



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRAN”**

**IMPACTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL SOBRE EL
RIESGO DE MORTALIDAD RELACIONADA A COVID-19**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DR. JORGE CARLOS VALLADARES GARCÍA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ROOPA PRAVIN MEHTA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MX OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

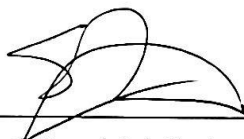
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR
ZUBIRÁN"

TÍTULO DE TESIS

IMPACTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL SOBRE EL RIESGO
DE MORTALIDAD RELACIONADA A COVID-19

Presenta: Jorge Carlos Valladares García



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Profesor Titular del Curso de Endocrinología y Metabolismo del INCMNSZ



Dra. Roopa Pravin Mehta
Tutor de la tesis

Agradecimientos

A mi madre y a mi padre, por ser la base de mi persona como la motivación para ser mejor cada día. Sus enseñanzas y su apoyo han sido vitales tanto en mi formación académica como en lo humano. Madre, gracias por enseñarme que las cosas en la vida se ganan con esfuerzo y constancia, eres mi ejemplo para siempre llegar al máximo en lo que realice. Papa, gracias por ser mi colega y amigo, eres mi ejemplo de cómo debe ser un médico íntegro y un individuo honorable. A mi hermanita, que siempre me sorprenden sus logros y es una motivación para que yo siempre de lo mejor de mí. Espero retribuirles todo el amor que me han brindado a lo largo de mi vida y definitivamente este trabajo, como los anteriores, se los dedico.

Al departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; quienes son pilar fundamental de esta hermosa especialidad. A mis maestros de Instituto, que me han enseñado el verdadero camino de la academia, la investigación, la mística y la entrega hacia los pacientes.

A mis compañeros de Residencia, quienes me han apoyado en estos 2 años de residencia. No me pudieron tocar mejores amigos para esta residencia, para afrontar estos dos años que fueron complicados por la pandemia.

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	6
INTRUDUCCION Y ANTECEDENTES	7
Obesidad: Alteraciones fisiopatológicas	7
Riesgo de la obesidad en pacientes infectados por COVID-19	9
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	10
Hipótesis alterna	10
Justificación	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
Diseño del estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Universo de estudio	13
Duración del estudio	13
Metodología y procedimientos generales	13
Aspectos éticos	14
Recursos humanos, físicos y financiamiento	14
Análisis estadístico	15
Cálculo de la muestra	15
RESULTADOS	16
Resultados descriptivos	16
Resultados Analíticos	18
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	23

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El protocolo “Impacto del índice de masa corporal sobre el riesgo de mortalidad relacionada a COVID-19” con número de registro 3843 es un estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo en sujetos mexicanos infectados con COVID-19 del INCMNSZ que estudia si existe un impacto del índice de masa corporal (IMC) sobre el riesgo de mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19. La obesidad es una enfermedad crónica prevalente en la población mexicana. Con la pandemia, la importancia de esta enfermedad se hizo más relevante, ya que, existe evidencia que la obesidad aumenta el riesgo de un peor desenlace en los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, es crucial analizar el impacto del IMC sobre la mortalidad en esta población.

Objetivos: Determinar el impacto del IMC sobre el riesgo de mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19.

Material y métodos: Se reclutaron 748 pacientes consecutivos evaluados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre marzo y mayo del 2020. Enfermedad crítica se definió como un desenlace compuesto por mortalidad o requerimiento de intubación. El IMC se evaluó como peso dividido entre el cuadrado de la talla en metros. El impacto del IMC se evaluó mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad y enfermedad crítica utilizando interacciones para modelar el impacto modificador de factores demográficos sobre el efecto del IMC en desenlaces adversos de COVID-19.

Resultados: De 748 pacientes evaluados, se registraron 138 episodios de requerimiento de intubación (18.4%) y 164 defunciones (21.9%). El riesgo ajustado por edad, sexo y niveles de proteína C reactiva para el IMC, lo implica como un factor relevante para mortalidad (HR 1.052, 95%CI 1.020-1.084). Estratificando por categorías de IMC se identificó un mayor riesgo relacionado según la categoría. Comparado con sujetos con IMC $<25\text{kg}/\text{m}^2$, aquellos con $>30\text{kg}/\text{m}^2$ presentaron mayor riesgo de mortalidad (HR 1.892, 95%CI 1.047-3.418, $p=0.035$), sin mayor riesgo observable en sujetos con sobrepeso (HR 1.520, 95%CI 0.841-2.748, $p=0.166$). Al evaluar factores modificadores del riesgo mediante análisis de interacción, se identificó que comparado con pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aquellos que no padecían diabetes tenían un mayor impacto relacionado al IMC (HR 1.065, 95%CI 1.002-1.133, $p=0.044$); de igual forma, los sujetos <50 años presentaron un mayor riesgo relacionado al IMC comparado con los mayores (HR 1.062, 95%CI 1.004-1.124, $p=0.034$).

