



## Trabajo Original

### Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente

*Evolution of patients infected with SARS-CoV-2 according to previous metabolic status*

María Martínez Urbistondo<sup>1</sup>, Alberto Mora Vargas<sup>1</sup>, Esther Expósito Palomo<sup>1</sup>, María Aparicio de Miguel<sup>1</sup>, Raquel Castejón Díaz<sup>1</sup>, Lidia Daimiel<sup>2</sup>, Omar Ramos López<sup>3</sup>, Rodrigo San Cristóbal<sup>2</sup>, J Alfredo Martínez<sup>2,4</sup> y Juan Antonio Vargas Núñez<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid, España. <sup>2</sup>Precision Nutrition Program. IMDEA Food. UAM-CSIC. Madrid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina y Psicología. Universidad de Baja California. Tijuana, Baja California. México. <sup>4</sup>CIBERobn. Instituto Carlos III. Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España

### Resumen

**Introducción:** la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) engloba un amplio espectro de síntomas entre los que destacan los trastornos respiratorios, digestivos, hematológicos y dermatológicos. La interacción del virus con las células ubicadas en el tracto respiratorio provoca la liberación de mediadores inflamatorios cuya producción podría estar relacionada con la obesidad, la diabetes y los eventos cardiovasculares.

**Objetivos:** el objetivo de esta investigación ha sido analizar el estado metabólico al ingreso de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 y su capacidad para predecir el desenlace clínico.

**Métodos:** este trabajo consiste en un estudio retrospectivo basado en una cohorte de 165 pacientes ingresados consecutivamente en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda entre marzo y abril de 2020 con criterios de neumonía COVID-19 según las pautas de la OMS. Las variables registradas incluyeron datos socio-demográficos y epidemiológicos, herramientas diagnósticas y complicaciones durante el ingreso hospitalario. El Servicio de Bioquímica del centro realizó los análisis de laboratorio empleando procedimientos validados. El estudio estadístico incluye modelos univariantes y multivariantes, ajustados por las características basales clínicamente relevantes de la población.

**Resultados:** la comorbilidad más frecuente en nuestra población fue la hipertensión arterial (44,0 %), seguida por la dislipemia (32,1 %), la obesidad (30,9 %) y la diabetes *mellitus* (20,0 %). En el análisis multivariante, la asociación del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el índice de masa corporal (IMC) resultó estadísticamente significativa, con un 19 % más de riesgo en aquellos pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. El modelo univariante reveló la asociación estadísticamente significativa de la obesidad y el ingreso en la UCI con la duración de la estancia hospitalaria ( $p < 0,05$ ). La relación entre glucemia basal y mortalidad intrahospitalaria también resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ). Los niveles bajos de colesterol total se asociaron a una tasa mayor de ingresos en la UCI ( $p = 0,007$ ).

**Conclusiones:** la obesidad se asocia a una mayor estancia hospitalaria y necesidad de ingreso en la UCI en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. El descenso en las cifras de colesterol total y una glucemia basal alterada son factores de riesgo del ingreso en la UCI y la mortalidad intrahospitalaria. La categorización en función del grado de obesidad de los pacientes podría ser de utilidad en el desarrollo de un modelo de medicina de precisión en el contexto de la COVID-19.

#### Palabras clave:

COVID-19. Obesidad. Síndrome metabólico.

Recibido: 05/12/2020 • Aceptado: 17/02/2021

*Conflictos de interés y agradecimientos: los autores declaran que no presentan conflictos de interés en lo referente al contenido de este artículo. También los autores desean expresar su agradecimiento a SEMI, CIBERobn, IMDEA y el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda por su apoyo institucional.*

Martínez Urbistondo M, Mora Vargas A, Expósito Palomo E, Aparicio de Miguel M, Castejón Díaz R, Daimiel L, Ramos López O, San Cristóbal R, Martínez JA, Vargas Núñez JA. Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente. *Nutr Hosp* 2021;38(5):1068-1074

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03469>

#### Correspondencia:

María Martínez Urbistondo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Calle Joaquín Rodrigo, 1. 28222 Majadahonda, Madrid, España  
e-mail: [mmurbistondo@salud.madrid.org](mailto:mmurbistondo@salud.madrid.org)

## Abstract

**Introduction:** coronavirus disease 2019 (COVID-19) encompasses a wide spectrum of symptoms, including respiratory, gastrointestinal, hematological, and dermatological manifestations. The virus interaction with cells located in the respiratory tract causes the release of inflammatory mediators, whose involvement could be exacerbated by co-existing obesity, diabetes, and cardiovascular events.

