



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA GRASA EPICÁRDICA Y LA SEVERIDAD DE
INFECCIÓN POR CORONAVIRUS”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARIA ISABEL JASSO AVILA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ROOPA PRAVI MEHTA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ**



MÉXICO, CD. MX., 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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
"ASOCIACIÓN ENTRE LA GRASA EPICÁRDICA Y LA SEVERIDAD DE INFECCIÓN POR
CORONAVIRUS"

PRESENTA
MARIA ISABEL JASSO AVILA

AUTORIZACIONES



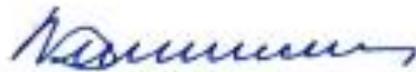
DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
División de Estudios de Posgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



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



DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
División de Estudios de Posgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



DRA. ROOPA PRAVIN MEHTA

Asesor de tesis

Médico Subespecialista en Endocrinología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



RESUMEN

Introducción: La obesidad, en particular, el tejido adiposo visceral se ha relacionado con eventos adversos en pacientes con COVID-19. El grosor de grasa epicárdica (GE) parece tener implicaciones importantes en desenlaces adversos en pacientes con infección por SARS-Cov2 dada su proximidad con el corazón y pulmones. En este estudio se evaluó la relación de la GE con el incremento de desenlaces compuestos (mortalidad y enfermedad crítica) en pacientes con COVID-19.

Objetivos: Evaluar la asociación entre el grosor de la GE y la severidad de COVID-19.

Sujetos y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, analítico, observacional. Incluimos 748 pacientes con COVID-19 que acudieron a recibir atención al área de urgencias del INCMNSZ. El grosor de GE, grosor de grasa subtorácica y de la grasa epicárdica se analizó mediante el uso de tomografía de tórax (TC). Posteriormente se estudió la asociación entre cada uno de los depósitos adiposos en tórax con la gravedad de infección por COVID-19 y la mortalidad según la presencia o ausencia de obesidad. El análisis de mediación evaluó el papel de la GE en facilitar el efecto de la edad, índice de masa corporal (IMC) y el nivel de troponinas para eventos adversos de COVID-19.

Análisis estadístico: Se calculó un tamaño de muestra de 259 pacientes para una correlación de 0.2 entre la severidad de la enfermedad y el grosor de GE. Se utilizó una prueba bilateral con un nivel de significancia del 5% con un poder de 90%. Se compararon las características clínicas de los sujetos con obesidad visceral (grasa epicárdica mayor al percentil 80) con la presencia o ausencia de obesidad medida por IMC usando t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba de chi cuadrada para variables categóricas.

Resultados: El grosor de la GE se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad por COVID-19 (HR 1.18, 95% IC 1.01-1.39) independiente de edad, género, comorbilidades e IMC. El aumento del grosor de GE se asoció con menor saturación de O₂ (SpO₂) y presión parcial de oxígeno (PaFi) así como mayores niveles de troponinas de alta sensibilidad, dímero D, proteína C reactiva (PCR) y el índice de severidad 4C independiente de obesidad. La GE contribuyó en un 13.1% (95% IC 3.67-28%) y 5.1% (95% IC 0.19-14%) del efecto de la edad y 19.4% (95% IC 4.67-63%) y 12.8% (95% IC 0.03-46%) del efecto del IMC en desenlace de intubación y mortalidad respectivamente. La GE también se asoció con un aumento de troponinas de alta sensibilidad en pacientes con infarto agudo al miocardio durante la infección por COVID-19.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Endocrinología

Conclusiones: La GE es un factor de riesgo independiente para enfermedad severa por COVID-19 y mortalidad independiente de obesidad. La GE contribuye al efecto de la edad, IMC y troponinas cardíacas en resultados adversos por COVID-19.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Endocrinología

DEDICATORIAS

A mis papás

A mi dolor de cabeza (mi hermana)

Al amor de mi vida

A mis abuelitos

A mi tía

A mis compañeras de estudio

A mis maestros

A mis compañeros

A mis pacientes

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ADA:	American Diabetes Association
COVID-19:	Infección causada por coronavirus de 2019
DM:	Diabetes Mellitus
ECA:	Enzima Convertidora de Angiotensina tipo 2
ENSANUT	Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición
GE:	Grasa epicárdica
HAS:	Hipertensión Arterial Sistémica
Hb:	Hemoglobina
HbA1c:	Hemoglobina glucosilada
INCMNSZ:	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IMC:	Índice de Masa Corporal
OMS:	Organización Mundial de la Salud
Osm_p:	Osmolaridad plasmática
PaFI:	Presión arterial de oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno
PAMPs:	Patrones moleculares asociados a patógeno
DAMPs:	Patrones moleculares asociados a daño
PCR:	Proteína C reactiva
SARS-Cov2:	Síndrome de enfermedad respiratoria aguda severa causada por coronavirus
SpO₂:	Saturación parcial de oxígeno
TAE:	Tejido adiposo epicárdico
TAV:	Tejido adiposo visceral
UCI:	Unidad De Cuidados Intensivos

LISTA DE DEFINICIONES

SARS-Cov2: Virus que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). El SARS-CoV-2 es un virus de la gran familia de los coronavirus, un tipo de virus que infecta a seres humanos y algunos animales.

PaFI: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2 / FIO_2).



ANTECEDENTES.

En la actualidad, el mundo está experimentando una pandemia conocida como COVID-19 causada por el virus denominado SARS-Cov2. La mayor parte de la población con infección por SARS-Cov2 desarrollan enfermedad leve o moderada caracterizada por fiebre, tos seca, astenia y adinamia y se recuperan sin requerir hospitalización o cuidados intensivos. Sin embargo, en algunos individuos puede progresar a una condición más grave como neumonía o falla ventilatoria ⁽¹⁾.

El SARS-Cov2 es un virus encapsulado de una cadena de RNA que tiene la capacidad de unirse al receptor de angiotensina 2 en los humanos. Este virus se forma mediante 4 proteínas estructurales: la proteína “spike” (S), nucleocápside (N), membrana (M) y la proteína de cubierta (E).⁽⁴⁾ La entrada del virus al huésped es mediada por la proteína S que se compone de dos subunidades separadas: subunidad S1 que es la responsable de la unión al receptor del huésped y la subunidad S2 que es la responsable de la fusión entre la membrana viral y la membrana celular. El receptor de angiotensina 2 (ECA) se expresa ampliamente en los tejidos corporales, pero se cree que el SARS-Cov2 usa los ECA localizados en el epitelio respiratorio para entrar en el huésped. La infección produce apoptosis incrementada que conlleva a la liberación de citocinas pro-inflamatorias y de quimiocinas para el reclutamiento de células inflamatorias. ^(4,6) Así mismo, el virus causa apoptosis incrementada de linfocitos (CD3, CD4 y T CD8) con subsecuente linfopenia y una alteración en la función de linfocitos que desencadena una hipercitonemia fulminante ⁽⁴⁾. Existe liberación de patrones moleculares asociados a patógeno (PAMPs) y patrón molecular asociados a daño (DAMPs). Los PAMPs Y DAMPs se reconocen mediante un patrón de reconocimiento de receptores en las células epiteliales, macrófagos alveolares y células endoteliales circundantes que responden liberando citocinas proinflamatorias como IL-10, IL-6, entre otros. Esto se ha comprobado en pacientes con COVID-19 grave con la medición de citocinas inflamatorias que se encuentran elevadas en la fase inicial de la infección viral. ⁽⁴⁾



Mundialmente se estima que la prevalencia de obesidad y sobrepeso se encuentra elevándose de manera desproporcionada. ⁽¹⁾ La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 1 billón de personas en el mundo tienen sobrepeso y alrededor de 300 millones de personas viven con obesidad. ⁽³⁾ Estas cifras son alarmantes ya que existe disfunción orgánica, disminución en la esperanza de vida. Por lo tanto, se considera a la obesidad como una de las pandemias actuales. Confiere un incremento en el riesgo de múltiples condiciones serias entre ellas la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico y cáncer. El tejido adiposo es considerado uno de los más grandes órganos endócrinos del cuerpo, así como un protagonista en las reacciones celulares para lograr la homeostasis metabólica. ⁽⁷⁾ Tiene la capacidad de producir una gran cantidad de hormonas, citocinas, proteínas de matriz extracelular, factores vasoactivos. ⁽⁸⁾ Todas las sustancias anteriores reciben el nombre de adipocinas y se involucran en múltiples procesos fisiológicos y fisiopatológicos. En pacientes que viven con obesidad, la acumulación del exceso de tejido adiposo causa disfunción de este y se asocia de forma importante con el inicio de las múltiples comorbilidades relacionadas con la obesidad. Los mecanismos mediante los cuales existe disfunción del tejido adiposo son debido a que existe hipertrofia e hiperplasia de adipocitos lo que conlleva un aumento en la inflamación, alteración en el remodelado de la matriz extracelular y fibrosis que finalmente le confiere su capacidad de producción de adipocinas. ⁽⁹⁾