Conclusión: El IMC demostró ser un factor importante para mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19. Siendo más relevante cuando el IMC es mayor de $30\text{kg}/\text{m}^2$. También se encontró que el impacto en mortalidad relacionado a IMC era mayor en pacientes sin diabetes o menores de 50 años.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad crónica global, que confiere comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, entre otras. Esta patología es muy prevalente en la población mexicana; en los resultados del ENSANUT 2018: la población mayor o igual a 20 años con sobrepeso fue de 39.1% y con obesidad de 36.1%.¹ Con un resultado conjunto del 75.2%. Esto demostrando el arraigo que tiene el sedentarismo, las malas prácticas nutricionales y la falta de conciencia en nuestra población sobre esta enfermedad.

El COVID-19, fue decretado como una pandemia el 30 de enero del 2020 a nivel mundial. En México se comenzaron a tomar medidas el 27 de febrero de 2020. Ocuriendo el primer fallecimiento por esta causa el 18 de marzo del 2020. En nuestra población, se ha encontrado una mayor mortalidad en pacientes jóvenes, lo anterior se ha asociado a la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad. La tasa de letalidad global es del 3%, aunque varía según la población². En México, la tasa de letalidad es de aproximadamente del 9.2%.

Obesidad: Alteraciones fisiopatológicas.

La obesidad está relacionada con una mayor prevalencia de diabetes tipo 2, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial.² Todo lo anterior relacionado con un peor desenlace en la infección por COVID-19. Pero también existe evidencia de que la obesidad por sí misma, es un factor de riesgo agregado.

En la literatura , se mencionan varios mecanismos de alteraciones inmunes , que explican por qué la obesidad tiende a causar un peor desenlace en enfermedades respiratorias.^{3,4} La obesidad induce un cambio en el tamaño y estructura de los adipocitos , volviéndolo apoptóticos y atrayendo células proinflamatorias en el tejido.⁵La inmunidad, principalmente la adaptativa, esta alterada en la obesidad. Esto se debe a una disminución de las células T CD4.⁶ También se menciona en la literatura, que la obesidad está asociada a una concentración mayor en el tejido adiposo de células inmunes proinflamatorias (células T

CD8+ y macrófagos M1) y una disminución de células antiinflamatorias (células Th2 , células Treg y macrófagos M2).⁷ El resultado final es un estado crónico de inflamación.

La acumulación de grasa, principalmente la ectópica, favorece el desarrollo de inflamación a nivel sistémico.⁶ En el contexto de un paciente con obesidad e infección por COVID- 19, la inflamación aguda provocada por la infección podría amplificar la inflamación crónica preexistente en el paciente. Lo anterior podría, conllevar a un peor desenlace. ^{2,8,9} En un estudio reciente, se analizaron 16 estudios retrospectivos, se encontró que los marcadores inflamatorios estaban correlacionados de manera positiva con la gravedad del COVID-19.¹⁰

También es importante mencionar que los pacientes con obesidad tienen una tendencia mayor a la resistencia a la insulina como a resistencia a la leptina, ambas relacionadas con alteraciones inmunes. ^{2,11} Lo cual podría aumentar las probabilidades de un peor desenlace en los pacientes con obesidad y COVID-19.

Además de las causas mencionadas anteriormente, en el caso del SARS-COV 2, la mayor expresión de ACE-2 en el tejido adiposo de los pacientes obesos, podría significar una mayor capacidad de captar el virus por este tejido¹². Como sabemos , ACE-2 sirve como ligando por el cual este virus se une a su célula objetivo.¹³ Con lo anterior, se podría inferir que existe una mayor carga viral, menor depuración y, por lo tanto, una afección más prolongada e intensa en los pacientes obesos.²

Otro dato importante es la asociación de la obesidad con un aumento en el riesgo de coagulopatía. Se ha encontrado en los pacientes obesos una menor concentración de antitrombina y una mayor concentración de protrombina. ^{14,15} Lo anterior, asociado al estado procoagulante por el estado inflamatorio causado por el COVID-19, podría potenciar los eventos de trombosis en estos pacientes. En un estudio reciente, se encontró una correlación inversa entre los niveles de antitrombina y el índice de masa corporal (IMC). Los pacientes obesos con COVID-19, tenían niveles menores de anti trombina, comparado con los sujetos no obesos.¹⁶

La obesidad también se asocia con alteraciones mecánicas en el funcionamiento ventilatorio. Los pacientes obesos tienen una disminución en FEV1, FVC y la contractilidad diafragmática. Todo lo anterior, predisponiendo a estos paciente, a una menor capacidad para anteponerse ante un síndrome de insuficiencia respiratorio aguda.¹⁷

Riesgo de la obesidad en pacientes infectados por COVID-19.