**Objectives:** the objective of this research was to analyze the clinically metabolic status in patients who have suffered COVID-19 disease in order to predict the outcome.

**Methods:** this research is a retrospective study based on a cohort of 165 consecutively admitted patients with criteria for COVID-19 pneumonia according to WHO guidelines at the Hospital Universitario Puerta de Hierro between March and April 2020. Recorded variables included demographic and epidemiological data plus diagnoses as well as morbid complications during hospitalization. The Biochemistry Unit Laboratory carried out laboratory analyses according to validated operational procedures. The statistical tests included univariate and multivariate models adjusted for baseline characteristics and clinically relevant features.

**Results:** the most frequent comorbidity in our cohort was arterial hypertension (44.0 %), followed by dyslipidemia (32.1 %), obesity (30.9 %), and diabetes *mellitus* (20.0 %). The association between admission to the intensive care unit (ICU) with body mass index (BMI) in a multivariate model was statistically significant, evidencing that obese subjects (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) have a 19 % higher risk of requiring ICU care. The univariate model revealed a statistically significant association between obesity and ICU admission and length of hospital stay ( $p < 0.05$ ). The relationship between baseline blood glucose and in-hospital mortality was also statistically significant ( $p = 0.03$ ), as well as with total cholesterol and ICU admission ( $p = 0.007$ ).

**Conclusions:** obesity is related to a longer time of hospitalization and a higher rate of admissions to the ICU. Low total cholesterol levels and abnormal baseline blood glucose were risk factors for ICU requirement and in-hospital mortality. Patient categorization based on obesity could be valuable in the development of a precision medicine model within the COVID-19 pandemic.

### Keywords:

COVID-19. Obesity.  
Metabolic syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) apareció en China en diciembre de 2019, con una rápida expansión posterior por todo el mundo hasta ser declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020 (1). La infección por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) abarca un amplio espectro de síntomas, dentro de los cuales destacan, junto a la fiebre, los trastornos respiratorios, gastrointestinales, hematológicos y dermatológicos (2). La severidad de esta viremia resulta también variable, siendo asintomática hasta en un 30-40 % de los pacientes infectados, dependiendo de las series (3). De acuerdo con distintas publicaciones e informes oficiales hasta la fecha, aproximadamente un 80 % de los afectados presentan enfermedad leve-moderada, un 15 % patología grave y el 5 % restante requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) ante una situación crítica (4). La tasa de mortalidad se sitúa en el 3-15 %, con variabilidad entre los estudios en función del tamaño muestral, las características basales de la población y la situación epidemiológica general, así como la disponibilidad de pruebas diagnósticas (5).

La evolución de la enfermedad se categoriza en dos posibles fases: una primera denominada virémica y una segunda relacionada con fenómenos inflamatorios, debidos en gran parte a una respuesta inmune alterada por parte del huésped, desarrollándose la denominada "tormenta de citoquinas" (6). La interacción del virus con las células situadas a nivel del tracto respiratorio provoca la activación del sistema inmune innato y, como consecuencia, también el de las células epiteliales, endoteliales y macrófagos, generando la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, IP-10, MIPI y MCPD, con implicación de los monocitos y las células T (7). Esta cascada inflamatoria se ha relacionado con el síndrome de distrés respiratorio, eventos tromboembólicos y lesiones miocárdicas, con mal pronóstico habitualmente y donde la base genética puede jugar un papel relevante (8,9).

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares se han catalogado como la gran epidemia del siglo XXI. En España, la hipertensión alcanza prevalencias por encima del 60 % en los mayores de 60 años, con mal control de la misma en aproximadamente la mitad de los casos (11). Además, en torno a un 10-15 % de los adultos españoles padecen diabetes, en su gran mayoría de tipo 2, y el 30-50 % han sido diagnosticados de dislipemia (10). A estos cuadros mórbidos se les suman otros factores de riesgo cardiovascular, como el sobrepeso y la obesidad, suponiendo entre un 25 % y un 50 %, respectivamente, en nuestro medio (12). El estado nutricional y una dieta inadecuada, junto a estilos de vida sedentarios e insanos, se han manifestado como factores pronósticos en otras infecciones respiratorias, por lo que es posible que jueguen un papel importante también en el caso del SARS-CoV-2. De hecho, algunos grupos de alimentos y nutrientes resultan claves en las propuestas de reforzar el sistema inmune como estrategia de defensa frente a patologías inflamatorias (13). En un análisis previo basado en una cohorte española (14) se describen la edad, la cirrosis, la enfermedad renal crónica y la elevación de la proteína C-reactiva (PCR) como condiciones asociadas de forma independiente a una mayor mortalidad en la COVID-19. Otros estudios señalan a la hipertensión, la diabetes y la obesidad como factores de mal pronóstico en relación con la COVID-19 (5).

