



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES MOCEL

SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA

***ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL CON VENTILACIÓN
MECÁNICA INVASIVA PROLONGADA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR
SARS-CoV-2 EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS***

TESIS QUE PRESENTA

DR. JONATAN ESTRADA PÉREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA CRÍTICA

ASESOR(ES) DE TESIS

**DR. EDUARDO AGUSTÍN JARAMILLO SOLÍS
DR. ALEJANDRO PIZAÑA DÁVILA
DRA. NANCY ALVA ARROYO**



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.

Contenido

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	5
Introducción.....	5
Fisiopatología Pulmonar por SARS-CoV-2	7
Presentación clínica.....	8
Ventilación mecánica en neumonías por SARS-CoV-2	10
Obesidad en infección por SARS-CoV-2	11
Justificación.....	13
Planteamiento del problema.....	15
Hipótesis	15
Objetivo:.....	15
Objetivos específicos:	15
Materiales y métodos	17
TIPO DE ESTUDIO: ESTUDIO DE RETROSPECTIVO Y DE COHORTES.	17
1. UNIVERSO.....	17
Diseño de estudio	17
Obtención de datos.....	18
Variables de interés	18
Análisis estadístico	19
Resultados	19
Discusión.....	26
Conclusiones	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

Índice de Figuras

Tabla 1. Características basales de la población.....	20
Tabla 2. Análisis bivariado, se compararon los días ventilación mecánica con los datos demográficos, paraclínicos y comorbilidades.	21
Tabla 3. Factores de riesgo de mortalidad posterior a días ventilación mecánica en COVID-19 basados en la regresión de riesgos proporcionales de Cox.	22
Tabla 4. Obesidad como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con ventilación prolongada por COVID-19, Riesgos proporcionales de Cox, p .002. ..	23
Gráfica 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los pacientes con COVID-19 en relación con los días bajo ventilación mecánica invasiva..	24
Gráfica 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los pacientes con Obesidad estadios I-III con COVID-19 en relación con los días bajo ventilación mecánica invasiva.	25



OPERADORA DE HOSPITALES ANGELES, S.A. DE C.V.
HOSPITAL ANGELES MOCEL
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Ciudad de México, a 12 de mayo de 2022.

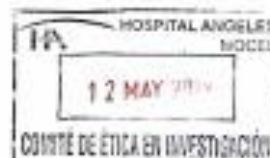
Dr. Jonatan Estrada Pérez
Médico Residente de 2º. año de Medicina del Enfermo
en Estado Crítico.
Hospital Ángeles Mocol
PRESENTE

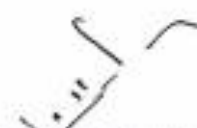
En relación al protocolo de investigación "ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA PROLONGADA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN LA UIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS", le informo que una vez que fue revisado se concluye

- Aprobado sin observaciones.
- Aprobado con observaciones que debe corregir/responder.
- No aprobado

Sin otro particular.

Atentamente.





Dr. Alfonso Pedro Sainos Sánchez
Presidente del Comité de Ética en
Investigación
Hospital Ángeles Mocol

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Introducción

La enfermedad de Coronavirus 2019, abreviada como COVID-19 por sus siglas en inglés (corona virus disease), es una enfermedad compleja que produjo un incremento en la hospitalización por neumonía con falla multiorgánica. La enfermedad de COVID-19 es causada por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de tipo 2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés). La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o puede causar síntomas dentro de un amplio espectro. Afecta principalmente al aparato respiratorio, que puede llegar a sepsis grave. El COVID-19 emergió por primera vez en diciembre de 2019 cuando se identificaron varios casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan en la provincia de Hubei, China. Esta neumonía inicialmente estaba acompañada de fiebre junto con molestia en el pecho y, en casos severos, disnea e infiltración pulmonar bilateral. Hasta Julio de 2020, el SARS-CoV-2 ha afectado a más de 200 pacientes, resultando en más de 10 millones de casos infectados con 508 mil muertes confirmadas.

El coronavirus es un virus ARN positivo, el cual presenta un amplio rango de hospederos naturales, que afecta a múltiples sistemas. COVID 19 puede causar enfermedades clínicas en humanos, que se puede extender desde un resfriado común hasta una enfermedad respiratoria severa con un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. El SARS-CoV-2 es miembro del orden de Nidovirales, familia Coronaviridae y subfamilia Orthocoronavirinae. Este virus está envuelto con una nucleocápside viral, la cual es una característica atípica en este tipo de virus. El diámetro del virus se encuentra entre 60 a 140 nm y codifica 4 proteínas estructurales mayores llamadas; Spike (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La presencia de spikes (9 a 12 nm), le da al virus una apariencia de corona solar, la cual se refleja en su nombre.

Glucoproteína S

La proteína S del Coronavirus es una proteína larga y multifuncional transmembrana clase I. Esta proteína se encuentra dentro de la superficie del virión. Funcionalmente es requerida para la entrada de partículas infecciosas dentro de la célula a través de la interacción con varios receptores de la célula huésped, además es un factor crítico para el tropismo tisular del huésped. Por otra parte, esta proteína es vital para inducir la respuesta inmune del huésped.

Proteína M

Es la proteína viral más importante presente dentro del virión dándole una forma definitiva que envuelve el virus. Esta proteína une al virus con la nucleocápside y actúa en su unión central con el ensamblaje del coronavirus.

Proteína E

La proteína E es la más pequeña y enigmática de sus proteínas estructurales, juega un papel multifuncional en la patogénesis, unión y liberación del virus. Esta es una pequeña proteína integral de la membrana polipeptídica que actúa como canal de unión. Es por ello que la ausencia o inactivación de esta proteína, se relaciona con alteración de la virulencia del coronavirus; así como cambios en su morfología y tropismo.

Proteína N

Esta proteína es multifuncional, ya que juega un rol en la formación compleja del genoma viral. Además, facilita la interacción con la proteína M durante el ensamblaje y aumenta la eficacia de la transcripción viral. También modula la respuesta del huésped como antagonista para el interferón e interfiere en la producción de ARN.