El IMC, es un índice utilizado universalmente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se ha reportado, que a mayor IMC son peores los desenlaces en los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2. Por todo lo anterior, el IMC parece tener una relación importante con la probabilidad de un desenlace negativo en pacientes obesos con COVID-19. Por ejemplo, en un estudio norteamericano, los pacientes con COVID-19 y un IMC entre 30-35 kg/m² y aquellos con IMC > 35 kg/m², tuvieron 1.8 veces y 3.6 veces más riesgo (respectivamente) de ser admitidos a terapia intensiva. Esto al ser comparados con pacientes con IMC menor de 30 kg/m².²⁰

En un estudio francés, el 47.5 % de los pacientes con COVID-19 grave tenían un IMC > 30 kg/m², independientemente de la presencia de diabetes, hipertensión o la edad.²¹ En otro estudio se encontró que, en aquellos con un IMC > 35 kg/m² (obesidad extrema), existe un riesgo elevado de COVID-19 grave. En el mismo estudio, los pacientes con un IMC > 30 kg/m² tuvieron una asociación independiente con el uso de ventilación mecánica invasiva.²²

Aunque, existen estudios donde no se ha encontrado que la obesidad se asocie con mayor mortalidad y estadía hospitalaria¹⁸; la evidencia hasta el momento parece apoyar que a mayor IMC mayor riesgo de presentar una infección severa por COVID-19, hospitalización y muerte por la infección.¹⁹ Por lo tanto, el IMC elevado, parece tener una relación importante con la probabilidad de tener desenlaces desfavorables en pacientes infectados por COVID-19. Por todo lo anterior, toma relevancia evaluar el impacto que causa el IMC sobre la mortalidad en pacientes infectados por COVID-19, y generar información en la población mexicana.

Planteamiento del problema

En la literatura mundial existe una discrepancia sobre los efectos que impone el IMC sobre el riesgo de mortalidad asociada a COVID 19. Hasta el momento, no hay un punto de corte exacto para decir que IMC es deletéreo e impone un mal pronóstico en el desenlace del paciente con COVID 19.

En diversos estudios, se ha encontrado que la asociación entre el IMC y la mortalidad está determinada por un IMC bajo o un IMC alto. Por lo tanto, es de remarcada importancia encontrar el punto exacto con el cual empeora el desenlace.

Hipótesis

“El índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² está asociado con mortalidad en pacientes con COVID-19”.

Hipótesis alterna

“El índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² está asociado con mortalidad en pacientes con COVID-19”.

Justificación

Propongo realizar un estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo en sujetos mexicanos con sobrepeso y obesidad con COVID-19 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Con la finalidad de generar un conocimiento novedoso en nuestra población. Aumentar la información sobre el comportamiento de esta patología en pacientes con sobrepeso y obesidad, con la probabilidad de encontrar un punto de corte de IMC que se asocie con mayor mortalidad.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Determinar el impacto del índice de masa corporal sobre el riesgo de mortalidad relacionada a COVID-19 en pacientes mexicanos.

Objetivo Secundarios

- 1.- Estratificar por categorías del IMC para determinar el riesgo.
- 2.- Establecer un punto de corte de IMC para discriminar mortalidad en pacientes con COVID-19.
- 3.- Determinar el impacto del IMC en pacientes con COVID -19 con diabetes y sin diabetes.
- 4.- Determinar el impacto del IMC en pacientes con COVID-19 en pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo. Se revisaron los expedientes electrónicos de todos los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) durante el período comprendido entre el 17 de marzo y el 31 de mayo del 2020. Para analizar los desenlaces relacionados con índice de masa corporal, se van a incluir a todos los pacientes que, además de contar con diagnóstico de COVID-19, tengan talla y peso medidos a su ingreso. Se revisarán datos registrados en las notas de ingreso a urgencias, notas de evolución y nota de egreso o defunción. Se registrarán estos datos y se analizarán para determinar la relación que existe entre el índice de masa corporal y mortalidad.

Criterios de Inclusión

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Tener síntomas compatibles con COVID-19 y haber acudido al servicio de urgencias del INCMNSZ.
- Pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad definidos por IMC (Kg/m²).
- Pacientes quienes tengan diagnóstico de COVID-19 por afección pulmonar compatible con infección por COVID-19 según tomografía axial computada de tórax y/o PCR diagnóstica (COVID moderado o severo).
- Expediente electrónico con elementos suficientes para valorar el objetivo primario.

Criterios de Exclusión

- Índice de masa corporal menor de 18.5 Kg/m².
- Pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de COVID-19
- Pacientes con expediente electrónico incompleto.