Dada la alta prevalencia de dichas patologías y su asociación con diversos mecanismos inflamatorios, en ocasiones comunes con la propia infección por SARS-CoV-2, es necesario profundizar en los factores determinantes que discriminen el perfil de riesgo de cada paciente y, por lo tanto, su pronóstico, con énfasis en las diferencias interindividuales para una medicina más personalizada. El objetivo del presente trabajo ha consistido en analizar el estado proinflamatorio general previo al ingreso en pacientes que han padecido COVID-19, y su capacidad de predicción del desenlace de dicha enfermedad en función de la situación en términos de hiperglucemia, hipercolesterolemia y exceso de peso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación es un estudio retrospectivo basado en una serie de 165 sujetos ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España) entre el 15 de marzo y el 15 de abril de 2020. Todo paciente admitido cumplía los criterios de neumonía por COVID-19 según las guías de la OMS, prefiriéndose una PCR para SARS-CoV-2 positiva para la inclusión.

Las variables registradas incluyeron datos administrativos, socio-demográficos y epidemiológicos, comorbilidades, métodos diagnósticos e información de la evolución de la enfermedad. Las comorbilidades y complicaciones durante la estancia hospitalaria se definieron como diagnósticos incluidos en la historia clínica al ingreso y al alta. El índice de comorbilidad de Charlson (15) se ha aplicado como escala pronóstica en numerosos estudios previamente, estableciéndose en este sentido una clara relación entre su puntuación y la probabilidad de fallecimiento en el próximo año, contando para ello con 19 ítems tales como diabetes, cáncer, eventos cardiovasculares y hepatopatía, entre otros. De hecho, el valor 0 se asocia a una tasa de mortalidad anual del 12 %, entre 1 y 2 a una del 26 %, entre 3 y 4 a una del 52 % y por encima de 5 a una tasa del 85 %, cuya estimación en esta población está basada en la elevada mortalidad en relación con la infección por SARS-CoV-2. Las cifras de tensión arterial empleadas fueron las registradas por el sistema de triaje del centro a la llegada al Servicio de Urgencias. Los datos de colesterol y glucemia basal se obtuvieron de la primera analítica realizada durante el ingreso. El día de extracción de la misma se consideró como día cero (0) en nuestros análisis. La talla y el peso fueron autorreferidos en todos los casos, con cálculo posterior del índice de masa corporal (IMC: kg/m<sup>2</sup>).

El registro de datos se desarrolló a través de lo recogido en la historia clínica electrónica (SELENE System, Cerner Iberia, S.L.U, Madrid, España), cumplimentando un formulario de referencia establecido previamente por los investigadores principales del presente estudio. Este trabajo no requirió la extracción de muestras sanguíneas aparte de las necesarias según el protocolo del Hospital Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid). Los análisis de laboratorio fueron llevados a cabo por el Servicio de Bioquímica del centro siguiendo técnicas analíticas validadas. El triaje se realizó de acuerdo con la escala de Manchester (16), siendo este el procedimiento habitual en nuestro centro. Dos investigadores expertos lo revisaron para garantizar la validez del protocolo.

Las variables cuantitativas se expresan en medias y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas se exponen como frecuencias y proporciones. Los pacientes se categorizaron en grupos para el estudio de la asociación entre los días de ingreso y las distintas comorbilidades, considerándose en el grupo 1 (de control) aquellos con valores de glucemia basal, colesterol total o IMC en niveles de normalidad, y en el grupo 2 aquellos otros con cifras por encima de las de referencia. Los tests del chi cuadrado y la t de Student no pareada se aplicaron para el análisis univariante, y la regresión logística para el análisis multivariante, con el fin de obtener la *odds ratio* (OR) y sus intervalos

de confianza. El modelo se ajustó conforme a las características basales de la población y el día de extracción para controlar los posibles sesgos y las potenciales variables de confusión. El programa utilizado para su ejecución y análisis fue el STATA (versión 12.1 for Windows, Texas, EUA), cuyos manuales de instrucción se siguieron durante el proceso estadístico. Los valores de p (de dos colas) por debajo de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

El Comité de Ética para la Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda aprobó el estudio (PI 94/20). Todos los sujetos participantes dieron su consentimiento informado antes de su inclusión en el mismo. Este trabajo siguió las guías de la legislación española y europea, así como la Declaración de Helsinki, sin declararse conflictos de interés ni fuentes de financiación externas por parte de ninguno de los autores.

