



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

***ESTRÉS METABÓLICO EN LOS  
PACIENTES COVID-19***

**AUTOR:**

LAURA ACERO TEJERINA

**TUTORES:**

MARTA MARTIN FERNÁNDEZ; EDUARDO TAMAYO GÓMEZ

**TRABAJO FIN DE GRADO, CURSO 2021-2022**

## ÍNDICE

1. ABSTRACT .....	2
2. RESUMEN .....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
3.1 <i>Sars-Cov-2. La pandemia en la actualidad</i> .....	4
3.2 <i>El estrés oxidativo</i> .....	4
3.3 <i>Estrés oxidativo en los virus respiratorios</i> .....	5
3.4 <i>Estrés oxidativo en SARS-CoV-2</i> .....	6
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	6
5. MATERIALES Y MÉTODOS .....	6
5.1 <i>Selección de pacientes</i> .....	6
5.2 <i>Clasificación según severidad y mortalidad</i> .....	7
5.3 <i>Muestras biológicas</i> .....	7
5.4 <i>Determinación de los niveles de enzimas antioxidantes</i> .....	7
5.5 <i>Determinación de los niveles de capacidad antioxidante total</i> .....	7
5.6 <i>Determinación de los niveles de daño oxidativo celular</i> .....	7
5.7 <i>Análisis estadístico</i> .....	8
6. RESULTADOS.....	9
6.1 <i>Características clínicas</i> .....	9
6.2 <i>Marcadores de estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2</i> .....	11
6.3 <i>Peroxidación lipídica (LPO) y riesgo de intubación/mortalidad a los 28 días</i> .....	14
7. DISCUSIÓN .....	16
8. LIMITACIONES.....	18
9. CONCLUSIONES.....	18
10. BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXO I.....	22

## **1. ABSTRACT**

### **Introduction and aims**

Oxidative stress could be key in the pathogenesis of COVID-19 through its role in the response to viral infection. During infection, an imbalance in the redox balance causes damage leading to uncontrolled cell death. The aim of the study is to analyze and define the oxidative stress profile in terms of antioxidant enzymes, total antioxidant capacity and oxidative cell damage in a cohort of COVID-19 patients and to evaluate its relationship with disease prognosis.

### **Materials and methods**

A prospective cohort study was designed in which oxidative stress parameters from blood samples obtained from 108 COVID-19 positive patients and 28 healthy controls were analyzed. Patients were divided into three groups: healthy controls, mild-moderate disease and severe disease.

### **Results**

Antioxidant enzymes (SOD and catalase) and cellular oxidative damage (lipid peroxidation index (LPO)) were higher in the COVID-19 group compared to healthy controls ( $p < 0,001$ ). Total Antioxidant Capacity (ABTS and FRAP) decreased in the diseased group with respect to the healthy one ( $p < 0,001$ ). Only LPO levels were statistically significant across the spectrum of disease severity, being higher in the severe COVID-19 group ( $p = 0,021$ ). Multivariate analysis showed that a value of  $LPO > 1948.17 \mu M$  was an independent risk factor for intubation/mortality at 28 days (OR 2,57; CI 1,10-5,99;  $p = 0,029$ ). Survival analysis showed that patients with LPO levels  $> 1948.17 \mu M$  died/were intubated 8.5 days earlier on average ( $p < 0,001$ ).

### **Conclusions**

Increased levels of antioxidant enzymes and lipid peroxidation and decreased Total Antioxidant Capacity were observed in COVID-19 patients compared to healthy controls. High levels of lipid peroxidation have prognostic value in infected patients, constituting an independent risk factor for intubation/mortality at 28 days.

## **2. RESUMEN**

### **Introducción y objetivos**

El estrés oxidativo podría ser clave en la patogénesis de la COVID-19 por su papel en la respuesta a la infección viral. Durante la misma, un desbalance en el equilibrio redox produce daños que llevan a la muerte celular descontrolada. El objetivo del estudio es analizar y definir el perfil de estrés oxidativo en términos de enzimas antioxidantes, capacidad antioxidante total y daño celular oxidativo en una cohorte de pacientes COVID-19 y evaluar su relación con el pronóstico de la enfermedad.

### **Materiales y métodos**

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se analizaron parámetros de estrés oxidativo de muestras sanguíneas obtenidas de 108 pacientes COVID-19 positivos y 28 controles sanos. Se dividió a los pacientes en tres grupos: controles sanos, enfermedad leve-moderada y enfermedad severa.

### **Resultados**

Las enzimas antioxidantes (SOD y Catalasa) y el daño oxidativo celular (índice de peroxidación lipídica (LPO)) fueron mayores en el grupo COVID-19 frente a los controles ( $p < 0,001$ ). La Capacidad Antioxidante Total (ABTS y FRAP) disminuyó en el grupo de enfermos respecto a los sanos ( $p < 0,001$ ). Únicamente los niveles de LPO fueron estadísticamente significativos a lo largo del espectro de gravedad de la enfermedad, siendo mayores en el grupo de COVID-19 grave ( $p = 0,021$ ). En el análisis multivariante se observó que un valor de  $LPO > 1948,17 \mu M$  constituye un factor de riesgo independiente de intubación/mortalidad a los 28 días (OR 2,57; IC 1,10-5,99;  $p = 0,029$ ). En el análisis de supervivencia se objetivó que los pacientes con niveles de  $LPO > 1948,17 \mu M$  fallecían/eran intubados de media 8'5 días antes ( $p < 0,001$ ).

### **Conclusiones**

Se observó un aumento de los niveles de enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica y un descenso de la Capacidad Antioxidante Total en los pacientes COVID-19 respecto a los controles sanos. Altos niveles de peroxidación lipídica tienen valor pronóstico en los pacientes infectados, constituyendo un factor de riesgo independiente de intubación/mortalidad a los 28 días.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### **3.1 Sars-Cov-2. La pandemia en la actualidad**

En Diciembre de 2019, una nueva cepa de Coronavirus, SARS-CoV-2, emergió en Wuhan, China (1). Desde entonces, más de 140 millones de caso han sido notificados, causando más de 3.000.000 muertes (2).

La epidemiología no es completamente conocida. Tras un período de incubación medio aproximado de 5 días, alrededor de la mitad de los pacientes son asintomáticos o presentan síntomas leves (1) y normalmente tienen buen pronóstico (3). Los demás desarrollan enfermedad respiratoria moderada o severa, incluyendo un 20% de ellos que presentan afección grave con fiebre alta y neumonía, que evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) (1).

Una excesiva respuesta inflamatoria al SARS-CoV-2 es la causa principal de enfermedad grave y muerte en pacientes con COVID-19. La COVID-19 grave provoca una respuesta incontrolada y desbalanceada de citoquinas, una exuberante inflamación endotelial y trombosis vascular(4). El estrés oxidativo podría ser clave en la patogénesis de la COVID-19 por su importante papel en la respuesta a la infección (5).

#### **3.2 El estrés oxidativo**

Un radical libre es un átomo o molécula con uno o más electrones no apareados en el último orbital, capaz de reaccionar con múltiples biomoléculas a través de su oxidación. Entre los principales radicales libres de importancia biológica se encuentran las especies reactivas del oxígeno (ERO), generadas a causa del metabolismo celular y fuentes exógenas, entre las que se incluyen el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidropéroxido ( $HO_2$ ), y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), entre otros (6). Las ERO tienen una participación dual en la célula, tomando parte en diferentes funciones celulares, como defensa contra agentes infecciosos y sistemas de señalización. Por el contrario, su acumulación en los sistemas biológicos produce estrés oxidativo (EO), representando una alteración en el equilibrio pro-oxidante/antioxidante, con capacidad de oxidar biomoléculas (lípidos, proteínas, ADN) e inhibir su estructura y función normal (6).