Universo del estudio

Se incluyeron datos de pacientes mexicanos de ambos sexos mayores de 18 años del INCMNSZ. Estos pacientes pertenecían a la población de sobrepeso y obesidad con infección por COVID-19, que fueron valorados o ingresados al hospital.

Duración del estudio

Se realizó una recolección de forma retrospectiva con la base de datos del INCMNSZ, de Marzo del 2020 a Mayo del 2020.

Metodología y procedimientos generales

- 1) La base de datos del estudio retrospectivo proviene de los historiales médicos almacenados en el archivo clínico electrónico del INCMNSZ.
- 2) Las características generales de los pacientes contienen la siguiente información: nombre del paciente, sexo, edad, índice de masa corporal, peso, talla, tabaquismo, enfermedades crónico-degenerativas, medicamentos de uso crónico, familiar COVID-19, caso sospechoso, caso confirmado, inicio de síntomas, síntomas de inicio, signos vitales en la primera valoración hospitalaria, días de internamiento, días de intubación.
- 3) Los estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, perfil hepático, proteína C reactiva, ferritina, dímero D, tiempos de coagulación, DHL, creatininfosfoquinasa, procalcitonina, troponina, BNP, triglicéridos, vitamina D 25 OH, hemoglobina glucosilada, se obtuvieron de las evaluaciones iniciales al ingreso hospitalario la mayoría en el servicio de urgencias.
- 4) Los pacientes con normopeso, sobrepeso y obesidad se determinaron según la definición del índice de masa corporal (IMC) dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- 5) Se definió normopeso como un IMC de 18.5 a 24.9 Kg/m², sobrepeso como un IMC de 25-29.9 Kg/m², obesidad tipo I de 30-34.9 Kg/m², obesidad tipo II de 35-39.9 Kg/m² y obesidad tipo III > 40 Kg/m².

- 6) Paciente no obeso, aquel con un IMC ≤ 29.9 kg/m². Paciente obeso, aquel con un IMC ≥ 30 kg/m².
- 7) Se determino una infección confirmada por COVID -19 con una PCR positiva para SARS Cov2. Se determino una infección sospechosa por Covid-19 según la definición operacional del Instituto Nacional de Salud Pública.
- 8) Para valorar severidad se utilizaron el QSOFA, CURB-65, NEWS y la herramienta para predecir enfermedad critica en pacientes con COVID-19 al ingreso del Instituto Guangzhou de Salud Respiratoria.
- 9) Enfermedad crítica se definió como un desenlace compuesto por mortalidad o requerimiento de intubación.

Aspectos Éticos

- 1) Los datos en el INCMNSZ se obtendrán de forma retrospectiva por medio de revisión de expedientes.
- 2) El estudio cuenta con aprobación del comité de bioética con numero de registro : 09-CEI-011-20160627.

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. La información se obtendrá la información revisión de expedientes clínicos electrónicos.

Recursos humanos, físicos y financiamiento

Humano

Se requerirá la participación del investigador principal y el coordinador de la tesis.

INCMNSZ: Dra. Roopa Mehta, Dr. Omar Yaxmehen Bello Chavolla y Dr. Jorge Carlos Valladares García.

Financieros

Todos los procedimientos realizados en el estudio son autofinanciados.

Conflicto de intereses y vinculación con la industria farmacéutica.

El investigador involucrado no muestra conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación o financiamiento relacionado con la industria farmacéutica.

Análisis Estadístico

Para la descripción de las características de los pacientes con COVID-19 se determinará la media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar, según sea apropiado de acuerdo con la distribución de las variables dimensionales. En el caso de las variables categóricas se describirán con frecuencias y porcentajes. Para estimar las diferencias entre grupos de IMC se realizará prueba t de student o U de Mann-Whitney según corresponda y prueba chi-cuadrada o exacta de Fisher según la distribución de variables para variables continuas y el uso de pruebas de chi cuadrada para variables categóricas.

El impacto del IMC se evaluó mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad y enfermedad crítica utilizando interacciones para modelar el impacto modificador de factores demográficos sobre el efecto del IMC en desenlaces adversos de COVID-19. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R 4.0.2. Se considerará un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Cálculo de la muestra

El tipo de muestro será simple no aleatorizado por conveniencia de todos los casos subsecuentes de nuestro universo de estudio.

RESULTADOS

Resultados descriptivos

Se incluyeron 748 pacientes, 442 (59.1%) eran pacientes no obesos (normopeso y sobrepeso) y 306 (40.9 %) con obesidad. De los 748 pacientes evaluados, se registraron 138 episodios de requerimiento de intubación (18.4%) y 164 defunciones (21.9%). Las características generales según la presencia o ausencia de obesidad en pacientes con COVID-19, están resumidas en la Tabla 1.