## RESULTADOS

Las características de la población a estudio recogidas se resumen en la tabla I. El 66,1 % de la muestra eran hombres y el 33,9 % mujeres, con una edad media de 62,8 años. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (44,0 %), seguida por la dislipemia (32,1 %), la obesidad (30,9 %) y la diabetes *mellitus* (20,0 %). El IMC mínimo en la muestra fue de 20,8 kg/m<sup>2</sup>. La media de días de ingreso fue de 14 (13,1) y las tasas de ingreso en la UCI y de mortalidad fueron del 13,3 % y el 10,1 %, respectivamente.

El estudio de la asociación entre el ingreso en la UCI y los diferentes factores de riesgo cardiovascular (Tabla II) reveló que la relación con el IMC y el colesterol sérico de ese desenlace clínico resulta estadísticamente significativa, con una OR de 1,19 ( $p = 0,028$ ) y 0,96 ( $p = 0,007$ ), respectivamente. La glucemia basal se sitúa en el límite ( $p = 0,056$ ) de la significación estadística.

El modelo univariante de la asociación entre factores de riesgo cardiovascular e ingreso en UCI (Tabla III) mostró una relación estadísticamente significativa con la obesidad ( $p = 0,003$ ). En concreto, un 50 % de los ingresados en la UCI presentaban un  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

El modelo univariante de la relación entre factores de riesgo cardiovascular y mortalidad intrahospitalaria (Tabla III) mostró una asociación estadísticamente significativa con la glucemia basal alterada ( $p = 0,03$ ). De hecho, un 87,5 % de los fallecidos contaban con glucemias basales por encima de 100 mg/dL o 5,55 mmol/L. Del total de pacientes con glucemia basal alterada en la muestra, un 25,71 % eran diabéticos conocidos. En este contexto, el 43,75 % de los fallecidos eran ya diabéticos previamente.

La relación entre factores de riesgo cardiovascular y días de hospitalización (Tabla III) resultó estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ). La estancia hospitalaria media fue de 17,23 días (12,62-21,84) en los pacientes obesos frente a 12,03 (10,09-13,97) en los no obesos.

La distribución de la población estudiada según el IMC (Fig. 1) reveló una estancia media hospitalaria y una media de ingresos

**Tabla I.** Características basales metabólicas, clínicas y epidemiológicas de la población estudiada con sus descriptores estadísticos (n, media, proporción y desviación estándar)

Variables	Total (n = 165)
Edad, años (DE)	62,8 (11,6)
Varón/Mujer (n, %)	109 (66,06)/56 (33,94)
Días de síntomas al ingreso (DE)	7,6 (4,0)
Índice de Charlson (DE)	0,84 (1,42)
Hipertensión arterial (n, %)	66 (44)
Dislipemia (n, %)	53 (32,12)
Diabetes <i>mellitus</i> (n, %)	33 (20)
IMC (kg/m <sup>2</sup> , DE)	28,39 (4,59)
Obesidad (n, %)	51 (30,9)
Colesterol total (mmol/L, DE)	3,59 (0,89)
TAS (mmHg, DE)	137,84 (21,86)
TAD (mmHg, DE)	79,06 (14,14)
Glucemia basal (mmol/L, DE)	7,23 (3,28)
Fumador actual (n, %) <sup>†</sup>	11 (7,07)
PCR (mg/L, DE)	132,8 (143,7)
IL-6 > 100 pg/mL (n, %)	55 (33,3)
Días de ingreso (DE)	14,0 (13,1)
Unidad de cuidados intensivos (n, %)	22 (13,3)
Diabetes <i>mellitus</i> en ingresados en la UCI (n, %)*	6 (27,3)
Mortalidad (n, %)	16 (10,1)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleuquina 6. \*Ante la comorbilidad incluida en el índice de comorbilidad de Charlson que es más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI. <sup>†</sup>Número de cigarrillos diarios igual o superior a 1.

en la UCI significativamente mayores en los obesos. Un 21,6 % de los pacientes con IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> requirieron cuidados intensivos frente a un 8,7 % en el grupo con IMC menor. La diferencia en tiempo de hospitalización superó los 5 días en función de la situación ponderal de obesidad.