El virus SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona, a través de microgotas respiratorias que se producen cuando el paciente tose, estornuda o habla. A pesar de que estas microgotas parecen no viajar más de dos metros, el control de la transmisión se dificulta debido a que también puede haber contagio al entrar en

contacto con superficies contaminadas y pasar las manos por la boca, nariz u ojos. De acuerdo con reportes recientes, puede haber contagio por partículas virales suspendidas en el aire, por varios minutos e incluso horas, en espacios mal ventilados. Esta vía se denomina transmisión aérea, y dificulta aún más el control de la transmisión de la enfermedad.

El período de contagiosidad comienza alrededor de dos días antes del inicio de los síntomas, llega a su máximo el día de inicio de estos y disminuye durante los siete días posteriores. Es muy improbable el contagio luego de 10 días después de iniciados los síntomas en casos de infecciones no severas. Luego de la exposición, el período de incubación puede llegar a ser de hasta 14 días, siendo de 4 a 5 días en la mayoría de los casos.

Fisiopatología Pulmonar por SARS-CoV-2

El dominio de unión al receptor (DUR) de la proteína Spike (S) de SARS-CoV-2 reconoce específicamente el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del huésped. Tras la unión, la proteasa sérica de transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) corta la proteína S y da como resultado la fusión de las membranas virales y celulares. El receptor ECA2 se expresa en la vía aérea, principalmente en neumocitos tipo 2 alveolares, también en el resto de tracto respiratorio, corazón, riñón y tracto gastrointestinal. Sin embargo, los pulmones parecen ser particularmente vulnerables al SARS-CoV-2 debido a su gran superficie y porque los neumocitos tipo 2 actuarían como un reservorio para la replicación del virus. Pese a que los inhibidores y bloqueadores de ECA tienen un efecto hiperregulador, estudios observacionales no han demostrado mayor riesgo de infección, ni mortalidad hospitalaria de los pacientes sometidos a este tratamiento. La lesión directa en el tejido pulmonar, por la respuesta inflamatoria local, mediada por la infección viral, es uno de los mecanismos propuestos detrás de las manifestaciones pulmonares de COVID-19.

La disrupción de la barrera alveolo-capilar, la alteración de la transferencia alveolar de O₂ y el deterioro de la capacidad de difusión, son trastornos característicos de la neumonía COVID-19. Cuando se produce edema pulmonar, se agrega líquido en la membrana hialina llenando el espacio alveolar, estamos frente a la etapa temprana del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Además de lo descrito, puede ocurrir activación y consumo dramático de los factores de coagulación. Estudios en población China reportan que más de un 70% de los fallecidos por COVID-19 cumplían un criterio de coagulación vascular diseminada. La inflamación alveolar y endotelial pueden generar microtrombos con complicaciones trombóticas a distancia.

Presentación clínica

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 tiene una gran capacidad de transmisión produciendo un número importante de casos. El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es en promedio de 3 a 6 días, con una media de 6.4 días.

Los síntomas que caracterizan al inicio de la enfermedad de COVID-19 son síntomas respiratorios bajos. La fiebre está presente entre el 30 y 90% de los pacientes, siendo más frecuente entre quienes se hospitalizan y menos entre pacientes ambulatorios y de mayor edad. La adinamia, la cefalea y las mialgias son los síntomas más comúnmente reportados entre los pacientes ambulatorios, mientras que la odinofagia, la rinorrea y la conjuntivitis también son síntomas frecuentes. Muchos pacientes con COVID-19 tienen síntomas digestivos como náuseas, vómitos o diarrea, antes que aparezcan la fiebre y los síntomas respiratorios inferiores, al igual que la anosmia y la ageusia. Estos últimos síntomas se ven más frecuentemente en pacientes de edad media que no requieren hospitalización. La anosmia aparece como un síntoma muy específico de COVID-19. Otros síntomas neurológicos además de la cefalea son alteración de conciencia, mareos, convulsiones, agitación y signos meníngeos.

En el examen físico se puede encontrar fiebre, polipnea y reducción de la saturación de oxígeno. El examen pulmonar muestra pocas alteraciones en contraposición con la disnea del paciente. Sin embargo, la enfermedad podría ser asintomática hasta en un 40% de los pacientes; si a esto agregamos que el período de contagio se inicia previo a la aparición de síntomas en la población que los tiene, el control de esta infección se complica aún más. Los síntomas característicos al inicio de la infección por SARS-CoV-2 son anosmia, fiebre, mialgias y tos. Si el paciente presenta anosmia la probabilidad de tener SARS-CoV-2 podría ser hasta 7 veces más que si no la presenta.

La enfermedad de Coronavirus 2019, causada por el SARS-CoV-2, se caracteriza por una gran variedad de cuadros severos. En los casos más severos, los pacientes desarrollaron Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SDRA), requiriendo apoyo de ventilación mecánica invasiva, la cual está asociada con un elevado incremento en la mortalidad.

La clínica del SDRA es lo suficientemente heterogénea para presentar dificultad en su manejo, no obstante, puede definirse un patrón clínico clásico. El COVID-19, en cambio se caracteriza por presentar neumonía, la cual cursa con una hipoxemia severa que puede ser asintomática (raramente observada en el SDRA grave), o bien, asociarse a disnea intensa, hipocapnia profunda, normocapnia o hipercapnia; o caracterizarse por responder a óxido nítrico inhalado o a la posición prono. Una publicación italiana, describió una serie de posibles factores influyentes en el fenotipo del COVID-19; entre estos destacan la gravedad de la infección, la respuesta del huésped, comorbilidades, capacidad de respuesta ventilatoria a la hipoxemia, tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la vigilancia hospitalaria de posibles complicaciones. Con estos, se pudo discernir entre dos fenotipos frecuentes: fenotipo L y el fenotipo H. El fenotipo L posee una frecuencia de 70 - 80% y se caracteriza por cursar con edema intersticial subpleural local, con escasa imagen de opacidad en vidrio esmerilado y amplias zonas aireadas ventilando, pero con una baja relación ventilación-perfusión, una baja elastancia pulmonar (con una compliance normal) y una baja capacidad de reclutamiento. Por

otro lado, el fenotipo H posee una frecuencia de 20 - 30%, con un patrón semejante al SDRA clásico, caracterizado por cursar con una mayor cantidad de edema de infiltración bilateral, con menos zonas aireadas ventilando, además, de una mayor elastancia pulmonar (con una compliance disminuida), un mayor shunt de derecha a izquierda y una mayor capacidad de reclutamiento; es decir, un patrón típico de pulmón pequeño o “baby lung”. Se cree que el paso de un fenotipo L a un fenotipo H depende de la precocidad con que se inicia el manejo ventilatorio y del grado de compromiso inflamatorio que se presente, haciendo necesario conocer los criterios clínicos y medidas terapéuticas para manejar la hipoxemia.