Una de las mayores complicaciones del COVID-19 es el síndrome de distrés respiratorio que en ocasiones tiene como desenlace la falla respiratoria y la muerte. La tormenta de citocinas causa sepsis y falla orgánica. Otras complicaciones fatales son el tromboembolismo venoso y pulmonar. Es por ello por lo que la elevación de IL-6 se ha asociado directamente con la severidad de la infección por SARS-Cov2 y la tormenta de citocinas correlacionan con eventos adversos. ⁽¹⁰⁾

Mientras avanza la crisis desencadenada por COVID-19, existen múltiples esfuerzos a nivel mundial por identificar los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad



grave. La edad avanzada, la existencia de enfermedades crónicas preexistentes como la Diabetes Mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad renal crónica (ERC), obesidad, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas se han identificado como factores de vulnerabilidad para desarrollar enfermedad grave. ⁽³⁾

OBESIDAD E INFLAMACIÓN

El sistema inmune innato es la primera línea de defensa del cuerpo ante el daño de patógenos. Este sistema se compone de monocitos, macrófagos entre otros. Estos últimos constituyen la proporción más grande del estroma vascular del tejido adiposo los cuales juegan un papel importante en la producción de señales inflamatorias relacionadas con la obesidad. Otras células del sistema innato que infiltran el tejido adiposo lo incluyen las células dendríticas, los mastocitos, células natural killer y los granulocitos (basófilos, eosinófilos y neutrófilos). Los neutrófilos están involucrados en la inflamación crónica asociada a la obesidad y en el desarrollo de la resistencia a la insulina principalmente por la producción de elastasa mientras que los eosinófilos y las células mieloides juegan un papel protector siendo los principales productores de IL-4 e IL-3 en el TAB. ⁽⁵⁾

Los macrófagos son una población heterogénea y según la producción de citocinas y de los marcadores de superficie celular se clasifican en: M1 o “activados por vía clásica” o los “activados por vía alterna” o M2. Los macrófagos M1 son la primera línea de defensa contra los patógenos intracelulares y son inducidos por citocinas como el interferón y los lipopolisacáridos (LPS). M1 secreta citocinas inflamatorias como IL-6, IL-1B, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1), NOS inducible, factor de necrosis tumoral alfa. Los macrófagos M2 están involucradas en la reparación tisular así como en la resolución de la inflamación y en los efectos anti-inflamatorios. Las citocinas como IL-4 e IL-13 inducen este fenotipo “alterno”. En obesidad existe un aumento en los marcadores de macrófagos M1 y una disminución de marcadores de macrófagos M2. ⁽⁵⁾



La inmunidad adaptativa se encuentra también alterada. Las células linfoides constituyen el 10% de la fracción estromal del tejido adiposo en humanos e incluye a linfocitos B, T, células natural killer, natural killer T. La respuesta inmune adaptativa es crítica para respuestas específicas del sistema inmune y por lo tanto para el desarrollo de la respuesta inmune de memoria. Los linfocitos T y B en conjunto con los macrófagos median la respuesta denominada “adaptativa”. Las células T CD4 y las células T CD8 constituyen la mayoría de las poblaciones de linfocitos. Los linfocitos T CD4 se clasifican principalmente en los T helper 1 (Th1) y los T helper 2 (Th2). Los linfocitos Th1 y Th17 liberan INF gamma e IL17 que estimulan a los macrófagos proinflamatorios M1. Por el contrario, las células Th2 En obesidad existe una disminución en la cantidad de células T CD4 y un desbalance entre la conversión de las células T helper hacia Th17 y Th22. ⁽¹²⁾

La obesidad se define como un exceso de tejido adiposo secundario a un estado de desbalance entre el consumo de calorías y el uso de ellas. Esto causa que la energía se almacene en forma de ácidos grasos esterificados para que se libere en el ayuno. La inflamación crónica que acompaña la obesidad y el síndrome metabólico producen liberación de citocinas inflamatorias y reactantes de fase aguda. Los pacientes con obesidad muestran un aumento en la actividad del factor de transcripción kappa B y el RNAm de citocinas como IL-1, IL-6 y TNF alfa los cuales son elementos cruciales en la patogénesis del síndrome metabólico. Estas citocinas son secundarias a una hipertrofia disfuncional de adipocitos. La respuesta inmune innata en pacientes con obesidad se encuentra alterada lo que desencadena una primera línea de defensa defectuosa. Es clara la elevación de IL-6 en la mediación de la respuesta aguda y su valor pronóstico en sepsis. La IL-6 se ha estudiado en varias enfermedades pulmonares, específicamente en asma y el síndrome de distrés respiratorio. ⁽⁸⁾

La elevación de leptina que se observa en pacientes con obesidad produce una disminución en la producción de óxido nítrico por las células endoteliales. Así mismo,



hay un incremento de la expresión de MCP-1 facilitando la infiltración leucocitaria hacia las células vasculares. ⁽¹²⁾

Es bien conocido que la obesidad, definida como un índice de masa corporal mayor 30kg/m², es un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades. Durante la epidemia de influenza ocasionado por el virus AH1N1 en 2009 se observó que los pacientes con obesidad cursaban con mayores complicaciones ventilatorias e hipoxemia que aquellos pacientes con peso normal.

El incremento de tejido adiposo sirve como reservorio para la ECA 2 y microorganismos como coronavirus, influenza tipo A y Mycobacterium tuberculosis.

OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA COVID-19

Existe una prevalencia de obesidad de hasta el 61.3% en pacientes hospitalizados por infección por COVID-19. En estudios recientes en distintas regiones del mundo se ha demostrado una estrecha relación entre un índice de masa corporal elevado (obesidad) y el incremento de positividad de casos de COVID-19. Se encontró, además, un aumento en el riesgo de desarrollo de infección grave. Un estudio realizado en Italia demostró un incremento de hasta 3 veces el riesgo de muerte en comparación con aquellos con IMC menor a 30kg/m². ⁽¹⁸⁾ En América, un estudio de Nueva York demostró un aumento en la mortalidad intrahospitalaria en aquellos pacientes que tienen obesidad severa (definida como IMC >35kg/m²). Dicho hallazgo se encontró aun ajustando para variables confusoras. ⁽¹²⁾

El IMC y la clasificación de EOSS no parecen ser los mejores marcadores para definir obesidad en los pacientes con exceso de grasa corporal. Recientes metaanálisis han tratado de correlacionar el IMC con la severidad de la infección por SARS-Cov2 sin encontrarse una correlación estadísticamente significativa entre este marcador la IL-6 y PCR. Otros estudios han encontrado correlación entre la gravedad de la infección y



el índice cintura-cadera lo que hizo comenzar la búsqueda de otro marcador que reflejara de manera acertada la obesidad. ⁽²²⁾

Como hemos visto previamente, los pacientes con COVID-19 desarrollan disfunción de la inmunidad innata y adaptativa. Se ha observado que existe un aumento de la familia del receptor NOD con dominio de pirina 3 el cual se encuentra más activado en los pacientes con SARS-Cov2. ⁽¹⁰⁾

La obesidad visceral central, definida como un depósito excesivo de grasa visceral es evidenciado como el aumento en la circunferencia de cintura. Estudios en múltiples poblaciones han demostrado que pacientes con obesidad visceral son más propensos a desarrollar infección grave por COVID-19. ⁽²⁴⁾ Existen otros estudios aún no publicados que relacionan a la GE con peor pronóstico para desenlaces graves en pacientes con infección por SARS-Cov2 sugiriendo que el incremento en la grasa visceral se asocia a un incremento de severidad en un cuadro de COVID-19. ⁽²⁵⁾

Aún no se conoce un mecanismo específico mediante el cual se explique el aumento de la severidad de infección de COVID-19 en pacientes con obesidad, sin embargo, se conoce que el exceso de peso se relaciona con un aumento en inflamación.