Por ello, es importante resaltar que el equilibrio entre los efectos benéficos y perjudiciales de los radicales libres es un aspecto muy importante, el cual se logra mediante mecanismos de “regulación redox” que protegen a los organismos vivos del EO (*Imagen 1*), a través de los antioxidantes (AOX) y atrapadores de radicales libres (6).

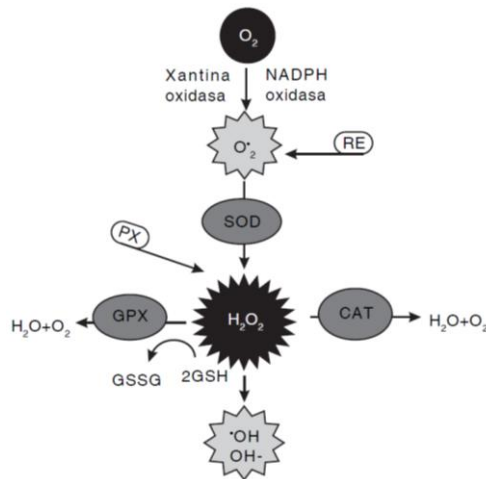


Imagen 1. Mecanismo general de producción y neutralización de especies reactivas de oxígeno. Obtenida de: Sánchez Valle V. et. Al (6).

### 3.3 Estrés oxidativo en los virus respiratorios

Las infecciones virales producen un desbalance en el microambiente intracelular, lo que afecta, entre otros, al equilibrio redox (7). En rasgos generales, inducen enzimas generadoras de ROS o inhiben determinadas rutas en las que intervienen sistemas antioxidantes, creando un desequilibrio entre ambos tipos de moléculas (7). Estos cambios producen daño tisular, contribuyendo a la transmisión viral célula a célula y a la producción de grandes cantidades de citoquinas y quimiocinas, lo que resulta en la iniciación y mantenimiento del daño en la vía aérea y la inflamación en este tipo de infecciones (8).

En el RSV, se ha visto que la infección induce la producción de especies reactivas del oxígeno (9). El virus RSV aumenta la peroxidación lipídica y disminuye el glutatión en células epiteliales alveolares humanas tipo II y células epiteliales de las vías respiratorias pequeñas (10). En los pulmones de ratones infectados la expresión de Nrf2, un factor de transcripción implicado en la regulación de enzimas antioxidantes, está reducida a nivel transcripcional, disminuyendo la expresión génica de moléculas protectoras (10). En el caso de virus Influenza, también se ha documentado una mayor producción de ERO en numerosos tejidos (11) como el endotelio (12) y el epitelio alveolar (13). El virus Influenza induce apoptosis y citotoxicidad en las células epiteliales alveolares mediante el aumento de la expresión de caspasa 1, caspas 3 e IL8 (14). Sin embargo, este virus facilita la translocación nuclear de Nrf2 con la consiguiente expresión de enzimas protectoras frente al daño oxidativo en las células epiteliales

alveolares humanas (14). En cuanto al metapneumovirus humano (HMPV), varios estudios *in vitro* sugieren que la capacidad antioxidante celular está disminuida en respuesta al virus (7), (15).

### **3.4 Estrés oxidativo en SARS-CoV-2**

Por tanto, parece que podría existir una relación entre el equilibrio redox y la infección por SARS-CoV-2. Algunas revisiones han observado que el estrés oxidativo desempeña un papel principal en la disfunción endotelial (16); en el desarrollo de un ADRS (17) y en las complicaciones neurológicas (18), entre otros, pero existen muy pocos estudios que lo caractericen (19).

## **4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La hipótesis de nuestro estudio es que los pacientes con SARS-CoV-2 van a presentar un perfil de estrés oxidativo que puede ser útil en el pronóstico de la enfermedad.

Los objetivos principales del trabajo van a ser:

1. Analizar y definir el perfil de estrés oxidativo en términos de enzimas antioxidantes, capacidad antioxidante total y daño celular oxidativo en una cohorte de pacientes COVID-19.
2. Tratar de relacionar el perfil oxidativo establecido con el pronóstico de la enfermedad.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 Selección de pacientes**

Se reclutó prospectivamente una cohorte de 108 pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre el 24 de Marzo y el 11 de Abril de 2020. El resultado positivo para la infección se confirmó en todos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras nasofaríngeas. Como criterios de exclusión se incluyeron la no firma del consentimiento informado, ser menor de edad y la coexistencia de otras enfermedades agudas, infecciones o patologías terminales crónicas. En el mismo marco temporal se obtuvieron muestras sanguíneas de 28 controles sanos que acudieron al mismo centro para la evaluación preanestésica de cirugías programadas,

de edad y sexo similar. La negatividad para SARS-CoV-2 fue confirmada mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras nasofaríngeas.

Este estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud Valladolid Este (código: PI 22-2718) y se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes. El estudio sigue el código ético de la *World Medical Association* (Declaración de Helsinki).

### **5.2 Clasificación según severidad y mortalidad**

Para el estudio, se dividió a los pacientes en tres grupos: Controles sanos (n=28); Enfermedad leve-moderada (n=76); y Enfermedad severa (n=32). Los grados de severidad se diferenciaron según el estado de los pacientes: ingresados en planta (leve-moderada) y sometidos a ventilación mecánica (severa).

En el periodo de seguimiento murieron 20 pacientes, de los cuales 12 pertenecían al grupo de pacientes críticos. Para caracterizar de mejor forma la gravedad de la infección, se unieron los fallecidos al grupo de la enfermedad severa. Por tanto, el estudio finalmente partió de 68 pacientes con Enfermedad leve-moderada y 40 con Enfermedad severa.

### **5.3 Muestras biológicas**

Las muestras de plasma de cada paciente se recogieron de forma prospectiva a las 9 a.m. inmediatamente tras la primera noche de ingreso en el hospital para evitar variaciones circadianas. La sangre se recogió en tubos de citrato sódico al 3,2% y se centrifugó a 2000xg durante 20 min a temperatura ambiente. El plasma resultante se alícuotó y se congeló directamente a -80°C hasta su uso.

### **5.4 Determinación de los niveles de enzimas antioxidantes**

Las actividades de la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) se evaluaron utilizando *kits* comerciales de Actividad Colorimétrica y de Ensayo de Actividad, respectivamente, siguiendo las recomendaciones del fabricante.

### **5.5 Determinación de los niveles de capacidad antioxidante total**

La Capacidad Antioxidante Total se evaluó a través de dos métodos: el poder antioxidante reductor del hierro (FRAP) y la técnica del ácido 3-etil-benzotiazolinona-6-sulfónico de 2,2'-Azino-bis (ABTS) siguiendo los protocolos del laboratorio del centro.

### **5.6 Determinación de los niveles de daño oxidativo celular**

Se midió el daño celular a dos niveles: DNA y lípidos celulares.

La especie de guanosina oxidada del DNA, 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) se evaluó cuantitativamente a una longitud de onda de 450 nm utilizando el kit de



inmunoensayo de daño al DNA DetectX® (*Arbor Assays, Ann Arbor, MI, USA*), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Los productos de peroxidación lipídica (LPO) se evaluaron mediante el kit comercial Bioquochem ref KB03002 (BQCell™ MTT, *Bioquochem, Oviedo, España*), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las concentraciones de malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (HNE) se emplearon como índice de peroxidación lipídica. Las reacciones entre MDA y HNE dan lugar a un diindolilalcano (cromóforo) cuya absorbancia máxima se sitúa en la región de 580-620 nm, la cual se cuantifica.

