección el ACE-2 disponible para cumplir su función original disminuye lo que provoca acumulación de angiotensina II. Este proceso incrementa el estrés oxidativo y activa la NADPH oxidasa 2 (Nox2). La acumulación de estas sustancias principalmente Nox2 eleva los niveles de troponina y los casos de insuficiencia cardíaca. Esto podría ser una explicación a los problemas cardiovasculares como resultado de la COVID-19 (Cao *et al*, 2021). Esto podría sugerir los niveles de Nox2 como biomarcador para la infección por COVID-19.

Entre otros biomarcadores importantes en el desarrollo de la enfermedad y que están relacionados con problemas cardiacos se encuentran el incremento de dímero D, el tiempo prolongado de protrombina y la reducción de los recuentos de plaquetas. Esto influye en los procesos de coagulación incrementando el riesgo a padecer eventos tromboembólicos. Esto representa un elevado factor de riesgo si se considera la respuesta inflamatoria y el daño general causado por COVID-19 (Nishiga *et al*, 2020).

Además en procesos hipertensivos los monocitos liberación de forma desregulada citoquinas sobreactivando la respuesta inmune. Esta sobreactivación desencadena inflamación y deterioro de la función cardíaca teniendo como resultado una miocarditis fulminante. La liberación previa de citoquinas puede causar inflamación e infiltración en órganos no relacionados como el corazón (Chen *et al*, 2020). Así mismo, la hipertensión puede causar disfunción de celulas CD8 +.

La hipertensión también puede desencadenar inflamación desmedida de las vías respiratorias, lo que vuelve más lento el aclaramiento viral. Este proceso también contribuye a la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, los pacientes hipertensos poseen un riesgo mayor de infección grave (Trump *et al*, 2021) (Bigdelou *et al*, 2022). Es importante considerar que la hipertensión no es un padecimiento aislado. En la mayoría de las veces los pacientes también presentan síndrome metabólico que entre otras condiciones incluye dislipidemias (Zimmet *et al*, 2005).

Como se mencionó, la entrada principal del SARS-CoV-2 al organismo se da por su afinidad a los receptores de ACE-2. En sujetos obesos estos receptores están altamente expresados al igual que otras sustancias como Dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), CD147 y proteasa furina (Simonnet *et al*, 2020). Además, las personas con un índice de masa corporal (IMC) elevado tienen mayor posibilidad de requerir ventilación mecánica invasiva e ingresar a la unidad de cuidados intensivos. La obesidad se considera un factor de riesgo independiente de la edad y esta relacionada con cambios en el número y la diversidad de células inmunes en los tejidos adiposos (Zhang *et al*, 2020).

Cuando hay exceso de adipocitos, disminuye el número de células Th2, células T reguladoras y macrófagos M-2 que son los reguladores negativos de la inflamación. Mientras que el número de células proinflamatorias, como las células T CD8 + y los macrófagos M-1, aumenta significativamente. Esto produce una variedad de citoquinas proinflamatorias que causan inflamación local y sistémica. Recientemente el tejido adiposo se ha descrito como un órgano endocrino.

El tejido adiposo secreta de forma constante y desregulada adipoquinas, quimiocinas y citoquinas. Todas estas sustancias tienen una influencia importante en el metabolismo y la función del sistema inmunológico (Galic *et al*, 2010). La obesidad y el síndrome metabólico afectan la función, propagación y ubicación de las células inmunes.

La obesidad influye también en la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. Esto tiene una consecuencia redundante en la desregulación del sistema inmune. El vínculo entre la respuesta inmune y el metabolismo es la leptina. La leptina es una hormona del tipo adipoquina secretada por los adipocitos. Se cree que el tejido adiposo también funciona como reservorio del SARS-CoV-2 ya que facilitan la producción y prolongan la diseminación del virus (Aghili *et al*, 2021). Con la obesidad se promueve la producción de interleucina-6 (IL-6) que es considerada un factor de riesgo independiente para determinar la gravedad de COVID-19.

Los problemas metabólicos son la raíz de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) que finalmente desencadenan en síndrome metabólico. Previo a la pandemia del SARS-CoV-2 las enfermedades cerebrovasculares (ECV) eran la principal causa de muerte sin importar el nivel económico. Entre los principales factores de riesgo para las ECV destacan diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia e hipertensión (Rangel-Baltazar *et al*, 2019).

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2016 los hombres tenían una circunferencia de cintura mayor que las mujeres. Pese a esto, tenían menores concentraciones de LDL-c total y HDL-c, pero niveles más altos de triglicéridos. Además el sexo masculino tuvo una presión arterial más alta, pero niveles menores de glucosa e insulina. La relación altura-circunferencia de cintura, fue alta en un 91.4% del total de la población. Esta relación se encuentra relacionada con la posibilidad de experimentar dislipidemias, HTA y resistencia a la insulina (Rangel-Baltazar *et al*, 2019). Esta información afirma que hay gran cantidad de problemas metabólicos en la población mexicana que tienen influencia importante en el desarrollo de la COVID-19.

Los niveles atípicos de lípidos en sangre, se denominan dislipidemia. La dislipidemia se encuentra relacionada con síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular diabetes tipo 2 y obesidad, todas ellas descritas anteriormente. Por lo que de manera implícita también se tiene efectos en la susceptibilidad y evolución de la infección por el SARS-CoV-2.

Dislipidemia y COVID-19.

La dislipidemia es caracterizada por el desajuste de los niveles lipídicos en sangre. Estos niveles se evalúan principalmente por los niveles de colesterol total, colesterol de lipopriteinas de alta densidad (HDL-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos. De igual forma considera los niveles de distintas apolipoproteínas. En estudios observacionales se ha informado que los niveles de HDL-C y TC presentaban una correlación inversa con la gravedad de COVID-19 (Peng *et al*, 2020). Mientras que los niveles de CT y ApoB representan susceptibilidad al agravamiento de la enfermedad por SARS-CoV-2. Por lo que los niveles séricos de lípidos podrían estar relacionados con la gravedad de la COVID-19.

La relación positiva del CT, HDL-C y la enfermedad COVID-19 puede estar dada desde el proceso de invasión vírica. Esto debido a que el colesterol está involucrado en la fusión de la membrana viral con la célula huésped. El colesterol de membrana facilita la entrada al SARS-CoV-2 a través de balsas lipídicas. Además el colesterol podría promover la entrada endocítica del SARS-CoV-2 (Zhang *et al*, 2021).

La homeostasis del colesterol está fuertemente ligada a infecciones virales y estudios han mostrado una variación en los niveles lipídicos de pacientes con COVID-19. Se han observado niveles más bajos de CT y HDL-C en pacientes infectados por SARS-CoV-2 y más altos de LDL-C. La concentración media de HDL-C en pacientes en estado crítico se ha observado menor que en paciente en estado menos grave. Por lo que los niveles séricos de colesterol pueden reflejar la progresión de la enfermedad en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Peng *et al*, 2020).

Lipoproteínas y apolipoproteínas: Apolipoproteína E (ApoE).

Las lipoproteínas son un grupo de proteínas encargadas de empaquetar y transportar lípidos desde los tejidos periféricos al hígado para su eliminación. Se encuentran formadas principalmente por lípidos no polares, triglicéridos, fosfolípidos y otras proteínas. Existen cuatro principales tipos de lipoproteínas: las de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL), de alta densidad (HDL) y los quilomicrones. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos, los quilomicrones y las VLDL se producen a partir de las grasas de la dieta en los enterocitos y en los hepatocitos. La eliminación lenta y la sobreproducción de lípidos promueven la acumulación de lipoproteínas aterogénicas (Von Hardenberg *et al*, 2018).

Las lipoproteínas se conforman por otras proteínas llamadas apolipoproteínas. Las apolipoproteínas se encuentran en la periferia asociadas a las lipoproteínas plasmáticas en cantidades variables. Entre las principales funciones de las apolipoproteínas destacan: actuar como cofactores enzimáticos para algunas proteínas con actividad enzimática propias del metabolismo y actuar como ligandos específicos para los receptores de lipoproteínas en la superficie de las células de los tejidos diana para el transporte de triglicéridos y colesterol. Hasta el momento se conocen alrededor de 10 tipos diferentes de apolipoproteínas en el humano: Apo A-I, Apo A-II, Apo A-IV, Apo B-100, Apo B-48, Apo C-I, Apo C-II, Apo C-III, Apo D y Apo E (Mahley *et al* 2001). Todas son monómeros salvo la apoA-II que es un dímero, todas tienen un elevado contenido de hélices que se estabilizan en el ambiente lipídico (García 2003).

La apolipoproteína E (Apo-E) es una de las diez variables. Se trata de un péptido de 299 aminoácidos con ocho secuencias repetidas consecutivamente de 22 residuos de aminoácidos antipáticos, característica estructural de todas las apolipoproteínas y que les confiere la posibilidad de unión a lípidos. Posee dos dominios estructurales separados por la estructura aleatoria que es la región amino terminal ubicada en el sitio activo y la región carboxiterminal donde se unen los lípidos (García 2003). Tiene forma esférica y un tamaño de 34kDa (Ilustración 3).

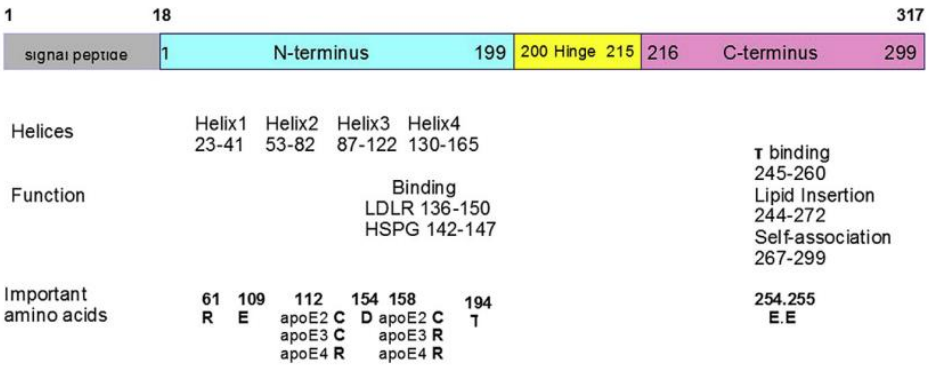


Ilustración 3. Estructura de la Apolipoproteína E.

Se sintetiza en el hígado fundamentalmente pero también puede ser sintetizada por macrófagos y en sistema nervioso (Marais *et al*, 2019). El gen que codifica para Apo-E se localiza en el cromosoma 19. Este gen está conformado por 3597 nucleótidos dispuestos en cuatro exones y tres intrones. El locus de este gen es polimórfico, los tres alelos más comunes son ε2, ε3 y ε4 que dan lugar a las tres isoformas de la Apo que son E2, E3 y E4. Estos alelos son heredados de manera codominante lo que da lugar a seis genotipos: E2/ 2, E3/2, E3/3, E3/4, E4/4, E4/E2 (García 2003). Estas isoformas dependen de la codificación de aminoácidos en la proteína madura en las posiciones 112 y 158 para cisteína y arginina (C y R respectivamente) (Koopal *et al*, 2017).

La Apo-E promueve la eliminación de restos de lipoproteínas ricas en triglicéridos de la circulación hacia el hígado por lo que es fundamental para el metabolismo de lípidos y lipoproteínas. Esta función se debe a que es el ligando de la familia de proteínas receptoras de LDL. A nivel cerebral la apolipoproteína asimila y transfiere lípidos ya que influye en la adipogénesis a partir de lipoproteínas ricas en triglicéridos (Zhang *et al* 2016). Además da mantenimiento a la estructura y la regulación del metabolismo de las partículas de apolipoproteínas. Esto debido a su alta afinidad a los receptores celulares de LDL y mediante esta unión se da inicio al uso del colesterol por la toma y degradación de las lipoproteínas dando lugar al metabolismo intracelular del colesterol (García 2003).

Su expresión se da principalmente en células hepáticas y de sistema nervioso central como astrocitos, células gliales, vasculares y el plexo coroideo. Además Apo-E se expresa en adipocitos y macrófagos. También puede influir en las respuestas celulares a las señales lo que explicaría por qué también se da su expresión en bazo, pulmón, riñón, ovario, nervios periféricos y músculo (Dieter *et al*, 2010). Las isoformas de Apo-E influyen en el metabolismo de las lipoproteínas posprandiales. La Apo-E se encuentra en una variedad de partículas de VLDL, pero en concentraciones más bajas en sujetos con apoE4, lo que es consistente con una eliminación mejorada.

