

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**REDUCCIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LA CÉLULA BETA
PANCREÁTICA Y DESARROLLO DE DIABETES POSTERIOR A INFECCIÓN
POR SARS-COV-2**

Por

DR. EDGAR ADRIÁN MONTEMAYOR GARZA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

Diciembre 2024

"REDUCCIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LA CÉLULA BETA
PANCREÁTICA Y DESARROLLO DE DIABETES POSTERIOR A INFECCIÓN
POR SARS-COV-2"

Aprobación de la tesis:

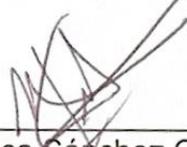


Dr. Fernando Javier Lavalle González



Dr. med. Adrian Camacho Ortiz

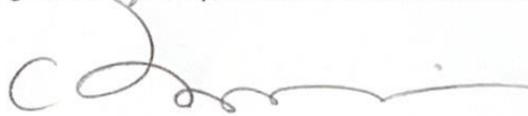
Dr. med. Luis Adrian Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinador Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres, porque su guía ha sido clave en todos y cada uno de mis logros y sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis hermanos que siempre me han apoyado en mi camino.

A mi director y co-director, el Dr. Fernando J. Lavalle G. y Dr. Med. Adrian Camacho Ortiz, que han sido pieza fundamental en mi formación como médico.

Y a todo el equipo que contribuyó a que este trabajo se lograra exitosamente.

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	12
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	13
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	14
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	15
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	20
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	29
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN	31

Capítulo X

10. ANEXOS33

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA34

CAPÍTULO XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....36

INDICE DE TABLAS

Tablas	Página
TABLA 1	24
TABLA 2	25
TABLA 3.....	25
TABLA 4.....	26
TABLA 5.....	26

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
FIGURA 1	27
FIGURA 2	27
FIGURA 3	28
FIGURA 4	28

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: Durante la pandemia COVID-19 se ha planteado la relación entre el descontrol glucémico, la exacerbación de la diabetes previamente conocida o el desarrollo de diabetes de nueva aparición posterior a infección por SARS-CoV-2. Con el acumulo de evidencia, surge la pregunta: ¿Las alteraciones metabólicas presentadas durante el periodo agudo, tienen en el potencial de convertirse en secuelas de acuerdo con el grado de severidad?

Objetivos: Estimar la capacidad funcional de la célula beta pancreática en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 presentando COVID-19 moderado, severo o crítico, sin antecedente de diabetes, mediante la medición de secreción de péptido C posterior a estimulación con “mixed meal” y comparar con controles no diabéticos con antecedente de COVID-19 leve.

Material y métodos: Mediante una base de datos de pacientes internados por diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2, se reclutaron pacientes hombres y mujeres, >18 años, sin antecedente de diabetes mellitus de cualquier tipo, con antecedente de cuadro COVID-19 moderado, severo o crítico y se comparado con controles con COVID-19 leve. Mediante una prueba de estimulación se midió la concentración de péptido C secretada y se comparó mediante pruebas estadísticas, para identificar diferencias entre ambos grupos.

Resultados: Se identifico una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mayor secreción de péptido C posterior a estimulación en el grupo de COVID-19 moderado, severo o crítico, comparando basal, 30, 60, 90 y 120 minutos, obteniendo valores de $p < 0.05$ en todos los casos.

Conclusión: Los pacientes que cursaron con COVID-19 moderado, severo o crítico, presentan una mayor secreción de péptido C posterior a estimulación, lo que sugiere resistencia a la insulina no definida por temporalidad en dicha población.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

A partir de la reciente pandemia COVID-19 se ha planteado la relación entre el descontrol glucémico, la exacerbación de la diabetes previamente conocida o el desarrollo de diabetes de nueva aparición con la infección por SARS-CoV-2. Conceptualmente la causa podría encontrarse en un daño en la célula beta pancreática inducido por el virus, ya sea por efectos líticos directos de la replicación viral o por la respuesta inflamatoria del hospedero. Dentro del razonamiento fisiopatológico, se hipotetiza que el desarrollo de diabetes podría ser mediado por daño no-autoinmune, aunque la lisis y liberación de antígenos de islotes pancreáticos podrían desencadenar una respuesta orientada hacia el daño autoinmune¹.

En un estudio publicado en 2021, Wu et al. describió cómo el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), así como otros factores de entrada como el TMPRSS2 (receptor transmembrana serina proteasa 2), NRP1 (neuropilina 1) y TRFC (receptor de transferrina) se expresan ampliamente en las células beta pancreáticas, permitiendo la infección por SARS-CoV-2, atenuando la secreción de insulina e induciendo apoptosis celular, similar a lo observado en la fisiopatología de la diabetes tipo 1². La unión del virus SARS-CoV-2 a la membrana de la célula hospedera es mediado principalmente por la interacción entre la glicoproteína spike y el receptor ACE2².

Muchos virus se han asociado previamente con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1, por ejemplo, enterovirus (Coxsackie B1, B4), virus de parotiditis, rubéola y CMV¹. Si bien, durante la infección por SARS-CoV-2, la inflamación por la infección, la activación de citocinas y la resistencia a la insulina resultante podrían conducir a una hiperglucemia de estrés; no se conoce con certeza en qué magnitud podría estar contribuyendo la destrucción viral directa de las células de