### **5.7 Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados mediante el programa IBM SPSS Statistics 26.0. La significación estadística se estableció para  $p < 0,05$ . Las características clínicas y demográficas de la cohorte fueron evaluadas utilizando la prueba Chi cuadrado para variables cualitativas y la U de Mann-Withney para las cuantitativas. Los resultados se representaron mediante la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas y a través del porcentaje y el número total para las categóricas. Las diferencias en los niveles de moléculas oxidativas entre los controles y los pacientes COVID-19 se analizaron mediante la prueba U de Mann-Withney. Las distintas comparaciones entre los grados de severidad de las moléculas de estrés oxidativo se evaluaron mediante el test de Kruskal-Wallis.

Para evaluar y encontrar el valor óptimo de niveles de LPO en términos de sensibilidad y especificidad se representó una curva ROC y se calculó el *Optimal Operating Point (OOP)*, el punto con la distancia más cercana a la esquina superior izquierda mediante el teorema de Pitágoras:  $Distancia = \sqrt{(1-sensibilidad)^2 + (1-especificidad)^2}$ . Para analizar la relación entre el OOP de LPO y el riesgo de intubación/mortalidad a los 28 días se realizó un análisis de regresión logística multivariante de COX, utilizando como variables de ajuste aquellas que obtuvieron una  $p < 0,1$  en el análisis de regresión univariante. La probabilidad de intubación/mortalidad a los 28 días en función del OOP de LPO calculado se evaluó y comprobó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el test de Long-rank.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Características clínicas

El total de 136 pacientes reclutados fue dividido en dos grupos: COVID-19 (n=108) y Control (n=28). Las características clínicas de ambos grupos están representadas en la *Tabla 1*. Ambos grupos fueron similares en cuanto a género y edad. Tampoco hubo diferencias en las comorbilidades, siendo las principales por orden de prevalencia hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria y pulmonar. En los parámetros de laboratorio se encontraron diferencias significativas en el caso de los leucocitos, linfocitos y plaquetas, siendo éstos menores en los pacientes COVID-19; mientras que los valores de neutrófilos, Dímero D, PCR y fueron mayores en este grupo de pacientes. En términos de tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad a los 28 días hubo diferencias significativas entre grupos, siendo ambas mayores en el grupo COVID-19. Destacar que en el grupo control no se produjeron muertes durante el seguimiento, mientras que la mortalidad en el grupo de enfermos fue de un 18'5%.

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes COVID-19 y no-COVID-19 (controles sanos). Las variables cuantitativas están representadas como mediana, (rango intercuartílico, IQR); las variables categóricas están representadas como %, (n). La negrita indica la significancia estadística.

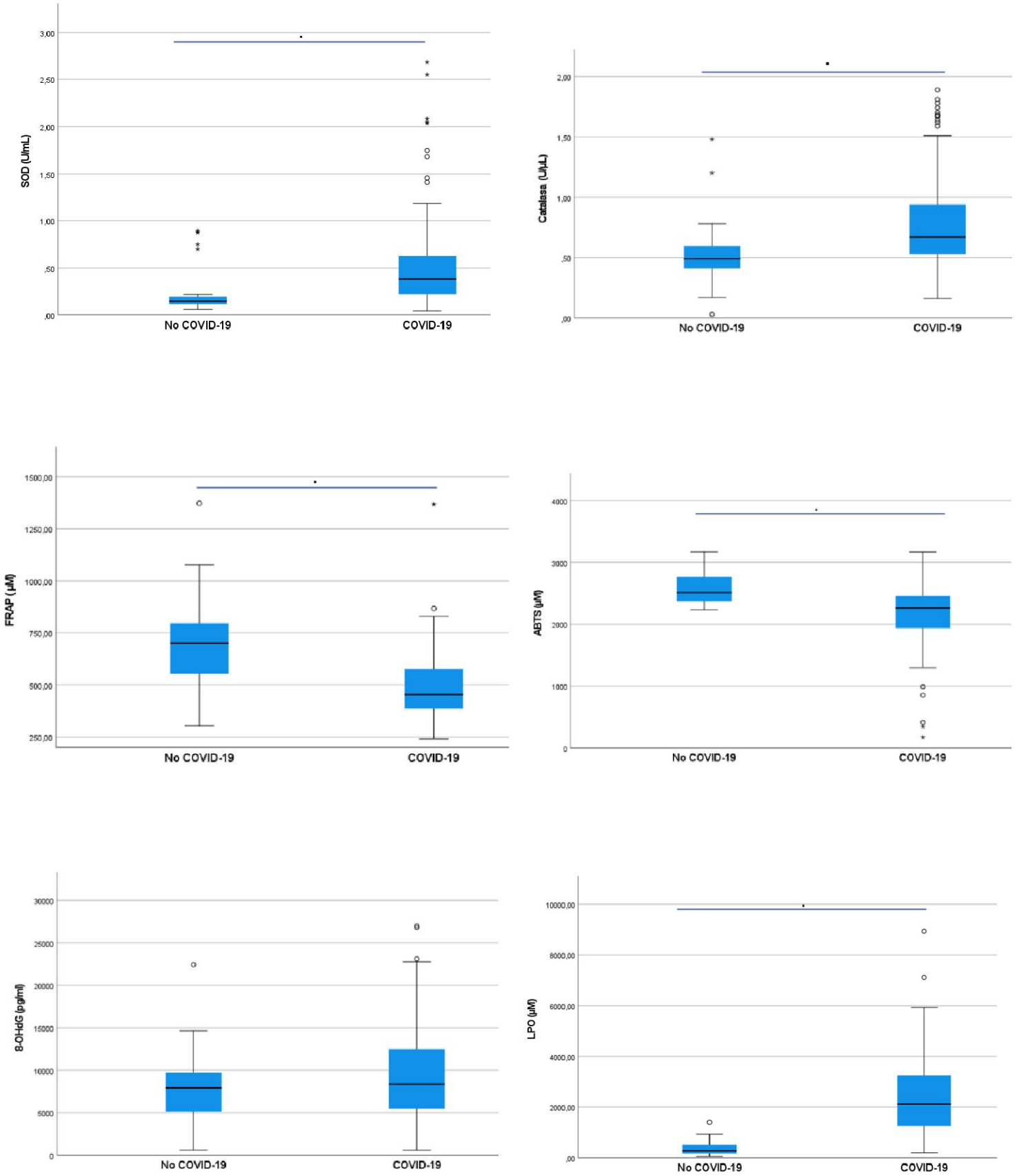
	<b>COVID-19 (n=108)</b>	<b>No COVID-19 (n=28)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (mediana (IQR))</b>	69 (20)	71 (37)	0,296
<b>Hombres (% (n))</b>	55,3 (73)	57,1 (16)	0,722
<b>Comorbilidades (% (n))</b>			
<b>Consumo tabaco</b>	8,3 (9)	10,7 (3)	0,692
<b>Consumo alcohol</b>	2,8 (3)	7,1 (2)	0,274
<b>Hipertensión</b>	46,3 (50)	50 (14)	0,492
<b>Enf. cardiaca</b>	13,0 (14)	21,4 (6)	0,815
<b>Diabetes</b>	17,6 (19)	14,3 (4)	0,677
<b>Enf. neurológica</b>	2,8 (3)	3,6 (1)	0,974
<b>Enf. hepática</b>	1,9 (2)	3,6 (1)	0,581
<b>Obesidad</b>	9,3 (10)	10,7 (3)	0,770
<b>Enf. pulmonar</b>	16,8 (18)	14,3 (4)	0,944
<b>Enf. renal</b>	2,8 (3)	3,6 (1)	0,825
<b>Laboratorio (mediana (IQR))</b>			
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	123 (82)	94,6 (12)	0,051
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,84 (0,36)	0,8 (0,35)	0,495
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	0,5 (0,34)	0,3 (0,4)	0,06
<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>/l)</b>	6,68 (3,13)	6,87 (2,15)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Linfocitos (x10<sup>9</sup>/l)</b>	1,09 (0,90)	2,25 (0,94)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neutrófilos (x10<sup>9</sup>/l)</b>	4,46 (3,22)	3,76 (1,34)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Plaquetas</b>	218 (108)	250 (580)	<b>0,005</b>
<b>Dímero-D</b>	742 (1267)	255 (106)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PCR</b>	80 (120)	10 (3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Procalcitonina (ng/ml)</b>	0,13 (0,26)	0,11 (0,1)	0,323
<b>Estancia hospitalaria (mediana (IQR))</b>			
<b>Estancia hospitalaria</b>	12 (13)	4,50 (3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mortalidad (% (n))</b>			
<b>Mortalidad a los 28 días</b>	18,5 (20)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>