Hasta junio de 2021, en Estados Unidos, se habían registrado 33 millones de casos confirmados por laboratorio de infección por SARS-CoV-2. El rango de hospitalizaciones acumuladas para adultos con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue de 709 por cada 10000 personas. Más del 30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 iniciaron ventilación mecánica por neumonía severa. La ventilación mecánica invasiva se relaciona con pobre pronóstico; ya que aproximadamente el 40% de los pacientes que iniciaron ventilación mecánica invasiva no sobrevivieron. Los pacientes que sobrevivían cursaban con ventilación mecánica prolongada; lo cual se define como: pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y apoyo de ventilación mecánica invasiva ≥ 7 días.

Ventilación mecánica en neumonías por SARS-CoV-2

La ventilación mecánica invasiva (VMI) se relaciona con lesión pulmonar inducida por la ventilación, con el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica y con fibrosis pulmonar. El riesgo de presentar complicaciones por la ventilación aumenta por cada día con apoyo ventilatorio. La lesión pulmonar se produce por diferentes vías y cada una de ellas tiene un origen específico y fisiopatología; sin embargo, una característica en común es la presencia de VMI asociada a los días bajo ventilación mecánica. Por lo que iniciar un tratamiento adecuado para disminuir los días bajo VMI es fundamental en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

La VMI se considera una medida de soporte que busca reemplazar la función respiratoria del paciente. Para ello, debe manejar una serie de elementos físicos que incluyen fuerza (presión), desplazamiento (volumen) y velocidad de cambio en relación con el tiempo (flujo). Su uso está dirigido a situaciones de insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipercápnica, con el fin de estabilizar estos cuadros disminuyendo el trabajo inspiratorio, redistribuyendo el flujo sanguíneo de la actividad muscular respiratoria en situaciones de shock y aportando una ventilación protectora en pacientes con SDRA.

la VMI no es inocua, pudiendo generar daño asociado a la ventilación mecánica (VILI), mediante mecanismos de daño traumático que pueden resumirse en tres tipos: Volutrauma (por exceso de V_t aportado, generando strain o elongación de las unidades alveolares), barotrauma (por exceso de presiones elevadas en la vía aérea que generan estrés alveolar) y atelectrauma (generado por la apertura y cierre cíclico de las unidades alveolares). Conocer estos mecanismos ha permitido la creación de estrategias ventilatorias controladas que eviten el VILI; introduciendo el concepto de ventilación protectora.

Obesidad en infección por SARS-CoV-2

La obesidad es reconocida como factor de riesgo severo para COVID-19, posiblemente relacionado con la inflamación crónica, lo cual altera la respuesta inmune y trombogénica a patógenos; así como altera la función pulmonar. La obesidad es una enfermedad metabólica común, afectando al 42.4% de adultos en los Estados Unidos, además es factor de riesgo para otras enfermedades crónicas, incluyendo diabetes mellitus y enfermedades cardíacas.

Actualmente la prevalencia de individuos con sobrepeso y obesidad es alta en todo el mundo, tanto en países con alto ingreso económico como en países con bajo ingreso. De hecho, una gran parte de la población se ha convertido en pacientes con obesidad mórbida con índice de masa corporal mayor de 35 – 40 kg/m². En

América latina en los últimos años (1990 a 2020) se ha documentado el aumento en la población con sobrepeso y obesidad.

Recientemente, se han publicado los primeros estudios que sugieren que los sujetos con obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad más grave por coronavirus. En concreto, los estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en UCI y el desarrollo de consecuencias graves que llevan a la muerte, en caso de enfermedad por COVID-19.

Datos procedentes de Francia de personas ingresadas con COVID-19 indican que los pacientes con obesidad severa (índice de masa corporal o IMC ≥ 35) requieren con más frecuencia de ventilación mecánica invasiva, frente a los pacientes delgados, independientemente de la edad, el sexo, la diabetes y la hipertensión arterial. Otro estudio en pacientes con COVID-19 en Nueva York asocia significativamente la obesidad con la necesidad de hospitalización y el estado crítico de los pacientes (cuidados intensivos, ventilación mecánica y/o muerte), independientemente de otras comorbilidades.

Existen diversos mecanismos biológicos mediante los cuales la enfermedad COVID-19 puede afectar más a personas con obesidad. Uno de estos mecanismos es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en personas con obesidad. COVID-19 pueda exacerbar aún más la inflamación, exponiéndolos a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos delgados. Esta inflamación puede producir una disfunción metabólica que puede conducir, entre otras patologías, a dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular, que también se han considerado factores de riesgo de COVID-19. Otro rasgo común en la obesidad es la deficiencia de vitamina D, que aumenta el riesgo de infecciones sistémicas y perjudica la respuesta inmune.

Justificación

La infección por SARS-CoV-2 en enero de 2020 fue declarada un problema de salud pública y para marzo del mismo año se definió como pandémica por la organización mundial de la salud. Un problema de tal magnitud ha derivado en el desarrollo de numerosas investigaciones en tiempo récord con el propósito de solucionar la situación. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos a nivel mundial por conocer mejor esta nueva enfermedad, aún se desconocen diversos aspectos relacionados con su desarrollo y tratamiento. Por lo anterior resulta de gran importancia conocer las diferentes presentaciones clínicas, principalmente la forma grave de esta enfermedad, la cual consiste en neumonía por SARS-CoV-2, que se acompaña de la presencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda, responsable de miles de millones de muertes a nivel mundial, así como identificar los factores de riesgo de las personas susceptibles a padecer esta enfermedad, particularmente la forma grave, con el fin de prevenir y en caso necesario iniciar tratamiento de forma temprana.