los islotes pancreáticos con una producción y liberación de insulina disminuidas¹. Recientemente, Steenblock et al. (2021) publicó los resultados del análisis de tejido pancreático obtenido mediante autopsia, utilizando inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, RNAscope y microscopía electrónica, detectando infiltración de la célula beta pancreática en los 20 pacientes estudiados, así mismo plantearon que la expresión de receptores ACE2, TMPRSS y otros factores como DPP4, HMBG1 y NRP1 podrían facilitar la entrada del virus a la célula, justificando la importante desregulación metabólica en pacientes con COVID-19³. En 2020 Smith et al. en una serie de casos de 184 pacientes hospitalizados por COVID-19, reportaron a 29 pacientes que presentaron niveles elevados de glucosa plasmática en ayuno de forma persistente posterior a la resolución del proceso infeccioso en pacientes sin antecedente de diabetes mellitus y con niveles normales de HbA1C, en ausencia de tratamiento esteroide en un periodo de 7 semanas⁴. Fadini G. F. et al, describieron la asociación entre el estado glucémico previo (basado en HbA1c y GPA), el nuevo desarrollo de diabetes y la severidad del proceso infeccioso, reportando una fuerte asociación entre el desarrollo de diabetes de nueva aparición con un cuadro COVID-19 severo^{5,6}. De forma similar Montefusco et al, en un estudio acerca del control gluco-metabólico posterior a infección por SARS-CoV-2, reportó como el nuevo desarrollo de hiperglucemia (en pacientes no diabéticos, con HbA1c normal, previamente normo glucémicos) durante la enfermedad, predispone a los pacientes a presentar hiperglucemia por tiempo prolongado, peores desenlaces clínicos, mayor estancia hospitalaria y mayor demanda de oxígeno suplementario o ventilación por presión positiva, así mismo, Montefusco reportó que las alteraciones glucémicas son consecuencia de resistencia a la insulina e hiperestimulación de la célula beta, mediadas por el “secretoma” (perfil de citocinas en el suero de pacientes con COVID-19) y que dichas alteraciones pueden ser detectadas por al menos 2 meses posterior a la resolución. De manera paralela reportan un perfil hormonal alterado en pacientes post-COVID-19 tanto en ayuno como posterior a estimulación con arginina, con niveles significativamente superiores de insulina basal, péptido-C, HOMA-B y HOMA-IR

comparado con controles normales, Montefusco sugiere que este patrón es similar al perfil hormonal característico de los individuos con diabetes mellitus tipo 2⁷.

En enero 2022, mediante una publicación de Barrett et. al, la CDC describió la asociación no solo del empeoramiento de los síntomas de diabetes a consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, sino también un aumento en la incidencia de diabetes de nueva aparición en pacientes <18 años con al menos 30 días de resolución de la infección comparado con aquellos sin COVID-19 y aquellos con infecciones de vías respiratorias agudas en el periodo prepandémico⁸

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1): Los pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV-2 moderada-severa-critica desarrollan una reducción de la capacidad funcional de las células beta pancreáticas y mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus.

Hipótesis nula (H0): Los pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV-2 moderada-severa-critica no desarrollan una reducción de la capacidad funcional de las células beta pancreáticas ni presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS.

Objetivo primario:

Estimar la capacidad funcional de las células beta pancreáticas en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 presentando COVID-19 moderado, severo o crítico (según NIH COVID-19 Guideline 2022), sin antecedente de diabetes, mediante la medición de secreción de péptido C posterior a estimulación a través del “mixed meal tolerance test” y comparar con controles sanos no diabéticos con antecedente de COVID-19 leve.

Objetivos secundarios:

1. Comparar resultados de péptido C basal, a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la ingesta de la bebida estimulante.
 - 1.1 Graficar la respuesta a la estimulación y comparar curvas de secreción.
 - 1.2 Comparar por cuartiles de acuerdo con la cuantificación de péptido C.

CAPÍTULO V

JUSTIFICACIÓN

Razón: El posible desarrollo de diabetes mellitus posterior a la infección por SARS-Cov-2 conlleva implicaciones pronosticas e impacto en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Beneficio: El dilucidar la asociación hipotetizada, permitirá plantear estrategias para el oportuno tratamiento y prevención de complicaciones a largo plazo.

Relevancia: La pandemia COVID-19 impacto los diversos sistemas de salud a nivel mundial. Según la evidencia científica al momento, los pacientes mayormente afectados por esta enfermedad pertenecen a la población de pacientes con diabetes mellitus o resistencia a la insulina, por lo que los resultados de este trabajo de investigación aportan información pertinente para todos los profesionales de la salud.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio piloto, casos y controles, retro selectivo y transversal, relación 1:2.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres 18-35 años

2. Grupo casos:

- 2.1 Antecedente documentado de infección por SARS-CoV-2 (PCR o prueba antígeno positiva) cursando con COVID-19 moderado, severo o crítico.

- 2.2 Haber transcurrido 2 meses de resolución del proceso infeccioso/inflamatorio.

- 2.3 Sin antecedente de diagnóstico diabetes mellitus de cualquier tipo.

- 2.4 Haber transcurrido al menos 2 meses de la última dosis de esteroide sistémico.

3. Grupo controles:

- 3.1 Antecedente de infección por SARS-CoV-2 cursando con cuadro asintomático o leve.

- 3.2 Sin antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus de cualquier tipo.

4. Consentimiento informado firmado para la inclusión en el estudio

- Criterios de exclusión
 1. Menores de 18 años y mayores de 35 años
 2. Mujeres embarazadas.
 3. Sin consentimiento informado.
 4. Pacientes previamente conocidos con diabetes mellitus.
 5. Pacientes con otra causa de desarrollo secundario de diabetes durante proceso agudo (ej. pancreatitis necrotizante).
 6. Menos de 2 meses de la resolución del cuadro de COVID-19.
 7. Menos de 2 meses de la última dosis de esteroide sistémico.