Existe una variación plasmática de colesterol la cual se estima que el 60% está determinada genéticamente de las cuales el 14 % corresponde al polimorfismo de Apo E. Ha sido probado que el fenotipo de Apo E tiene relación de forma recíproca al alelo ε4 con el aumento de riesgo de enfermedad coronaria y el compromiso de desarrollar este padecimiento de forma temprana debido a su papel clave en el metabolismo de colesterol (García 2003).

Se sabe que hay más apoE4 en VLDL que en HDL, en las que predominan apoE3 y apoE2 (Bioletto *et al*, 1998). Además las isoformas de Apo-E influyen en las concentraciones de LDL y Apo-B. De manera general Apo-E2 reduce el colesterol principalmente en mujeres, mientras que Apo-E4 eleva las concentraciones de colesterol LDL (Schaefer *et al*, 1994).

En comparación con grupos referentes de Apo-E 3/3, el alelo Apo-E 4 está fuertemente asociado con un aumento de CT, LDL y TG, mientras que el alelo Apo-E 2 se asocia con una disminución de TC y LDL y un aumento de TG (Sing *et al*, 1985). Los efectos sobre el HDL son menos claros, tal vez dependientes del contexto, aunque ∈2 generalmente se asocia con aumentos, y ∈4 con disminuciones, en HDL. La Apo-E se asocia además con una variedad de patologías como la enfermedad cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer

Las isoformas de Apo-E influyen en la concentración y tamaño de las LDL. Las LDL pequeñas se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular y disminución de concentración de HDL. Estudios han demostrado que quienes presentan la isoforma E2 poseen LDL más pequeñas con HDL de tamaño normal, al compararse con E4 (Dart *et al*, 1999). En los croatas de mediana edad, el tamaño de las partículas de LDL era más pequeño en los hombres con un alelo apoE2, pero no en las mujeres. Los portadores árabes sanos de mediana edad de apoE2 no tenían LDL pequeño en comparación con los controles sin apoE2; sin embargo, los sujetos (mayores) con apoE2 y enfermedad coronaria tenían LDL más pequeño (Akanji *et al*, 2007).

La isoforma más común es la Apo E3 con una cisteína en la posición 112 y una arginina en la 158, seguida de la Apo E4 con arginina en ambas posiciones y Apo E2 con cisteína en ambas posiciones con un porcentaje de frecuencia de 77%, 12-15% y 8-11% respectivamente (García 2003). La caracterización fenotípica de las distintas isoformas se da mediante la técnica molecular de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el análisis del genotipo de Apo E cuya técnica será descrita posteriormente.

Una de las razones por la que las isoformas de Apo E son importantes es porque estas determinan la afinidad con el receptor de lipoproteínas especifico por lo que Apo E4 se une con mayor estabilidad que Apo E3 y Apo E2 tiene un 2% de la afinidad de Apo E3, lo que produce una variación en los niveles lipídicos y de lipoproteínas circulantes (García 2003).

La isoforma E4 tiene una elevada afinidad por lipoproteínas ricas en triglicéridos e induce una recarga más rápida de estas por el hígado lo que hace que el colesterol dentro de los hepatocitos aumente y el número de receptores de LDL disminuya lo que da como resultado el catabolismo de LDL plasmática disminuya y que aumente el nivel de colesterol unido a LDL. Esta característica ha sido encontrada en pacientes caucásicos homocigotos para E4/E4 y heterocigotos E4/E3 y se relaciona con niveles elevados de colesterol total y LDL al ser comparados con los niveles que brinda el alelo E3.

Por otra parte, el alelo para Apo E2 tiene una afinidad baja para lipoproteínas incrementando los niveles de colesterol en los hepatocitos y el número de receptores de LDL dando como respuesta un alto catabolismo de LDL plasmáticas y disminuyendo el nivel de colesterol unido a LDL, lo que la asocia a bajas concentraciones de LDL y colesterol total, incrementando la concentración de triglicéridos comparado a los niveles que brinda el alelo E3 (García 2003).

El origen étnico hace que la frecuencia de los alelos para Apo E varíe para la población. El 10% de la población hispánica presenta el alelo ε4. La frecuencia del genotipo E4/E4 decae con la edad, se ha demostrado que el polimorfismo de Apo E en poblaciones multiétnicas es determinante para los niveles lipídicos del suero con efectos diferentes según el origen étnico, lo que concluye que este alelo no tienen efecto en el incremento de los niveles de LDL-c en sociedades no occidentalizadas y que los factores ambientales, la dieta y el estilo de vida pueden disminuir la predisposición a padecer hipercolesterolemia causada por el alelo ε4 (García 2003).

Hipercolesterolemia familiar.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un padecimiento genético que se caracteriza por altas concentraciones LDL-C. estas concentraciones elevan el riesgo cardiovascular y causan muerte prematura. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en el gen del receptor de LDL (LDLR). Otra mutación importante que está relacionada con esta enfermedad es la de las apolipoproteínas A y E (Ison *et al*, 2014).

Las concentraciones de LDL-C en personas con HF son a menudo el doble que las de la población general. Sin tratamiento las personas con HF desarrollan aterosclerosis antes de los 20 años y mueren antes de los 30. El diagnóstico de la HF generalmente se realiza en función de las concentraciones de LDL-c, los antecedentes familiares y la presencia de arco corneal, xantomas o xantelasmas (Ison *et al*, 2014).

La hipercolesterolemia familiar no tiene cura pero los niveles lipídicos y sus efectos pueden ser controlados con tratamiento farmacológico y cambios en la alimentación y actividad física. El tratamiento de primer elección son las estatinas, estas son de utilidad en la prevención primaria y secundaria. Las estatinas incrementan la expresión de LDLR y reducen la concentración plasmática de LDL-c en más del 50%. Uno de los efectos secundarios del tratamiento prolongado con estatinas es que propician la aparición de diabetes. La simvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina han mostrado un mayor deterioro de la glucosa, mientras que la pitavastatina tiene un menor riesgo de desencadenar diabetes (González-Lleó *et al*, 2022).

Influencia del ambiente en la infección por SARS-CoV-2.

Al ser una infección transmitida por gotas, el aire juega un papel muy importante para la propagación ya que las gotas expulsadas al toser, hablar o estornudar pueden ser transportadas hasta a más de un metro de distancia, siendo 1.8 m la medida más aceptada. Las gotas expulsadas pueden caer y permanecer en fómites cercanos, lo que actúa como una ruta común para la infección. El virus puede sobrevivir en superficie animada durante cierto período según el tipo de material. En papel puede sobrevivir hasta 3 horas, en madera 2 días, en vidrio hasta 4 días (Chu *et al*, 2020). Los bioaerosoles formados por las partículas de saliva suspendidas en el aire son de las principales fuentes de contagio.

Fue posible la identificación del SARS CoV-2 en aguas residuales debido a que están presenten en las heces de los individuos infectados. Es de considerar que se observó una degradación del 99% tras 2 a 3 días. Sin embargo, la transmisión por aguas residuales sigue en estudio. La humedad relativa y temperatura pueden ser pieza clave en la inactivación del virus debido a la desecación de su capa lipídica, mientras que las temperaturas más bajas y la baja humedad ayudan a aumentar la supervivencia de la infección en superficies contaminadas.

En lo que respecta a suelo, hasta la fecha no hay estudios que sustenten la propagación del coronavirus por este medio. Es importante considerar que al tratarse de un virus este muta con facilidad creando nuevas variables, por lo que se necesitan más estudios para aprender sobre estas variantes conforme vayan surgiendo. Además, hace falta complementar análisis de su propagación, terapias y vacunas para controlar la propagación. Se considera una enfermedad permanente por lo que las medidas de sanitización y vacunación se deben establecer como prácticas comunes.

Residuos.

El conocimiento adecuado en el manejo integral de los residuos que se producen en el ámbito hospitalario es fundamental ante una crisis sanitaria. Principalmente de los Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos (RPBI) y los Residuos Peligrosos en general. En México existe la NOM-087-ECOL-SSA1-2002, cuyo objeto es establecer la clasificación de este tipo de residuos, así como las especificaciones para su manejo. El buen manejo de los RPBIs ayuda a una mejor contención de crisis sanitarias. El desconocimiento de esta información podría influir en el incremento de redes de contagio sobre todo a la población encargada de la recolección y transporte de residuos.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.

Las isoformas de Apo-E tienen relación con el curso de la COVID-19 y los estilos de vida de los individuos.

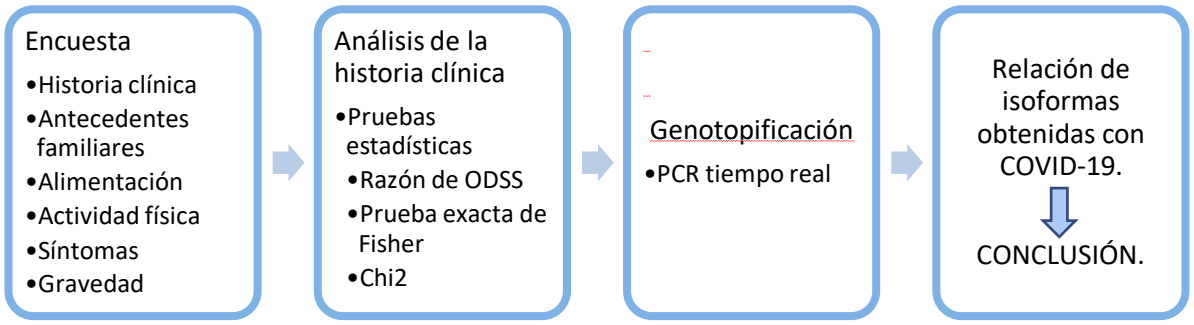
HIPÓTESIS ESTADÍSTICA.

1. H_0: La relación entre el estilo de vida y el aumento de las isoformas de Apo-E no pueden predecir la evolución de la enfermedad COVID-19.
   H_1: La relación entre el estilo de vida y el aumento de las isoformas de Apo-E indican la evolución de la enfermedad COVID-19.

METODOLOGÍA.

Tipo de investigación.

Transversal, cuantitativo, experimental y correlacional.



Material y métodos.

Criterios de inclusión.

Adultos residentes del estado de Puebla.

Antecedente de una prueba PCR positiva a SARS-CoV-2.

1. Encuesta.

La encuesta que se aplicó fue de elaboración propia congruente a los objetivos del proyecto. En ella se utilizaron los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda para el diagnóstico de la Hipercolesterolemia Familiar (HF).

Preguntas:

¿Alguno de sus siguientes familiares ha presentado alguna de estas enfermedades antes de los 55 años?

	Enfermedad cardiaca			Accidente cerebrovascular			Obstrucción arterial de las piernas		
	Si	No	NS	Si	No	NS	Si	No	NS
Padre									
Abuelo paterno									
Abuela materna									
Madre									
Abuelo materno									
Abuela materno									

Con qué frecuencia come los siguientes alimentos:

Todos los días (3)		Tres a cuatro veces por semana (2)		Una o dos veces por semana (1)		Nunca (0)	
Leche	( )	Huevos	( )	Pastel-Helado		( )	
Queso	( )	Vegetales	( )	Chocolate		( )	
Pescado	( )	Frutas	( )	Caramelos		( )	
Pollo	( )	Cereales-Pastas	( )	Hamburguesas-Pizza		( )	
Carne vacuna	( )	Pan	( )	Bebidas carbonatadas		( )	

¿Cuántas horas dedica a las siguientes actividades?

Horas de sueño: _____ Actividades recreativas: _____

Horas de TV o frente a una computadora: Actividades deportivas: _____

Tiempo de trabajo: _____ Tiempo de caminata o bicicleta: _____

HISTORIA FAMILIAR			**PUNTUACIÓN EN CASO AFIRMATIVO**
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	SI	NO	1
II.- Familiar de primer grado con C-LDL > 210 mg/dL	SI	NO	1
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	SI	NO	2

IV.- Niño menor de 18 años con C-LDL > 150 mg/dl	SI	NO	2
Historia Personal:			
I.- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	SI	NO	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	SI	NO	1
Examen Físico:			
I.- Xantomas tendinosos	SI	NO	6
II.- Arco Corneal antes de los 45 años	SI	NO	4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl			
I.- C-LDL > 330 mg/dl			8
II.- C-LDL 250 – 329 mg/dl			5
III.- C-LDL 190 – 249 mg/dl			3
IV.- C-LDL 155 – 189 mg/dl			1
TOTAL			

Tabla 1. Complemento a la entrevista para determinación de hipercolesterolemia familiar. Tomado de www.colesterolfamiliar.org

Glosario encuesta.