Diversos reportes sobre la infección por SARS-CoV-2 relacionan a su forma grave con el sobrepeso y la obesidad, características clínicas como presencia de comorbilidades, cáncer e inmunosupresión y predisposición genética. De acuerdo con múltiples reportes el aumento del índice de masa corporal parece estar relacionado con el aumento de la mortalidad, complicaciones y riesgo de intubación, lo que deriva en el aumento en el número de ingresos a terapia intensiva. Lo anterior da como resultado el inicio de la ventilación mecánica y, eventualmente, la presencia de complicaciones en los pacientes que se encuentran bajo ventilación mecánica invasiva, tales como infecciones, presencia de trombos, lesión renal, etc., dando como resultado aumento de los días de ventilación mecánica invasiva y el aumento de la mortalidad en estos pacientes.

Es de suma importancia evaluar la relación del índice de masa corporal (IMC) con las diferentes características clínicas, comorbilidades y datos de laboratorio en pacientes que presentan infección grave por SARS-CoV-2 y que llevan a la ventilación mecánica invasiva y esto a prolongación de la ventilación mecánica invasiva y aumento de la mortalidad por SARS-CoV-2. Por lo anterior, el estudio de la relación entre el aumento del IMC y su relación con el aumento de los días de ventilación mecánica invasiva es muy importante para prevenir e iniciar su tratamiento en pacientes que presenten este aumento con el fin de disminuir la mortalidad de estos pacientes a nivel mundial.

Planteamiento del problema

¿Cuál es la asociación del índice de masa corporal con la ventilación mecánica invasiva prolongada en pacientes con infección por SARS-CoV-2 de la unidad de cuidados intensivos?

Hipótesis

H0: Los pacientes obesos con infección por SARS-CoV-2 de la unidad de cuidados intensivos no requieren ventilación mecánica invasiva prolongada.

H1: Todos los pacientes obesos con infección por SARS-CoV-2 de la unidad de cuidados intensivos requieren ventilación mecánica invasiva prolongada.

Objetivo:

Analizar la relación del índice de masa corporal (IMC) con la ventilación mecánica invasiva prolongada en pacientes con infección por SARS-CoV-2 de la unidad de cuidados intensivos.

Objetivos específicos:

- Describir las características de la población con infección por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica invasiva prolongada.
- Identificar las comorbilidades de cada grupo de IMC que se relacionan con la ventilación mecánica prolongada en pacientes con infección por SARS-CoV-2 de la unidad de cuidados intensivos.

- Identificar la asociación del IMC con los biomarcadores de inflamación en pacientes con ventilación mecánica invasiva prolongada e infección por SARS-CoV-2 de la unidad de cuidados intensivos.

Materiales y métodos

TIPO DE ESTUDIO: ESTUDIO DE RETROSPECTIVO Y DE COHORTES.

1. UNIVERSO

Pacientes que se encuentran hospitalizados, con intubación mecánica invasiva, con infección por SARS-CoV-2 y que se encuentran a cargo del servicio de Terapia Intensiva en el Hospital Ángeles Mocel.

Diseño de estudio

Se realizará un estudio de cohortes retrospectivo en adultos, en pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva COVID y no COVID del Hospital Ángeles Mocel, provenientes de urgencias u hospitalización, entre julio 2020 a julio de 2021, con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva para SARS-CoV-2, obtenida de una muestra nasofaríngea. Los ***criterios de inclusión:*** Pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva y edad mayor de 18 años, se incluyeron a los pacientes durante su estancia en la unidad de terapia intensiva COVID y los que egresaron de la unidad de terapia intensiva no COVID. Los ***criterios de exclusión:*** Edad menor de 18 años, uso de ventilación mecánica no invasiva y cardiopatía isquémica menor de 6 meses y pacientes que fallecieron en el primer día de ventilación mecánica invasiva. Además, se eliminaron del estudio a los pacientes que no se cuenten con datos completos en la base de datos del expediente clínico.

Obtención de datos

Después de obtener la autorización por parte del Comité local de investigación y aprobación del protocolo de investigación por el Hospital Ángeles Mocol, la investigación se realizará obteniendo los datos del expediente clínico electrónico del servicio de Terapia Intensiva COVID del Hospital Ángeles Mocol. En el expediente clínico electrónico se encuentran notas médicas, datos de laboratorio y de gabinete de los pacientes durante su estancia del paciente en terapia intensiva COVID y no COVID.

Variables de interés

Todas las cohortes fueron divididas en categorías de Índice de masa corporal (IMC). El Índice de masa corporal se calculó utilizando el peso y talla de los pacientes a su ingreso en el hospital, el cual se obtuvo del expediente electrónico. El IMC se clasificó con base en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: Bajo peso: $< 18.5\text{kg/m}^2$, peso normal: $18.5\text{--}24.9\text{kg/m}^2$, Sobrepeso $25\text{--}29.9\text{kg/m}^2$, Obesidad grado I $30\text{--}34.9\text{kg/m}^2$, Obesidad grado II $35\text{--}39.9\text{kg/m}^2$ y Obesidad grado III ≥ 40 . Con base en la clasificación de IMC se realizaron las cohortes del presente estudio. Además del IMC, otras variables de interés en el presente estudio fueron los biomarcadores de inflamación como proteína C reactiva, dímero D, leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y procalcitonina. Así como la presencia de comorbilidades al momento de su ingreso a UCI.

Análisis estadístico

Se calculó la media y desviación estándar (DE) para la edad e IMC. Para proteína C reactiva, dímero D, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y procalcitonina se obtuvo la mediana y el rango intercuartil (RIC).