Metodología

Se realizó una búsqueda intencionada de pacientes con antecedente de haber cursado internamiento en el Hospital AEMA (Alta Especialidad y Medicina Avanzada) o cualquier otro hospital por COVID-19, posteriormente mediante historia clínica y exámenes de laboratorio se corroboró que el paciente no tuviera previamente diagnóstico de diabetes mellitus, se categorizó la severidad de su cuadro clínico en leve, moderado, severo o crítico de acuerdo con las clasificaciones vigentes al momento del desarrollo del estudio. Los pacientes debían tener al menos 2 meses de resolución del cuadro infeccioso e inflamatorio y al menos 2 meses de la última administración de esteroide sistémico. A través de una llamada telefónica se les invitó a participar en el estudio, en caso de aceptar se les citó a la consulta de Medicina Interna o Endocrinología para nuevo interrogatorio y confirmar que cumpliera con los criterios de selección, se explicó a detalle los riesgos y beneficios de la participación en el estudio y en caso de acceder se realizó firma del consentimiento informado, asimismo se asignó a grupo casos o grupo controles. En el caso particular de los sujetos controles se solicitó documentación de prueba positiva para SARS-CoV2 (Antígeno o PCR), debiendo haber cursado con un cuadro leve (sin requerimiento de oxígeno). Una vez seleccionados los sujetos fueron citados con previo ayuno de al menos 8 horas y se realizó una prueba de estimulación con MMTT (Mixed Meal Tolerance

Test) en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Para dicha prueba de estimulación se realizó una canalización endovenosa para toma de muestras consecutivas y se midió la respuesta endógena de la célula beta mediante medición de péptido C basal y cada 30 minutos durante un período de 2 horas, considerándose como función preservada un valor de péptido C ≥ 200 pmol/L (0.2 nmol/L)⁹, paralelamente se realizó curva de tolerancia a la glucosa. Se parearon los casos de acuerdo con género, edad e IMC.

Los grados de severidad de COVID-19 se basaron en la escala actualizada (08/04/2022) del NIH COVID Treatment Guidelines, que define a los pacientes con cuadro leve como individuos con alguno de los varios signos y síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, faringodinia, cefalea, mialgias, artralgias, anosmia, etc); en ausencia de dificultad respiratoria, disnea, náuseas, vómitos, diarrea o alteraciones en estudios por imagen. El cuadro moderado es marcado por evidencia de enfermedad del tracto respiratorio inferior por clínica o imagen, y saturación de oxígeno (SpO₂) <94%, el cuadro severo de COVID-19 aplica para todo individuo con saturación de oxígeno (SpO₂) <94%, PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, frecuencia respiratoria >30 rpm, o infiltrado pulmonar >50%; y finalmente se entiende por cuadro crítico a los individuos que cursan con fallo respiratorio, shock séptico y/o fallo multiorgánico.¹⁰

Se realizó una base de datos en Microsoft Excel en la cual se ingresó la información general de los pacientes incluidos datos antropométricos, historia clínica, grado de severidad de COVID-19 y tratamiento establecido, así como los resultados obtenidos mediante la estimulación y medición de péptido-C. Toda la información obtenida fue resguardada en la base de datos sin usar nombres completos, únicamente mediante iniciales y número de folio. Dicha base de datos estuvo protegida mediante contraseña, únicamente los participantes en la realización del estudio tuvieron acceso a ella. En caso de publicarse los resultados de este estudio, se mantendrán en anonimato todos los sujetos.

Los procedimientos propuestos se realizaron de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 1975 y enmendada en 1989, y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” el día 01 de junio de 2022.

Cálculo de muestra

Al presente día, no hay literatura existente respecto a la incidencia de la reducción porcentual de la capacidad funcional de la célula beta pancreática en población de pacientes con antecedente de infección viral (COVID-19). Por este motivo no fue posible el cálculo de muestra con la mayor precisión posible. Se decidió optar por una muestra a conveniencia de 20 para grupo casos y 40 para grupo controles

Análisis estadístico

Se analizó la normalidad de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos normales continuos se expresaron como medias y desviaciones estándar; datos no normales como medianas y rangos intercuartílicos. Los datos categóricos se presentaron como frecuencias. Para la comparación de datos categóricos, se utilizó Chi-cuadrado para datos no relacionados y la prueba de McNemar para datos relacionados. Las comparaciones bivariadas relacionadas se probaron con la muestra relacionada T de Student y la prueba de Wilcoxon. Se realizó correlación de Pearson o Spearman según la normalidad. Para las pruebas de comparación múltiple de datos relacionados se utilizó ANOVA para medidas múltiples o la prueba de Friedman según la normalidad. Se realizó la prueba de esfericidad de Mauchly para probar la esfericidad del ANOVA, si no se cumplía el supuesto se realizó una corrección de Greenhouse-Geisser. Se analizó el comportamiento cuantitativo por temporalidad del péptido C de forma gráfica mediante curvas y se compararon las diferencias de aumento por

temporalidad entre grupos mediante prueba T de student para muestras de distribución paramétrica y U-Mann Withney para distribución no paramétrica. Una $p \leq 0,05$ fue considerada significativa para las pruebas inferenciales. Dichos análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS V.24.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

A través de la base de datos proporcionada por el Servicio de Infectología del Hospital Universitario fue posible categorizar y reclutar pacientes para su inclusión en el estudio, se identificaron 81 sujetos candidatos con antecedente de internamiento por infección por SARS-CoV-2 durante el periodo de 2020-2023, 26 de estos sujetos fueron excluidos, de los cuales 11 fueron defunciones y 15 presentaban una comorbilidad excluyente (LES, ERC, síndrome de Down, requerimiento de oxígeno suplementario por otras causas como edema pulmonar o TCE), de los 42 sujetos restantes, 16 aceptaron participar en el estudio como parte del grupo casos (COVID-19 moderado-severo-critico). En cuanto al grupo control, se recluto un total de 35 sujetos, al alcanzar significancia estadística se decidió detener el reclutamiento, quedando un total de 51 sujetos a analizar.