## 6.2 Marcadores de estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2

Se realizó una comparación de los niveles de las moléculas de estrés oxidativo entre el grupo control y los pacientes COVID-19 (*Tabla 2 y figura 1*). Las enzimas antioxidantes SOD y Catalasa y el índice de peroxidación lipídica reflejado en MDA+HNE fueron significativamente más altos en el grupo COVID-19 ( $p < 0,001$  en todos los casos). Sin embargo, estos pacientes presentaron una disminución significativa respecto al grupo control en la Capacidad Antioxidante Total medida mediante los métodos ABTS y FRAP ( $p < 0,001$  en ambos). En términos de daño al DNA medido a nivel de 8-OHdG no se observaron diferencias significativas entre grupos ( $p < 0,246$ ).

**Tabla 2.** Niveles de moléculas de estrés oxidativo en los pacientes COVID-19 y no COVID-19. Los datos están representados como mediana (rango intercuartílico). La negrita refleja la significancia estadística.

	<b>No COVID-19</b>	<b>COVID-19</b>	<b><i>p</i></b>
<b>SOD (U/ml)</b>	0,15 (0,08)	0,38 (0,42)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Catalasa (U/<math>\mu</math>l)</b>	0,49 (0,19)	0,67 (0,41)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>ABTS (<math>\mu</math>M)</b>	2510,47 (437)	2264,99 (525)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>FRAP (<math>\mu</math>M)</b>	700,67 (251,45)	453,84 (192,30)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>8-OHdG (<math>\mu</math>M)</b>	7925,78 (4894)	8373,06 (7103)	0,246
<b>MDA + HNE (<math>\mu</math>M)</b>	284,19 (339,84)	2123,62 (2068)	<b>&lt; 0,001</b>

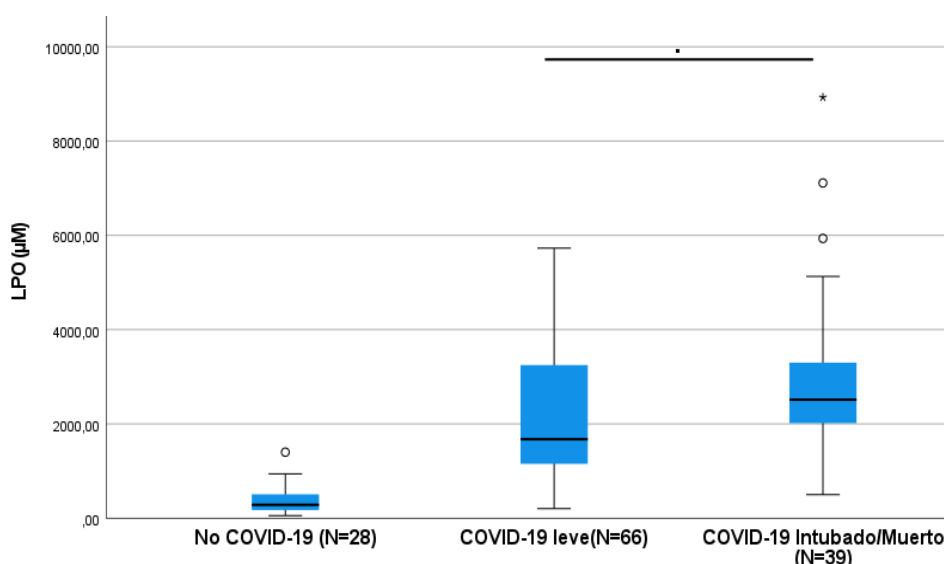


**Figura 1.** Gráficos de cajas que representan las moléculas de estrés oxidativo entre los grupos COVID-19 y no COVID-19. La línea representa las diferencias significativas entre grupos.

Posteriormente, se evaluaron los niveles de las moléculas de estrés oxidativo en función de la severidad de la infección (Tabla 3). Únicamente se incluyeron en el análisis aquellas que obtuvieron una  $p < 0,05$  en la comparación anterior. Entre el grupo control y el leve-moderado se encontraron diferencias significativas en todas las moléculas. La Catalasa fue la única en la que no se encontraron diferencias ( $p 0,041$ ) entre el grupo COVID severo y el control. Comparando ambos niveles de severidad en COVID-19 (leve-moderado y severo) se observó que únicamente los niveles de LPO eran estadísticamente significativos a lo largo de todo el espectro de gravedad de la enfermedad (Tabla 3 y Figura 2), siendo mayores en el grupo de COVID-19 grave ( $p=0,021$ ).

**Tabla 3.** Niveles de moléculas de estrés oxidativo en función de la gravedad de la COVID-19. Los datos están representados como la mediana, rango intercuartílico. La negrita refleja la significancia estadística.

	No COVID-19 (0)	COVID-19 Leve (1)	COVID-19 Intubado/muerto (2)	$p$ (0 vs 1)	$p$ (0 vs 2)	$p$ (1 vs 2)
SOD (U/mL)	0,15 [0,08]	0,38 [0,49]	0,40 [0,43]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,000
Catalasa (U/ $\mu$ L)	0,49 [0,19]	0,68 [0,33]	0,63 [0,81]	<b>0,002</b>	0,073	1,000
ABTS ( $\mu$ M)	2510,47 [437]	2240,12 [524]	2333,68 [632]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,041</b>	0,333
FRAP ( $\mu$ M)	700,67 [251,45]	442,77 [179,07]	517,77 [175,78]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,009</b>	0,333
LPO ( $\mu$ M)	<b>284,19</b> <b>[339,84]</b>	<b>1675,40</b> [2164,77]	<b>2516,78</b> [1425,91]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,021</b>



**Figura 2.** Niveles de peroxidación lipídica (LPO) en función de la gravedad. La línea representa las diferencias significativas entre grupos.