- Precoz: < 55 años en varones y < 60 años en mujeres.
- Familiar de primer grado: padre, madre, hermanos (as), hijos (as)
- Enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia, revascularización coronaria) o vascular (claudicación intermitente; enfermedad carotídea sintomática, ictus, crisis isquémica transitoria; aneurisma de aorta abdominal, estudio de imagen vascular positivo, angioplastia vascular, cirugía de revascularización)
- La presencia de Xantomas tendinosos No incluye a los xantelasmas palpebrales.
- La concentración de colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y HABIENDO DESCARTADO CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA.
- **Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar:** Cierto: > 8 puntos Probable: 6-7 puntos.

2. Carta de consentimiento informado.

Se solicitó el consentimiento del paciente para el uso de su información exclusivamente dentro del estudio. Los datos utilizados dentro de la metodología no incluyeron datos sensibles. El formato utilizado fue el siguiente:

Puebla Pue., a ___de___de 202_

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
[001,05/04/2021]

Título de la Investigación: Estilos de vida saludable e isoformas de Apo-E y su relación con COVID-19. Nombre del Investigador Principal: Jorge Antonio Yáñez Santos. Nombre de la persona que participará en la Investigación: Karen Caporal Hernández.

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, le invito a participar en la investigación descrita. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor preste atención al texto que le leeré y pregunte cualquier cosa que no comprenda.

La investigación se llevará a cabo en las instalaciones de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, específicamente en el Posgrado en Ciencias Ambientales ubicado en Edif. IC6 (Planta baja), Ciudad Universitaria Col. Jardines de San Manuel, C.P. 72570, Puebla, Pue. Y tiene como objetivo evaluar la relación que hay entre los pacientes con resultado positivo a COVID-19 y las isoformas presentes de Apo-E, así como su relación con algunos factores epigenéticos de los individuos, permite ampliar el panorama acerca de las alteraciones que vuelven a unos pacientes más vulnerables que a otros al momento de adquirir la enfermedad y brinda una idea de la posibilidad que tiene un paciente de presentar o no complicaciones una vez adquirida.

Ha sido invitado a formar parte de esta investigación, porque radica en la ciudad de Puebla y tiene antecedentes de una prueba positiva a COVID-19. Su participación es **voluntaria, anónima** y **confidencial** y consistirá únicamente en brindar toda la información requerida en cuanto a antecedentes clínico-familiares, historia clínica personal, hábitos físicos y alimenticios y su tiempo de participación será solo mientras se aplica el cuestionario.

Usted contribuirá de manera activa a la información respecto a la enfermedad de COVID-19 y su comportamiento en el estado de Puebla, además, como beneficio adicional podrá conocer si tiene algún tipo de isoforma de Apo-E. Debe saber que no hay riesgo alguno, debido a que su información será tratada con absoluta confidencialidad y que no recibirá alguna compensación económica debido a que los gastos que su participación generen serán cubiertos por los investigadores.

Se le comunica que este Consentimiento Informado se elabora de manera escrita y será grabado para futuras aclaraciones y quedará a resguardo del investigador principal. Si está de acuerdo en participar, le pediremos que diga: he comprendido y acepto mi participación en la investigación descrita.

3. Análisis de historia clínica

Se evaluó como variable dicotómica (Historia clínica familiar positiva HCFP/ Historia clínica familiar negativa o desconocida HCFN). Se consideró positiva cuando cualquiera de los dos abuelos o padres presentó alguna de las enfermedades declaradas o hipercolesterolemia en los padres. La alimentación (ALI) se semicuantificó en gramos de colesterol y carbohidratos siguiendo la información de la tabla 2 y se multiplicó por la cantidad de veces que el paciente dijo consumir ese alimento a la semana, se dividió en terciles y se clasificó en superior, media e inferior. Se dicotomizó como ALI-superior/ ALI-media-inferior.

La actividad física AF se semi-cuantificó en horas, se dividió en terciles y se dicotomizó en AF sedentario/AF mod. sedentario-activo. Para evaluar la colesterolemia en los padres manifestada en la historia clínica, se evaluó como variable dicotómica, (colesterolemia positiva/colesterolemia negativa). Se tomó como positiva cuando uno o ambos padres del paciente presentaron antecedentes de hipercolestolemia y negativa cuando ambos fueron normocolesterolémicos.

Alimento	Colesterol (g)	Carbohidratos (g)	Porción
Leche	10	4.6	100g
Queso	70	1.5	100g
Pescado	51	0	100g
Pollo	53.5	1.1	100g
Carne vacuna	65	0	100g
Huevos	562.1	1.12	100g
Vegetales	0	6.57	100g
Frutas	0	12.13	100g
Cereales-Pastas	19.5	56.92	100g
Pan	5.9	51.8	100g
Pastel-Helado	5.4	86.4	100g
Chocolate	29.9	61.7	100g
Caramelos	0	99.3	100g
Hamburguesas-Pizza	9.4	30.3	100g
Bebidas carbonatadas	0	7.06	100g

Tabla 2. Gramos de colesterol y carbohidratos por cada 100g de porción de alimento. Elaboración propia.

Análisis estadístico

Se examinaron las asociaciones crudas entre cada una de las variables analizadas en la encuesta con la variable de respuesta hipercolesterolemia familiar (HF), como categóricas dicotómicas, y se usaron tablas de contingencia (tabla 3 a, b, c y d). Una vez recabados y ordenados los datos se someterieron a los tratamientos estadísticos. Se hizo un análisis de relación cuantificando la fuerza de la asociación con la razón de Odds y se examinó su significancia estadística con la prueba exacta de Fisher y Chi cuadrada. Se examinó la asociación entre aquellos padres hipercolesterolémicos según la encuesta y de aquellos normocolesterolémicos y la variable de respuesta HF en los pacientes.

a)

Cuenta de NO. PAC	HF		
HCF	1	2	Total general
1	-	-	-
2	-	-	-
Total general	-	-	-

b)

Cuenta de NO. PAC	HF		
ALIMENTACIÓN	1	2	Total general
1	-	-	-
2	-	-	-
Total general	-	-	-

c)

Cuenta de NO. PAC	HF		
ACT. FÍSICA	1	2	Total general
1	-	-	-
2	-	-	-
Total general	-	-	-

d)

Cuenta de NO. PAC	HF		
COL. EN PADRES	1	2	Total general
1	-	-	-
2	-	-	-
Total general	-	-	-

Tabla 3. Tablas de contingencia. Elaboración propia.

Razón de Odds/Odds ratio (OR).

La razón de Odds es una medida de efecto expresa la posibilidad de que ocurra una enfermedad. Corresponde a un cociente de dos Odds que son una posibilidad de ocurrencia de un evento en específico o de presencia de exposición. Ayuda a clasificar en grupos que se pueden catalogar como de alto o bajo riesgo. La información que brinda es descriptiva pero su asociación es estadísticamente significativa (Mateos-Nozal & Martínez-Velilla, 2017). La probabilidad de que ocurra un evento según OR va de 0 a 1 siendo 0 la menor probabilidad y 1 mayor probabilidad.

Prueba exacta de Fisher.

Esta prueba se utiliza cuando se quiere saber si existe o no una asociación significativa entre dos variables categóricas. Para ella se plantean dos hipótesis donde la hipótesis nula dice que no hay relación entre las dos variables, es decir son independientes. Y la hipótesis alternativa que dice que las variables se relacionan o son dependientes. Para su interpretación se debe establecer un nivel de significación que generalmente es igual a 0.05.

Chi cuadrada.

La prueba de chi-cuadrada se utiliza para determinar la existencia o no de independencia entre dos variables. Es decir se utiliza para saber si hay relación o no entre dos variables. Para su análisis se plantean dos hipótesis, la hipótesis nula indica que se trata de dos variables independientes. Mientras que la hipótesis alternativa indica dependencia entre las variables. Su interpretación se basa en que si se arroja un valor igual a 0 existe concordancia perfecta entre las frecuencias observadas y las esperadas. Por otro lado, el valor será mayor si existe una gran discrepancia entre estas frecuencias, este resultado hará que la hipótesis nula se rechace.

4. Selección de muestras

Las muestras que arrojaron según los análisis un valor positivo para hipercolesterolemia familiar fueron seleccionadas para hacer la genotipificación y determinar que isoformas se encuentran presentes en estos pacientes.

5. Genotipificación

Una vez obtenidas las muestras se obtuvo el ADN genómico mediante el kit comercial High Pure PCR Template de ROCHE. Este kit tiene la nobleza de purificar ácidos nucleicos a partir de diferentes materiales de muestra, incluida sangre completa, células cultivadas y muestras de tejido. Después de este proceso los ácidos nucleicos, están listos para su uso en PCR y reacciones de digestión de restricción. Para esta metodología se utilizó una PCR en tiempo real (qPCR) con el análisis mediante curvas Melting.

Para la determinación de los diferentes alelos se amplificó una región del exón 4 del gen APOE que contiene los sitios polimórficos 112 y 158 que como ya se explicó en el marco teórico, es donde ocurren las sustituciones de nucleótidos que dan origen a las diferentes isoformas del Apo-E, mediante los iniciadores específicos F45´-ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3´ hacia adelante y F6 5´.-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCA AGGA-3´ hacia atrás.

Para este proceso se utilizó el LightMix® Kit ApoE C112R R158C y como instrumento de diagnóstico un LightCycler® 2.0 de Roche. El kit sugerido proporciona un sistema rápido, fácil y preciso para identificar el genotipo de Apo-E en un extracto de ácido nucleico. Durante este proceso se amplificó un fragmento de 228 pb del gen ApoE humano con cebadores específicos. El fragmento de PCR resultante se analizó con una sonda SimpleProbe® 519 (ApoE C112R, detectada en el canal 530) y con sondas de hibridación marcadas con LightCycler® Red 640 (ApoE R158C, detectada en el canal 640).

El codón 112 de ApoE exhibe en el canal 530 una Tm de 55,0 °C para la variante alélica 112C (tipo salvaje) y una Tm de 64,0 °C para la variante alélica 112R. El codón 158 de ApoE se lee en el canal 640 una Tm de 63,0 °C para la variante alélica 158R y una Tm de 53,0 °C para la variante alélica 158C.

Los resultados de la qPCR se obtienen después de 45 ciclos y la curva de fusión. El protocolo consta de cuatro pasos: Desnaturalización de la muestra y activación de enzimas. Amplificación por qPCR del ADN objetivo. Análisis de la curva de fusión para la identificación del producto de la qPCR derivado del ADN objetivo. Y refrigeración del instrumento. Posteriormente los resultados se observarán en el canal 530 para ApoE C112R y en el 640 para ApoE R158C en el canal 640. El modo de análisis a seleccionar es Tm Calling. La interpretación de resultados será con base a la ilustración 4.

Alelo (aminoácido)	112 cc 158 R/R	112 cc 158 cc	112 cc 158 C/R	112 C/R 158 C/R	112 C/R 158 R/R	112 R/R 158 R/R
Tipo ApoE	E3 / E3	E2 / E2	E2 / E3	E2 / E4	E3 / E4	E4 / E4
Tm de picos 530	55°C	55°C	55°C	55°C / 64°C	55°C / 64°C	64°C
Tm de picos 640	63°C	53°C	53°C / 63°C	53°C / 63°C	63°C	63°C
Fenotipo / Riesgo	tipo salvaje normal	Tipo III Hiperlipidemia				Alto riesgo de Alzhéimer Enfermedad
				E4 : Aumento de los niveles de colesterol		
Frecuencia	común 60%	raro	común 12%	raro	común 23%	raro

Ilustración 4. Interpretación de resultados qPCR para Apo-E.

6. Relación de isoformas

Una vez realizada la distinción, se hizo el análisis de que isoformas estaban presentes en un mayor porcentaje tomando como relación el total de los pacientes/muestras analizadas. Además se analizó la sintomatología y la gravedad con que los pacientes cursaron la enfermedad.

RESULTADOS.

Bibliometría.