En la Tabla 1 se resumen las características generales de ambos grupos. La edad promedio registrada fue de 27.9 ± 3.3 años, 27.7 ± 2.6 para grupo control y 28.1 ± 3.5 para grupo casos, 17 mujeres (13 grupo control y 4 grupo casos) y 34 hombres (22 grupo control y 12 grupo casos), la estancia hospitalaria promedio fue de 9.5 ± 8.4 días, en cuanto a medidas antropométricas significativas se encontró un peso promedio de 85.7 ± 27.2 kg, 79.3 ± 26.3 para grupo control y 103.1 ± 26.2 para grupo casos con una diferencia estadísticamente significativa identificando un valor de p de 0.012, un Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 29.8 ± 6.9 kg/m², 28.2 ± 6.4 para grupo control y 34.6 ± 7.0 para grupo casos con una diferencia estadísticamente significativa obteniendo un valor de p de 0.003, un Índice Cintura Cadera (ICC) promedio 0.93 ± 0.09 , 0.92 ± 0.09 para grupo control y 0.96 ± 0.09 para grupo casos, el Porcentaje de Grasa Corporal (PGC) promedio fue de $34.5 \pm 9.8\%$, $31.6 \pm 9.4\%$ para grupo control y $41.3 \pm 9.7\%$ para grupo casos con un valor de p de 0.001, encontrando una diferencia

estadísticamente significativa, la Masa de Músculo Esquelético promedio fue de 31.6 \pm 7.8 kg, 31.0 \pm 8.0 kg para grupo control y 33.0 \pm 7.8 kg para grupo casos. Del total de 51 sujetos 30 tenían una prueba PCR positiva para SARS-CoV-2 y 21 presentaron una prueba rápida positiva de antígeno de SARS-CoV-2. En cuanto a severidad del cuadro de COVID-19 específicamente para el grupo de casos, 7 sujetos presentaron un cuadro moderado, 6 un cuadro severo y 3 un cuadro crítico, todos los pacientes del grupo casos debían haber tenido requerimiento de oxígeno por definición, de los cuales 9 requirieron oxígeno suplementario por puntas nasales, mascarilla simple o mascarilla reservorio, 5 requirieron Cánula Nasal de Alto Flujo (CNAF), ningún paciente fue candidato a Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) y 2 sujetos fueron sometidos a Ventilación Mecánica Invasiva (VMI).

En respuesta al objetivo primario del estudio se estimó la capacidad funcional de la célula beta pancreática basal, a los 30, 60, 90 y 120 min mediante prueba de estimulación y se comparó entre ambos grupos mediante pruebas estadísticas (Tabla 2). Para el grupo control se encontró una mediana del valor basal de péptido C de 2.2 (RIC 1.6 – 3.1) ng/mL y un promedio de 3.6 \pm 1.2 ng/mL para el grupo de casos, presentando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.004, a los 30 min se encontró una mediana de 6.7 (RIC 5.6 – 9.5) ng/mL para el grupo control y un promedio de 10.3 \pm 3.7 ng/mL para el grupo casos, presentando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.022, a los 60 min se presentó un promedio de 6.9 \pm 2.4 ng/mL para el grupo control y 10.1 \pm 3.9 ng/mL para el grupo casos presentando de igual manera una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.007, a los 90 min se encontró un promedio de 4.9 \pm 1.8 ng/mL para el grupo control y de 7.7 \pm 2.6 ng/mL para el grupo casos, presentando también una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.001, finalmente a los 120 min se presentó un promedio de 4.1 \pm 1.7 para el grupo control y 6.85 \pm 3.1 para el grupo casos con una diferencia estadísticamente significativa, presentando un valor de p de 0.004.

Para valorar el efecto del peso, edad, IMC y PGC sobre secreción de péptido C entre ambos grupos se realizó un análisis multivariado, observando que a los 60, 90 y 120 minutos se mantiene una diferencia estadísticamente significativa en relación con la secreción de péptido C, mientras que en las variables basal y 30 minutos se pierde dicha diferencia.

Así mismo en la Tabla 2 se resumen las curvas de glucosa presentadas en ambos grupos.

Como parte de los objetivos secundarios se graficó la respuesta a la estimulación con curvas de secreción de péptido C y metabolismo de glucosa en la cual es posible apreciar una comparativa visual (Figura 1 y 2).

En la Tabla 4 y 5 se presentan las diferencias de los valores de péptido C en comparativo con los diferentes momentos de la medición, de igual manera se aplicaron pruebas estadísticas, identificando diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de casos, con una mayor secreción de péptido C comparando basal contra cada uno de los momentos en tiempo (Tabla 4).

A manera de análisis exploratorio se decidió realizar curvas ROC (Figura 3 y 4) para evaluar la capacidad discriminativa entre los valores de péptido C para predecir el desenlace de severidad. En la Figura 3 se presenta la curva ROC para la variable de cambio basal – 30 minutos, identificando un punto de corte de péptido C de 5.6 ng/mL para el desenlace de severidad moderado, severo o crítico, con un área bajo la curva (AUC) de 0.61 con una sensibilidad del 68.8% y una especificidad del 57.1%, así mismo, en la Figura 4 se presenta la curva ROC para la variable de cambio basal – 60 minutos, encontrando valor de corte de péptido C de 3.73 ng/mL con un AUC de 0.72 con una sensibilidad del 93.8% y una especificidad 49.6%.

Paralelamente, en la Tabla 5 se presentan los resultados del análisis complementario correspondiente a Insulina basal, HOMA-IR y HOMA-péptido C. En cuanto a Insulina basal, identificando un promedio de 17.7 ± 17.2 en el grupo control y 23.9 ± 12.7 para el grupo casos, con un valor de p de 0.15, para HOMA-IR un promedio de 4.7 ± 5.7 para el grupo control y 5.8 ± 3.4 para el grupo casos, con un valor de p 0.39, finalmente en cuanto a HOMA-péptido C encontrando un promedio de 1.96 ± 1.1 para el grupo control y 2.69 ± 1.0 para el grupo casos con una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.022.