LA GRASA EPICARDICA COMO MARCADOR DE RIESGO PARA ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

El IMC se considera una herramienta limitada como predictor de exceso de peso en distintas poblaciones mundiales, así como en distintas edades por lo cual se ha tratado de buscar subrogados que correlacionen mejor con exceso de peso y enfermedades cardiometabólicas. Es así como se ha estudiado a la GE como un marcador más confiable para definir obesidad ya que refleja un incremento en el depósito ectópico de grasa. ⁽⁷⁾



La producción y secreción de adipocinas proinflamatorias producen un almacenamiento excesivo de lípidos y adipogénesis incrementada. De manera subsecuente existe angiogénesis alterada lo que ocasionará hipoxia y fibrosis. ⁽⁵⁾

Todo lo anterior produce limitación en la expansión negativa del tejido adiposo que afectan su correcto funcionamiento y la acumulación ectópica de grasa con consecuencias de lipotoxicidad. La distribución anatómica de los depósitos de grasa en el cuerpo humano determina su identidad metabólica y su rol fisiológico influenciando el desarrollo de las distintas comorbilidades que acompañan a la obesidad. ⁽⁶⁾

En los humanos, el tejido adiposo blanco, consiste principalmente de la grasa central intraabdominal (tejido adiposo visceral, TAV) que se asocia a riesgo metabólico y el tejido adiposo subcutáneo (TAS) que se asocia con efectos protectores en la homeostasis de energía. En modelos murinos, el trasplante de TAS en ratones con obesidad previno intolerancia a la glucosa e inflamación sistémica. ⁽³⁾

Múltiples estudios de experimentación en modelos animales (han demostrado que la expansión del tejido adiposo induce una compleja y amplia respuesta inmune que involucra al sistema inmune innato y adaptativo. ⁽⁴⁾

El tejido adiposo perivascular (TAPV) ejerce efectos anticontráctiles en el endotelio en pacientes delgados contribuyendo a la vasoconstricción y disfunción endotelial en pacientes con obesidad mediante la secreción de TNF-alfa, IL-6, especies reactivas de oxígeno y quemirinas, disminuyendo la producción de óxido nítrico. ⁽¹²⁾ Un metaanálisis publicado recientemente confirmó que la grasa visceral se correlaciona con la severidad de infección por COVID-19. ⁽⁸⁾

La obesidad visceral se ha asociado a un incremento en la carga cardiometabólica incluido el riesgo de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La acumulación de grasa visceral se relaciona con la disfunción del tejido adiposo, cambios morfológicos en adipocitos, fibrosis y secreción



alterada de adipocinas con subsecuente incremento en inflamación. Ha sido comprobado que la grasa epicárdica es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por SARS-Cov2 grave con incremento en el requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI). Se cree que el acoplamiento del SARS-Cov2 con la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2) en la grasa visceral es el causante de la disfunción de la enzima resultando en un aumento de angiotensina tipo II y por lo tanto un aumento en la producción de citocinas inflamatorias. Los niveles de RNAm de ECA 2 en la grasa visceral se correlaciona con el índice de masa corporal lo cual no se observa cuando se investiga el mismo fenómeno con la grasa subcutánea. ⁽⁶⁾

La activación del inflamosoma NPRL3 estimula IL-1B y la IL-18 mediante la activación de caspasas en los macrófagos. En los humanos, el aumento en la infiltración de macrófagos ocurre en TAV comparado con el TAS asociándose con inflamación y resistencia a la insulina. ⁽⁵⁾

Se ha identificado un riesgo cardiometabólico en un subgrupo de personas que tienen un peso normal, pero con mayor probabilidad de desarrollar enfermedades metabólicas que algunos pacientes con obesidad. Esto se deriva de un depósito anormal de grasa de localización visceral, esta condición traduce depósito ectópico de grasa en órganos metabólicamente importantes (hígado, músculo esquelético, páncreas) pero también contribuye a la fisiopatología de la enfermedad cardiometabólica mediante la secreción alterada de adipocinas, inflamación subclínica y un incremento en la liberación de ácidos grasos a la circulación. Estudios demuestran que el incremento en grasa visceral se relaciona con un riesgo alto de hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, angina, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. ⁽¹⁴⁾

La grasa epicárdica (GE) es un depósito ectópico de grasa localizado entre el corazón y el pericardio y que se ha descrito que contribuye a eventos adversos cardiovasculares. La GE parece jugar un papel importante en los efectos adversos de la obesidad y la infección por COVID-19 por su localización torácica y posiblemente



jugar un papel importante en las complicaciones cardiovasculares de esta infección.

(12)

GRASA EPICARDICA Y COVID

Se ha documentado de manera reciente que el TAE por su contigüidad anatómica y funcional con el corazón produce alteración fisiopatológica en el miocardio a lo que se le ha contribuido miocarditis asociada a COVID-19. Ningún músculo separa el TAE del miocardio y ambos tejidos comparten microcirculación. De manera interesante el TAE es un depósito de tejido proinflamatorio que secreta múltiples citocinas como la IL-6 (como ya se mencionó citocina involucrada en inflamación) que se expresa intensamente en COVID-19. (23)

Así mismo, se ha documentado que el TAE contine ECA 2 lo que facilita la entrada del SARS-Cov2 y la inflamación miocárdica. La disminución del ECA 2 aumenta la polarización del TAE hacia macrófagos proinflamatorios M1. El desequilibrio en la producción de adipocinas antiinflamatorias y proinflamatorias en este tejido, juegan un papel importante en los pacientes con COVID-19 grave y desencadena inflamación miocárdica. (22)

Por lo tanto, se ha postulado a la obesidad como un factor de riesgo importante para complicaciones cardiopulmonares en pacientes con COVID-19 por considerarse al tejido adiposo visceral como reservorio del virus SARS-Cov2. El TEA puede medirse mediante TC de tórax o ultrasonido. La densidad del TAE sirve como un marcador efectivo de inflamación. (15)



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es el grosor de grasa epicárdica un factor predictor de severidad y mortalidad en pacientes con infección por SARS-Cov2?

JUSTIFICACIÓN.

El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública tanto a nivel mundial como en México. Según la ENSANUT 2018 la prevalencia de obesidad y sobrepeso es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad). Durante la actual pandemia se ha observado que aquellos pacientes con IMC mayor a 25 presentan desenlaces más severos en comparación con aquellos con IMC normal, sin embargo, existen pacientes que a pesar de mostrar IMC normal presentan enfermedad grave. Se ha demostrado que la grasa epicárdica es un subrogado de grasa visceral por tener el mismo origen embrionario, el objetivo de este estudio es la medición del grosor de grasa epicárdica para correlacionar con desenlaces adversos. Se realizará un estudio de cohorte, retrospectivo, transversal en pacientes hospitalizados por infección por SARS-Cov2 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un periodo comprendido entre marzo a mayo de 2020 para evaluar sus características clínicas, bioquímicas y tomográficas de ingreso y posteriormente correlacionar sus hallazgos con desenlaces durante la hospitalización.



HIPÓTESIS.

Los pacientes con mayor grosor de grasa epicárdica tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa y morir por infección por SARS-Cov2 en comparación con aquellos con grosor de grasa epicárdica normal.

Hipótesis alterna:

Los pacientes con grosor de grasa epicárdica por encima de p80 ajustada para edad y sexo tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa y morir por infección por SARS-Cov2 en comparación con aquellos con grosor de grasa epicárdica normal.

OBJETIVOS.

Determinar si el grosor de grasa epicárdica es un factor predictor de severidad y mortalidad en pacientes con infección por SARS-Cov2.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Estudio Cohorte retrospectivo, observacional y analítico.

Lugar de realización.

Salas de Urgencias, Unidad de Cuidados Intensivos, Medicina Interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Tlalpan, Ciudad de México, México.

Universo de estudio.

Eventos de infección por SARS-Cov2 moderados a graves en pacientes adultos.

Técnica de muestreo.

No probabilístico, consecutivo por conveniencia.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes quienes acudan a urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con síntomas compatibles con COVID-19
3. Pacientes quienes tengan diagnóstico de COVID-19 por afección pulmonar compatible con infección por COVID-19 según tomografía computada de tórax y/o PCR diagnóstica.
4. Pacientes con medición de parámetros bioquímicos de interés: DHL, biometría hemática, gasometría, dímero D, PCR, troponina de alta sensibilidad.
5. Pacientes con medición de parámetros clínicos de interés: peso, talla, constantes vitales.



Criterios de eliminación

1. Pacientes sin manifestaciones tomográficas características de infección por COVID-19 en tomografía computada de tórax.
2. Pacientes que no tengan prueba positiva PCR para COVID-19.
3. Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo o variables bioquímicas de interés.

MÉTODOS

En este estudio incluimos pacientes evaluados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran (INCMNSZ) que fue un centro de referencia de COVID-19 en el centro de México entre el 17 de marzo y el 31 de mayo de 2020. Los pacientes se valoraban inicialmente en triage y se determinaba si requería hospitalización o atención ambulatoria. La infección por COVID-19 debía ser confirmada por tomografía computarizada (TC) de tórax o mediante Proteína C Reactiva (RT-PCR) de hisopado nasofaríngeo. Todos los pacientes cursaban con enfermedad moderada a severa definida según los criterios del Instituto Nacional de Salud.