**Tabla II.** Odds ratio (OR) del ingreso en la unidad de cuidados intensivos en el modelo de regresión logística multivariante, ajustada por diferentes factores de riesgo cardiovascular

UCI	Odds ratio	IC 95 %	p
Glucemia basal (mmol/L)	1,01	1,00-1,03	0,056
Colesterol total (mmol/L)	0,96	0,94- 0,99	0,007
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,19	1,02-1,40	0,028

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. Ajustado por edad, sexo, índice de Charlson, TAS, TAD, tabaquismo y consumo habitual de bebidas alcohólicas.

## DISCUSIÓN

Los distintos componentes del síndrome metabólico han sido descritos como factores de mal pronóstico en otras pandemias respiratorias similares a la actual de COVID-19 (17). En este contexto, el concepto de la medicina personalizada adquiere especial importancia en la orientación diagnóstica y terapéutica precoz para una mejor evolución y seguimiento de la enfermedad. De hecho, una propuesta por parte del Kings College de Londres (18) categoriza a los pacientes afectados por COVID-19 en seis grupos en función de la sintomatología predominante (síndrome gripal sin fiebre, síndrome gripal con fiebre, clínica gastrointestinal, gravedad nivel 1 —astenia—, gravedad nivel 2 —confusión— y gravedad nivel 3 —abdominal y respiratorio) con claras diferencias entre ellos, en cuanto a necesidad de ingreso hospitalario y soporte ventilatorio. La pertenencia a los conglomerados o “clusters” 4, 5 o 6 comportaba un perfil de mayor edad y fragilidad, así como obesidad y diabetes *mellitus* como comorbilidades más frecuentes. La alta prevalencia en nuestro medio de componentes del síndrome metabólico implica la pre-existencia de sus manifestaciones en gran parte de los pacientes ingresados por COVID-19.

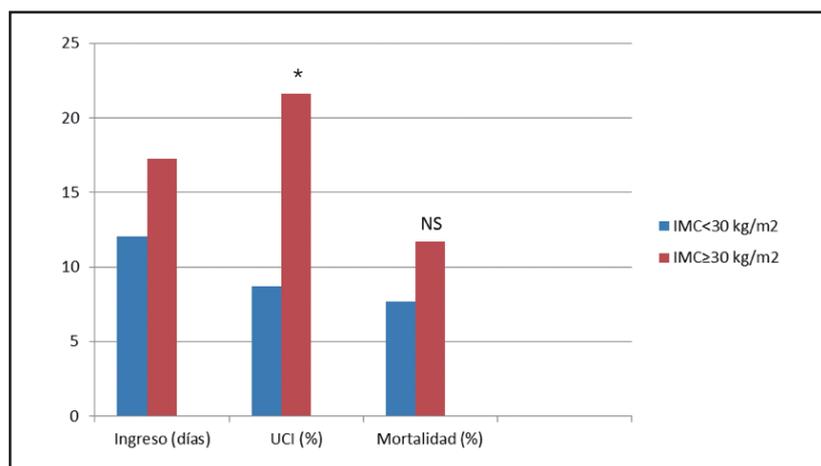
La asociación entre los factores seleccionados y los principales eventos (días de ingreso, área de hospitalización y mortalidad) en modelos univariantes y multivariantes evidencia que las hipótesis planteadas eran certeras en cuanto a que determinadas situaciones metabólicas como la obesidad y la diabetes, relacionadas con la inflamación, podrían tener impacto en el desenlace clínico de la población española. Esta investigación contribuye a explicar que la situación metabólica al ingreso, particularmente la obesidad, la diabetes y ciertas enfermedades cardiovasculares, pueden influir en la evolución de la enfermedad por COVID-19 (19) con más complicaciones y peor pronóstico.

Como primer hallazgo destacable aparece la asociación entre obesidad y una mayor estancia hospitalaria y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los mecanismos subyacentes pueden ser múltiples (20,21). La suma de fenómenos inflamatorios, en concreto la liberación de citoquinas en la patogenia de la propia infección por SARS-CoV-2 y la preexistente en estos pacientes por exceso de peso de forma mantenida, conlleva un daño endotelial con una respuesta inmune ineficaz por parte del huésped y una consecuente peor evolución de la enfermedad. Ambos cuadros se han relacionado con elevados niveles séricos de clásicos mar-

**Tabla III.** Relación entre necesidad de ingreso en la UCI y días de ingreso con los factores pronósticos estudiados en la población ingresada por COVID-19