TABLAS

Tabla 1. Características generales

Variable	Covid Leve N:35 \bar{x} (\pm DE)	Covid Mod/Sev/Crit N:16 \bar{x} (\pm DE)	N total: 51 \bar{x} (\pm DE)	Valor P
Edad	27.7 (\pm 2.6)	28.1 (\pm 3.5)	27.9 (\pm 3.3)	0.777
Sexo				0.527
- Femenino	13	4	17	
- Masculino	22	12	34	
Días estancia hospitalaria (promedio)		9.5 (\pm 8.4)		
Peso (kg)	79.3 (\pm 26.3)	103.1 (\pm 26.2)	85.76 (\pm 27.2)	0.012
Índice Masa Corporal	28.2 (\pm 6.4)	34.6 (\pm 7.0)	29.8 (\pm 6.9)	0.003
Índice Cintura Cadera	0.92 (\pm 0.09)	0.96 (\pm 0.09)	0.93 (\pm 0.9)	0.149
Porcentaje de grasa corporal (%)	31.6 (\pm 9.4)	41.3 (\pm 9.7)	34.5 (\pm 9.8)	0.001
Masa de musculo esquelético (kg)	31.0 (\pm 8.0)	33.0 (\pm 7.8)	31.6 (\pm 7.8)	0.57
Prueba SARS-CoV 2				
- PCR	17	13	30	
- Antígeno	18	3	21	
Severidad				
- Leve	35	0	35	
- Moderado	0	7	7	
- Severo	0	6	6	
- Critico	0	3	3	
Requerimiento de oxigeno			16	
- Puntas nasales/Mascarilla	0	9	9	
- Cánula alto flujo	0	5	5	
- VMNI	0	0	0	
- VMI	0	2	2	

Tabla 2. Comparación de secreción de Péptido C posterior a estimulación.

Péptido C (ng/mL)	Leve (N=35) X (± DE)	Mod/Severo/Critico (N=16) X (± DE)	Valor de P	Valor P ajustado[^]
Basal	2.2 (1.6 - 3.1)*	3.6 (± 1.2)	0.004	0.177
30 min	6.7 (5.6 - 9.5)*	10.3 (± 3.7)	0.022	0.218
60 min	6.9 (± 2.4)	10.1 (± 3.9)	0.007	0.023
90 min	4.9 (± 1.8)	7.7 (± 2.6)	0.001	0.002
120 min	4.1 (±1.78)	6.85 (± 3.1)	0.004	0.004

** Distribución no paramétrica, mediana (rango intercuartil)*
[^] Valor de P ajustado mediante análisis multivariado para Peso, IMC y edad

Tabla 3. Comparación de metabolismo de glucosa posterior a estimulación.

Glucosa (mg/dL)	Leve (N=35) X (± DE)	Mod/Severo/Critico (N=16) X (± DE)	Valor de p
Basal	100.8 (±10.5)	96.3 (±9.2)	0.819
30 min	133.8 (±28.9)	129.6 (±22.9)	0.955
60 min	106.9 (±25.4)	112.8 (±27.1)	0.481
90 min	97.1 (±20.3)	99.5 (±21.06)	0.470
120 min	93.4 (±17.9)	95.5 (±14.6)	0.803

Tabla 4: Comparación entre estimulación de péptido C Basal vs 30, 60, 90 y 120 minutos.

CAMBIO	Leve (N=35) X (± DE)	Mod/Severo/Critico (N=16) X (± DE)	Valor de p
Basal - 30 minutos (media, DE)	5.45 (±2.52)	6.75 (±3.15)	0.123!
Basal - 60 minutos (media, DE)	4.41 (±1.79)	6.55 (±2.99)	0.015!
Basal - 90 minutos (media, DE)	2.37 (±1.38)	4.15 (±1.76)	<0.0001!
Basal - 120 minutos (mediana, RIC)	-0.05 (-1.23 a 1.3)	0.11 (-0.24 a 1.38)	0.223*
*U Mann Whitney; ¡T Student			

Tabla 5: Comparación entre estimulación de péptido C según tiempo.

CAMBIO	Leve (N=35) X (± DE)	Mod/Severo/Critico (N=16) X (± DE)	Valor de p
Basal – 30 minutos (media, DE)	5.45 (2.52)	6.75 (3.15)	0.123!
30 minutos a 60 minutos (mediana, RIC)	-1.2 (-2.34 a 0.47)	-0.005 (-2.05 a 1.15)	0.216*
60 minutos a 90 minutos (mediana, RIC)	-1.96 (-2.4 a -1.1)	-1.35 (-4.59 a -0.38)	0.738*
90 minutos a 120 minutos (mediana, RIC)	-1.04 (-1.5 a -0.13)	-0.885 (-2.02 a 0.34)	0.887*
*U Mann Whitney; ¡T Student			

Tabla 6: Insulina basal, glucosa basal y HOMA

	COVID-19 Leve	COVID-19 Mod/Severo/Critico	Valor de p
Insulina basal	17.7 (±17.2)	23.9 (±12.7)	0.15
Glucosa basal	100.8 (±10.5)	96.3 (±9.2)	0.123
HOMA-IR	4.7 (±5.7)	5.8 (±3.4)	0.39
HOMA-péptido C	1.96 (±1.1)	2.69 (±1.0)	0.022