El resto de las variables se reportaron como número de pacientes con su valor porcentual correspondiente (tabaquismo, neumonía por SARS-CoV-2, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, asma, EPOC, enfermedad renal crónica, enfermedades cardíacas, hipotiroidismo, lesión renal aguda, cáncer y mortalidad).

Se establecieron cuatro grupos en función del tiempo de ventilación mecánica aplicado: 1-7, 8-14, 15-21 días y 22-35 días. La comparación de los grupos de ventilación mecánica con las comorbilidades y paraclínicos correspondientes se realizó a través de un análisis bivariado con una prueba t de student (***p value*** ≤ 0.05) contra la totalidad de la población y por grupos.

Posteriormente se realizó un análisis con el modelo de riesgos proporcionales de Cox para obtener la razón de riesgos (HR) con los intervalos de confianza correspondientes (IC de 95 %) para las variables estadísticamente significativas resultantes del análisis bivariado (edad, género, IMC, proteína C reactiva y mortalidad). Se realizó un segundo análisis ajustado de regresión buscando la asociación entre mortalidad con días bajo ventilación mecánica invasiva. Finalmente, se representaron los resultados en forma de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la población en general (long rank test *p* 0.010) y por grado de obesidad (long rank test *p* <0.001).

Todas las evaluaciones estadísticas se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 25.0 (IBM Corp., Armonk New York, USA).

Resultados

Entre julio de 2020 y julio de 2021 fueron admitidos un total de 70 pacientes a la unidad de cuidados intensivos COVID del Hospital Ángeles Mocel. Del total de pacientes, el 72.9% (51) fueron hombres, la media de edad fue de 51 años (±15.4),

todos los pacientes tenían RCP positiva para COVID-19, la media de IMC fue 30 (\pm 6.1) el cual se clasifica como obesidad Grado I de acuerdo a la OMS, la mediana de días ventilación mecánica fue de 8 (rango 4-14.2); entre los paraclínicos la mediana de PCR fue de 133 (rango 78.7-225), la mediana de Dímero D fue de 1071 (rango 582.2-4206), también se obtuvo una mediana de leucocitos de 11,100 (rango 8200-14.775) (tabla 1).

En nuestro estudio las comorbilidades que tuvieron mayor relevancia fueron: Hipertensión arterial sistémica (HAS) con un total de 20 pacientes (35.7%), Diabetes Mellitus (DM) 18 pacientes (25.7%), lesión renal aguda (LRA) con 12 pacientes (17.1%), pacientes con enfermedad cardiaca con un total de 10 pacientes (14.3%). Los pacientes que desarrollaron neumonía fueron 68, es decir, 97.1%, de los cuales fallecieron 17 pacientes (24.3%).

Tabla 1. Características basales de la población.

Características	n=70
Edad, media (DE), años	51 (15.4)
Masculino, No (%)	51 (72.9)
IMC, media (DE), kg/m ²	30 (6.1)
Días de VMI, mediana (RIC)	8 (4-14.2)
PARACLÍNICOS	
PCR, mediana (RIC), mg/L	133 (78.7-225)
Dímero D, mediana (RIC), ng de UEF/MI	1071 (582.2-4206)
Leucocitos, mediana (RIC), 10 ³ /uL	11100 (8200-14775)
Neutrófilos, mediana (RIC), 10 ³ /uL	87 (81.5-89)
Linfocitos, mediana (RIC), 10 ³ /uL	8 (6-12)
Procalcitonina, mediana (RIC), ng/mL	0.200 (.050-.600)
Tabaquismo, No (%) positivo	22 (31.4)
COMORBILIDADES	
SIRA, No (%), positivo	70 (100)
HAS, No (%), positivo	25 (35.7)
DM, No (%), positivo	18 (25.7)
Asma, No (%), positivo	1 (1.4)
EPOC, No (%), positivo	3 (4.3)
ERC, No (%), positivo	6 (8.6)
Enfermedad Cardiaca, No (%)	10 (14.3)
Hipotiroidismo, No (%)	4 (5.7)

Lesión renal aguda, No (%)	12 (17.1)
Cáncer, No (%)	5 (7.1)
Neumonía, No (%)	68 (97.1)
Mortalidad, No (%)	17 (24.3)

Abreviaturas: DE (desviación estándar), No (número), IMC (índice de masa muscular), RIC (rango intercuartil), VMI (ventilación mecánica invasiva), PCR (proteína C reactiva), SIRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), HAS (hipertensión arterial aguda), DM (diabetes), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (enfermedad renal crónica).

Como resultado del análisis bivariado se encontró que la edad, el sexo, el IMC, la mortalidad y DM son estadísticamente significativas (tabla 2) cuando se toma en cuenta la totalidad de la población (p^*), aunque esta última variable (DM) no mantuvo su significancia al comparar con los días ventilación mecánica por grupos (p^+). Tanto las comorbilidades como la procalcitonina no mostraron diferencias significativas.

Tabla 2. Análisis bivariado, se compararon los días ventilación mecánica con los datos demográficos, paraclínicos y comorbilidades.

Características	Total* n=70	Días VM ⁺ 1 a 7	Días VM ⁺ 8 a 14	Días VM ⁺ 15-21	Días VM ⁺ 22-35	p^* value	p^+ value
Edad, años	51±15.4	44 ±8.2	54 ±2.3	50 ±16.1	64.9 ±15.9	0.005	0.02
Masculino, No (%)	51 (72.9)	17 (33.3)	20 (39.2)	9 (17.6)	5 (9.8)	0.027	0.044
IMC kg/m ²	30 (6.1)	28 (40%)	23 (32.8%)	10 (14.2%)	6 (8.5%)	0.005	0.036
Normal		3 (10.7)	4 (17.3)	2 (20)	1 (16.6)		
Sobrepeso		9 (32.1)	8 (34.7)	5 (50)	0		
Grado I		11 (39.2)	9 (39.1)	1 (10)	4 (66.6)		
Grado II		3 (10.7)	2 (8.6)	1 (10)	1 (16.6)		
Grado III		2 (7.1)	0	1 (10)	0		
PCR mg/L	133 (78.7- 225)	28 (40%)	23 (32.8%)	10 (14.2%)	9 (12.8%)	0.01	0.046
0-5		6 (21.4)	4 (17.3)	0	0		
5.1-50		6 (21.4)	5 (21.7)	3 (30)	1 (11.1)		
51-100		5 (17.8)	5 (21.7)	2 (20)	4 (44.4)		
101-150		3 (10.7)	3 (13)	3 (30)	1 (11.1)		
151-200		6 (21.4)	2 (8.6)	1 (10)	1 (11.1)		
201-250		1 (3.5)	2 (8.6)	1 (10)	1 (11.1)		