Al comparar la edad de los pacientes no obesos 52.46 años (DE, 14.12) contra los pacientes obesos 49.44 años (DE, 12.68) la edad fue menor en los pacientes obesos, con una $p = 0.0023$. Sin diferencias significativas con el sexo y el estatus socioeconómico.

El desenlace severo fue mayor en los pacientes con obesidad que en los pacientes no obesos (36.3% vs 28.3 %, $p = 0.026$). Hubo una mayor proporción de pacientes intubados en el grupo de pacientes obesos (23.9 % vs 14.7 %, $p = 0.002$); la letalidad fue similar entre los grupos ($p = 0.1829$).

El diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica fue mayor en los pacientes obesos que en los no obesos (33.4 % vs 26.1, $p = 0.039$). Sin diferencia estadística con el diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 entre ambos grupos (26.8% vs 25.9 %, $p = 0.8577$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos, con los diagnósticos previos de enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular y cirrosis.

Entre los signos vitales, existió una diferencia estadística entre los pacientes obesos y los no obesos. La frecuencia respiratoria fue mayor en los pacientes obesos que en los no obesos ($p = 0.16$). La presión arterial, tanto sistólica como diastólica, fue mayor en los pacientes obesos que en lo no obesos. La saturación de oxígeno fue menor en los pacientes obesos que en los no obesos, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

Tabla 1: Características generales según la presencia o ausencia de obesidad en pacientes mexicanos con COVID-19.

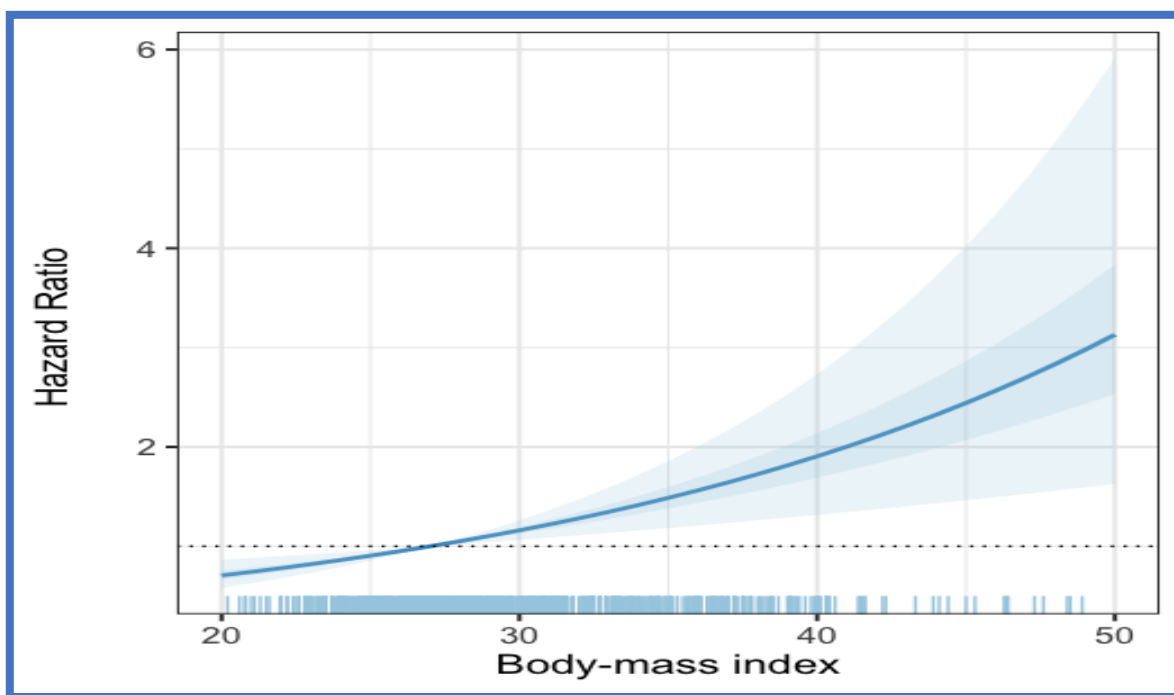
Parámetro	Obesidad		Valor P
	No obeso (n=442)	Obeso (n=306)	
Edad , media(DE)	52.46 (14.12)	49.44 (12.68)	0.0023
Sexo Masculino (%)	276 (62.9)	194 (63.4)	0.9444
Estatus socioeconómico bajo (%)	315 (71.9)	215 (70.3)	0.6827
Desenlace severo (%)	125 (28.3)	111 (36.3)	0.026
Intubación (%)	65 (14.7)	73 (23.9)	0.002
Letalidad (%)	89 (20.1)	75 (24.5)	0.1829
Hipertensión arterial (%)	111 (26.1)	101 (33.4)	0.0395
Diabetes tipo 2 (%)	110 (25.9)	81 (26.8)	0.8577
Tiempo desde el diagnostico(años)	7.50 (4.0-14.8)	6 (1.75-13.5)	0.164
ERC (%)	18 (4.3)	8 (2.6)	0.3451
ECV (%)	10 (2.4)	9 (3.0)	0.7745
Cirrosis (%)	3 (0.71)	3 (1.0)	0.998
Frecuencia respiratoria (rpm)	26 (21-32)	26 (21-35)	0.016
Frecuencia cardiaca (lpm)	102 (90-113)	104 (90-115)	0.311
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110-130)	128 (113-135)	<0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	72.5 (68.0-80.0)	78.0 (70.0-81.5)	0.002
Saturación de oxígeno (%)	87 (78.0-90.0)	85.0 (74.2-88.8)	<0.0001
Proteína C reactiva	13.68 (6.22-22.41)	14.72 (8.48-22.39)	0.148