FIGURAS

Figura 1: Curva de secreción de péptido C según severidad de COVID-19

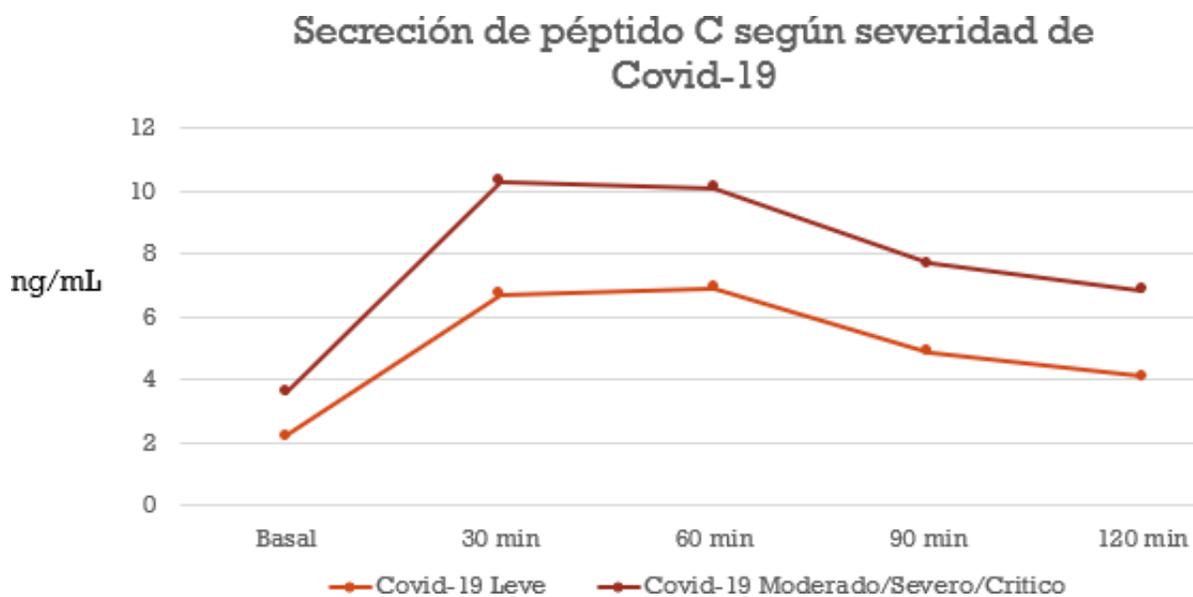


Figura 2: Curva de metabolismo de glucosa según severidad de COVID-19

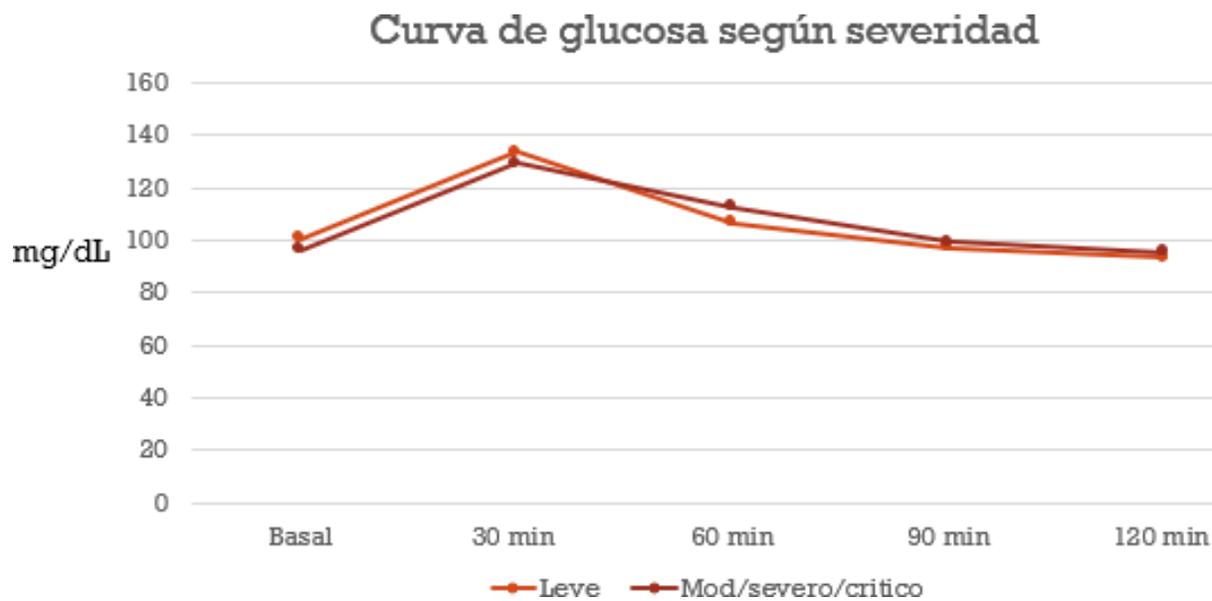
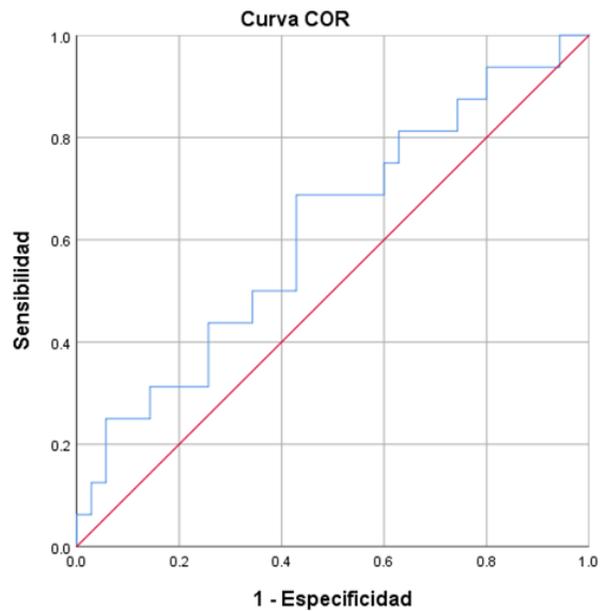
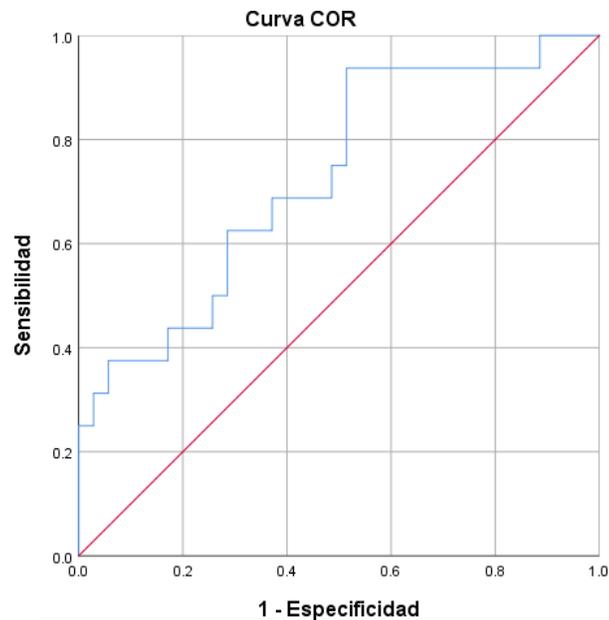


Figura 3: Curva ROC variable cambio Basal – 30 Min



Área bajo la curva: 0.61
Punto de corte: Péptido C = 5.6 ng/mL
(Sensibilidad 68.8%, Especificidad 57.1%)

Figura 4: Curva ROC variable cambio Basal – 60 Min



Área bajo la curva: 0.72
Punto de corte: Péptido C = 3.73 ng/mL
(Sensibilidad 93.8%, Especificidad 49.6%)

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN.