Planta de hospitalización	Planta convencional (n = 143)	UCI (n = 22)	p
Glucemia $\geq$ 5,55 mmol/L (n, %)*	88 (61,5)	17 (77,3)	0,15
Colesterol $\geq$ 5,18 mmol/L (n, %)*	18 (12,6)	1 (4,5)	0,26
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	40 (27,9)	11 (50,0)	0,03
	Mortalidad intrahospitalaria (n = 16)	No mortalidad intrahospitalaria (n = 149)	p
Glucemia $\geq$ 5,55 mmol/L (n, %)	14 (87,5)	87 (58,4)	0,03
Colesterol $\geq$ 5,18 mmol/L (n, %)	0 (0)	19 (12,8)	0,10
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	6 (37,5)	42 (28,2)	0,38
Días de ingreso	Grupo 1 (IC 95 %)	Grupo 2 (IC 95 %)	p
Glucemia basal $\geq$ 5,55 mmol/L (n, %)*	14,42 (10,15-16,51)	13,33 (11,71-17,13)	0,61
Colesterol total $\geq$ 5,18 mmol/L (n, %)*	13,20 (10,70-15,72)	13,57 (5,28-21,87)	0,91
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	12,03 (10,09-13,97)	17,23 (12,62-21,84)	0,02

Grupo 1: valores de glucemia basal, colesterol total e IMC en niveles de normalidad. Grupo 2: valores de glucemia basal, colesterol total e IMC mayores que la referencia. La pertenencia al grupo 1 o 2 implica la cobertura del criterio indicado en esa columna, sin ser preciso el cumplimiento de los tres criterios analizados (glucemia basal, colesterol total o IMC). IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; UCI: unidad de cuidados intensivos. \*Glucemia  $\geq$  5,55 mmol/L = 100 mg/dL. Colesterol  $\geq$  5,18 mmol/L = 200 mg/dL.

**Figura 1.**

Distribución de los pacientes con COVID-19 en función del índice de masa corporal en relación con los días de ingreso, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad intrahospitalaria. \*IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos; NS: no significativo.

cadore de inflamación como son la IL-6, la proteína C-reactiva o la ferritina (22). Además, la obesidad implica habitualmente una función respiratoria reducida, habiéndose descrito un volumen de reserva, una capacidad funcional y una distensibilidad pulmonar menores, complicando la aplicación de técnicas de soporte ventilatorio en estos casos (23). Por otro lado, normalmente se trata de pacientes con otras enfermedades cardiovasculares concomitantes (hipertensión o síndrome de apnea del sueño, entre otros), ya publicados por otros autores como factores independientes de mala evolución de la COVID-19 (24). Además, determinadas

alteraciones de la inmunocompetencia, ligadas a la obesidad y otros procesos meta-inflamatorios que conllevan desequilibrios funcionales en las células endoteliales, las mesenquimales y los adipocitos, pueden contribuir a la tormenta de citoquinas y promover la fibrosis pulmonar (25). La insuficiencia respiratoria es compatible con los casos graves de infección por SARS-CoV-2 en que los monocitos y los macrófagos, junto con el factor NF- $\kappa$ B, el TNF- $\alpha$  y la IL-6, podrían estar implicados, así como el interferón de tipo 1 (26). Las recomendaciones de nutrición clínica para pacientes hospitalizados con COVID-19 señalan que las interven-

ciones dietéticas deben ser personalizadas, permitiendo asegurar el control de la ingesta energética y proteica junto a un aporte equilibrado de micronutrientes (21).

La alteración de la glucemia basal representa también una condición de riesgo de mortalidad intrahospitalaria (27). La respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 conlleva una producción aumentada de las hormonas que favorecen la hiperglucemia, incluido el cortisol, y las relacionadas con la descarga adrenérgica (28). De hecho, la hiperglucemia se ha planteado como elemento determinante de ciertas complicaciones cardiovasculares, dada su participación en la activación plaquetaria y monocitaria, planteándose un posible incremento de la virulencia del SARS-CoV-2 (29). Además, al igual que en el caso de la obesidad, la diabetes condiciona cierto estado proinflamatorio con posible efecto sinérgico sobre el daño producido por el propio virus (30,31). Por tanto, la hiperglucemia puede ser reflejo de un diagnóstico de diabetes mal controlada, así como consecuencia del estrés secundario a la propia infección.