Al seleccionar motores de búsqueda para el análisis de información, se dividió el tema en tres principales ramos: COVID-19, Hipercolesterolemia familiar y estilos de vida en México, el buscador seleccionado para el análisis bibliométrico fue Scopus debido a la accesibilidad y la amplia cobertura de artículos científicos y bases de datos indexadas, se obtuvo lo siguiente:

En el caso de ¨COVID-19¨ se obtuvieron 144,970 documentos de resultados de los cuales se observó que tan solo en el año 2020, que fue cuando la pandemia alcanzo su plenitud, se publicaron 84,472 artículos y para el año 2021 hasta el mes de mayo han sido publicados 60,439 artículos (Ilustración 5. Motor de búsqueda: ¨COVID-19¨). Lo que supone una mayor publicación de artículos a final de año, comparado con el año 2020.

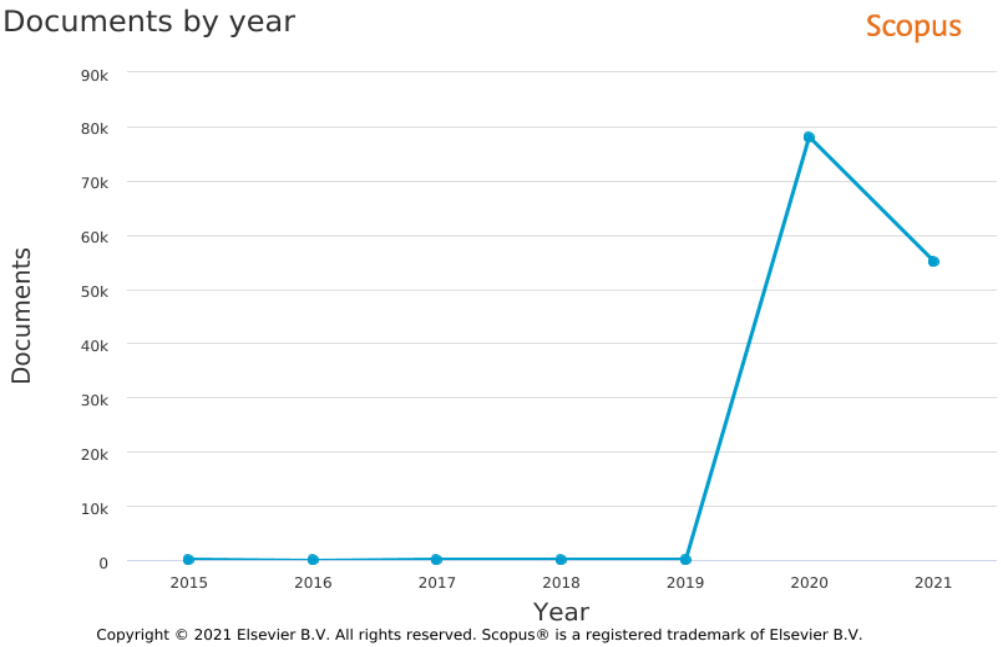


Ilustración 5. Artículos publicados hasta mayo 2021. Motor de búsqueda: ¨COVID-19¨. Tomado de Scopus.

Al momento de analizar las publicaciones por país se observa que la mayoría de los artículos han sido publicados por Estados Unidos, alcanzando los 36,652 hasta la fecha de consulta, seguido por Reino Unido con 15,365 y China con 14,687. Mientras tanto, en México solo han sido aceptados 1,597 artículos con este motor de búsqueda (Ilustración 6. Publicación de artículos por países. Motor de búsqueda: ¨COVID-19¨. Tomado de Scopus.).

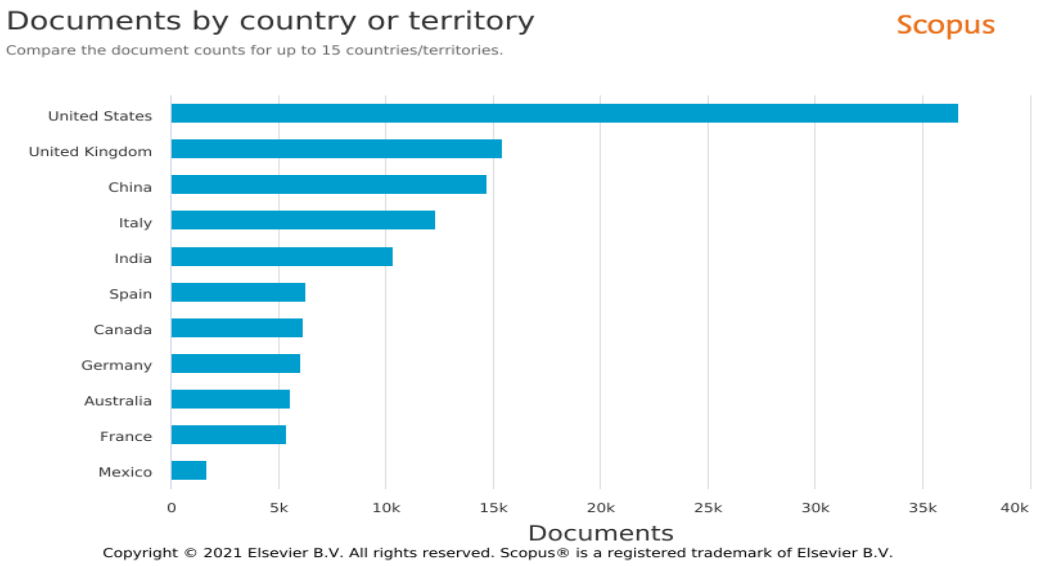


Ilustración 6. Publicación de artículos por países. Motor de búsqueda: ¨COVID-19¨. Tomado de Scopus.

Para el motor de búsqueda ¨Hipercolesterolemia familiar¨, debido a la cantidad de información en la plataforma, la búsqueda se limitó a los últimos 20 años, es decir se consideraron solo aquellos artículos que fueron publicados desde 2001 al mes de mayo de 2021 obteniendo un total de 7,549 de los cuales, se observó que la mayor cantidad de publicaciones fueron en el año 2017 alcanzando los 593 mientras que en el año 2021 su publicación bajo a 224 casi alcanzando el pico mínimo de 2002 con solo 211 publicaciones (Ilustración 7. Artículos publicados desde 2001 hasta mayo 2021. Motor de búsqueda: ¨familial hypercholesterolemia¨. Tomado de Scopus.).

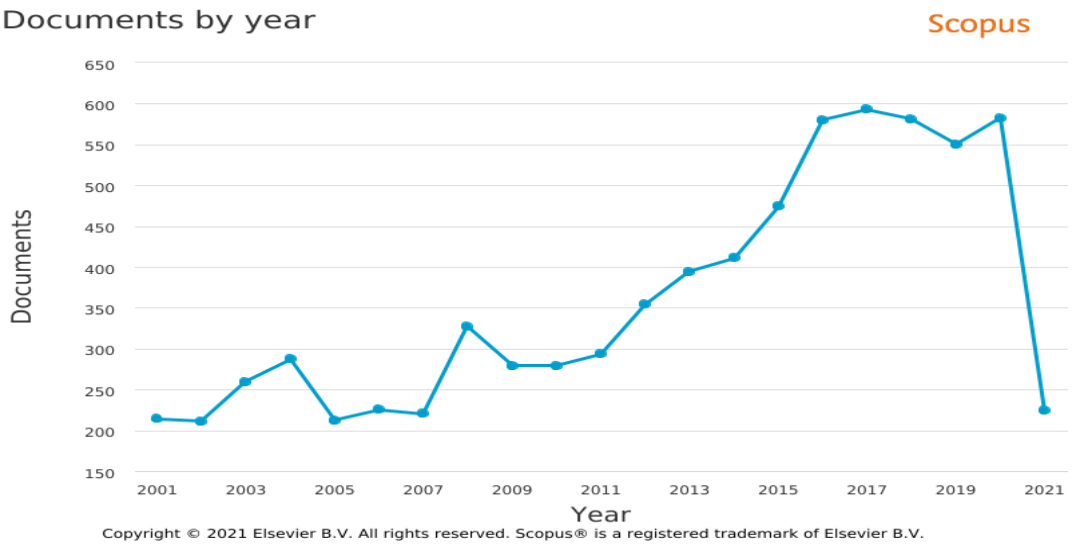


Ilustración 7. Artículos publicados desde 2001 hasta mayo 2021. Motor de búsqueda: ¨familial hypercholesterolemia¨. Tomado de Scopus.

También se observó en el mismo intervalo de tiempo, que el país con mayor producción de información es Estados Unidos con 2020 artículos publicados, seguido de Reino Unido con 807 documentos y Países bajos con 616. Para el caso de México se observa que solo se publicaron 47 documentos (**Ilustración 8.** Motor de búsqueda ¨familial hypercholesterolemia¨).

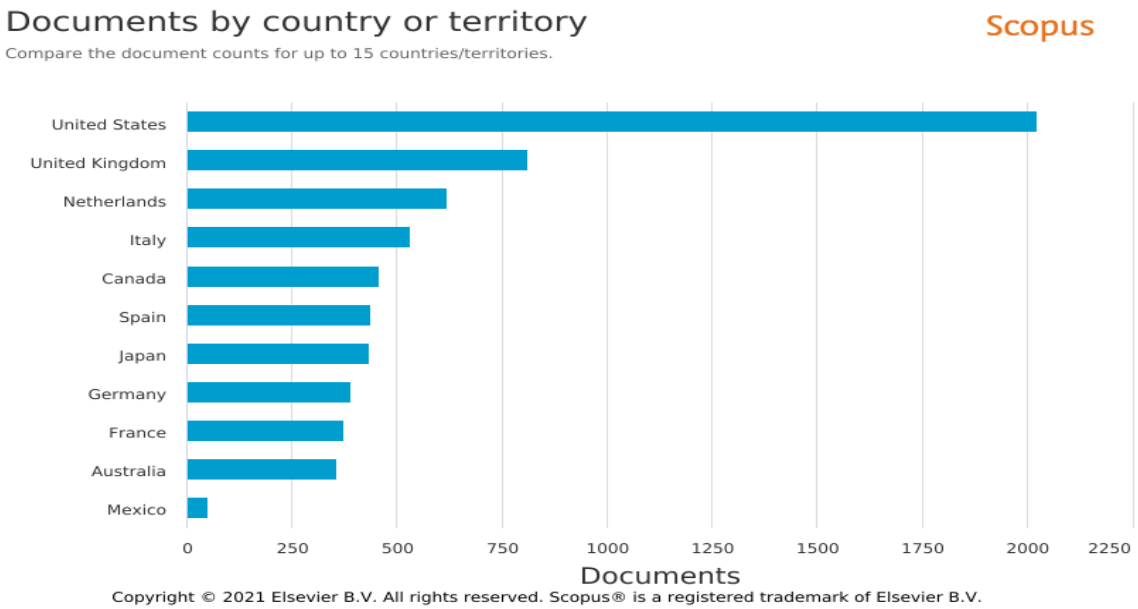


Ilustración 8. Publicación de artículos por países desde el año 2001 hasta Mayo 2021. Motor de búsqueda: ¨familial hypercholesterolemia. Tomado de Scopus.

Para el apartado de Estilos de vida en México, la busqueda se limitó a los ultimos 20 años, es decir, se consideró a los articulos publicados de 2001 a mayo de 2021 obteniendo un total de 983 documentos, alcanzando un pico maximo de 95 documentos en el año 2020, el principal autor es Barquera, S. con 17 documentos, seguido de Aguilar Salinas, C.A. y y Pengpid, S. con 15 archivos cada uno (Ilustración 6. Motor de busqueda: lifestyles in mexico¨).