La enfermedad moderada se definió como enfermedad de vías aéreas inferiores valorado mediante la exploración física o por TC de tórax y que presentaban saturación de oxígeno (SpO₂) >94% a aire ambiente y enfermedad severa como una SpO₂ <94% a aire ambiente o una relación presión parcial arterial de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) <300mmHg, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares con extensión >50%. Todos los pacientes se realizaron una TC de tórax y un médico radiólogo determinó el grado de afección parenquimatoso a nivel pulmonar y evaluó el grosor de grasa epicárdica. Además de la historia clínica, se midieron variables antropométricas y estudios de laboratorio. Los expedientes electrónicos de los pacientes fueron evaluados para determinar los desenlaces durante la hospitalización. Todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de ética del INCMNSZ y no se utilizó consentimiento informado por la



naturaleza

del

estudio.

Las variables clínicas y los estudios de laboratorio se obtuvieron en la evaluación inicial.

La talla, peso, índice de masa corporal (calculado como peso en kg dividido por la altura en metros cuadrados), saturación de oxígeno (SpO₂), frecuencia respiratoria (FR), temperatura, presión arterial (TA) fueron las variables de la exploración física que se incluyeron en el estudio.

Los estudios de laboratorio incluidos fueron los siguientes: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, Dímero D, ferritina, troponina I, velocidad de sedimentación globular (VSG) y procalcitonina. Todos se procesaron en el laboratorio central del INCMNSZ.

Medición de grasa epicárdica

Los pacientes se sometieron a TC de tórax sin contraste, incluida la TC de dosis baja y dos protocolos de TC de dosis ultrabaja, y se capturaron las características de imagen comúnmente informadas en neumonía por COVID-19. La TC de tórax se realizó con un escáner de 64 cortes (GE MEDICALSYSTEMS Revolution EVO). Se midió el tejido adiposo epicárdico (TAE), el cual se define como el tejido adiposo situado entre la capa visceral del pericardio y la superficie del corazón. Se midió el grosor de la TAE en 3 puntos (fosa auriculoventricular derecha, fosa auriculoventricular izquierda y fosa interventricular anterior) en el formato de 4 cámaras usando la herramienta de reconstrucción multiplanar (MPR) en la estación de trabajo. Se registró el grosor máximo del TAE, desde la superficie del miocardio hasta el pericardio (medido perpendicular al pericardio). Las mediciones se realizaron en 2 ocasiones diferentes, obteniendo un total de 6 mediciones; el promedio de ellos se utilizó en el análisis estadístico. El tejido adiposo pericárdico (TAP) se cuantificó con la herramienta de medición de volumen con el sistema Carestream de la estación de trabajo. Se midió



el grosor del tejido adiposo subcutáneo torácico (TscAT) desde el borde anterior del esternón hasta la piel, a nivel de la válvula mitral en el plano axial de la tomografía. Se obtuvo el percentil 80 del grosor del TAE específico por género y se utilizó como umbral para definir el grosor del TAE aumentado. Además, se registraron los hallazgos de la TC de tórax y se utilizaron para evaluar la gravedad de la infección por COVID.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y observacional, no se realizó un proceso de reclutamiento directo. Para el protocolo inicial titulado: Asociación entre la grasa epicárdica y la severidad de infección por coronavirus, con número de registro UIE-3383-20-21-1, se reclutó a la totalidad de los pacientes que acudieron a urgencias con diagnóstico de COVID-19 y que cumplieron con los criterios de inclusión durante el período de estudio. Se consideró el número de muestra mínimo de $n=259$. Para la realización de este proyecto se usó dicha base de datos sin ningún procedimiento de reclutamiento adicional.

Las características clínicas de los sujetos con obesidad visceral ($TAE >$ percentil 80) fueron comparados de acuerdo con la presencia o ausencia de obesidad, según la evaluación del IMC, utilizando Prueba t de Student o U de Mann-Whitney según la distribución para variables continuas y la prueba de chi-cuadrada o exacta de Fisher para variables categóricas. Para asegurar la simetría de las variables antes del modelado, se utilizó el programa *bestNormalize* R e identificó la mejor transformación como normalización fuera de la muestra a través de una validación cruzada de 10 veces con 5 repeticiones para todas las mediciones derivadas de TC. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R 4.0.2.

Para la descripción de las características de los pacientes con COVID-19 se determinó la media y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil, 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.



Las mediciones del tejido adiposo obtenidas por TC y el índice de masa corporal (IMC) fueron comparados entre los casos que eventualmente requirieron ventilación mecánica o murieron durante hospitalización y los que no, mediante la prueba t de Student. El análisis de regresión lineal se utilizó para evaluar qué características clínicas se asociaron de forma independiente con el espesor de TAE en pacientes con COVID-19. Para evaluar la capacidad predictiva de cada segmento de tejido adiposo torácico medido se generaron modelos de regresión de riesgo proporcional de Cox que incluían un modelo no ajustado (Modelo 1) y modelos ajustados por edad, sexo y número de comorbilidades (Modelo 2) y ajustes adicionales para IMC para evaluar el riesgo independiente después ajuste (Modelo 3). Además, la definición del incremento de TAE usando la definición de percentil >80 específico para género fue evaluado utilizando los mismos modelos.

Para evaluar el impacto del tejido adiposo en tórax sobre el riesgo de ventilación mecánica, se ajustaron modelos similares utilizando modelos de regresión logística de efectos fijos. Para estudiar los efectos independientes del efecto del IMC, los modelos 1 y 2 fueron ajustados para los valores de IMC en ambos resultados.

El incremento de riesgo asociado a las medidas de TAE normalizadas se evaluó utilizando modelos de regresión de Cox ajustados por edad, sexo, número de condiciones comórbidas e IMC. Se estratificó por obesidad determinada por el IMC para evaluar el efecto independiente del espesor del TAE en la predicción del riesgo de mortalidad relacionado con COVID-19 utilizando simPH y survival R.

Análisis de mediación

La primera hipótesis fue que el TAE mediaba parcialmente el riesgo de mortalidad relacionado con la edad, dada la asociación del incremento en el tejido adiposo visceral y epicárdico con el envejecimiento e IMC. La hipótesis secundaria fue que el TAE puede inducir daño cardíaco y que esto podría aumentar la gravedad del COVID-19 y



el riesgo de mortalidad. Para probar estas hipótesis, se realizaron análisis casuales de mediación utilizando el paquete de mediación R, ajustando modelos de regresión logística por edad, sexo, número de condiciones comórbidas o IMC según fuera requerido. Los intervalos de confianza se estimaron utilizando la heterocedasticidad consistente de White para la matriz de covarianza, derivado de la simulación cuasi-bayesiana de Monte Carlo basado en aproximación normal.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable de salida (Dependiente)				
Variable	Definición operacional	Variabes posibles	Unidades	Tipo de variable
Enfermedad grave	Desenlace definido como requerimiento de intubación orotraqueal o muerte durante la hospitalización a causa de COVID-19.	<ol style="list-style-type: none">1. Intubación orotraqueal2. Muerte	N.A.	Categorica (Dicotómica)

Variables predictorias (independientes)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Tejido adiposo epicárdico o grasa epicárdica	Tejido adiposo situado entre la capa visceral del pericardio y la superficie del corazón.	Tejido adiposo situado entre la capa visceral del pericardio y la superficie del corazón. Se considera obesidad visceral si se encuentra por encima de la percentila 80 para edad y sexo	1.<p80 para edad y sexo 2.>p80 para edad y sexo	N.A.	Categórica (Dicotómica)
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo	Resultado de la resta de la fecha de inclusión al estudio menos la fecha de nacimiento dividido entre 365 y expresada en años completos	18-90	Años	Continua
Sexo	Característica fenotípica que identifica a la persona como hombre o mujer	Característica fenotípica que identifica a la persona como hombre o mujer	Masculino Femenino	N.A.	Categórica (Dicotómica)
Infección por COVID-19	Enfermedad causada por virus SARS-Cov2	Presencia de proceso infeccioso documentado por historia clínica, confirmada por TC de tórax o RT-PCR para SARS-Cov2	A: No B: Si	N.A.	Categórica (Dicotómica)
NEWS					



PaFi	Cociente resultado de la división de la presión arterial parcial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno	Medido mediante gasómetro equipo Abbott Architect I2000	1-400	N.A.	Categórica
Índice de masa corporal	Cociente resultado de la división del peso en kg entre la estatura al cuadrado en metros	Cociente resultado de la división del peso en kg entre la estatura al cuadrado en metros	18-45	Kg/m ²	Continua

Tabla 1. Variables predictoras

Otras Variables de interés					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Variables posibles	Unidades	Tipo de variable
Procalcitonina	Polipéptido sérico que se encuentra en el plasma en cantidades mínimas y se eleva intensamente a las pocas horas de administración de endotoxina	* Medido por espectrometría mediante RAPIDPoint 500	0-100	ng/ml	Continua
Dímero D	Marcador de la generación de trombina y plasmina	Niveles de Dímero D medido por colorimetría mediante ARCHITECT de Abbot	0-300	g/L	Continua

Tabla 2. Otras variables de interés



PLAN DE TRABAJO.