Desde inicios de la pandemia COVID-19 (causante de un impacto irreversible en salud pública a nivel mundial), se evidenciaron una gran variedad de manifestaciones extrapulmonares asociadas a la infección por el virus SARS-CoV-2, entre ellas alteraciones gluco-metabólicas significativas. Múltiples publicaciones de estudios humanos realizados en el periodo 2020-2023 demostraron la asociación entre la infección y el proceso inflamatorio agudo con el desarrollo de hiperglucemia y mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus¹⁻⁸

El presente estudio fue diseñado para responder las siguientes preguntas: ¿Es el virus SARS-CoV-2 (causante de la enfermedad COVID-19) responsable del descontrol glucémico mediante la pérdida de células beta pancreáticas?, ¿El desequilibrio metabólico observado puede dejar secuelas permanentes, traducido en un déficit en la secreción de insulina?, o ¿Es la resistencia a la insulina no conocida de los individuos el factor más importante para predecir un desenlace adverso?

En Tabla 1 se describen las características generales de la población estudiada, categorizada por grado de severidad de COVID-19, cabe destacar las diferencias claras observadas en cuanto a medidas antropométricas clásicas, así como aquellas obtenidas mediante bioimpedancia, entre ellas destaca el marcado mayor peso corporal, IMC e PGC en el grupo de casos con enfermedad moderada, severa o crítica con una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$. Todos estos considerados factores de riesgo para la presencia de resistencia a la insulina, principalmente mediado por aumento en la

adiposidad, por lo tanto, estas variables representan disparidad entre poblaciones analizadas respecto al objetivo primario.

En la tabla 2 se resume la respuesta al objetivo primario, rechazando la hipótesis alterna e identificando una mayor concentración de péptido C basal, así como mayor secreción posterior a estimulación en el grupo de casos con severidad de COVID-19 moderado, severo o crítico, presentando diferencias estadísticamente significativas con valores de $p < 0.05$ en todos los casos. Estos hallazgos rechazan la probabilidad de una pérdida significativa de las células beta pancreáticas con subsecuente déficit en la producción y secreción de insulina endógena en la población estudiada, por el contrario, orienta a que la severidad presentada es consecuencia primariamente de un perfil de resistencia a la insulina. Sin embargo, debido a las diferencias en las variables de Peso, IMC y PCG a favor del grupo de COVID-19 moderado, severo o crítico, se decidió realizar un ajuste de mediante un análisis multivariado en el cual se mantiene la significancia estadística a los 60, 90 y 120 minutos, volviéndose no significativa en los valores basal y 30 minutos. Estos resultados reflejan la participación de las variables confusoras peso, IMC y PCG en la curva de secreción de péptido C, limitando la generalización de las conclusiones. A pesar de que la significancia estadística se mantiene en algunos de los tiempos evaluados posterior al ajuste multivariado, no podemos establecer causalidad únicamente adjudicada a el virus SARS-CoV-2 en sus variedades de presentación moderada-severa-critica, por lo que la probabilidad orienta a un perfil de resistencia a la insulina previamente establecido y no conocido por los pacientes afectados.

Reportado en la tabla 3 podemos observar que los niveles de glucosa no difieren estadísticamente entre grupos, al no haber incluido sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus en este estudio, este resultado era esperado, sin embargo, el análisis torna relevancia ya que no es la presencia de hiperglucemia lo que predice el desenlace adverso si no el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina. Para complementar estos hallazgos se decidió realizar curvas ROC,

identificando valores de péptido C como punto de corte para predecir el desenlace de severidad. Aunado a los factores de riesgo presentados por la población, el grado de hipersecreción de péptido C podría tener una correlación directa con la tendencia a una mayor severidad en el cuadro de COVID-19. Específicamente, se exploró el cambio en la secreción posterior a estimulación basal – 30 minutos y basal – 60 minutos, momentos en los que se produce el mayor grado de elevación de péptido C. Dentro de los hallazgos destaca un AUC de 0.61 con una sensibilidad del 68.8% y una especificidad del 57.1% para el punto de corte 5.6 ng/mL en la variable basal – 30 minutos y un AUC de 0.72 con una sensibilidad del 93.8% y una especificidad 49.6% para el punto de corte 3.73 ng/mL en la variable basal – 60 minutos. Estos hallazgos amplían el conocimiento fisiopatológico causal del grado de severidad. Consideramos como factor de mayor impacto el grado de resistencia a insulina sobre el grado de hiperglucemia para el desarrollo de un peor desenlace.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio cuenta como principal limitación para el desenlace primario la disparidad antropométrica entre ambas poblaciones lo cual impacta directamente en la asociación causal que se había hipotetizado, así mismo, nuestro estudio se realizó con una muestra a conveniencia debido a que al momento de la elaboración del protocolo no había literatura existente respecto a la incidencia de la reducción porcentual de la capacidad funcional de la célula beta pancreática en población de pacientes con antecedente de infección viral (COVID-19).