251-300		1 (3.5)	2 (8.6)	0	1 (11.1)		
Comorbilidades, %	65 (92.8)	25 (38.4)	25 (38.4)	9 (13.8)	6 (9.2)		
DM	18 (27.6)	7 (28)	7 (28)	2 (22.2)	2 (33.3)	0.03	0.837
HAS	25 (38.4)	9 (36)	9 (36)	4 (44.4)	3 (50)	0.062	0.853
Enfermedad cardíaca	10 (15.3)	4 (16)	5 (20)	1 (11.1)	0	0.98	0.497
Lesión renal aguda	12 (18.4)	5 (20)	4 (16)	2 (22.2)	1 (16.6)	0.706	0.991
Procalcitonina	0.2	1	0	1	0	0.911	0.433
Mortalidad	17	9 (52.9)	4 (23.5)	2 (11.7)	2 (11.7)	0.001	0.024

Abreviaturas: VM (ventilación mecánica, IMC (índice de masa corporal), PCR (proteína C reactiva, DM (diabetes), HAS (hipertensión arterial), p* análisis con el total de la población, p+ análisis por días de ventilación mecánica

En el análisis de riesgos proporcionales de Cox se encontró una R² ajustada de 87% de asociación con la mortalidad, por lo que se buscaron los factores de riesgo, encontrando: como relevantes a la edad (HR 2.4, IC 95% 31.2-48.8 y *p* 0.02), el género (HR 1.8, IC 95% 1.41-2.39 y *p* 0.041), el IMC (HR 8.1, IC 95% 21.7-34.1 y *p* 0.003), la PCR (HR 4.6, IC 95% 50.4-78.1 y *p* 0.01), siendo la variable desenlace la mortalidad con una significancia *p* 0.004 (tabla 3). Estas mismas variables se sometieron a un nuevo ajuste de regresión, resultando que el IMC continuó como significativa con un HR 7.2 (IC 95% 8.5-11.9) y *p* <0.001, con mortalidad con HR 6.8 (IC 95% 5.9- 14.7) y *p* 0.002, el resto de las variables perdieron significancia estadística en esta segunda prueba ajustada.

Tabla 3. Factores de riesgo de mortalidad posterior a días ventilación mecánica en COVID-19 basados en la regresión de riesgos proporcionales de Cox.

	Análisis multivariado de días ventilación			Análisis multivariado de días ventilación (ajustado)			ñ
	HR	95% IC	<i>p</i>	HR	95% IC	<i>p</i>	
Edad	2.4	31.2-48.8	0.02	0.66	0.26-1.75	0.411	
Género	1.8	1.41-2.39	0.041	1.5	0.58-3.8	0.392	
IMC	8.1	21.7-34.1	0.003	7.2	8.5-11.9	<.001	
PCR	4.6	50.4-78.1	0.01	1.14	.49-3.55	0.567	
Mortalidad	6.3	4.1-6.32	0.004	6.8	5.9-14.7	0.002	

Abreviaturas: HR (Hazard ratio), IMC (índice de masa corporal), PCR (proteína C reactiva).

Mediante la determinación de la razón de riesgos por grupo de IMC se encontró que únicamente los grupos de obesidad grado I (HR 7.17, IC 95% 1.19-5.72 y p .001) y grado II (HR 6.83, IC 95% 1.30-6.23 y p 0.008) fueron significativos y constituyen factores de riesgo para la mortalidad en pacientes con VMI (tabla 4). De acuerdo con el análisis, los pacientes pertenecientes al grupo de obesidad grado III no mostraron riesgo, aunque el total de pacientes en este grupo fue menor que en el resto de los grupos evaluados.

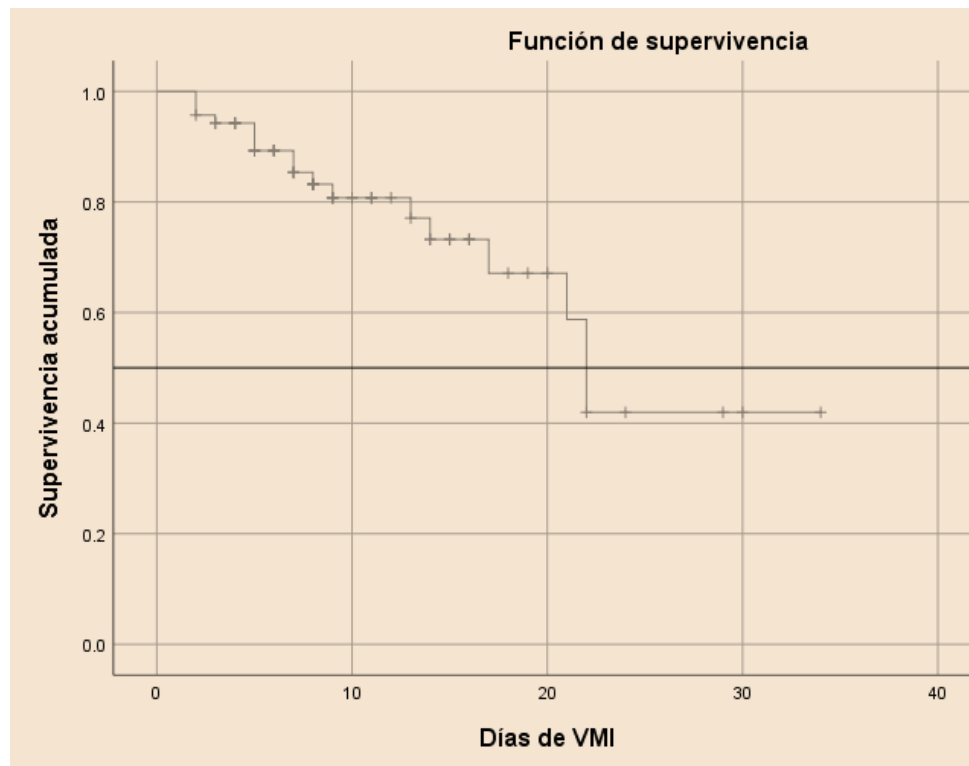
Tabla 4. Obesidad como factor de riesgo para mortalidad en pacientes con ventilación prolongada por COVID-19, Riesgos proporcionales de Cox, p .002.