Resultados analíticos

El riesgo ajustado por edad, sexo y niveles de proteína C reactiva para el IMC, lo implica como un factor relevante para mortalidad (HR 1.052, 95%CI 1.020-1.084).

Estratificando por categorías de IMC se identificó un mayor riesgo relacionado según la categoría. Comparado con sujetos con IMC $<25\text{kg}/\text{m}^2$, aquellos con $>30\text{kg}/\text{m}^2$ presentaron mayor riesgo de mortalidad (HR 1.892, 95%CI 1.047-3.418, $p=0.035$), sin mayor riesgo observable en sujetos con sobrepeso (HR 1.520, 95%CI 0.841-2.748, $p=0.166$).

Figura 1:



Al evaluar factores modificadores del riesgo mediante análisis de interacción, se identificó que comparado con pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aquellos que no padecían diabetes tenían un mayor impacto relacionado al IMC (HR 1.065, 95%CI 1.002-1.133, $p=0.044$); de igual forma, los sujetos <50 años presentaron un mayor riesgo relacionado al IMC comparado con los mayores (HR 1.062, 95%CI 1.004-1.124, $p=0.034$).

DISCUSION

La obesidad es un estado deletéreo con múltiples factores que determinan su gravedad. En pacientes con COVID-19, la obesidad se ha estudiado para determinar si es un agregado para un peor desenlace. Los resultados de este estudio sugieren que el IMC es un factor importante para mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19.

Es importante mencionar que, en nuestro estudio, los pacientes obesos eran más jóvenes que los pacientes sin obesidad ($p = 0.0023$). En un estudio previo se encontró que los pacientes más obesos hospitalizados por COVID-19, eran los más jóvenes (≤ 50 años).²³ Por lo tanto, esto podría indicar que la obesidad tiene un mayor impacto en los pacientes jóvenes, que en aquellos de mayor edad.

La hipertensión arterial sistémica fue más prevalente en los pacientes obesos al compararlos con los no obesos con COVID -19. En estudios previos, se ha encontrado que la prevalencia de hipertensión en los pacientes con COVID-19 es del 17%.²⁴⁻²⁶ Incluso en un estudio reciente mexicano, se encontró que la prevalencia de la hipertensión en pacientes con COVID-19 era del 18.9%.²⁷ Es esperado este hallazgo, ya que, en pacientes con obesidad existe una prevalencia importante de hipertensión²⁸, y en el contexto de la pandemia , esta coexistencia de enfermedades será frecuente.

La saturación de oxígeno baja y la intubación fueron más frecuentes en los pacientes con COVID-19 obesos. En un estudio mexicano reciente , se encontró que el riesgo de ventilación mecánica invasiva es mayor en los pacientes con un IMC > 35 kg/m² (OR, 2.86 (95% IC, 1.09-7.05)).²⁹ Hallazgos concordantes con lo encontrado en otros estudios en diferentes poblaciones. Como en un estudio francés, donde la razón de momios para uso de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 con un IMC >35 kg/m² versus un IMC <25 kg/m² , fue de 7.36 (IC 1.63-33.14; P = 0.02).²¹

Por lo tanto, es de vital importancia la vigilancia estrecha y detección temprana del deterioro respiratorio en pacientes con obesidad y COVID-19. Pareciendo ser más relevante la vigilancia en aquellos con IMC >35 kg/m² (obesidad clase II, por la OMS).

Se identificó que el riesgo ajustado (edad, sexo y PCR) del IMC sobre la mortalidad, lo implica como un factor relevante (HR 1.052, 95% CI 1.020-1.084). Tomando más importancia este efecto cuando se estratifica por IMC. En este estudio se encontró que un IMC > 30 kg/m² (al compararlo con aquellos con IMC < 25 kg/m²) se asoció con mayor riesgo de mortalidad (HR 1.892, 95%CI 1.047-3.418, p=0.035).