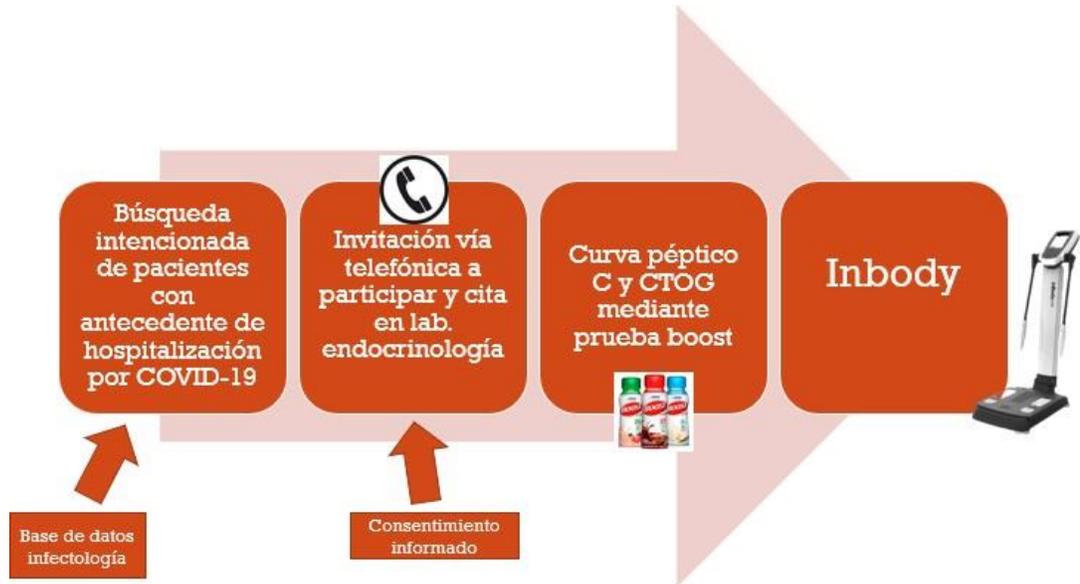
En lo que respecta la población estudiada, podemos decir que no existe una reducción de la capacidad funcional de las células beta pancreáticas posterior a

un cuadro de COVID-19, en cambio, este grupo de pacientes jóvenes no diabéticos parecen mostrar un perfil de resistencia a la insulina no conocido previamente lo que podría conferir el principal factor de riesgo para el desenlace de severidad.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio arrojó importantes hallazgos para el mayor entendimiento de esta compleja enfermedad y su impacto en diversos sistemas metabólicos en el seguimiento a corto, mediano y largo plazo.

CAPÍTULO X

ANEXOS



CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Boddu, S. K., Aurangabadkar, G., & Kuchay, M. S. (2020). New onset diabetes, type 1 diabetes and covid-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 2211–2217. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.012>.
2. Wu, C.-T., Lidsky, P. V., Xiao, Y., Lee, I. T., Cheng, R., Nakayama, T., Jiang, S., Demeter, J., Bevacqua, R. J., Chang, C. A., Whitener, R. L., Stalder, A. K., Zhu, B., Chen, H., Goltsev, Y., Tzankov, A., Nayak, J. V., Nolan, G. P., Matter, M. S., ... Jackson, P. K. (2021). SARS-COV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metabolism*, 33(8). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>.
3. Steenblock, C., Richter, S., Berger, I., Barovic, M., Schmid, J., Schubert, U., Jarzebska, N., von Mässenhausen, A., Linkermann, A., Schürmann, A., Pablik, J., Dienemann, T., Evert, K., Rodionov, R. N., Semenova, N. Y., Zinserling, V. A., Gainetdinov, R. R., Baretton, G., Lindemann, D., ... Bornstein, S. R. (2021). Viral infiltration of pancreatic islets in patients with covid-19. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23886-3>.
4. Smith, S. M., Boppana, A., Traupman, J. A., Unson, E., Maddock, D. A., Chao, K., Dobesh, D. P., Brufsky, A., & Connor, R. I. (2020). Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe covid-19. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 409–415. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>.
5. Fadini, G. P., Morieri, M. L., Boscari, F., Fioretto, P., Maran, A., Busetto, L., Bonora, B. M., Selmin, E., Arcidiacono, G., Pinelli, S., Farnia, F., Falaguasta, D., Russo, L., Voltan, G., Mazzocut, S., Costantini, G., Ghirardini, F., Tresso, S., Cattelan, A. M., ... Vettor, R. (2020). Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 168, 108374. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>.

6. Shrestha, D. B., Budhathoki, P., Raut, S., Adhikari, S., Ghimire, P., Thapaliya, S., Rabaan, A. A., & Karki, B. J. (2021). New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Virology*, *10*(5), 275–287. <https://doi.org/10.5501/wjv.v10.i5.275>.
7. Montefusco, L., Ben Nasr, M., D’Addio, F., Loretelli, C., Rossi, A., Pastore, I., Daniele, G., Abdelsalam, A., Maestroni, A., Dell’Acqua, M., Ippolito, E., Assi, E., Usuelli, V., Seelam, A. J., Fiorina, R. M., Chebat, E., Morpurgo, P., Lunati, M. E., Bulla, A. M., ... Fiorina, P. (2021). Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-COV-2 infection. *Nature Metabolism*, *3*(6), 774–785. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>.
8. Barrett, C. E., Koyama, A. K., Alvarez, P., Chow, W., Lundeen, E. A., Perrine, C. G., Pavkov, M. E., Rolka, D. B., Wiltz, J. L., Bull-Otterson, L., Gray, S., Boehmer, T. K., Gundlapalli, A. V., Siegel, D. A., Kompaniyets, L., Goodman, A. B., Mahon, B. E., Tauxe, R. V., Remley, K., & Saydah, S. (2022). Risk for newly diagnosed diabetes;30 days after SARS-COV-2 infection among persons aged;18 years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *71*(2), 59–65. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7102e2>
9. Palmer, J. P., Fleming, G. A., Greenbaum, C. J., Herold, K. C., Jansa, L. D., Kolb, H., Lachin, J. M., Polonsky, K. S., Pozzilli, P., Skyler, J. S., & Steffes, M. W. (2004). C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve β -cell function. *Diabetes*, *53*(1), 250–264. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.250>
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. *Information on covid-19 treatment, prevention and research*. National Institutes of Health. Update: April 8, 2022, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Edgar Adrián Montemayor Garza

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: REDUCCIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LA CÉLULA BETA
PANCREÁTICA Y DESARROLLO DE DIABETES POSTERIOR A INFECCIÓN
POR SARS-COV-2

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, el 12 de diciembre de 1994, hijo de Rene Montemayor Garza y Aurora de Jesús Garza Juárez

Educación: En agosto 2013 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en julio del 2019.

En marzo del 2019 realizó su servicio social en investigación en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
En marzo del 2021 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.