1. Revisión de expediente clínico electrónico de pacientes ingresados en el INCMNSZ con diagnóstico confirmado de SARS-Cov2 que contaban con TC de tórax válida para medición de grasa epicárdica y variables clínicas y bioquímicas de interés para el estudio en un periodo comprendido del 17 de marzo al 31 de mayo de 2020. Se revisaron datos registrados en las notas de ingreso a urgencias, notas de evolución y nota de egreso o defunción.
2. Se recabaron los siguientes datos del expediente clínico al ingreso:
 - a. **Demográficos:** sexo, edad.
 - b. **Clínicos:** presencia de comorbilidades (DM, HAS, ERC, ECV), frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno, estado de alerta, síntomas, peso, talla.
 - c. **Bioquímicos:** gasometría arterial, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepática, dímero D, Tiempo parcial de trombina, tiempo de protrombina.
 - d. **Otros estudios de extensión:** TC de tórax y RT-PCR para SARS-Cov2. Cultivos de orina, expectoración o sangre en caso de que el médico a cargo del paciente lo considere necesario, así mismo estudio de imagen de tórax o abdomen se realizarán de acuerdo de las características del paciente.
3. El tratamiento se realizó conforme a lo marcado por las guías para manejo del paciente con infección por SARS-Cov2.
4. Se recabaron los días de ventilación mecánica y estancia en terapia intensiva.
5. Se realizó la recolección de datos en una base de datos.
6. Se recabó el destino del paciente
7. Se realizó una base de datos en Excel y posteriormente se realizará análisis estadístico en el programa estadístico R.

Recursos Humanos.

Dra. Roopa Pravin Mehta, Investigadora principal y Directora de tesis.



Médico Internista y Endocrinólogo. Adscrito al servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Investigadora responsable en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Coordinación y revisión del protocolo de investigación. Revisión de antecedentes, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

Dra. Maria Isabel Jasso Avila, Co-investigador. Tesista.

Residente de Endocrinología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Desarrollo y redacción del protocolo de investigación. Diseño de base de datos. Identificación de pacientes candidatos a formar parte del protocolo.

Dra. Carolina Isabel Pérez Carrion, Co-investigador.

Residente de Endocrinología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Pablo Esteban Vanegas Cedillo, Co-investigador.

Residente de Endocrinología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Jorge Carlos Valladares García, Co-investigador.

Residente de Endocrinología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Diana Hernández Juárez, Co-investigador.

Endocrinóloga en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Natalia Ramírez Pedraza, Co-investigador.

Residente de Radiología e Imagen en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Doctor en Ciencias. Omar Yaxmehen Bello Chavolla, Co-investigador. Asesor Metodológico y estadístico.

Médico Internista y Endocrinólogo. Facultad de Medicina, UASLP.

1. Coordinación del diseño metodológico, análisis estadístico, resultados, discusión y conclusiones.

Recursos materiales

- Computadora del tesista:
- Base de datos
- Equipo Abbott Architect I2000
- Escáner de 64 cortes (GE MEDICAL SYSTEMS Revolution EVO)
- Sistema electrónico Labsis
- Sistema electrónico SoTeci

Financiamiento

No requiere financiamiento externo. El INCMNSZ cubrió todos los gastos ocasionados durante la hospitalización de los pacientes que acudieron a urgencias con diagnóstico de COVID-19 durante el periodo de estudio. Esto incluyó todos los análisis de laboratorio e imagen. Los pacientes no tuvieron que cubrir ningún gasto como parte de éste estudio.

Capacitación del personal

No se requirió

ÉTICA.

Se consideró como investigación sin riesgo ya que sólo se recabó la información clínica y bioquímica derivada de la atención médica de los pacientes con CAD. Se les brindó el tratamiento establecido para COVID-19 según estándares internacionales, se



realizaron las tomas de muestras sanguíneas según la periodicidad marcada por las mismas. La atención médica fue independiente a la participación en este estudio de investigación.

El proyecto se envió para su revisión al Comité de Medicina Interna y posteriormente a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. La Subdirección de Enseñanza e Investigación autorizó la realización del estudio con el registro: UIE-3383-20-21-1

Las maniobras que se realizaron fueron sin riesgo, por lo tanto, no trasgreden los estatutos de la Conferencia de Helsinki de 1964, incluyendo la revisión de 2013.

Al tratarse de un estudio en humanos, se apegó a lo que estipula la Ley General de Salud de México. En el Título Quinto Capítulo Único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV.

Lo anterior coincide con la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y observacional, no se realizó un proceso de reclutamiento directo.

Las cuestiones éticas se fundamentaron de acuerdo con lo que establece el Código de Nuremberg y lo que menciona la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.



RESULTADOS.

Población de estudio:

Se incluyeron 748 pacientes con COVID-19 confirmado, con una edad media de 51,22 \pm 13,62 años, con predominio masculino (n = 470, 63,1%) y un IMC medio de 30,25 \pm 5,71. La mediana de seguimiento fue de 14 días (IQR 10.0-20.0) y 629 pacientes requirieron hospitalización (85,5%). En total, 138 pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva (18,5%) y se registraron 164 muertes intrahospitalarias (21,9%). 191 pacientes (26,3%) contaban con antecedente de DM2, 300 pacientes tenían obesidad (44,4%) y 282 tenían sobrepeso (41,8%).

El grosor medio de TAE fue de 9,67 mm (IQR 7,67-12,0), el grosor medio de la grasa subtorácica fue de 16 mm (IQR 11,0-23,0) y la grasa pericárdica estuvo presente en 451 pacientes (60,5%).

Distribución de la grasa torácica y gravedad de COVID-19

Los casos que requirieron ventilación mecánica presentaron mayor grosor del TAE, volumen de grasa pericárdica e IMC sin diferencia significativa en el grosor del tejido adiposo subtorácico. En los casos fatales, el grosor del TAE y el volumen de grasa pericárdica fueron significativamente mayores; el IMC fue mayor, pero no logró alcanzar significancia estadística y la grasa subtorácica no fue diferente entre casos mortales y no mortales (Figura 1). Al estratificar los casos según la obesidad definida por IMC, los que tenían incremento en TAE tenían mayor edad eran mayores, habían empeorado sus parámetros ventilatorios, desarrollaron alteraciones en la coagulación e inflamación manifiesta, y tenían tasas más altas de desenlaces adversos e intubación, así como puntuaciones de mortalidad más altas independientemente del IMC (Tabla 1). El grosor del TAE se asoció de forma independiente con el género masculino ($\beta = -0,236$, IC del 95%: -0,382, -0,090), saturación de oxígeno ($\beta = -0,014$, IC del 95%: -0,019, -0,008) y puntuaciones más altas del score 4C ($\beta = 0,063$, IC del 95% 0,039, 0,087, R2 ajustado = 0,103). En un segundo modelo, el grosor del TAE se asoció con un aumento de los niveles de troponinas cardíacas ultrasensibles ($\beta = 0.0002$, 95% CI 0.00005, 0.0004), IMC ($\beta = 0.034$, 95% CI 0.021, 0.048) y edad



($\beta = 0.017$, IC del 95% 0.011, 0.023, R^2 ajustado = 0.081), incluso después de los ajustes para niveles de PCR.