En un estudio reciente, la razón de riesgo ajustada (aRR) para mortalidad en pacientes con COVID-19, fue para un IMC entre 30-34.9 kg/m² de 1.08 (95% CI = 1.02 – 1.14).³⁰ Hallazgo similar en nuestro estudio. Otro dato importante del estudio previo, fue que los pacientes con un IMC ≥ 45 kg/m² tuvieron un aRR de 1.61 (95% CI = 1.47-1.76) para mortalidad.³⁰ Todo lo anterior siendo consistente con nuestros datos, donde a mayor IMC mayor impacto sobre la mortalidad en los pacientes con COVID-19.

En un metanálisis reciente, se encontró que la obesidad (IMC ≥30 kg/m²) se asocia con un riesgo incrementado de mortalidad en pacientes con COVID-19 (aRR 1.42, 95%CI: 1.24–1.63, *p* < 0.001).³¹ En el mismo estudio se encontró que el riesgo de mortalidad aumenta según la clasificación del IMC determinada por la OMS. Datos consistentes con nuestro estudio en población mexicana.

Incluso en literatura asiática sobre este tema, se ha encontrado que el IMC es relevante, por su riesgo en la mortalidad. En un estudio coreano, se encontró que un IMC ≥ 25 kg/m² (definición de obesidad según la OMS en población asiática) se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 (aHR = 1.71, 95% CI = 1.10–2.66, *p* = 0.017).³² De manera interesante también se encontró que los pacientes con bajo peso (IMC < 18.5 kg/m²) tienen un riesgo incrementado de mortalidad por COVID-19 (aHR = 2.28, 95% CI = 1.23–4.25, *p* = 0.009).³² Por lo tanto, es relevante conocer el impacto del IMC sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19, según sea la población analizada.

En nuestro estudio se encontró que el sobrepeso, no se asoció con un aumento en el riesgo de mortalidad (HR 1.520, 95%CI 0.841-2.748, *p*=0.166). En un estudio mexicano, se encontró que los pacientes con sobrepeso no tuvieron un aumento sobre el riesgo de intubación o ventilación mecánica invasiva (OR 1.82, 95% CI = 0.94- 3.53).²⁹ Esto podría implicar que, en mexicanos, el impacto real del IMC sobre la mortalidad en paciente con COVID-19, es cuando el IMC es ≥ 30 kg/m².

En análisis mexicanos recientes que han valorado esta asociación, han encontrado hallazgos similares con los resultados de este estudio.^{33,34} En un estudio mexicano donde se incluyeron 177 133 sujetos, se encontró que la infección por COVID-19 aumento casi 5 veces el riesgo de mortalidad en pacientes obesos (HR 4.989; IC del 95%, 4.444–5.600). También se encontró a la obesidad como un factor de riesgo para admisión a terapia intensiva, intubación y hospitalización ; en paciente con COVID- 19.³⁴

De manera interesante encontramos que, en los pacientes sin diabetes, el impacto relacionado al IMC fue mayor que en los que tenían diabetes (HR 1.065, 95%CI 1.002-1.133, p=0.044). De la misma forma, en aquellos pacientes con COVID-19 menores de 50 años existió un mayor riesgo relacionado al IMC (HR 1.062, 95%CI 1.004-1.124, p=0.034).

Estos datos son muy interesantes y se han reportado en estudios previos. En un estudio prospectivo europeo, la razón de riesgo (HR) fue mayor en los pacientes jóvenes con COVID-19 y disminuye conforme aumenta la edad. En este estudio se encontró, un aumento en la razón riesgo de muerte por cada unidad de incremento en el IMC, por arriba de 23 kg/m² para las personas entre 20-39 años (HR 1.17, 95% CI=1.11–1.23).³⁵ Este dato es relevante ya que apoya la evidencia encontrada en nuestro estudio, y nos indica poner un mayor hincapié en el cuidado de los pacientes jóvenes con un IMC elevado.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe señalar que fue un estudio de carácter retrospectivo con la limitación en la captura de los datos y la existencia de variables confusoras no medidas. Al igual en este estudio no se pudieron analizar pacientes que no fueran valorados dentro del hospital.