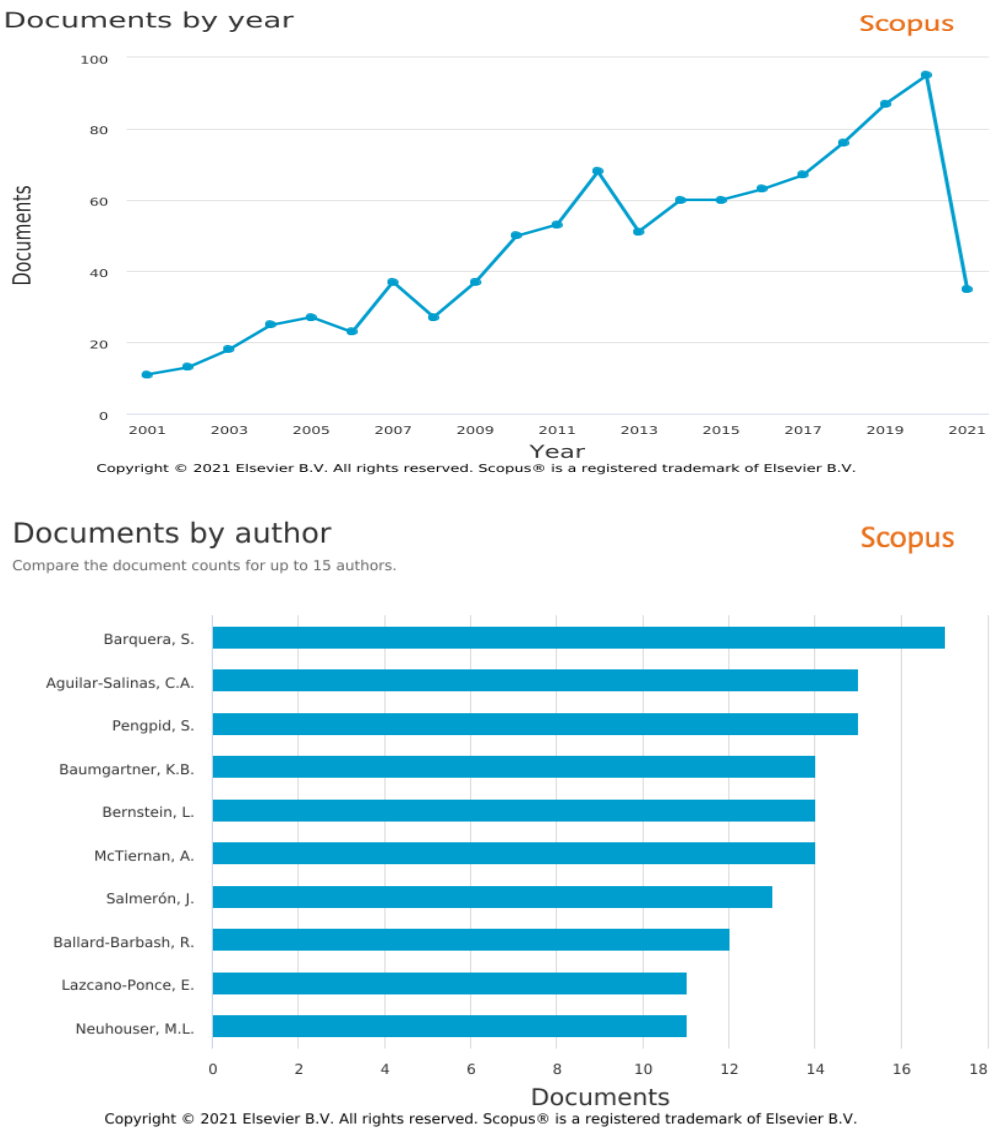


Ilustración 9. Publicación de artículos desde el año 2001 hasta mayo 2021 por año (arriba) y por autor (abajo). Motor de búsqueda: ¨lifestyles in mexico¨. Tomado de Scopus.

Al momento de usar los tres motores de busqueda ¨ Familial hypercholesterolemia, lifestyles and covid 19¨ juntos se obtuvo solo dos articulos publicados en el año 2020 por Kayikcioglu, M. y colaboradores y Pang, J. y colaboradores en los paises de Australia y Turquia lo que brinda un campo abierto al analizar los impactos en poblacion mexicana y especificamente del estado de Puebla.

Encuestas.

Del total de pacientes considerados solo un total de 74 pacientes aceptó ser entrevistado vía telefónica con el cuestionario previsto. En la información obtenida se observó que, del total de pacientes, 47 presentaban un antecedente con abuelos o padres con enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular u obstrucción arterial de las piernas, el resto lo negaba o desconocía. En lo que respecta al tipo de alimentación, todos los pacientes expresaron consumir más de la ingesta diaria recomendada de colesterol. La persona con menor consumo de colesterol alcanzó los 1360.4g a la semana lo que da un resultado diario de 194.34g al día a mientras que quien más colesterol consumía dijo alcanzar hasta 5686.8 lo que se traduce en 812.4g al día. Es importante enfatizar que la ingesta diaria recomendada ronda los 300mg al día.

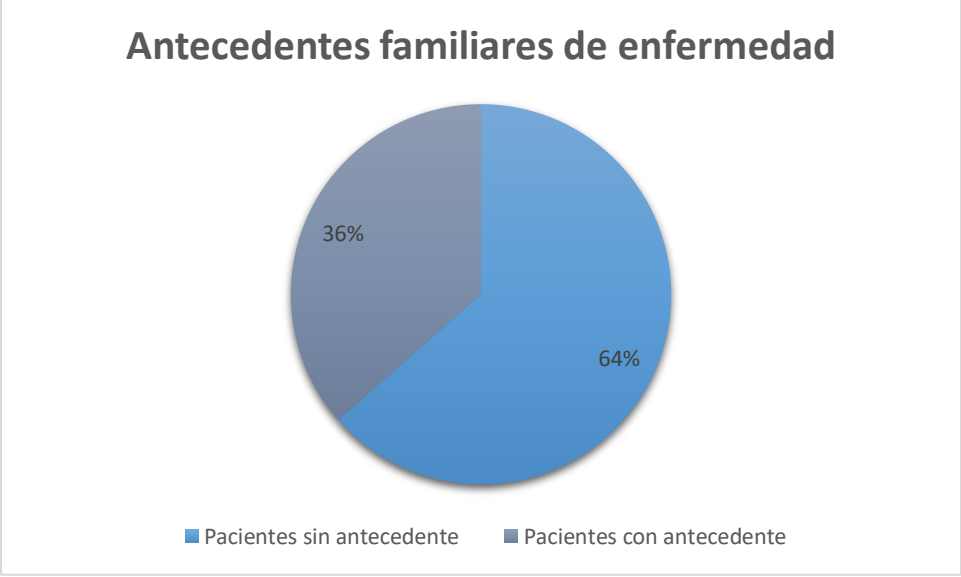


Ilustración 10 Pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

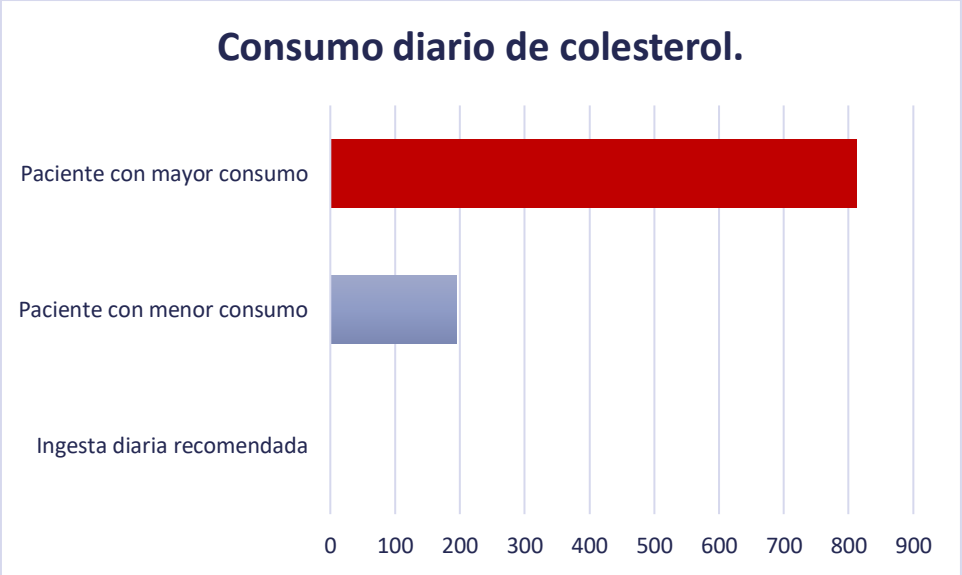


Ilustración 11 Consumo diario de colesterol.

En lo que respecta a actividad física, el 81.08% de los pacientes dijo practicar al menos una actividad física a la semana mientras que el otro 18.91% se declaró totalmente sedentario, ya sea por causas de trabajo o tiempo, o bien, por voluntad propia. Entre las actividades que más realizan destacan trotar, caminata, correr, futbol, baile y bicicleta. Para el cuestionario rápido de diagnóstico presuntivo a Hipercolesterolemia Familiar solo un paciente presentó puntuación representativa para un diagnóstico probable.

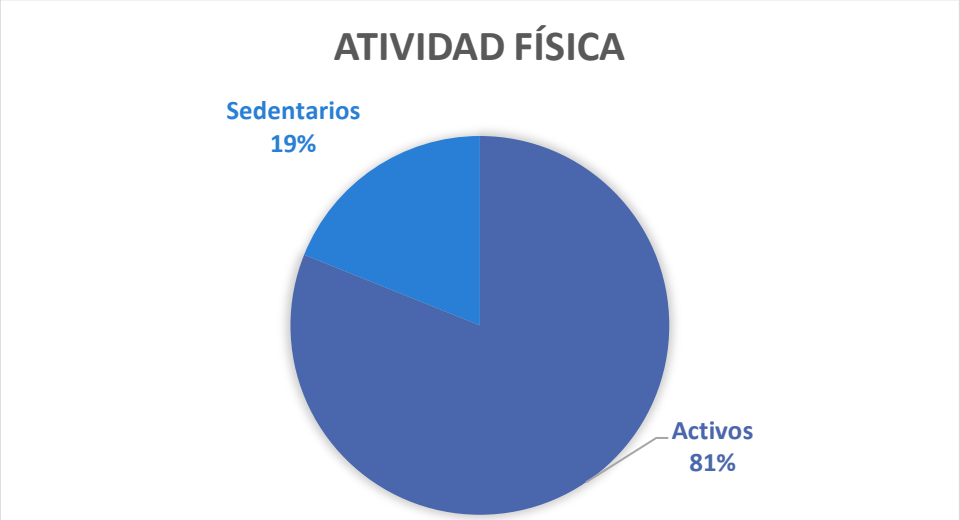


Ilustración 12. Porcentaje de pacientes que realizan alguna actividad.

1. Análisis estadístico.

La información fue dicotomizada como se planteó en la metodología y descargada en tablas de contingencia para facilitar la evaluación de resultados y posteriormente realizar los análisis estadísticos de razón de ODDS, prueba de Fisher, Chi^2 y adicionalmente realizar una matriz de correlaciones.

En las tablas se observa que del total de pacientes solo uno arrojó un diagnóstico cierto o probable al padecimiento de hipercolesterolemia familiar, según el cuestionario sugerido en la página oficial de la organización para informar y prevenir la hipercolesterolemia familiar. Al menos 46 pacientes presentaron historia clínica positiva, es decir alguno de sus abuelos o padres padecen o padecieron enfermedad cardiaca/accidente cerebrovascular/obstrucción arterial de las piernas. Respecto a la alimentación, el 50% de los pacientes llevaba una dieta baja en colesterol y el otro 50% consumía más de una vez a la semana alimentos altos en colesterol según la cuantificación de gramos de colesterol por alimento. En cuanto a la actividad física realizada se consideró la cantidad de horas que el paciente dedicaba a la semana y fue dicotomizado como sedentario/activo considerando como activo al total de horas obtenidas en los mismos pacientes entrevistados y sedentario a quien no realizaba alguna actividad. Se obtuvo que 58 de los pacientes si realizan alguna actividad física, mientras que 14 de ellos no.

Cuenta de Paciente	Hist. Clin		
HF	NEGATIVA	POS	Total general
NEGATIVO	26	46	72
CIERTO/PROB	1	1	2
Total general	**27**	**47**	**74**

Cuenta de Paciente	Alimentación		
HF	NORMAL	HIPERCAL	Total general
NEGATIVO	36	36	72
CIERTO/PROB	1	1	2
Total general	**37**	**37**	**74**

Cuenta de Paciente	Act. Física		
HF	ACTIVO	SEDENTARIO	Total general
NEGATIVO	58	14	72
CIERTO/PROB	1	1	2
Total general	**59**	**15**	**74**

Tabla 4 Tablas de contingencia con resultados.