El grosor de la EAT es un predictor independiente de la mortalidad por COVID-19

Utilizando el análisis de regresión de Cox, el grosor de EAT fue un predictor de la mortalidad por COVID-19, incluso después del ajuste por edad, sexo, número de condiciones comórbidas e IMC (Tabla 2). Utilizando la simulación posterior a la estimación, observamos aumentos monótonos en el riesgo de mortalidad el aumento de TAE tanto en sujetos obesos como no obesos (Figura 2). Los sujetos que tenían incremento en el TAE tenían un mayor riesgo tanto de mortalidad como de necesidad de ventilación mecánica invasiva. Del mismo modo, después de evaluar el efecto independiente de otros segmentos de tejido adiposo, el volumen de grasa pericárdica se asoció con un aumento de la mortalidad en análisis univariados, pero no lograron mantener la significancia estadística después de los ajustes por edad, género, número de condiciones comórbidas e IMC. De manera similar, el espesor de la grasa subtorácica se asoció con un mayor riesgo de mortalidad y ventilación mecánica después del ajuste para edad, sexo y número de condiciones comórbidas, pero después del ajuste por IMC, esta asociación no logró mantener la significancia estadística. Por el contrario, el IMC se asoció tanto con la mortalidad como con la ventilación mecánica invasiva incluso después del ajuste por covariables (Tabla 2)

EAT media parcialmente el efecto de la edad y el IMC sobre la mortalidad por COVID-19

Dada la asociación de IMC, el aumento de troponinas cardíacas y la edad cronológica en la mortalidad de COVID-19 y espesor de TAE, se exploraron dos modelos de mediación causal. Exploramos el grosor de TAE como mediador tanto de la edad como del IMC y en el aumento de mortalidad por COVID-19 y riesgo de desarrollo de COVID-19 crítico (Figura 2). El grosor del TAE media

13,1% (IC 95% 3,67-28,0%) del efecto de la edad y 19,4% (IC 95% 4,67-63,0%) del



efecto del IMC sobre el riesgo de COVID-19 crítico. Del mismo modo, el espesor del TAE media un 5,91% (95% CI 0.19-14.0%) del efecto de la edad y 12.8% (95% CI 0.03-46.0%) del efecto de IMC sobre el riesgo de mortalidad, después del ajuste de edad, sexo y número de condiciones comórbidas (Tabla 4).

El daño cardíaco inducido por TAE media los resultados adversos de COVID-19

El segundo modelo de mediación causal exploró si un mayor riesgo de desenlaces adversos en COVID-19 estuvieron parcialmente mediados por el daño cardíaco inducido por EAT (Figura 3). Las troponinas median el 24,2% (IC del 95%: 4,8-62,0%) del efecto de EAT sobre el riesgo de COVID-19 y 29,6% (IC 95% 3,9-100,0%) del efecto de EAT sobre el riesgo de mortalidad por COVID-19 ajustada por edad y sexo. En cuanto a los eventos cardiovasculares, hubo 19 registro de infartos de miocardio de los cuales 13 casos fallecieron. El grosor de TAE es un predictor significativo de infarto de miocardio en COVID-19 (OR 1,78; IC del 95%: 1,09-2,97); el incremento del grosor del TAE aumenta el riesgo de infarto de miocardio en COVID-19 (OR 2,83, IC 95% 1,07-7,31), después de ajustar por edad, sexo y condiciones comórbidas.



DISCUSIÓN.

En este estudio demostramos que el grosor del TAE es un predictor significativo de la gravedad de COVID-19 y mortalidad independiente del IMC, la edad y las condiciones comórbidas. Del mismo modo, los sujetos con incremento de TAE tuvieron marcadores de gravedad más altos para COVID-19 independientes del IMC.

En general, el grosor de TAE se asoció con una disminución de la saturación de oxígeno, género masculino y mayor gravedad de COVID-19. De manera similar, el espesor de TAE se asoció con un aumento en niveles de troponina ultrasensibles. El tejido adiposo subtorácico y pericárdico no mostraron un mayor riesgo de resultados adversos o mortalidad independientemente del IMC. Notablemente, el grosor de TAE media parcialmente el efecto de la edad y el IMC con el riesgo relacionado con eventos adversos en COVID-19. Estos hallazgos confirman que la distribución del tejido adiposo, en particular la presencia de adiposidad visceral más que el tejido adiposo total, puede desempeñar un papel importante en la modulación de las respuestas adaptativas a la infección por SARS-CoV-2, y así aumentar la severidad de la enfermedad en COVID-19.

El papel metabólico e inflamatorio del TAV y su papel en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la salud está bien documentadas. Más allá del riesgo asociado con el tejido adiposo corporal según el valor de IMC, los depósitos de TAV contribuyen significativamente al aumento del riesgo cardiovascular y estado proinflamatorio de bajo grado observado en pacientes que viven con obesidad.

El aumento de la acumulación de TAV se ha asociado con un aumento en los depósitos ectópicos de grasa, particularmente en el hígado y en el epicardio como TAE. En particular, las acciones del TAE en la microcirculación del miocardio, favorecen el intercambio rápido de citocinas inflamatorias. La implicación de esta relación anatómica sugiere que, bajo condiciones inflamatorias agudas o crónicas, estas interacciones pueden resultar perjudiciales a la función cardiovascular. El aumento de la adipogénesis epicárdica induce la secreción de adipocinas proinflamatorias que contribuyen al daño auricular y ventricular. En el COVID-19, se postula que el TAE juega un papel en la generación del desequilibrio entre

la producción de adipocinas anti y proinflamatorias, contribuyendo así a la



tormenta de citocinas y afectación multisistémica documentada en COVID-19 grave. En este estudio, el espesor del TAE fue un predictor significativo de perfiles bioquímicos adversos, COVID-19 grave y aumento de la mortalidad independientemente del IMC.

Usando análisis de mediación, se demostró que el grosor del TAE juega un papel significativo en la mediación del riesgo de COVID-19 grave y la mortalidad atribuible al aumento de la edad y el IMC. Otros autores han demostrado que el aumento de la deposición de TAV tiene un mayor valor predictivo para resultados adversos de COVID-19 en comparación con el IMC. Esta disfunción causada por el depósito específico de tejido adiposo parece ser particularmente relevante en pacientes más jóvenes. Estos resultados son concordantes con los hallazgos previos en esta población y contribuyen aún más a la caracterización de los mecanismos subyacentes al riesgo atribuible al envejecimiento y la obesidad en COVID-19 grave.

Finalmente, se demostró que el aumento en la acumulación de TAE está asociado con mayor daño cardíaco que puede contribuir a la gravedad y mortalidad de COVID-19. Se ha propuesto como mecanismo para mayor riesgo de COVID-19 grave al incremento en la expresión de ACE II en el cuerpo y en el TAV en personas con obesidad. Esto funciona como un mecanismo mediante el cual, se favorece la diseminación y el desprendimiento del virus amplificando las respuestas inflamatorias. Se ha asociado un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en COVID-19 con el estado pro-trombótico y con las respuestas adaptativas inflamatorias en respuesta a la infección por SARS-CoV-2, así como al daño directo al miocardio. El aumento del grosor del TAE se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio y se asoció con un aumento de los niveles de troponina, posiblemente indicando una lesión cardiovascular directa. Dado que el TAE es solo una medida de depósito de grasa ectópica alrededor del miocardio, su medición puede considerarse complementaria al IMC. Por lo tanto, puede ser más útil para evaluar el riesgo de un posible compromiso cardíaco en COVID-19.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Fortalezas del estudio:

- Se analizó un gran número de pacientes en los que se midió el grosor del TAE y se les proporcionó seguimiento durante la hospitalización para registrar los desenlaces.
- Este trabajo es novedoso ya que evalúa los diferentes tipos de tejido adiposo intratorácico como el TAE, subtorácico y pericárdico además de medidas de tejido adiposo corporal como el IMC.
- Se utilizó un análisis de mediación, para valorar el grado de contribución del TAE en el riesgo de enfermedad crítica y mortalidad.

Limitantes del estudio:

Limitaciones:

- Usamos el espesor del TAE en lugar de volumen dado que las TC en el momento del ingreso eran barridos simples en las que el volumen no se pudo evaluar.
- Solo hubo un pequeño número de desenlaces cardiovasculares registrados, esto significa que el impacto total del TAE en las complicaciones cardiovasculares de COVID-19 podría no ser evaluado.
- Los resultados solo se aplican a infecciones moderadas o graves y no a casos leves dado que no se incluyeron en función de la naturaleza del reclutamiento de casos.
- El estudio se llevó a cabo en un solo centro de COVID-19 y los hallazgos pueden no ser representativos a nivel de población.

Perspectivas futuras:

- Dado que la mayoría de los pacientes no disponían de tomografías computarizadas abdominales, no se pudo evaluar la grasa torácica frente a la abdominal, un área que debe evaluarse en estudios futuros.



CONCLUSIONES.

El grosor del TAE se asoció con un mayor riesgo de COVID-19 crítico y mortalidad en comparación con otros tipos de tejido adiposo intratorácico. El TAE también se asoció con niveles elevados de troponina, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en el riesgo de complicaciones cardiovasculares en COVID-19. Además, el TAE parece ser un mediador del efecto de la edad y el IMC sobre los resultados adversos de la enfermedad.