Por todo lo anterior, queda claro que, en población mexicana, la obesidad es un factor de riesgo importante para mortalidad en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, los pacientes con un IMC elevado ameritan una vigilancia más estrecha para evitar el deterioro clínico e iniciar manejo invasivo de manera temprana. Este estudio agrega datos a los reportados en la literatura mexicana sobre el impacto del IMC sobre el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

CONCLUSIONES

Se presenta un estudio retrospectivo en el cual se valoró el impacto del IMC sobre el riesgo de mortalidad relacionada a COVID-19. La obesidad es una enfermedad muy prevalente en la población mexicana. La infección por COVID-19, demostró la importancia que tiene la obesidad sobre la salud. Este estudio encontró que el IMC es un factor importante para mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19. También que esto es más relevante cuando el IMC es mayor de 30 kg/m². Y de manera interesante se encontró que el impacto en mortalidad relacionado al IMC era mayor en pacientes sin diabetes o en aquellos menores de 50 años. Este estudio aporta información relevante en población mexicana con COVID-19; en el futuro un estudio prospectivo podría confirmar estos datos.

Referencias

1. Secretaría de Salud, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Ensanut* **1**, 47 (2018).
2. Mohammad, S. *et al.* Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immun. Ageing* **18**, 1–10 (2021).
3. Green, W. D. & Beck, M. A. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **14**, S406–S409 (2017).
4. Louie, J. K. *et al.* A novel risk factor for a novel virus: Obesity and 2009 pandemic influenza a (H1N1). *Clin. Infect. Dis.* **52**, 301–312 (2011).
5. Lu, J., Zhao, J., Meng, H. & Zhang, X. Adipose tissue-resident immune cells in obesity and type 2 diabetes. *Front. Immunol.* **10**, 1–12 (2019).
6. Brandão, S. C. S. *et al.* Covid-19 and obesity: The meeting of two pandemics. *Arch. Endocrinol. Metab.* **65**, 3–13 (2021).
7. Liu, R. & Nikolajczyk, B. S. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front. Immunol.* **10**, (2019).
8. Cai, Q. *et al.* Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* **43**, 1392–1398 (2020).
9. Tamara, A. & Tahapary, D. L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **14**, 655–659 (2020).
10. Zhang, W. *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin. Immunol.* **214**, 108393 (2020).
11. Viardot, A. *et al.* Obesity is associated with activated and insulin resistant immune cells. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **28**, 447–454 (2012).
12. Jia, X. *et al.* Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints* **2**, (2020).
13. Kuba, K. *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* **11**, 875–879 (2005).
14. Targher, G., Zoppini, G., Moghetti, P. & Day, C. P. Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity: Emerging role of fatty liver. *Semin. Thromb. Hemost.* **36**, 41–48 (2010).

15. De Pergola, G. & Pannacciulli, N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J. Endocrinol. Invest.* **25**, 899–904 (2002).
16. Gazzaruso, C. *et al.* Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **30**, 1914–1919 (2020).
17. Sattar, N., McInnes, I. B. & McMurray, J. J. V. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* **44**, 1–8 (2020).
18. Biscarini, S. *et al.* The obesity paradox: Analysis from the SMAAtteo COvid-19 REgistry (SMACORE) cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **30**, 1920–1925 (2020).
19. Kuehn, B. M. More Severe Obesity Leads to More Severe COVID-19 in Study. *JAMA* **325**, 1603 (2021).
20. Lighter, J. *et al.* Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin. Infect. Dis.* (2020) doi:10.1093/cid/ciaa415.
21. Simonnet, A. *et al.* High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* **28**, 1195–1199 (2020).
22. Kalligeros, M. *et al.* Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity* vol. 28 1200–1204 (2020).
23. Hendren, N. S. *et al.* Association of Body Mass Index and Age with Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation* 135–144 (2021) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936.
24. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **94**, 91–95 (2020).
25. Guan, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708–1720 (2020).
26. Deng, S.-Q. & Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J. Clin. Med.* **9**, 575 (2020).
27. Denova-Gutiérrez, E. *et al.* The association between obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe COVID-19 on admission among Mexicans. *Obesity (Silver Spring)* (2020).
28. Kotchen, T. A. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am. J. Hypertens.* **23**, 1170–1178 (2010).

29. Coss-Rovirosa, M. F. *et al.* Are overweight and obesity risk factors for invasive mechanical ventilation in severe coronavirus disease 2019 pneumonia? *Arch. Endocrinol. Metab.* 5–10 (2021) doi:10.20945/2359-3997000000350.
30. Kompaniyets, L. *et al.* Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020. *MMWR Surveill. Summ.* **70**, 355–361 (2021).
31. Poly, T. N. *et al.* Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* **8**, 1–11 (2021).
32. Kim, S. Y. *et al.* Analysis of mortality and morbidity in covid-19 patients with obesity using clinical epidemiological data from the korean center for disease control & prevention. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 1–11 (2020).
33. Hernández-Garduño, E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes. Res. Clin. Pract.* **14**, 375–379 (2020).
34. Bello-Chavolla, O. Y. *et al.* Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, 1–28 (2020).
35. Gao, M. *et al.* Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **9**, 350–359 (2021).