IMC kg/m ²	Total n=70	HR	95% IC	<i>P</i>
Normal	10 (14.3)	1.04	0.55-1.92	0.898
Sobrepeso	22 (31.4)	2.8	0.84-4.3	0.291
Grado I	25 (35.7)	7.17	1.19-5.72	.001*
Grado II	10 (14.3)	6.83	1.30-6.23	.008*
Grado III	3 (4.3)	1.25	0.449-3.55	0.39

Abreviaturas: HR (Hazard ratio), IMC (índice de masa corporal)

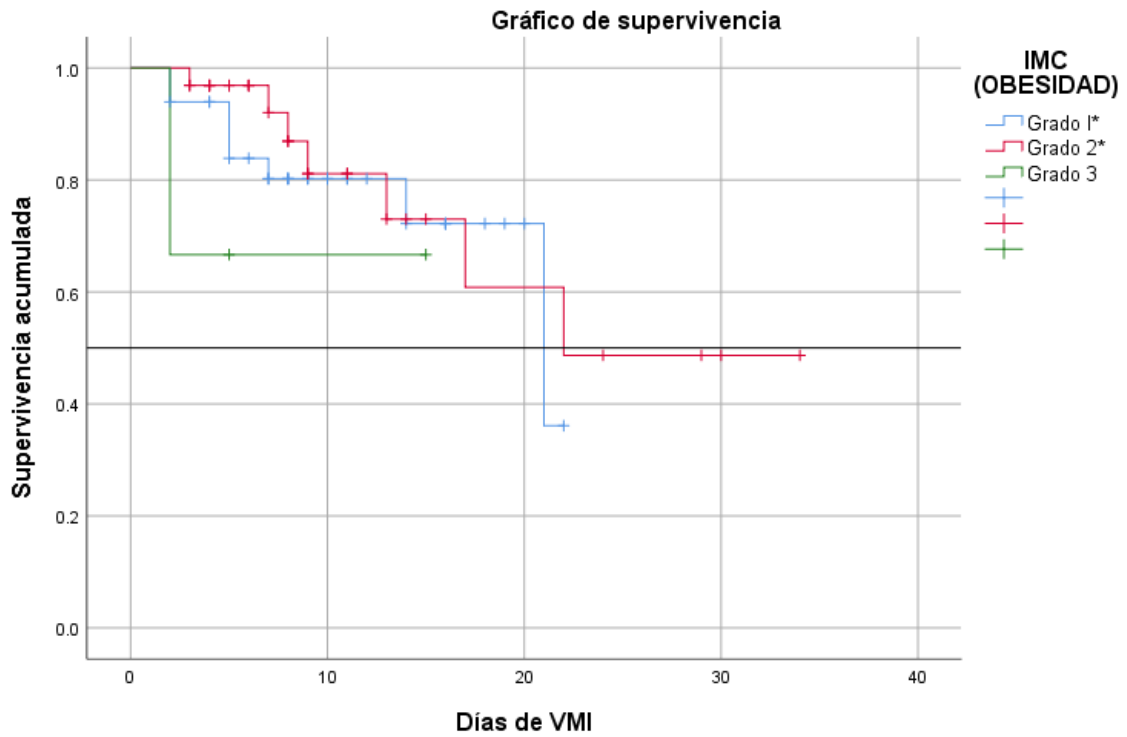
En la curva de supervivencia global (gráfico 1) se observa que, bajo ventilación mecánica invasiva, después de 30 días únicamente sobrevive poco más del 40 % de los pacientes que iniciaron con VMI.

Gráfica 1. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los pacientes con COVID-19 en relación con los días bajo ventilación mecánica invasiva. Long Rank test p 0.010.



En el presente estudio encontramos que los pacientes intubados mayores a 20.2 días de ventilación mecánica se correlaciona con una R ajustada 87% o 0.87 correlación fuerte, con incremento de la mortalidad explicado por un HR 7.2 (95% IC 8.5-11.9 p 0.001), esto significa que el riesgo de morir es hasta 7 veces mayor en los pacientes intubados con ventilación mecánica con diagnóstico de SARSCoV2, mayor a 20.2 días con un IMC >30 kg/m^2 , en comparación con los que no lo presentan (gráfico 2). Aquellos pacientes con obesidad grado I y II presentan una supervivencia menor al 50 % tras 20 días bajo VMI.

Gráfica 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los pacientes con Obesidad estadios I-III con COVID-19 en relación con los días bajo ventilación mecánica invasiva. Long Rank test $p < 0.001$.



Discusión

En el presente estudio, se analizó la asociación entre IMC y la ventilación mecánica prolongada en pacientes con infección por SARS-CoV-2. En los resultados se encontró una asociación significativa entre IMC y mortalidad, los pacientes que presentaron un IMC mayor o igual a 30 kg/m² presentaron aumento de la mortalidad. El análisis multivariado mostró que los pacientes con obesidad grado I y grado II fueron los grupos que presentaron una mayor mortalidad. De estos 2 grupos, el que presentó mayor mortalidad fue en el grupo de Obesidad grado I. Por el contrario, los pacientes con obesidad grado III presentaron menor mortalidad, dicho hallazgo se puede explicar, ya que el número de pacientes no fue lo suficientemente importante como para poder ser comparados con los otros grupos de obesidad.