Para el análisis estadístico se utilizó la razón de Odds. Esta razón permite estimar la posibilidad de que una salud o enfermedad se presente en el grupo poblacional estudiado frente al riesgo de que se presente en otro grupo poblacional. En este caso se analizó la probabilidad de que se presente hipercolesterolemia familiar frente a una historia clínica positiva, alimentación alta en colesterol y en estilo de vida sedentario. Los resultados de este análisis fueron: para HF frente a historia clínica positiva 0.5698, para HF frente a alimentación alta en colesterol fue 1, mientras que para HF frente a una forma de vida sedentaria fue de 0. Siguiendo la interpretación que indica que un valor mayor o igual a 1 significa que el paciente presenta riesgo, tenemos que, una alimentación alta en colesterol representa un riesgo para padecer hipercolesterolemia familiar mientras que la historia clínica familiar positiva y la vida sedentaria no significan algún tipo de riesgo representativo.

Otra herramienta estadística utilizada fue el análisis de Fisher. Para ello se consideró un valor de significación de 0.05 y la teoría indica que si el valor obtenido es mayor que el nivel de significación (0.05) se acepta la hipótesis alternativa que indica que la HF está relacionada con historia clínica / alimentación /actividad física. Lo que se obtuvo fue un valor de 1 para historia clínica familiar y alimentación alta en colesterol mientras que para actividad física fue de 0.4225. Esto indica que una historia clínica familiar positiva y una alimentación alta en colesterol influyen en la presencia de hipercolesterolemia familiar en los individuos entrevistados.

Respecto al análisis de Chi^2 se consideró también un valor de significación de 0.05, la interpretación según la teoría indica que, si el valor obtenido es mayor que el nivel de significación (0.05) se acepta la hipótesis alternativa que indica que la HF está relacionada con historia clínica / alimentación alta en colesterol / actividad física, mientras que si el valor se encuentra por debajo de 0.05 no se considera significativo. Los resultados fueron, para historia clínica 0.1619, para alimentación 0 y para actividad física 0.4796. Estos valores indican que según este análisis ninguna de estas categorías representa riesgo significativo para padecer hipercolesterolemia familiar.

Razón de Odds	
HF/Hist Clin	0.5698528
HF/Alimentación	1
HF/Act. Física	0

FISHER	
HF/Hist Clin	1
HF/Alimentación	1
HF/Act. Física	0.4225

Chi^2	
HF/Hist Clin	0.16198
HF/Alimentación	0
HF/Act. Física	0.47963

MATRIZ DE CORRELACION DE PEARSON				
	Act. Física	Alimentación	HF	Hist.Clin
Act. Física.	1	0.9605003	0.7800432	0.968935
Alimentación	0.9605003	1	0.8090164	0.989342
HF	0.7800432	0.8090164	1	0.808986
Hist.Clin.	0.968935	0.9893424	0.8089862	1

Tabla 5 Resultados estadísticos a) Razón de Odds, b) Análisis de Fisher, c) Chi^2, d) Matriz de correlaciones.

Genotipificación.

Del total de muestras contempladas sólo 69 fueron aptas para la genotipificación. Cinco de ellas no presentaron la concentración suficiente de DNA para la amplificación. Las otras 69 fueron procesadas según la metodología prevista. Para evaluar los resultados de la amplificación del material genético mediante la qPCR se programó el equipo tal y como se indicó anteriormente. Una vez terminada la amplificación el equipo realizó un análisis de curvas Melting para facilitar la interpretación. Los resultados de estas curvas de leyeron en los canales 530 y 640 como lo indica la bibliografía. Estas curvas presentaron picos de fluorescencia a ciertas temperaturas y en determinada longitud de onda (canal) según la isoforma que se tenia presente. En la ilustración 13 se observan los resultados de un grupo de muestras después de la amplificación y el análisis correspondiente.

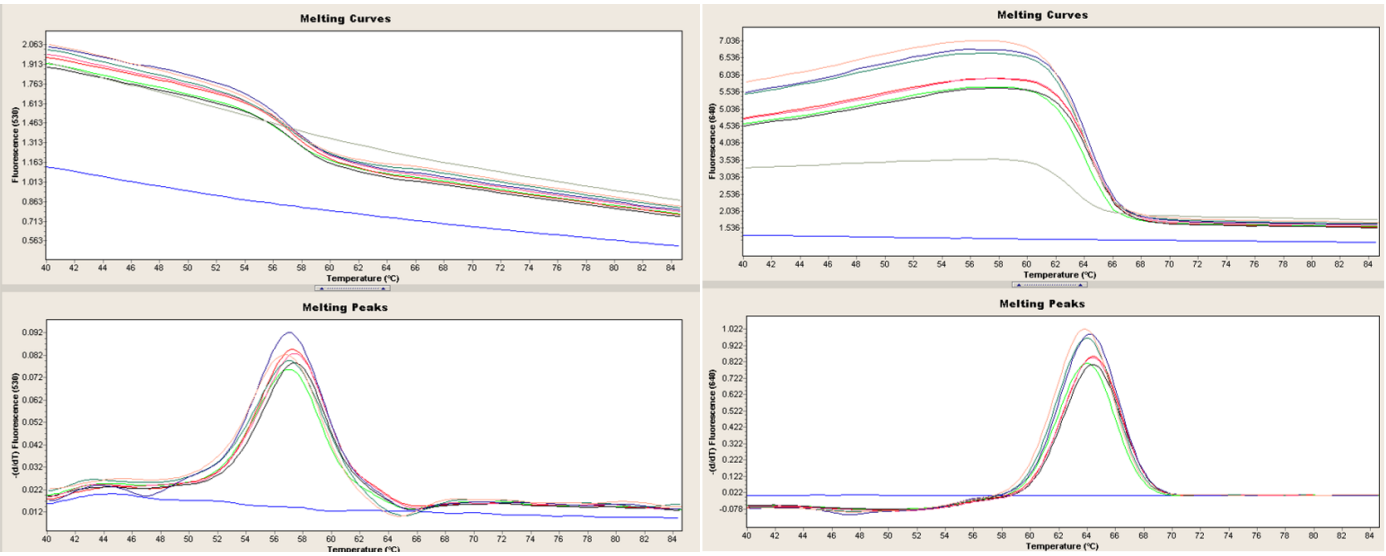


Ilustración 13. Lectura y análisis de las curvas Melting. Canal 530 (izq.) Canal 640 (der).

Se obtuvo que 55 de las muestras tenían el genotipo E3/3 que representa al 79.71% del total de las muestras procesadas. La segunda isoforma más abundante fue la E3/4 con ocho pacientes, lo que da el 11.6%. Seguido de E2/3 con tres pacientes, lo que es igual al 4.34%, E4/4 con dos pacientes representando el 2.9% y E2/4 con un paciente que es el 1.45%. Mientras que la isoforma E2/2 no fue hallada en ninguno de ellos. Estos resultados se detallan en la tabla 6, en ella se incluyen en la última columna los porcentajes de la población que según la bibliografía presentan las respectivas variantes.

Isoforma	No. De pacientes	%	Obs.
E3/3	55	79.71014493	Común (60%)
E3/4	8	11.5942029	Común (23%)
E2/3	3	4.347826087	Común (12%)
E2/2	0	0	Rara
E2/4	1	1.449275362	Rara
E4/4	2	2.898550725	Rara
	69	100	

Tabla 6. Frecuencia de las isoformas obtenidas.

En las siguientes ilustraciones se muestran los picos de fluorescencia que se observaron al obtener las distintas isoformas presentes en los pacientes del estudio leídos en ambos canales.

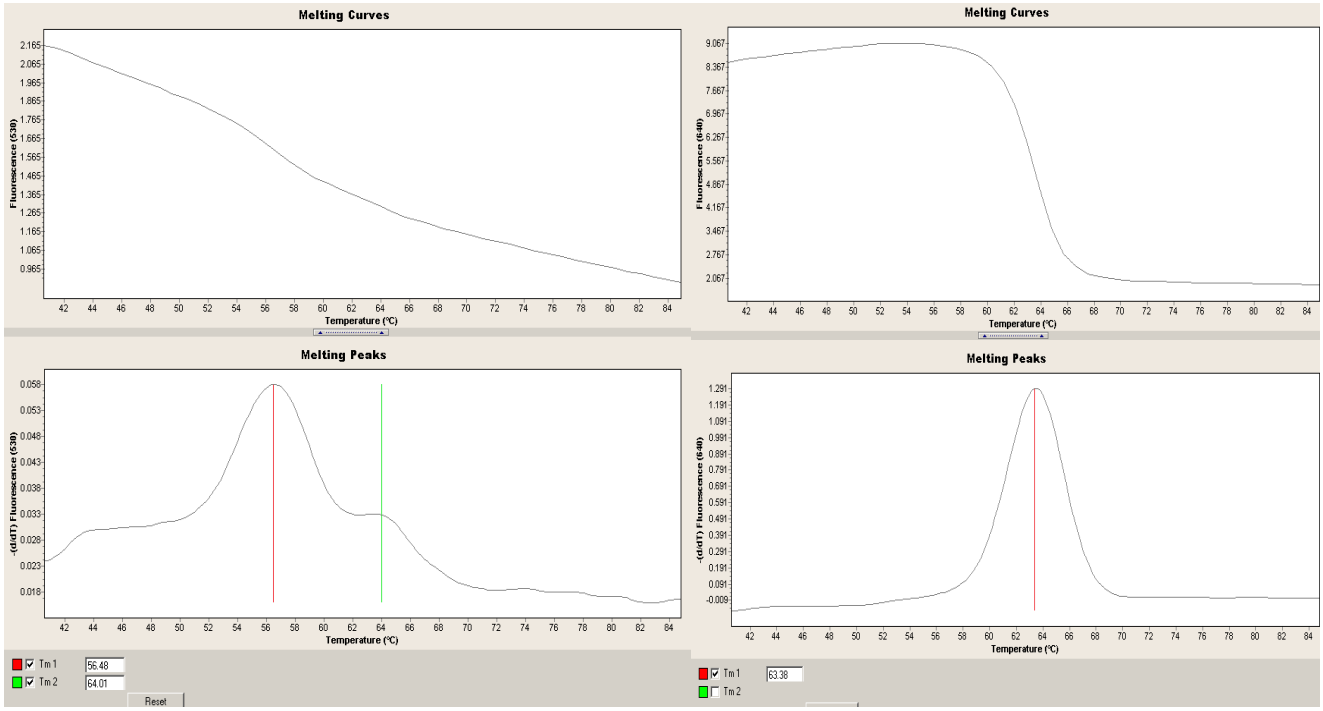


Ilustración 15. Isoforma ApoE 3/4.

La ilustración 14 muestra los picos obtenidos de una muestra característicos de la variante 3/4 que es la segunda más frecuente a nivel mundial. Se distingue por presentar mayor fluorescencia en dos temperaturas medias en el canal 530, a 55°C y 64°C y un solo pico en el canal 640 a 63°C.

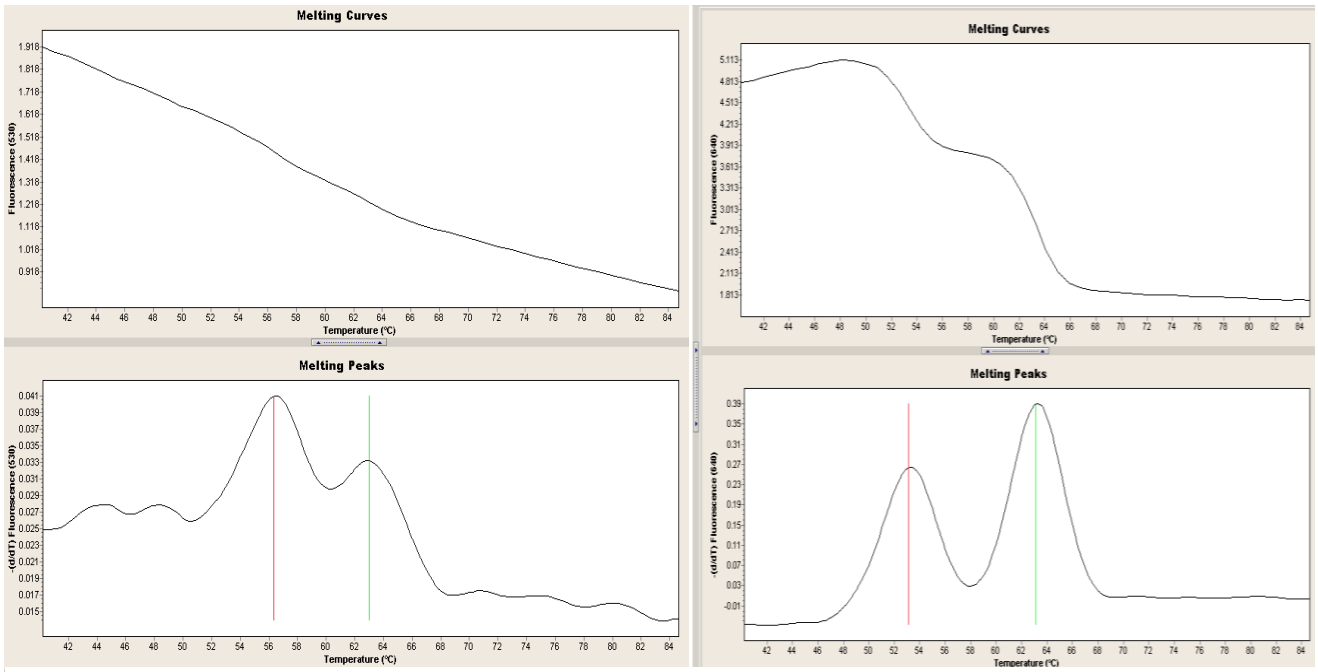


Ilustración 14. Isoforma ApoE 2/4.