Por lo tanto, este trabajo se suma al conjunto de evidencia que sugiere que el TAE puede ser un protagonista importante en situaciones adversas respuestas metabólicas e inflamatorias al SARS-CoV-2.



BIBLIOGRAFÍA.

1. World Health Organization 2016. Informe Mundial sobre la Diabetes. WHO/NMH/NVI/16.3[Internet] www.who.int/diabetes/global report.
2. Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes. Octava Edición. 2017. www.diabetesatlas.org
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes–2017. *Diab Care* 2017; 40(suppl 1):S1-135.
4. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. doi:10.1016/j.metabol.2020.154378
5. Vepa A, Bae JP, Ahmed F, Pareek M, Khunti K. COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1043-1051. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.056
6. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes* 2005. 2020;44(8):1790-1792. doi:10.1038/s41366-020-0597-4
7. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105-E109. doi:10.1152/ajpendo.00198.2020
8. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, et al. Metabolic Score for Visceral Fat (METS-VF), a novel estimator of intra-abdominal fat content and cardiometabolic health. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020;39(5):1613-1621. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.012
9. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. doi:10.1111/eci.12997
10. Sato F, Maeda N, Yamada T, et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2018;82(2):502-508. doi:10.1253/circj.CJ-17-082011. Malavazos AE, Goldberger JJ, Iacobellis G. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation? *Eur Heart J*. 2020;41(24):2333.



doi:10.1093/eurheartj/ehaa471

12. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ.* 2020;29(7):973-987.

doi:10.1016/j.hlc.2020.05.101

13. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031

14. Knight SR, Ho A, Pius R, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 2020;370:m3339.

doi:10.1136/bmj.m3339

15. Silaghi A, Piercecchi-Marti M-D, Grino M, et al. Epicardial adipose tissue extent: relationship with age, body fat distribution, and coronaropathy. *Obes Silver Spring Md.* 2008;16(11):2424-2430. doi:10.1038/oby.2008.379

16. Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Antonio-Villa NE, et al. Adaptive metabolic and inflammatory responses identified using accelerated aging metrics are linked to adverse outcomes in severe SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* Published online November 24, 2020:2020.11.03.20225375. doi:10.1101/2020.11.03.20225375

17. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-725. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1

18. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):616-627. doi:10.1016/S2213-8587(20)30110-8

19. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1790-1792. doi:10.1172/JCI81507

20. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-2372. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509

21. Favre G, Legueult K, Pradier C, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism.* 2020;115:154440. doi:10.1016/j.metabol.2020.154440



22. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020;111:1543-19. doi:10.1016/j.metabol.2020.154319
22. Deng M, Qi Y, Deng L, et al. Obesity as a Potential Predictor of Disease Severity in Young COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Obes Silver Spring Md*. 2020;28(10):1815-1825. doi:10.1002/oby.22943
23. Iacobellis G, Malavazos AE, Ferreira T. COVID-19 Rise in Younger Adults with Obesity: Visceral Adiposity Can Predict the Risk. *Obes Silver Spring Md*. 2020;28(10):1795. doi:10.1002/oby.22951
24. Iacobellis G, Secchi F, Capitanio G, et al. Epicardial Fat Inflammation in Severe COVID-19. *Obesity*. 2020;28(12):2260-2262. doi:https://doi.org/10.1002/oby.23019
25. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obes Silver Spring Md*. 2020;28(7):1178-1179. doi:10.1002/oby.22844
26. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obes Silver Spring Md*. 2020;28(7):1191-1194. doi:10.1002/oby.22843
27. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-1507. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048
28. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9

ANEXOS.

Anexo 1. Criterios de clasificación de hipoxemia según presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno.

PaFi

Clasificación



300	Leve
100-200	Moderado
<100	Grave

TABLA 1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON COVID-19 COMPARADOS CON EL GROSOR DE TAE (INCREMENTO MAYOR A LA PERCENTILA 80 O NO) ESTRATIFICADO POR EL ESTADO DE PESO DEFINIDO POR EL IMC.

Parámetro	Población	Sin Obesidad		Valor de p	Con Obesidad		Valor de p
		TAE no aumentado (n=368)	TAE aumentado (n=74)		TAE no aumentado (n=230)	TAE aumentado (n=76)	
Edad (años)	51 (41-61)	51.5 (13.7)	56.9 (15.2)	0.006	48.4 (12.9)	52.5 (13.8)	0.002
Sexo masculino (%)	470 (63.1)	227 (62.2)	49 (66.2)	0.602	149 (64.7)	45 (59.2)	0.944
Estatus socioeconómico bajo	530 (71.2)	262 (71.9)	53 (71.6)	0.682	161 (71.8)	54 (71.1)	0.682
Desenlace crítico (%)	236 (31.5)	91 (24.7)	34 (45.9)	0.003	78 (33.9)	33 (43.5)	0.025
Intubación (%)	135 (18.4)	46 (12.5)	19 (12.5)	0.006	54 (23.4)	19 (25)	0.002
Mortalidad (%)	164 (21.9)	67 (29.8)	22 (29.8)	0.036	48 (20.8)	27 (35.5)	0.182
Hipertensión Arterial	212 (29.2)	88 (24.9)	23 (33.9)	0.277	73 (32.2)	28 (37.3)	0.039
Diabetes mellitus tipo 2	191 (26.3)	87 (24.6)	23 (32.3)	0.226	55 (24.2)	26 (34.7)	0.857



Tiempo de diagnóstico de DM2	7 (3-14.8)	8 (5-14.5)	6 (2-12.5)	0.370	6 (1-15)	6 (5-10)	0.773
Tabaquismo	47 (7.7)	21 (7.26)	6 (7.25)	0.792	16 (8.2)	4 (6.2)	0.826
Enfermedad renal crónica	26 (3.6)	14 (3.2)	4 (5.5)	0.780	3 (1.3)	5 (6.7)	0.345
Enfermedad cardiovascular	19 (2.6)	9 (2.6)	1 (1.4)	0.868	6 (2.6)	3 (4)	0.774
Cirrosis	6 (0.82)	2 (0.05)	1 (1.4)	0.999	2 (0.8)	1 (1.3)	0.998
IMC (kg/m ²)	30.4 (11.2)	27 (25.1-28.7)	27.5 (25-29)	0.061	33.2 (31-37)	34.1 (31-36)	0.013
Frecuencia respiratoria (rpm)	28 (11.2)	25 (20-30)	30 (26-36)	<0.001	26 (22-33)	28 (24-39)	<0.001
Frecuencia cardíaca (lpm)	101 (18.6)	102 (90-113)	103 (90-115)	0.529	102 (90-115)	107 (90-115)	0.385
Saturación de oxígeno (%)	86 (77-89)	88 (80-90)	79 (63-87)	<0.001	85 (79-89)	82 (60-87)	<0.001
Proteína C reactiva	14.3 (7.1-22.4)	14.9 (9.02-23.2)	19.3 (10.8-28.5)	<0.001	14.4 (7.9-21.2)	19 (9-28.6)	<0.001

TABLA 2. MODELOS DE REGRESIÓN DE RIESGO PROPORCIONAL DE COX QUE PREDICEN MORTALIDAD EN COVID-19 USANDO MEDICIONES DE GRASA DERIVADAS DE TC E IMC USANDO UN MODELO DE REPETICIÓN DE MUESTRA Y DEFINIENDO OBESIDAD VISCERAL COMO GROSOR DE GRASA EPICÁRDICA MAYOR A PERCENTILA 80 AJUSTADA PARA SEXO EN LA POBLACIÓN. MODELO 1: UNIVARIADO MODELO 2: AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y CONDICIONES COMÓRBIDAS, MODELO 3: AJUSTADO A EDAD, GÉNERO, CONDICIONES COMÓRBIDAS E IMC

Modelo	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (95% IC)	Valor de p	HR (95% IC)	Valor p	HR (95% IC)	Valor p



Grosor de grasa epicárdica	1.290 (1.108-1.501)	0.001	1.212(1.033-1.423)	0.019	1.180(1.003-1.389)	0.047
Volumen de grasa extrapericárdica	1.223 (1.036-1.445)	0.018	1.108(0.924-1.328)	0.269	1.049(0.870-1.265)	0.616
Volumen de grasa subtorácica	1.067 (0.907-1.256)	0.434	1.230(1.019-1.483)	0.031	1.117(0.889-1.404)	0.343
Índice de masa corporal	1.091 (0.931-1.280)	0.283	1.262(1.042-1.529)	0.018	-	-
TAE aumentado (>p80, basado según sexo)	1.570 (1.123-2.196)	0.008	1.433(1.023-2.009)	0.037	1.409(1.006-1.975)	0.046