Los datos anteriores fueron similares a los que reportaron Min Gao et. al. (18) en su estudio, ya que el IMC mayor de 28 kg/m² se relacionó con el aumento de mortalidad y presencia de infección por SARS-CoV-2 severa. Existen diversos mecanismos mediante los cuales la enfermedad COVID-19 afecta a personas con obesidad. Uno de ellos es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo (19). Este tejido desencadena una respuesta fisiopatológica en la función inmune adaptativa e innata caracterizada por niveles elevados por citocinas proinflamatorias como Interleucina 6, leptina y factor de necrosis tumoral alfa, además de presentar niveles disminuidos de adiponectina antiinflamatoria, constituyendo una respuesta inmune crónica (20). La obesidad también afecta la respuesta medida por linfocitos TCD8 que son importantes para combatir la infección del virus.

En el análisis de las diferentes comorbilidades, no hubo asociación con la mortalidad ni con la ventilación mecánica invasiva prolongada, estos resultados defieren con lo encontrado por J. M. Vera- Zertuche et. al (21). Ya que en su estudio encontraron aumento de la mortalidad en los pacientes que presentaban Obesidad y otras comorbilidades, en especial con hipertensión arterial sistémica.

En este estudio, el sexo masculino se relacionó con mayor mortalidad y riesgo de ventilación mecánica invasiva prolongada. Estos resultados, se pueden explicar ya que la mayoría de los pacientes fueron hombres. Esta relación ya ha sido descrita en varios estudios debido a diferentes mecanismos inmunológicos y presencia de receptores en hombres favorecen la presencia de infección grave por SARS CoV2.

La PCR fue el único paraclínicos con valor estadístico significativo para la asociación entre IMC y mortalidad, con una mediana de 133 mg/L y una p menor 0.01 en el análisis multivariado. El HR alcanzado fue de 4.6 (IC 95% 50.4-78.1 p = 0.01), siendo la variable desenlace la mortalidad, con significancia p = 0.004. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder confirmar que su elevación tiene una fuerte relación con la mortalidad en pacientes con IMC mayor de 30 kg/m².

La mortalidad total fue de 24.3%, la cual tiene una correlación fuerte con los pacientes que presentaron ventilación mecánica invasiva mayor a 20.2 días con un IMC \geq 30 kg/m². Lo anterior muestra una asociación importante de ventilación mecánica invasiva prolongada y el aumento de la mortalidad, ya que el mayor tiempo de ventilación mecánica invasiva se relaciona con riesgo de infecciones y complicaciones. Lo anterior es de vital importancia, ya que en pacientes que presentan un IMC \geq 30 kg/m² debemos tratar de extubar en el menor tiempo posible con la finalidad de disminuir la mortalidad en dichos pacientes.

Conclusiones

Existe una relación significativa entre el grado de obesidad ($\text{IMC} >30 \text{ kg/m}^2$) y la mortalidad en pacientes diagnosticados con SARS-Cov-2 sometidos a ventilación mecánica invasiva por más de 20 días.

Los grados I y II de obesidad tienen la mayor influencia sobre la mortalidad de pacientes con ventilación mecánica inducida.

Se requiere evaluar la influencia de la obesidad grado III en un número mayor de pacientes con ventilación mecánica invasiva para tener mayor confianza sobre su relación con la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Qun Li, M.Med., Xuhua Guan, Ph.D., Peng Wu, Ph.D., Xiaoye Wang, M.P.H. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. March 26, 2020. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207.
- 2.- Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, Small-Saunders J, Rajagopalan KN. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 17;173(10):782-790
- 3.- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793.
- 4.- Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20.
- 5.- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY; for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020 Feb 6;7(1):4.
- 6.- Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M, Alazemi N. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective

on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020 Nov;21(11):e13128.

7.- Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax.* 2010;65(1):44-50.

8.- Zhao Y, Li Z, Yang T, Wang M, Xi X. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jun 8;13(6):e0198669.

9.- Zhao Y, Li Z, Yang T, Wang M, Xi X. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jun 8;13(6):e0198669.

10.- Saad M, Laghi FA Jr, Brofman J, Undevia NS, Shaikh H. Long-Term Acute Care Hospital Outcomes of Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2022 Feb 1;50(2):256-263.

11.- Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, Blum JM, Jabaley CS, Caridi-Scheible M, Martin GS, Murphy DJ, Auld SC; and the Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med.* 2020 Nov;48(11):e1045-e1053.

12.- Kooistra EJ, Brinkman S, van der Voort PHJ, de Keizer NF, Dongelmans DA, Kox M, Pickkers P. Body Mass Index and Mortality in Coronavirus Disease 2019 and Other Diseases: A Cohort Study in 35,506 ICU Patients. *Crit Care Med.* 2022 Jan 1;50(1):e1-e10.

13.- Frank RC, Mendez SR, Stevenson EK, Guseh JS, Chung M, Silverman MG. Obesity and the Risk of Intubation or Death in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 Nov;48(11):e1097-e1101.

14.- Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas

con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones [Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications]. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500.

15.- Rodrigo Gila , Patricia Bitarb, Cristián Dezaa , Jorge Dreysea , Matías Florenzano. Cuadro Clínico del COVID-19. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2021; 32(1) 20-29.

16.- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1824-1836.

17.- Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020.

18.- Min Gao, Carmen Piernas, Nerys M. Astbury. Associations between-body mass index and COVID 19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohorty study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 350–59.

19.- Fien Demeulemeester, Karin de Punder , Marloes van Heijningen. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells* 2021, 10, 933.

20.- Sameer Mohammad¹, Rafia Aziz, Saeed Al Mahri. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable?. *Mohammad et al. Immunity & Ageing* (2021) 18:1.

21.- J. M. Vera-Zertuche^{1,*}, J. Mancilla-Galindo^{2,*} , M. Tlalpa-Prisco. Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: a national observational study. *Epidemiology and Infection*. April 2021,149, e109, 1–11.