Las cifras bajas de colesterol sérico se asocian con frecuencia a cierto grado de malnutrición, convirtiendo a estos pacientes en más propensos a las infecciones, considerando al colesterol como marcador de morbilidad (27). Así, varias alteraciones del perfil lipídico son compatibles con otro tipo de patologías, como es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no tratada o las neoplasias hematológicas (32,33,34). Además, una revisión reciente ha puesto de manifiesto la frecuente presencia de hipocolesterolemia en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con sepsis u otros enfermos críticos (35). En nuestro trabajo, la relación entre las cifras de colesterol y el ingreso en la UCI resultó inversa y estadísticamente significativa, acorde con lo publicado en este sentido. La inclusión de la colesterolemia en la discriminación de los grupos analizados debe considerar que niveles bajos de colesterol son indicativos de riesgo, mientras que en la obesidad otros marcadores lipídicos, como los triglicéridos y el VLDL-colesterol, pueden representar un mayor valor diagnóstico y pronóstico. En ciertos casos, los pacientes diabéticos de tipo 2 pueden mostrar un fenotipo de hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-colesterol y colesterol total y elevación del LDL-colesterol, pudiendo haber más LDL pequeñas pero con el LDL total dentro de la normalidad (36).

Este estudio presenta algunas limitaciones, ya que una muestra de 165 sujetos podría no ser extrapolable a la población general, lo que hace conveniente confirmar los resultados en grupos más amplios. En todo caso, las conclusiones son acordes con las de otras publicaciones ya existentes en este ámbito (37). La ausencia de significación estadística en la relación de los eventos analizados con otras variables presentadas posiblemente sea atribuible al pequeño tamaño muestral. A pesar de que no pueden descartarse los errores de tipo I y II, los resultados son clínicamente plausibles y de utilidad práctica. Los potenciales sesgos, así como la confusión por terceras variables, se han intentado minimizar mediante la presentación de modelos ajustados. Dadas las características de la pandemia actual no fue posible la toma de medidas del perímetro de la cintura, aunque en este sentido los pacientes con

IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> asocian en la práctica totalidad valores elevados de este parámetro antropométrico. Un punto fuerte es la homogeneidad de la muestra ante la aplicación de un mismo protocolo de actuación por todos los profesionales del hospital. Los parámetros utilizados como referencia de las distintas comorbilidades se han validado a nivel tanto nacional como internacional (38) y son los habitualmente empleados en las publicaciones en dichas áreas. La consideración del IMC, el colesterol total y la glucemia basal añaden valor a este trabajo, dado que no es usual su análisis en las investigaciones previas de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, aunque las determinaciones de triglicéridos y HDL-colesterol hubieran sido de ayuda para definir más específicamente el síndrome metabólico.

Estos hallazgos estarían de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y lo publicado en poblaciones no europeas (38) en lo referente a la pandemia por SARS-CoV-2, aportando además mayor consistencia al uso de estos marcadores séricos en la evolución de la enfermedad y a la necesidad de realizar determinaciones antropométricas de modo rutinario en el medio hospitalario. La categorización del paciente en función de la obesidad estaría justificada para la personalización del tratamiento de la enfermedad por COVID-19 y su seguimiento, teniendo como objetivo una medicina de precisión con una actuación integrada multidisciplinar (39,40). Estos resultados complementan los encontrados recientemente en un grupo de pacientes COVID-19 franceses (41), donde la obesidad implicaba un mayor riesgo de muerte (del orden del 100 %) que el detectado en nuestra serie de ingresados en la UCI, estimado en un 19 % mayor en caso de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Como conclusiones del presente estudio, ciertos factores cardiometabólicos relacionados con el metabolismo lipídico, glucídico y la adiposidad se asocian a la mala evolución de la COVID-19 en la población española. El tiempo de hospitalización y los ingresos en la UCI fueron mayores en los pacientes obesos. Otras comorbilidades, como las alteraciones de las cifras de colesterol total y de glucemia basal, presentaron mayores tasas de necesidad de ingreso en cuidados intensivos y condicionaron una mayor mortalidad intrahospitalaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):363-74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons evaluated for 2019 novel coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(6):166-70. DOI: 10.15585/mmwr.mm6906e1
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
5. Zhang LP, Wang M, Wang Y, Zhu J, Zhang N. Focus on a 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Future Microbiol* 2020;15:905-18. DOI: 10.2217/fmb-2020-0063

6. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine* 2020;133:155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151
7. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
8. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369(6504):718-24. DOI: 10.1126/science.abc6027
9. Ramos-Lopez O, Daimiel L, Ramirez de Molina A, Martínez-Urbistondo D, Vargas JA, Martínez JA. Exploring host genetic polymorphisms involved in SARS-CoV infection outcomes: Implications for personalized medicine in COVID-19. *Int J Genomics* 2020;2020:6901217. DOI: 10.1155/2020/6901217
10. Banegas JR, Gijón-Conde T. Epidemiología de la hipertensión arterial [Epidemiology of hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc* 2017;34(Suppl 2):2-4. DOI: 10.1016/S1889-1837(18)30066-7
11. Valdés S, Rojo-Martínez G, Sorriquer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española [Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population]. *Med Clin (Barc)* 2007;129(9):352-5. DOI: 10.1157/13109554
12. Ramón-Arhués E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuenca T, Yuste-Gran C, Pellicer-García B, Juárez-Vela R, et al. Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España [Prevalence of overweight/obesity and its association with diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome: a cross-sectional study of a sample of workers in Aragón, Spain]. *Nutr Hosp* 2019;36(1):51-9.
13. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020;12(5):1466. DOI: 10.3390/nu12051466
14. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2020:S1198-743X(20)30431-6.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
16. Costa JPD, Nicolaidis R, Gonçalves AVF, Souza EN, Blatt CR. The accuracy of the Manchester Triage System in an emergency service. *Rev Gaucha Enferm* 2020;41:e20190327. DOI: 10.1590/1983-1447.2020.20190327
17. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(3):247-50. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
18. Wise J. Covid-19: Study reveals six clusters of symptoms that could be used as a clinical prediction tool. *BMJ* 2020;370:m2911. DOI: 10.1136/bmj.m2911
19. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37(2):e3377. DOI: 10.1002/dmrr.3377
20. Remón Ruiz PJ, García Luna PP. La infección por coronavirus SARS-CoV-2 y su relación con el estado nutricional [SARS-CoV-2 infection and its relation with the nutritional status]. *Nutr Hosp* 2020;34(3):411-3.
21. Chourdakis M. Obesity: Assessment and prevention: Module 23.2 from Topic 23 "Nutrition in obesity". *Clin Nutr ESPEN* 2020;39:1-14.
22. Martínez-Urbistondo M, Mora-Vargas A, Expósito-Palomo E, Castejón R, Citores MJ, Rosado S, et al. Inflammatory-related clinical and metabolic outcomes in COVID-19 patients. *Mediators Inflamm* 2020;2020:2914275. DOI: 10.1155/2020/2914275
23. Scheen AJ. Obésité et risque de COVID-19 sévère [Obesity and risk of severe COVID-19]. *Rev Med Suisse* 2020;16(695):1115-9.
24. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(7):341-2. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
25. Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation* 2011;34(3):161-70. DOI: 10.1007/s10753-010-9219-y
26. Beck DB, Aksentijevich I. Susceptibility to severe COVID-19. *Science* 2020;370(6515):404-5. DOI: 10.1126/science.abe7591
27. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;31(6):1068-77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
28. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong, X et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1897-906. DOI: 10.1111/dom.14099
29. Ilias I, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses* 2020;139:109699. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109699
30. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142
31. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(5):E736-41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
32. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, Binder CJ, Björkhem I, Cedazo-Minguez A, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281(6):534-53. DOI: 10.1111/joim.12614
33. Masiá M, Gutiérrez F. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH [HIV-related cardiovascular risk factors]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(Suppl 1):17-23. DOI: 10.1016/S0213-005X(09)73441-X
34. Vladimirova SG, Tarasova LN. Lipidnyĭ obmen u bol'nykh onkogematologicheskimi zabollevaniami [Lipid metabolism in patients with hematologic cancers]. *Ter Arkh* 2016;88(3):116-20. DOI: 10.17116/terarkh2015883116-120
35. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin Belg* 2014;69(6):407-11. DOI: 10.1179/2295333714Y.0000000069
36. Carmena R. Dyslipidemias in type 2 diabetes mellitus. En: Serrano Ríos M, Gutiérrez Fuentes JA. *Type2 Diabetes Mellitus*. 1st ed. Elsevier; 2009.
37. Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes* 2020;10(3):e12365. DOI: 10.1111/cob.12365
38. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(3):251-4. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.012
39. Moradian N, Ochs HD, Sedikies C, Hamblin MR, Camargo CA Jr, Martinez JA, et al. The urgent need for integrated science to fight COVID-19 pandemic and beyond. *J Transl Med* 2020;18(1):205. DOI: 10.1186/s12967-020-02364-2
40. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbereras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp* 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003
41. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25(48).