TABLA 3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA PREDECIR VENTILACIÓN MECÁNICA EN CASOS DE COVID-19 USANDO MEDICIONES DE GRASA DERIVADAS DE TC Y DEFINIENDO OBESIDAD VISCERAL COMO GROSOR DE GRASA EPICÁRDICA MAYOR A PERCENTILA 80 AJUSTADA PARA SEXO EN LA POBLACIÓN. MODELO 1: UNIVARIADO MODELO 2: AJUSTADO A EDAD, GÉNERO Y CONDICIONES COMÓRBIDAS, MODELO 3: AJUSTADO A EDAD, GÉNERO, CONDICIONES COMÓRBIDAS E IMC

Modelo	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (95% IC)	Valor de p	HR (95% IC)	Valor p	HR (95% IC)	Valor p
Grosor de grasa epicárdica	1.205(1.001-1.454)	0.049	1.272(1.048-1.548)	0.019	1.210(0.993-1.478)	0.060



Volumen de grasa extrapericárdica	1.054(0.855-1.294)	0.617	0.989(0.791-1.234)	0.926	0.874(0.691-1.102)	0.258
Volumen de grasa subtorácica	1.093(0.908-1.316)	0.346	1.242(1.007-1.535)	0.044	0.999(0.763-1.306)	0.995
Índice de masa corporal	1.408(1.167-1.705)	<0.001	1.418(1.149-1.766)	<0.001	-	-
TAE aumentado (>p80, basado según sexo)	1.690(1.094-2.572)	0.016	1.791(1.148-2.759)	0.009	1.689(1.078-2.614)	0.020

TABLA 4. MODELOS DE MEDIACIÓN CAUSAL. PRIMERO, EVALUANDO EL EFECTO DE LA EDAD Y EL IMC EN LOS DESENLACES DE COVID-19 POR EL GROSOR DE GRASA EPICÁRDICA. POSTERIORMENTE EVALUANDO EL ROL DEL GROSOR DE GRASA EPICÁRDICA EN DESENLACES DE COVID-19 POR LAS TROPONINAS. ABREVIATURAS: ACME: EFECTOS DE MEDIACIÓN CAUSAL PROMEDIO. ADE: EFECTOS DIRECTOS PROMEDIO



Modelo de mediación causal	Desenlace	Efactor	Mediador	ACME (95% CI)	ADE (95% CI)	Efecto total
	COVID-19 crítico	Edad (años)	Grosor de grasa epicárdica	0.000336 (0.000077-0.001)	0.00207 (0.00160-0.001)	0.00240(0.00188-.001)
		ÍMC (kg/m ²)		0.0109 (0.0018-0.020)	0.0457 (0.0080-0.090)	0.0566(0.0186-0.090)
		Grosor de grasa epicárdica	Troponinas	0.0148(0.003-0.03)	0.0465(0.010-0.8)	0.0613(0.0232-0.1)



Modelo de mediación causal	Desenlace	Efactor	Mediador	ACME (95% CI)	ADE (95% CI)	Efecto total
	Mortalidad por COVID-19	Edad (años)	Grosor de grasa epicárdica	0.0000494 (0.0000013-0.001)	0.000731 (0.000377-0.001)	0.000780(0.000394-0.001)
		ÍMC (kg/m ²)		0.00710(0.00014-0.020)	0.048 (0.010-0.090)	
		Grosor de grasa epicárdica	Troponinas	0.0148(0.003-0.03)	0.0465 (0.010-0.8)	0.0613(0.0232-0.1)



FIGURA 1. BOXPLOTS QUE COMPARAN LOS NIVELES TRANSFORMADOS DEL GROSOR DE LA GRASA EPICÁRDICA, GRASA PERICÁRDICA, GRASA SUBTORÁCICA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE ACUERDO A SU REQUERIMIENTO DE VENTILACIÓN MECÁNICA (IVM, A-D) O MORTALIDAD POR COVID-19 (E-H).

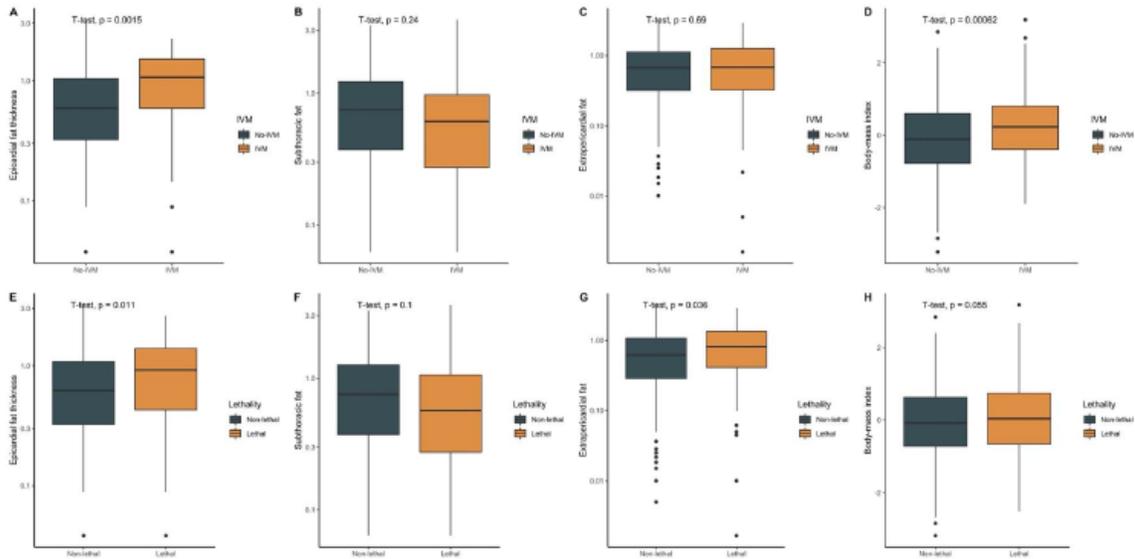


FIGURA 2. COMPARACIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD COVID-19 COMPARANDO CASOS CON Y SIN OBESIDAD VISCERAL DEFINIDA COMO UN GROSOR DE LA GRASA EPICÁRDICA POR ENCIMA DEL PERCENTIL 80 AJUSTADO POR SEXO ESTRATIFICADO POR EL ESTADO DE OBESIDAD DEFINIDO POR EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

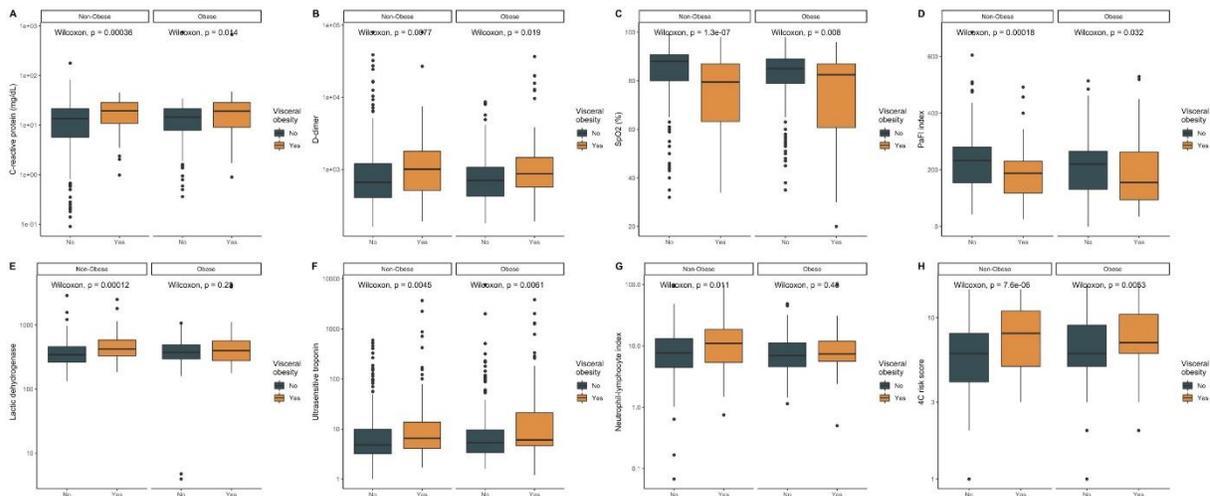




FIGURA 3. SIMULACIÓN DEL RIESGO POST-ESTIMACIÓN DEL GROSOR DE LA GRASA EPICÁRDICA AJUSTADA POR EDAD, GÉNERO, CONDICIONES COMÓRIBIDAS E IMC (A) ESTRATIFICADOS POR CASOS SIN OBESIDAD (B) CON OBESIDAD (C) EN PACIENTES CON COVID-19 CONFIRMADO