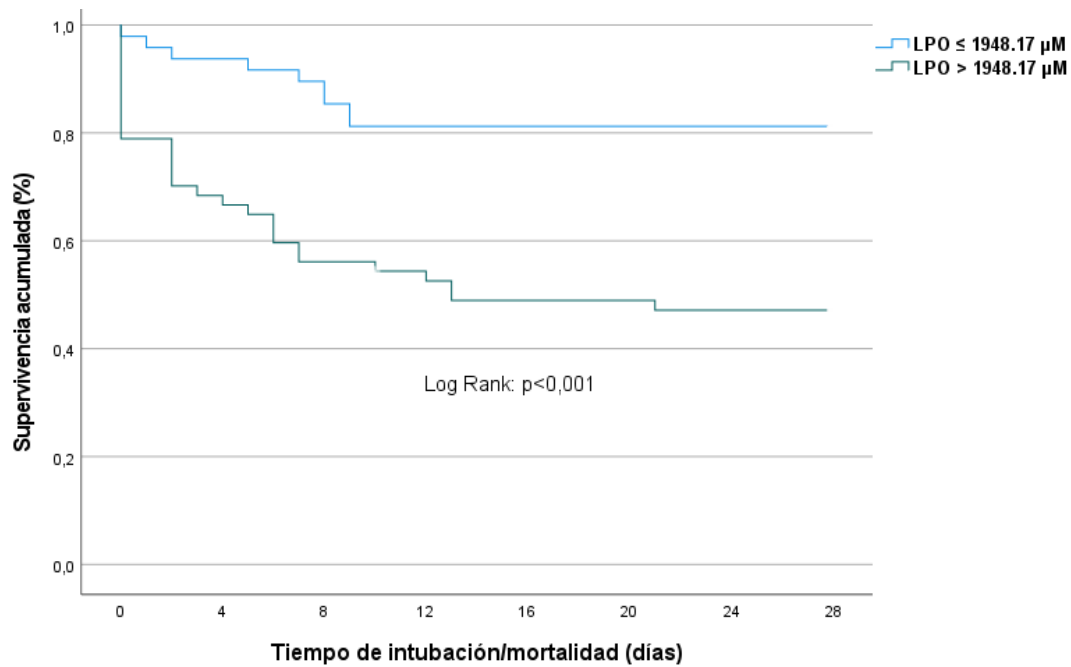
### 6.3 Peroxidación lipídica (LPO) y riesgo de intubación/mortalidad a los 28 días

Dado que los niveles de LPO fueron los únicos estadísticamente significativos entre los grados de severidad de los pacientes COVID-19, se decidió evaluar su relación con el riesgo de intubación/mortalidad a los 28 días y su posible utilidad como marcador pronóstico. Se calculó el punto de corte (OOP) de **LPO: 1948,17 $\mu$ M**. En el análisis multivariante se observó que los pacientes COVID-19 con un valor de LPO>1948,17 $\mu$ M presentaban un riesgo 2,57 veces mayor de intubación/mortalidad a los 28 días ( $p=0,029$ ) independientemente de otros factores (Tabla 4).

**Tabla 4.** Análisis de regresión logística multivariante que evalúa la asociación independiente de los niveles de LPO y el riesgo de intubación/muerte a los 28 días. La negrita refleja la significación estadística.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>LPO &gt; 1948,17 <math>\mu</math>M</b>	<b>2,57</b>	<b>(1,10-5,99)</b>	<b>0,029</b>
<b>Obesidad</b>	1,19	(0,48-2,97)	0,702
<b>Diabetes Mellitus</b>	2,81	(1,20-6,60)	0,017
<b>Enfermedad hepática crónica</b>	7,44	(1,37-40,23)	0,020
<b>Shock Séptico</b>	2,61	(1,15-5,92)	0,022
<b>Linfocitos &lt; 875 células/mm<sup>3</sup></b>	0,22	(0,10-0,51)	<0,001
<b>Neutrófilos &gt; 5480 células/mm<sup>3</sup></b>	2,30	(1,04-5,09)	0,041

El análisis de supervivencia mostró marcadas diferencias en el tiempo libre de intubación/mortalidad en función de los niveles del punto de corte de LPO (Figura 3). Se pudo observar que los pacientes con niveles LPO>1948,17 $\mu$ M fallecían/eran intubados de media 8,5 días antes que los que presentaban unos valores LPO $\leq$ OOP LPO (Tabla 5).



	Número de pacientes en riesgo							
	0	4	8	12	16	20	24	28
LPO ≤1948,17	47	45	41	39	39	39	39	39
LPO > 1948,17	45	38	32	29	27	26	26	26
Tiempo (días)	0	4	8	12	16	20	24	28

**Figura 3.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier que refleja la asociación de los niveles de LPO con el riesgo de intubación/muerte a los 28 días.

**Tabla 5.** Refleja las diferencias en el tiempo medio de supervivencia (días) en función de los niveles de LPO.

	Tiempo medio de supervivencia (días)	IC 95%
LPO ≤1948,17	23,77	(21,25 ; 26,30)
LPO > 1948,17	15,39	(12,14 ; 18,64)



## 7. DISCUSIÓN

Los hallazgos derivados de este estudio revelaron por primera vez que los pacientes con COVID-19 mostraron niveles significativamente más bajos de capacidad antioxidante total (ABTS y FRAP) y niveles más altos de enzimas antioxidantes (SOD, catalasa) y de daño celular oxidativo (peroxidación de lípidos (LPO)). De hecho, los niveles de LPO superiores a  $1948,17\mu\text{M}$  se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de intubación/muerte a los 28 días.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula a través del receptor de la ACE2 (*anexo 1*), lo que va a producir un desbalance en el equilibrio redox, que se traduce en el acúmulo de especies reactivas del oxígeno (ROS), que producen en última instancia daño al DNA, lípidos y proteínas celulares (7). ACE2 es responsable de la degradación de la angiotensina II (Ang II) a angiotensina-(1-7) (Ang 1-7) (20). La Ang II produce ROS al estimular la NADPH oxidasa unida a la membrana (21). En consecuencia, la degradación de la Ang II en la Ang 1-7 por la ACE2 mitiga el estrés oxidativo, ya que inhibe la NADPH oxidasa (22). De hecho, la unión de la ACE2 con el virus infrarregula la ACE2, lo que conduce a un aumento de la presencia de especies de superóxido y el consiguiente daño celular, que puede incluir la peroxidación de lípidos, la carbonilación de proteínas y la oxidación del ADN (23), estableciendo un ciclo de estrés oxidativo y, en última instancia, aumentando el riesgo de sufrir formas graves de la enfermedad COVID-19 (21). Los hallazgos de este estudio sugieren un aumento reactivo de las enzimas antioxidantes que puede ser insuficiente, lo que conduce a una disminución de la capacidad antioxidante total y al daño de las biomoléculas. Estos hallazgos difieren de estudios anteriores en infecciones virales respiratorias como el VRS (10), el VPMh (15) y el Rinovirus (24) que documentaron una menor expresión de los niveles de enzimas antioxidantes. Sin embargo, Kosmider B *et al.* (14) demostraron que el virus de la gripe provoca un aumento de la expresión de los genes antioxidantes, en consonancia con los resultados de este trabajo. En este estudio también se ha constatado una disminución de la Capacidad Antioxidante Total en los pacientes COVID-19. Este hallazgo probablemente se deba a un agotamiento del sistema redox celular, cuyos esfuerzos por aumentar las moléculas antioxidantes son insuficientes para compensar el incremento de sustancias oxidantes generadas.