En la ilustración 15 se aprecian los picos característicos de una isoforma 2/4. Esta isoforma es la única que se caracteriza por presentar cuatro picos. Dos en cada canal de lectura, en el 530 se observan a 55°C y 64°C, mientras que en 640 se presentan a 53°C y 63°C. En la ilustración 16 se tiene la imagen característica de una isoforma 4/4. Aquí se nota solo un pico en cada canal, a 64°C y 63°C para 530 y 640 respectivamente.

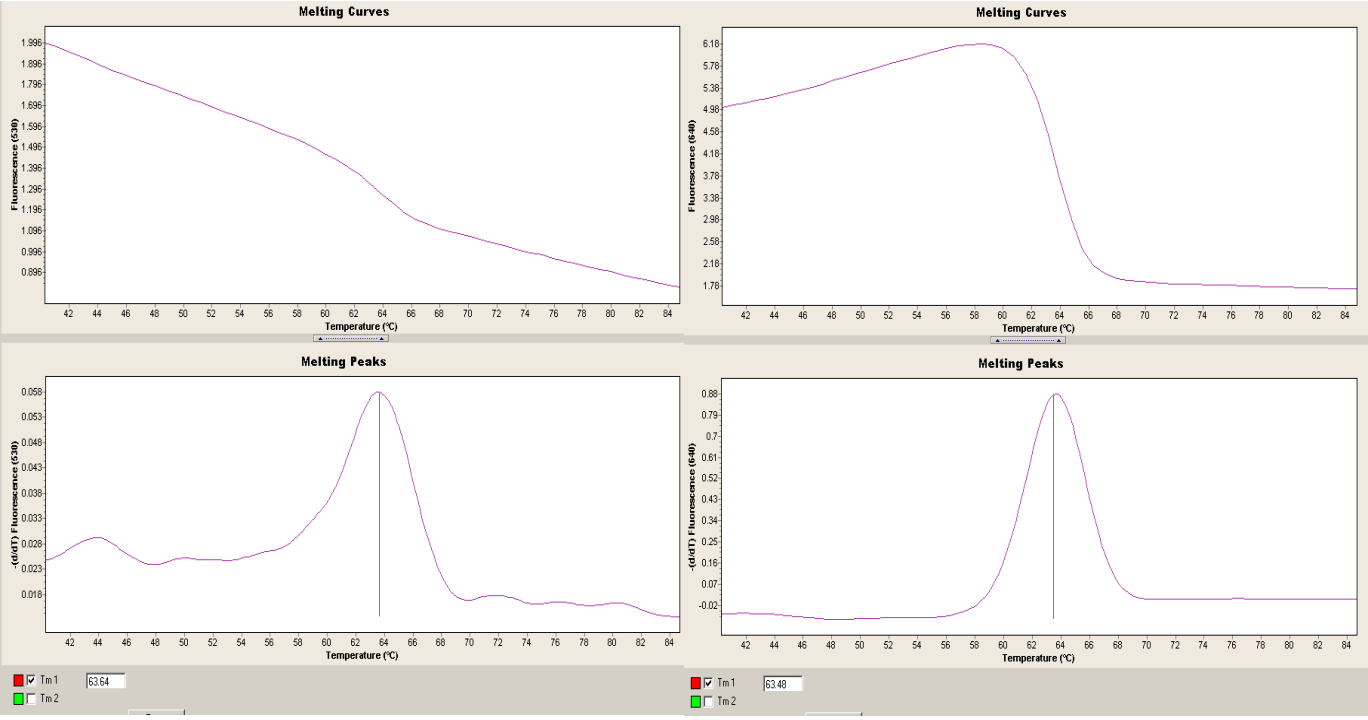


Ilustración 16. Isoforma ApoE 4/4.

Relación de las isoformas con COVID-19.

La información obtenida se analizó de dos formas. Primero se evaluó a las dos personas dentro del grupo de estudio que afirmaron haber estado hospitalizados. Se trató de una persona del sexo femenino y una del masculino. La mujer de 32 años afirmó tener el padecimiento durante 25 días. Entre las secuelas que presentó destacan ansiedad, insomnio, disnea de esfuerzo. El hombre de 43 años estuvo 7 días con el padecimiento con mayor intensidad los cuales pasó en el hospital. Refirió presentar con intensidad secuelas como ansiedad, cefalea, alopecia, adinamia. Al realizar la genotipificación de ambos pacientes se obtuvo, en ambos casos la isoforma E3/3 (tipo salvaje normal/ ¨común¨).

En segundo lugar, se analizó a todos los pacientes que presentaban alguna variedad de E4 (E2/4, E3/4 Y E4/4). Se obtuvo un total de 11 pacientes con este tipo de variable de los cuales siete fueron femeninos y cuatro masculinos. Del total de este subgrupo, ocho fueron E3/4, dos E4/4 y uno E2/4. Ninguno de ellos refirió haber estado hospitalizado pero todos presentaron secuelas. Las secuelas y la duración de los síntomas se describen en la siguiente tabla. Es importante destacar que dentro de este grupo se encuentra la persona que estuvo mayor tiempo hospitalizada (la mujer de 32 años) y también la persona con sintomatología más prolongada y con mayor cantidad de secuelas (isoforma E 3/4, con una duración de 90 días).

ISOFORMA	DURACIÓN	SECUELAS
E 3/4	90 días	Sinusitis, dificultad respiratoria, tos seca, ansiedad, urticaria, insomnio, cansancio, depresión.
E 3/4	30 días	Dificultad respiratoria, ansiedad, alteración de la conciencia, insomnio, taquicardias.
E 3/4	10 días	Tos no productiva, depresión leve.
E 3/4	14 días	Tos no productiva, baja saturación, neumonía.
E 4/4	7 días	Tos no productiva.
E 3/4	7 días	Ansiedad.
E 3/4	60 días	Hiposmia.
E 3/4	60 días	Perdida de gusto y olfato.
E 4/4	20 días	Fatiga, alteración de la conciencia, taquicardia.
E 3/4	30 días	Alteración de la conciencia, dolor persistente en el pecho.
E 2/4	20 días	Cefalea

Tabla 7. Isoformas, duración de los síntomas y secuelas.

DISCUSIÓN.

Al tratar un tema en tendencia como lo es la COVID-19, se encontró la situación de que la información respecto a los ejes considerados en la bibliometría sea variable debido a la rapidez con que se produce más investigación. Sin embargo, la mayoría de los autores coincidieron en los motores de búsqueda y las relaciones inferidas en cada uno de sus artículos.

La encuesta es un método de obtención de información desmesuradamente amplio. Por ello, los datos obtenidos deben ser tratados con cautela a modo de la historia de vida del investigador no influya en su interpretación. Esto con la finalidad de que los resultados que se obtengan y su interpretación sean lo más cercanos posible a la realidad. Con las encuestas se observó que como se mencionó en el marco teórico, la alimentación esta encaminada a productos altamente procesados y poco nutricionales. Este tipo de alimentación podría desencadenar en un futuro el incremento de enfermedades crónicas tal y como lo sugiere Popkin en 2012. Además la presencia de estas enfermedades y estilos de vida esta estrechamente relacionado con la transición mundial y la afectación al medio ambiente.

Los determinantes sociales, como el tipo de trabajo, la zona en la que viven y las oportunidades económicas si influyen en una forma de vida sedentaria o activa en los pacientes tal y como lo marca Graham en 2004 y posteriormente Thompson en 2014. Sin embargo también hubo un porcentaje de pacientes que dijo que pese a tener la oportunidad de realizar alguna actividad física, prefería no hacerla debido a que prefería pasar tiempo de ocio frente a pantallas. El cambio tan acelerado de hábitos y cultura que se está llevando a cabo en todo el mundo influye de manera directa en el estado de salud de las personas, es importante revalorar el tipo de alimentación y la cantidad de actividad física que se realiza.

En lo que respecta a la frecuencia obtenida de las isoformas, hubo congruencia con la bibliografía de García en 2003 y Koopal en 2017. La isoforma con mayor presencia es ApoE 3/3 que a nivel mundial representa 60% en nuestro estudio tuvo una presencia de 79.71%. Seguida de la ApoE 3/4 que a nivel mundial se encuentra presente en 23% en el estudio estuvo presente en el 11.6%, lo que es relevante ya que esta se encuentra relacionada con altos niveles de colesterol en los individuos (Marais et al, 2019).

La isoforma ApoE 2/3 que tiene una referencia mundial del 12% en los pacientes participantes del estudio se presentó en un 4.34%. Por su parte, de las tres isoformas poco frecuentes a nivel mundial sólo se obtuvieron dos en este estudio con una frecuencia de 2.9% y 1.44% que corresponden a ApoE 4/4 y ApoE 2/4 respectivamente. Estos resultados coinciden ampliamente con lo que describe García en 2003.

Siguiendo con el análisis de las isoformas y su relación con el padecimiento de la COVID-19, se observó que las dos personas que enfermaron con mayor gravedad al punto de requerir hospitalización presentaban la isoforma común E3/3. Esta información parece no relacionar la gravedad de la COVID-19 con la isoforma de ApoE. Sin embargo, al hacer el análisis de ApoE E4 con los síntomas y secuelas si se observó información relevante. Como se mencionó anteriormente, se sabe que las variables con ApoE 4 son un factor de riesgo genético para la enfermedad cardiovascular y que además se asocia con un aumento del colesterol total en sangre y LDL (Garner *et al;* 2008).

En este apartado se observó que quienes presentaban alguna variante de ApoE 4 (E2/4, E3/4 Y E4/4) coincidieron en tener largas secuelas además de que quien presentó una infección más prolongada tuvo presente la isoforma E 3/4. Esta información es congruente con la información brindada por Kou y sus colaboradores en 2020 donde observaron que las personas con genotipo E4/4 presentaban dos veces más el riesgo de padecer COVID-19 grave que las personas con genotipo E3/3. Al mismo tiempo Kou observó que estas personas tenían un incremento de cuatro veces de llegar a fallecer una vez contraída la infección independientemente de las patologías concomitantes.

CONCLUSIÓN.

Los pacientes que presentaron alguna variante de ApoE 4 (E2/4, E3/4 Y E4/4) coincidieron en tener largas secuelas. Además la persona que presentó una infección más prolongada tuvo presente la isoforma E 3/4.

El tipo de dieta de los pacientes podría representar un factor de riesgo para enfermedades infecciosas como la COVID-19 además de volverlos candidatos a enfermedades crónicas en un futuro.

La historia clínica y el tipo de alimentación presentaron un factor de riesgo para el desarrollo de hipercolesterolemia. Por su parte, la actividad física fue la menos representativa.

Fue posible obtener dos de las tres isoformas poco comunes a nivel mundial. Esto sugiere realizar un estudio más amplio para conocer la frecuencia general de estas isoformas que podrían estar relacionadas con otro tipo de patologías.

Los distintos resultados de la enfermedad por SARS-CoV-2 podrían ser explicados por las variantes de ApoE 4 según nuestros hallazgos que son congruentes con los de Kou.

EXPECTATIVAS.

Es importante realizar investigación epidemiológica en la zona centro del país que incluya el estado de Puebla a modo de que se tenga un pronóstico más certero al momento de tratar enfermedades nuevas como la COVID-19. Se debe considerar que cada población es distinta y que los contextos influyen en la gravedad o curso de la enfermedad.