La peroxidación lipídica es una reacción biológica en cadena de radicales libres. La oxidación de ácidos grasos insaturados u otros lípidos da lugar a peróxidos de estos compuestos. Otras reacciones conducen a la síntesis de aldehídos como el MDA o el HNE. La peroxidación de los lípidos afecta a todas las membranas celulares induciendo

daños y pérdida de función (25). El MDA se considera habitualmente un marcador de ferroptosis (26). La ferroptosis es una forma de muerte celular regulada caracterizada por la peroxidación lipídica dependiente del hierro, que induce muerte celular (27). Durante la ferroptosis, se produce una acumulación de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) (28). Esto implica una peroxidación lipídica impulsada por los PUFAs que aumenta la permeabilidad de la membrana celular haciendo que la célula sea más sensible a la oxidación (29). Este fenómeno es un mecanismo crítico en las lesiones inducidas por la sepsis en modelos de ratones. Kang R *et al.* (30) describieron que la peroxidación lipídica en la ferroptosis induce la piroptosis, lo que sugiere un vínculo entre la ferroptosis y otras formas de muerte celular en la sepsis. La peroxidación lipídica está implicada en varias enfermedades (31) como las cardiovasculares (32), el cáncer (33), el Alzheimer (34) y enfermedades crónicas como la NAFLD (35), la esclerosis múltiple (36), la EPOC (37) y la diabetes mellitus (38). De hecho, tiene un papel en la homeostasis y en la respuesta al estrés, como la infección viral (39). La obesidad es una de las condiciones médicas más importantes que conducen a un aumento exponencial del riesgo de mortalidad de los pacientes con SARS-CoV-2 (40). En los pacientes que padecen trastornos metabólicos y COVID-19, la peroxidación lipídica produce aldehídos lipídicos reactivos que afectarán a su pronóstico (41). En esta línea, este estudio reveló que la peroxidación lipídica está relacionada con la gravedad de la COVID-19 y el riesgo de intubación/muerte. Potje SR *et al.* (42) en un estudio preliminar en 20 pacientes con COVID-19 documentaron la presencia de mayores niveles de peroxidación lipídica en los pacientes con COVID-19, pero no encontraron diferencias entre la gravedad de los pacientes, lo que podría deberse a un menor tamaño muestral en comparación con este estudio.

El análisis de marcadores de estrés oxidativo en muestras de esputo de los pacientes se ha propuesto como una técnica diagnóstica complementaria o alternativa a la PCR (43). Debido al papel de la oxidación en la infección se están realizando estudios y revisiones sobre posibles fármacos antioxidantes que pudieran restaurar o paliar el estrés oxidativo y emplearlos como terapia complementaria en pacientes con enfermedad moderada o severa (3) (44) (45).

Los resultados de este estudio revelan un papel clave del estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV-2, en especial de la peroxidación lipídica por su papel como posible factor pronóstico. Por ello, sería importante el desarrollo de futuros estudios y ensayos clínicos para la posible utilización de los parámetros de estrés oxidativo como marcadores diagnósticos y pronósticos, así como para el desarrollo de terapias antioxidantes focalizadas en estos mecanismos fisiopatológicos.

## 8. LIMITACIONES

El estudio tiene algunas limitaciones que hay que abordar. En primer lugar, los biomarcadores de estrés oxidativo se compararon sólo en el momento del ingreso hospitalario. Otros estudios de seguimiento prospectivo con muestreos seriados deberían validar estos resultados. En segundo lugar, se realizó en un solo centro y debería evaluarse en un diseño multicéntrico para validar el papel potencial de la peroxidación lipídica en la predicción del riesgo de intubación/muerte en la COVID-19.

## 9. CONCLUSIONES

Este estudio pone de manifiesto la alteración del equilibrio redox celular como un mecanismo importante en la patogénesis del SARS-CoV-2, reflejada en un aumento de los niveles de enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica y una disminución de los niveles de la Capacidad Antioxidante Total en los pacientes COVID-19 respecto a controles sanos. Además, revela la importancia pronóstica de los niveles de peroxidación lipídica en los pacientes infectados debido a su relación con el riesgo de intubación/mortalidad a los 28 días, constituyendo un factor de riesgo independiente.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Peñarrubia-Ponce MJ, de la Fuente I, Pérez-González S, Fernández I, et al. HGF, IL-1 $\alpha$ , and IL-27 Are Robust Biomarkers in Early Severity Stratification of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 8 de mayo de 2021;10(9):2017.
2. Tamayo-Velasco Á, Peñarrubia-Ponce MJ, Álvarez FJ, Gonzalo-Benito H, de la Fuente I, Martín-Fernández M, et al. Evaluation of Cytokines as Robust Diagnostic Biomarkers for COVID-19 Detection. *J Pers Med*. julio de 2021;11(7):681.
3. Fratta Pasini AM, Stranieri C, Cominacini L, Mozzini C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications. *Antioxid Basel Switz*. 10 de febrero de 2021;10(2).
4. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. marzo de 2021;17(1):22-8.
5. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 6 de mayo de 2020;1-8.
6. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. :8.
7. Fernandes IG, de Brito CA, dos Reis VMS, Sato MN, Pereira NZ. SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 21 de diciembre de 2020 [citado 29 de abril de 2021];2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7757116/>

8. Komaravelli N, Casola A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 30 de septiembre de 2014;5(4):1000141.
9. Garofalo RP, Kolli D, Casola A. Respiratory Syncytial Virus Infection: Mechanisms of Redox Control and Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 10 de enero de 2013;18(2):186-217.
10. Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A, Casola A, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2011;183(11):1550-60.
11. Buffinton GD, Christen S, Peterhans E, Stocker R. Oxidative stress in lungs of mice infected with influenza A virus. *Free Radic Res Commun*. 1992;16(2):99-110.
12. Selemidis S, Seow HJ, Broughton BRS, Vinh A, Bozinovski S, Sobey CG, et al. Nox1 oxidase suppresses influenza a virus-induced lung inflammation and oxidative stress. *PLoS One*. 2013;8(4):e60792.
13. Amatore D, Sgarbanti R, Aquilano K, Baldelli S, Limongi D, Civitelli L, et al. Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4-derived ROS. *Cell Microbiol*. enero de 2015;17(1):131-45.
14. Kosmider B, Messier EM, Janssen WJ, Nahreini P, Wang J, Hartshorn KL, et al. Nrf2 protects human alveolar epithelial cells against injury induced by influenza A virus. *Respir Res*. 6 de junio de 2012;13:43.
15. Bao X, Sinha M, Liu T, Hong C, Luxon BA, Garofalo RP, et al. Identification of human metapneumovirus-induced gene networks in airway epithelial cells by microarray analysis. *Virology*. 25 de abril de 2008;374(1):114-27.
16. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated Endothelial Dysfunction: The Potential Role of Chronic Oxidative Stress. *Front Physiol*. 2020;11:605908.
17. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. julio de 2020;51(5):384-7.
18. Kaundal RK, Kalvala AK, Kumar A. Neurological Implications of COVID-19: Role of Redox Imbalance and Mitochondrial Dysfunction. *Mol Neurobiol*. 10 de junio de 2021;1-13.
19. Fernández-Pérez GC, Oñate Miranda M, Fernández-Rodríguez P, Velasco Casares M, Corral de la Calle M, Franco López Á, et al. SARS-CoV-2: cómo es, cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *Radiologia*. 2021;63(2):115-26.
20. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 de abril de 2020;382(17):1653-9.
21. Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J*. 26 de octubre de 2020;1-13.

22. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* octubre de 2008;295(4):H1377-1384.
23. Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Front Physiol.* 4 de diciembre de 2018;9:1668.
24. Papi A, Contoli M, Gasparini P, Bristot L, Edwards MR, Chicca M, et al. Role of xanthine oxidase activation and reduced glutathione depletion in rhinovirus induction of inflammation in respiratory epithelial cells. *J Biol Chem.* 17 de octubre de 2008;283(42):28595-606.
25. Tejchman K, Kotfis K, Sieńko J. Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress—Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation. *Int J Mol Sci.* 27 de julio de 2021;22(15):8010.
26. Qu M, Zhang H, Chen Z, Sun X, Zhu S, Nan K, et al. The Role of Ferroptosis in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Med.* 7 de mayo de 2021;8:651552.
27. Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell.* 5 de octubre de 2017;171(2):273-85.
28. Ye Z, Liu W, Zhuo Q, Hu Q, Liu M, Sun Q, et al. Ferroptosis: Final destination for cancer? *Cell Prolif.* 2020;53(3):e12761.
29. Agmon E, Solon J, Bassereau P, Stockwell BR. Modeling the effects of lipid peroxidation during ferroptosis on membrane properties. *Sci Rep.* 26 de marzo de 2018;8(1):5155.
30. Kang R, Zeng L, Zhu S, Xie Y, Liu J, Wen Q, et al. Lipid Peroxidation Drives Gasdermin D-Mediated Pyroptosis in Lethal Polymicrobial Sepsis. *Cell Host Microbe.* 11 de julio de 2018;24(1):97-108.e4.
31. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Viña J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Arch Biochem Biophys.* 30 de septiembre de 2021;709:108941.
32. Daiber A, Hahad O, Andreadou I, Steven S, Daub S, Münzel T. Redox-related biomarkers in human cardiovascular disease - classical footprints and beyond. *Redox Biol.* 1 de junio de 2021;42:101875.
33. Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* mayo de 2021;18(5):280-96.
34. The Roles of Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant in Alzheimer's Disease: A Systematic Review [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/182303/>
35. Notarnicola M, Osella AR, Caruso MG, Pesole PL, Lippolis A, Tutino V, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on New Biomarkers and Lifestyle Interventions. *Int J Mol Sci.* enero de 2021;22(8):3899.
36. Gonzalo H, Brieva L, Tatzber F, Jové M, Cacabelos D, Cassanyé A, et al. Lipidome analysis in multiple sclerosis reveals protein lipoxidative damage as a potential pathogenic mechanism. *J Neurochem.* 2012;123(4):622-34.

37. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, et al. Circulating malondialdehyde concentrations in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med.* julio de 2018;12(7):771-81.
38. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 1 de octubre de 2020;37:101799.
39. Jia M, Qin D, Zhao C, Chai L, Yu Z, Wang W, et al. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation. *Nat Immunol.* julio de 2020;21(7):727-35.
40. Goumenou M, Sarigiannis D, Tsatsakis A, Anesti O, Docea AO, Petrakis D, et al. COVID-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review). *Mol Med Rep.* julio de 2020;22(1):20-32.
41. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* julio de 2020;22(1):9-19.
42. Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TFC, Martins RB, Benatti MN, Almado CEL, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. *Life Sci.* 1 de julio de 2021;276:119376.
43. Miripour ZS, Sarrami-Forooshani R, Sanati H, Makarem J, Taheri MS, Shojaeian F, et al. Real-time diagnosis of reactive oxygen species (ROS) in fresh sputum by electrochemical tracing; correlation between COVID-19 and viral-induced ROS in lung/respiratory epithelium during this pandemic. *Biosens Bioelectron.* 1 de octubre de 2020;165:112435.
44. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 27 de mayo de 2020;12(6).
45. Beltrán-García J, Oisca-Verdegel R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxid Basel Switz.* 29 de septiembre de 2020;9(10).

## ANEXO I: Proceso de formación de especies reactivas de oxígeno en la infección por SARS-CoV-2

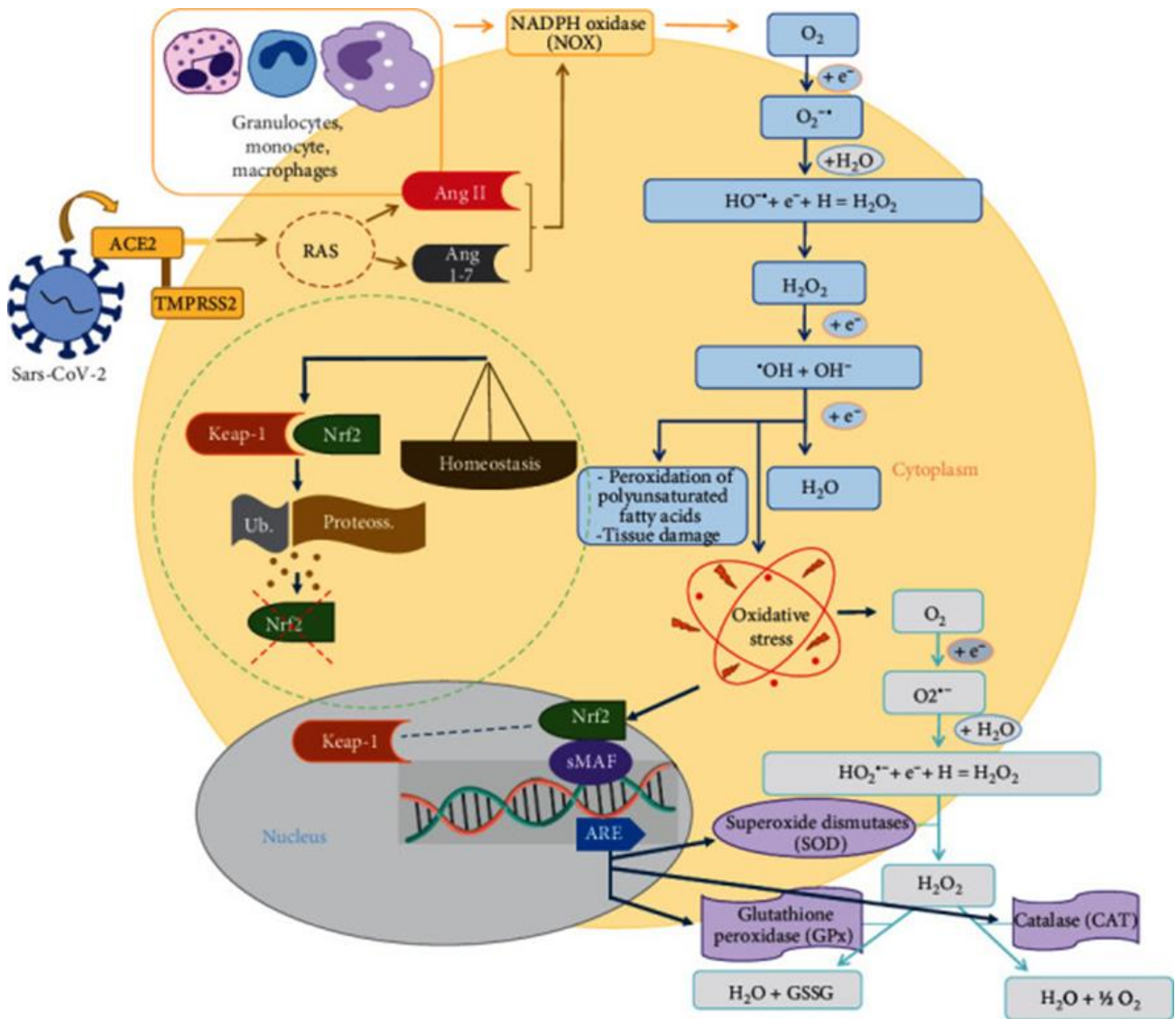


Imagen obtenida de Grigoletto Femendes et. al. (7)

El virus es capaz de entrar en la célula a través del receptor ACE2, y la serina proteasa TMPRSS2 se localiza en la membrana de algunos tipos de células. Esto conduce al reconocimiento del patógeno por un PRR, al reclutamiento de células inmunitarias y al aumento de citoquinas proinflamatorias, lo que lleva a la producción de especies reactivas de oxígeno y al estrés oxidativo, lo que representa una importante respuesta inmunitaria de la célula huésped. Paralelamente a estos procesos, también se demuestra la regulación del sistema renina-angiotensina (SRA) que, en este caso, contribuye al aumento de la respuesta inflamatoria y a la producción de ROS. La NADPH oxidasa (NOX), la principal enzima expresada por los granulocitos y los macrófagos,

*induce la producción de ROS, empezando por las especies reactivas de oxígeno formadas a partir de dos moléculas de oxígeno y un electrón no apareado, el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). A partir de ahí, la disminución de la capacidad de transporte de la cadena de electrones conduce a la generación de otras ERO en secuencia, como el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el OH<sup>-</sup>. En respuesta a la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados y al daño tisular generado por el estrés oxidativo, se produce la expresión del factor nuclear Nrf2 junto con las proteínas sMAF, lo que conduce a la expresión de elementos de respuesta antioxidante (ARE) y, en consecuencia, a la producción de enzimas antioxidantes, como las superóxido dismutasas (SOD), en respuesta a la producción exacerbada de O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Las glutatión peroxidasas (GPXs) y la catalasa (CAT) actúan principalmente convirtiendo las ROS en agua molecular. En condiciones homeostáticas, KEAP1 reprime la actividad de Nrf2 marcándola para su rápida degradación a través del sistema ubiquitina-proteasoma, impidiendo así que Nrf2 llegue al núcleo celular y transcriba genes de respuesta antioxidante.*



# ESTRÉS METABÓLICO EN LOS PACIENTES COVID-19



Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina

Autora: Laura Acero Tejerina  
Tutores: Marta Martín Fernández; Eduardo Tamayo Gómez

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones virales producen un desbalance en el microambiente intracelular, afectando al equilibrio redox (1), produciendo la oxidación de biomoléculas. Por tanto, el estrés oxidativo podría ser clave en la patogénesis de la COVID-19 debido a su importante papel en la respuesta frente a las infecciones.

## OBJETIVOS

- Analizar y definir el perfil de estrés oxidativo en términos de enzimas antioxidantes, capacidad antioxidante total y daño celular oxidativo en una cohorte de pacientes COVID-19.
- Relacionar el perfil oxidativo establecido con el pronóstico de la enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo con 108 pacientes COVID-19 positivos y 28 controles sanos. Se dividió a los pacientes en tres grupos: controles sanos, enfermedad leve-moderada y enfermedad severa

## RESULTADOS

Las enzimas antioxidantes y el índice de peroxidación lipídica fueron mayores en el grupo COVID-19, mientras que la Capacidad Antioxidante Total era menor (**Tabla 1**).

Los niveles de LPO varían a lo largo del espectro de gravedad, siendo mayores en el grupo de COVID-19 grave (**Figura 1**).

	No COVID-19	COVID-19	p
SOD (U/ml)	0,15 (0,08)	0,38 (0,42)	< 0,001
Catalasa (U/μl)	0,49 (0,19)	0,67 (0,41)	< 0,001
ABTS (μM)	2510,47 (437)	2264,99 (525)	< 0,001
FRAP (μM)	700,67 (251,45)	453,84 (192,30)	< 0,001
8-OHdG (μM)	7925,78 (4894)	8373,06 (7103)	0,246
MDA + HNE (μM)	284,19 (339,84)	2123,62 (2068)	< 0,001

Tabla 1. Niveles de moléculas de estrés oxidativo en los pacientes COVID-19 y no COVID-19

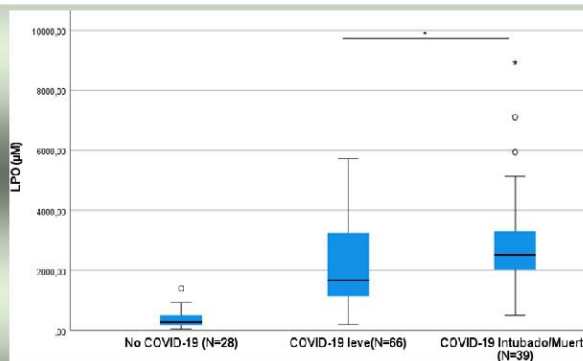


Figura 1. Niveles de peroxidación lipídica (LPO) en función de la gravedad. La línea-punto representa la significación estadística.

Un valor de LPO > 1948,17 μM constituye un factor de riesgo independiente de intubación/mortalidad a los 28 días en los pacientes COVID-19 (**Tabla 2**).

Los pacientes con niveles LPO > 1948,17 μM fallecían/eran intubados de media 8,5 días antes (**Figura 2**).

	OR	IC 95%	p
LPO > 1948,17 μM	2,57	(1,10-5,99)	0,029
Obesidad	1,19	(0,48-2,97)	0,702
Diabetes Mellitus	2,81	(1,20-6,60)	0,017
Enfermedad hepática crónica	7,44	(1,37-40,23)	0,020
Shock Séptico	2,61	(1,15-5,92)	0,022
Linfocitos < 875 células/mm <sup>3</sup>	0,22	(0,10-0,51)	< 0,001
Neutrófilos > 5480 células/mm <sup>3</sup>	2,30	(1,04-5,09)	0,041

Tabla 2. Análisis de regresión logística multivariante: asociación niveles de LPO vs. riesgo intubación/muerte a 28 días

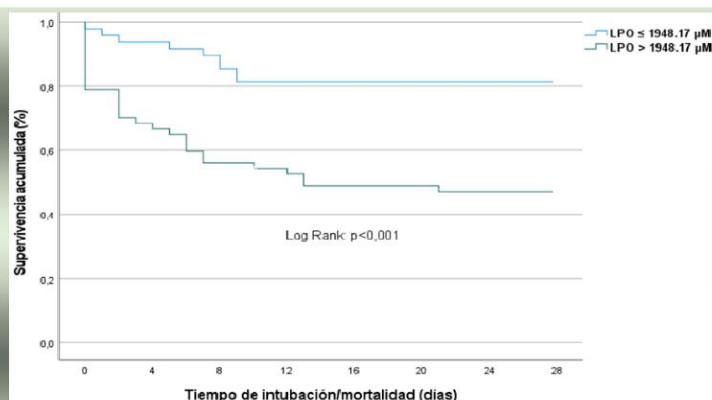


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier: niveles LPO vs. riesgo intubación/muerte a los 28 días

## CONCLUSIONES

Se observó un aumento de los niveles de enzimas antioxidantes y peroxidación lipídica y un descenso de la Capacidad Antioxidante Total en los pacientes COVID-19 respecto a la población sana. Altos niveles de peroxidación lipídica tienen valor pronóstico en los pacientes infectados, constituyendo un factor de riesgo independiente de intubación/mortalidad a los 28 días.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fernandes IG, de Brito CA, dos Reis VMS, Sato MN, Pereira NZ. SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: What Does Oxidative Stress Have to Do with It? Oxid Med Cell Longev [Internet]. 21 de diciembre de 2020 [citado 29 de abril de 2021];2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7757116/>