Como lo marcan distintos autores, los estilos de vida negativos, podrían condicionar al paciente a padecer hipercolesterolemia y a su vez, el estado inflamatorio crónico que esto implica podría influir en el desarrollo de la COVID 19.

Se sabe que la isoformas influyen en la salud cardiovascular, neuronal y las concentraciones de colesterol. Por ello se propone realizar estudios de laboratorio y de gabinete que incluyan un diagnóstico para los pacientes. Principalmente para aquellos que obtuvieron isoformas poco comunes o raras. Además de orientación a la población en general para cambios de hábitos físicos y alimenticios. Es importante concientizar en la población la frecuencia y el impacto de enfermedades metabólicas. Asi mismo, se requiere mayor investigación que pueda vincular las variantes de los genotipos de Apo E con la gravedad de la COVID-19. Principalmente aquellas investigaciones que permitan dilucidar los mecanismos biológicos que influyen en su desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1) Aghili SMM, Ebrahimpur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, Larijani B, Payab M. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. Int J Obes (Lond). 2021 May;45(5):998-1016. doi: 10.1038/s41366-021-00776-8.
2) Akanji AO, Suresh CG, Fatania HR, Al-Radwan R, Zubaid M. Associations of apolipoprotein E polymorphism with low-density lipoprotein size and subfraction profiles in Arab patients with coronary heart disease. Metabolism 2007; 56: 484–90
3) Álvarez J, Lallena S, Bernal M. Nutrición y pandemia de la COVID-19 [Nutrition and the COVID-19 pandemic]. Medicine (Madr). 2020 Dec;13(23):1311-1321. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2020.12.013.
4) Avelar Rodríguez D., Toro Monjaraz E.M., Ignorosa Arellano K.R., Ramirez Mayans J., (March, 2018) Childhood obesity in Mexico: social determinants of health and other risk factors. BMJ Case Rep bcr 2017 223862.
5) Bello-Chavolla O. Y., Bahena-López J. P., Antonio-Villa N. E., Vargas-Vázquez A., González-Díaz A., Márquez-Salinas A., Fermín-Martínez C. A., Naveja J. J., Aguilar-Salinas C. A. (2020) Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. J Clin Endocrinol Metab, 105(8) 2752–2761.
6) Bigdelou B, Sepand MR, Najafikhoshnoo S, Negrete JAT, Sharaf M, Ho JQ, Sullivan I, Chauhan P, Etter M, Shekarian T, Liang O, Hutter G, Esfandiarpour R, Zanganeh S. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes. Front Immunol. 2022 May 27;13:890517. doi: 10.3389/fimmu.2022.890517.
7) Bioletto S, Fontana P, Darioli R, James RW. Apolipoprotein E polymorphism and the distribution profile of very low density lipoproteins; an influence of the E4 allele on large (Sf > 60) particles. Atherosclerosis 1998; 138: 207–15.
8) Braveman Paula, Egerter Susan, Williams David R. (2010). The social determinants of health: coming of age. Annual Review of Public Health, 32, 381-398. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031210-101218
9) Butchart S.H.M., Walpole M., Collen B., van Strien A., Scharlemann J.P.W., Almond R.E.A., et al. (2010). Global Biodiversity: Indicators of Recent Declines. Science, 328, 1164-1168.
10) Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S.. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level data. BMJ Open. 2020;10:e043560.
11) Cao Q, Lei H, Yang M, Wei L, Dong Y, Xu J, Nasser M, Liu M, Zhu P, Xu L, Zhao M. Impact of Cardiovascular Diseases on COVID-19: A Systematic Review. Med Sci Monit. 2021 Apr 6;27:e930032. doi: 10.12659/MSM.930032.
12) Chan JF, Yip CC, To KK, et al.. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time Reverse transcription-PCR assay validated In vitro and with clinical specimens. J Clin Microbiol. 2020;58(5): e00310-20.

13) Chen C, Li H, Hang W, Wang DW. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Mol Cell Cardiol. 2020 Aug;145:25-29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.06.002.
14) Chu D.K.W, Pan Y., Cheng S.M.S. (2020) Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. Clin. Chem.
15) Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, Prodonoff JS, Carregari VC, de Biagi Junior CAO, Crunfli F, Jimenez Restrepo JL, Vendramini PH, Reis-de-Oliveira G, Bispo Dos Santos K, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, Martini MC, Marques RE, Carmo HR, Borin A, Coimbra LD, Boldrini VO, Brunetti NS, Vieira AS, Mansour E, Ulaf RG, Bernardes AF, Nunes TA, Ribeiro LC, Palma AC, Agrela MV, Moretti ML, Sposito AC, Pereira FB, Velloso LA, Vinolo MAR, Damasio A, Proença-Módena JL, Carvalho RF, Mori MA, Martins-de-Souza D, Nakaya HI, Farias AS, Moraes-Vieira PM. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1α/Glycolysis-Dependent Axis. Cell Metab. 2020 Sep 1;32(3):437-446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
16) Dart AM, Cooper B. Independent effects of Apo E phenotype and plasma triglyceride on lipoprotein particle sizes in the fasting and postprandial states. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2465–73.
17) Dieter LS, Estus S. Isoform of APOE with retained intron 3; quantitation and identification of an associated single nucleotide polymorphism. Mol Neurodegener 2010; 5: 34.
18) ECDC. (2022). COVID-19 situation update worldwide, as of week 10, updated 17 March 2022. Marzo 2022, de European Centre for Disease Prevention and Control. Sitio web: https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases
19) Fatima, Y., Doi, S. A. R., & Mamun, A. A. (2015). Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. Obesity reviews, 16(2), 137-149.
20) Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010 Mar 25;316(2):129-39. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018.
21) González-Lleó AM, Sánchez-Hernández RM, Boronat M, Wägner AM. Diabetes and Familial Hypercholesterolemia: Interplay between Lipid and Glucose Metabolism. Nutrients. 2022 Apr 3;14(7):1503. doi: 10.3390/nu14071503.
22) Graham H. White P.C.L. (2016). Social determinants and lifestyles: integrating environmental and public health perspectives. Public Health. 141, 270-278. 2022, De SciencieDirect Base de datos. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.09.019
23) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn MY, Nahass RG, Chen YS, SenGupta D, Hyland RH, Osinusi AO, Cao H, Blair C, Wei X, Gaggar A, Brainard DM, Towner WJ, Muñoz J, Mullane KM, Marty FM, Tashima KT, Diaz G, Subramanian A; GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
24) Göran D., Whitehead M. (2007). Policies and strategies to promote social equity in health. OMS, 14.

25) Guttman M, Prieto JH, Croy JE, Komives EA. Decoding of lipoprotein – receptor interactions; Properties of ligand binding modules governing interactions with ApoE. Biochemistry 2010; 49: 1207.
26) Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:184-187. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.059.
27) Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, Barron E, Bakhai C, Khunti K, Wareham NJ, Sattar N, Young B, Valabhji J. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Oct;8(10):823-833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
28) Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
29) Ison HE, Clarke SL, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. 2014 Jan 2 [updated 2022 Jul 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 24404629.
30) Koopal C, Marais AD, Westerink J, Visseren FL. Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: a pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. J Clin Lipidol 2017; 11: 12–23.
31) Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. JCI Insight. 2019 Oct 17;4(20):e131774. doi: 10.1172/jci.insight.131774.
32) Lalonde, M. (1981). A new perspective on the healt of canadians. Ottawa.
33) Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, et al.. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swabs. J Clin Microbiol. 2020;58(8): e00977-20.
34) Lang, T., & Rayner, G. (2012). ECOLOGICAL PUBLIC HEALTH The 21st century's big idea?. BMJ (Overseas and retired doctors ed.), 345(7872), 17-20.
35) Li F, Li YY, Liu MJ, Fang LQ, Dean NE, Wong GWK, Yang XB, Longini I, Halloran ME, Wang HJ, Liu PL, Pang YH, Yan YQ, Liu S, Xia W, Lu XX, Liu Q, Yang Y, Xu SQ. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis. 2021 May;21(5):617-628. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30981-6
36) Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 380, 2095-2128. 2022, De SciencieDirect Base de datos. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0

37) Mahley RW, Rall Jr SC. Chapter 119: type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver R, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. Metabolic and Molecular Base of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 2001.
38) Mateos-Nozal J. & Martínez-Velilla N. Odds-ratios and their interpretation as effect size in research. Elsevier. 1575-1813. (2017).
39) Marais D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. Lipids and Cardiovascular Disease, 51 (12), 165–176. 2019.
40) Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
41) Peng, Y, Wan, L, Fan, C, Zhang, P, Wang, X, Sun, J., ... & Wei, C. (2020). Cholesterol metabolism—impacts on SARS-CoV-2 infection prognosis. MedRxiv.
42) Popkin BM, Hawkes C. (2016) Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. Lancet Diabetes Endocrinol 4(174–86). 10.1016/S2213-8587(15)00419-2
43) Rangel-Baltazar E, Cuevas-Nasu L, Shamah-Levy T, Rodríguez-Ramírez S, Méndez-Gómez-Humarán I, Rivera JA. Association between High Waist-to-Height Ratio and Cardiovascular Risk among Adults Sampled by the 2016 Half-Way National Health and Nutrition Survey in Mexico (ENSANUT MC 2016). Nutrients. 2019 Jun 21;11(6):1402. doi: 10.3390/nu11061402.
44) Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. Virol J. 2020 Oct 7;17(1):145. doi: 10.1186/s12985-020-01418-7.
45) Rockstrom J., Steffen W., Noone K., Persson A., Chapin F.S., Lambin E.F., et al. (2009). A safe operating space for humanity. Nature, 461, 472-475. 2022. A safe operating space for humanity | Nature
46) Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels. Results from the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb 1994; 14: 1105–13.
47) Seto, K. C., Güneralp, B., & Hutyra, L. R. (2012). Global forecasts of urban expansion to 2030 and direct impacts on biodiversity and carbon pools. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(40), 16083-16088.
48) Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. Antiviral Res. 2020; 177:104759.
49) Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10.

50) Sing CF, Davignon J (1985) Role of apolipoprotein E polymorphism in determining normal variation of plasma lipids and lipoproteins. Am J Hum Genet 37:268–85.
51) Steffens I. A hundred days into the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Euro Surveill. 2020;25:2000550.
52) Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
53) Suárez V., Suarez Quezada M., Oros Ruiz S., Ronquillo De Jesús E. (May 2020) Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. Revista Clínica Española Volumen 220, Issue 8, pp 463-471
54) To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC, Yuen KY. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Emerg Microbes Infect. 2021 Dec;10(1):507-535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291.
55) Trump S, Lukassen S, Anker MS, Chua RL, Liebig J, Thürmann L, Corman VM, Binder M, Loske J, Klasa C, Krieger T, Hennig BP, Messingschlager M, Pott F, Kazmierski J, Twardziok S, Albrecht JP, Eils J, Hadzibegovic S, Lena A, Heidecker B, Bürgel T, Steinfeldt J, Goffinet C, Kurth F, Witzenrath M, Völker MT, Müller SD, Liebert UG, Ishaque N, Kaderali L, Sander LE, Drosten C, Laudi S, Eils R, Conrad C, Landmesser U, Lehmann I. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. Nat Biotechnol. 2021 Jun;39(6):705-716. doi: 10.1038/s41587-020-00796-1.
56) von Hardenberg S, Gnewuch C, Schmitz G, Borlak J. ApoE is a major determinant of hepatic bile acid homeostasis in mice. J Nutr Biochem 2018; 52: 82–91.
57) Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, Ahern S, Carty PG, O'Brien KK, O'Murchu E, O'Neill M, Smith SM, Ryan M, Harrington P. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. J Infect. 2020 Sep;81(3):357-371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067.
58) World Health Organization. (11th September 2020). Interim Guidance on Diagnostic Testing for SARS-CoV-2.
59) Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020 May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
60) Zhang F, Xiong Y, Wei Y, Hu Y, Wang F, Li G, Liu K, Du R, Wang CY, Zhu W. Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. J Med Virol. 2020 Nov;92(11):2536-2542. doi: 10.1002/jmv.26039.

61) Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb. 2005;12(6):295-300. doi: 10.5551/jat.12.295.
62) Zhang K, Dong SS, Guo Y, Tang SH, Wu H, Yao S, Wang PF, Zhang K, Xue HZ, Huang W, Ding J, Yang TL. Causal Associations Between Blood Lipids and COVID-19 Risk: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 Nov;41(11):2802-2810. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316324.