



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Relación del COVID-19 y perímetro de cintura
y grasa visceral: Revisión sistemática

Relationship of COVID-19 and waist circumference
and visceral fat: Systematic review

Autor/es

Clara de Miguel Morales

Director/es

Itziar Lamiquiz Moneo

Facultad de Medicina Zaragoza/ Departamento de Anatomía e Histología
Humana

2021

ÍNDICE:

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
1. Tejido adiposo.....	4
1.1. Fisiología del tejido adiposo y adipoquinas:.....	4
1.2. Disfunción del tejido adiposo:.....	7
1.3. Grasa visceral y perímetro de cintura.....	8
1.4. Riesgos asociados con una disfunción del tejido adiposo.....	8
2. COVID-19.....	8
2.1. Transmisión.....	9
2.2. Desarrollo de la pandemia:.....	9
2.3. Clínica.....	10
2.4. Datos de laboratorio:.....	11
2.5. Diagnóstico.....	11
2.6. Morbi-mortalidad por COVID-19.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
1. Estrategia de búsqueda y selección de estudios.....	12
2. Variables analizadas.....	13
3. Calidad de los estudios incluidos en la presente revisión bibliográfica.....	14
RESULTADOS.....	15
1. Selección de los estudios.....	15
2. Principales características de los estudios.....	16
3. Principales características de los participantes.....	16
3.1. Antecedentes de enfermedad previa en los sujetos.....	16
3.2. Características antropométricas de los sujetos.....	16
3.3. Características bioquímicas en los sujetos.....	17
4. Desarrollo de complicaciones severas y mortalidad por COVID-19 en función del perímetro de cintura y grasa visceral.....	18
4.1. Artículos que incluyen sujetos COVID-19 positivo y negativo.....	18
4.2. Artículos que incluyen cohorte de individuos solo COVID-19 positivo.....	20
4.3. Marcadores de inflamación.....	22
5. Calidad de los estudios.....	22
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO.....	41

Relación del COVID-19 y perímetro de cintura y grasa visceral: revisión sistemática

RESUMEN

Objetivos: Este trabajo tiene como objetivo analizar los efectos que provoca la grasa visceral en la infección por COVID-19, intentando esclarecer si un aumento de la grasa visceral implica una evolución más grave en la infección o incluso una mayor mortalidad por COVID-19.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed de la literatura disponible hasta Marzo del 2021 usando los booleanos: “COVID-19” y “*waist circumference*” y “*visceral fat*”. Se seleccionaron todos aquellos artículos que contuvieran estudios transversales, prospectivos y retrospectivos, y que incluyeran tanto sujetos infectados por COVID-19, como los valores de la grasa visceral y el perímetro de cintura de estos individuos.

Resultados: De los 32 artículos incluidos en la búsqueda inicial, 13 de ellos cumplían criterios de inclusión y exclusión, incluyendo un total de 1.381.567 individuos, dentro de los cuales se incluyen pacientes COVID-19 positivo y negativo, siendo 7 artículos los que incluyen únicamente pacientes COVID-19 positivo. En estos estudios se analizaron variables distintas a la hora de expresar la grasa visceral, ya que 6 (46,2%) dan datos de perímetro de cintura (cm), 7 (53,8%) dan datos del área de grasa visceral (cm²) y 1 (0,08%) da resultados de masa grasa (kg). Encontrando en todos ellos alguna asociación entre el aumento de la grasa visceral, con la gravedad de la infección COVID-19, con el riesgo de ser ventilado mecánicamente, con el riesgo de ingresar en UCI o con la mortalidad por este virus. También se ha realizado un análisis de los distintos artículos que incluían datos sobre marcadores de inflamación (leptina, IL6) relacionados con la disfunción del tejido adiposo. El único artículo que no mostró ninguna relación significativa entre las medidas de distribución de la grasa corporal y la infección por COVID-19 fue el de HPFX Moonen et al (1).

Conclusión: Un aumento del área de grasa visceral y/o la circunferencia de cintura, se relaciona con mayor gravedad, mayor riesgo de ingreso en UCI, mayor riesgo de ventilación mecánica y mayor tasa de mortalidad en la infección COVID-19, siendo ambos marcadores mejores predictores de morbi-mortalidad por COVID-19 que el índice de masa corporal.

ABSTRACT

Objective: The objective our study was studied the effects caused by visceral fat in COVID-19 infection, trying to clarify if an increase in visceral fat implies more serious evolution in the infection or even a higher mortality from COVID- 19.

Methods: Systematic search was carried out in Pudmed of the available literature until March 2021, using the keywords: “COVID-19” and “*waist circumference*” and “*visceral fat*”. All retrospective, prospective and transversal articles, which included COVID-19 positive subjects and their values of waist circumference and fat visceral were recruited.

Results: Thirty-two articles obtained in the first analysis, 13 of them fulfilled the inclusion criteria, included a total of 1,381,567 individuals, including among them positive and negative COVID-19 patients, being 7 articles, which only include positive COVID-19 patients. These studies include different variables to express visceral fat, since 6 (46.2%) give data on waist circumference (cm), 7 (53.8%) give data on the area of visceral fat (cm²) and 1 (0.08%) gives results of fat mass (kg). Finding in all of them some association between the increase in visceral fat, either with the severity of the COVID-19 infection, with the risk of being mechanically ventilated, with the risk of be admitted to ICU or with mortality due to this virus. An analysis was also carried out of the different articles that included data on inflammation markers (leptin, IL6) related to adipose tissue dysfunction. The only article that did not show any significant relationship between body fat distribution measures and COVID-19 infection was that of HPFX Moonen et al (1).

Conclusion: Higher visceral fat and waist circumference were associated with higher several complications and mortality of COVID-19. Besides, visceral fat and waist circumference are better predictors of serious complications and mortality of COVID-19 than the body mass index.

PALABRAS CLAVE

COVID-19

Circunferencia de cintura

Ratio cintura-cadera

Grasa visceral

KEY WORDS

COVID-19

Visceral fat

Waist circumference

Waist-hip ratio

Visceral fat

INTRODUCCIÓN

1. Tejido adiposo

1.1. Fisiología del tejido adiposo y adipoquinas:

El tejido adiposo es un tipo de tejido conjuntivo formado por diferentes tipos de células, principalmente adipocitos, pero también consta de células inmunes, fibroblastos y células endoteliales, entre otras (2). El tejido adiposo puede ser clasificado en tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón o pardo (**Figura 1**). El tejido adiposo blanco tiene como función principal almacenar energía, se encuentra muy vascularizado y se encuentra preferentemente localizado en forma de grasa subcutánea. El tejido adiposo marrón, por su parte, no está tan vascularizado y su función principal es mantener la temperatura corporal y regular la termogénesis. En los últimos años, diversos estudios han evidenciado una correlación inversa entre la presencia de este tejido adiposo marrón y el IMC (índice de masa corporal) en adultos (2) (3).

Figura 1. Diferencias entre el tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo

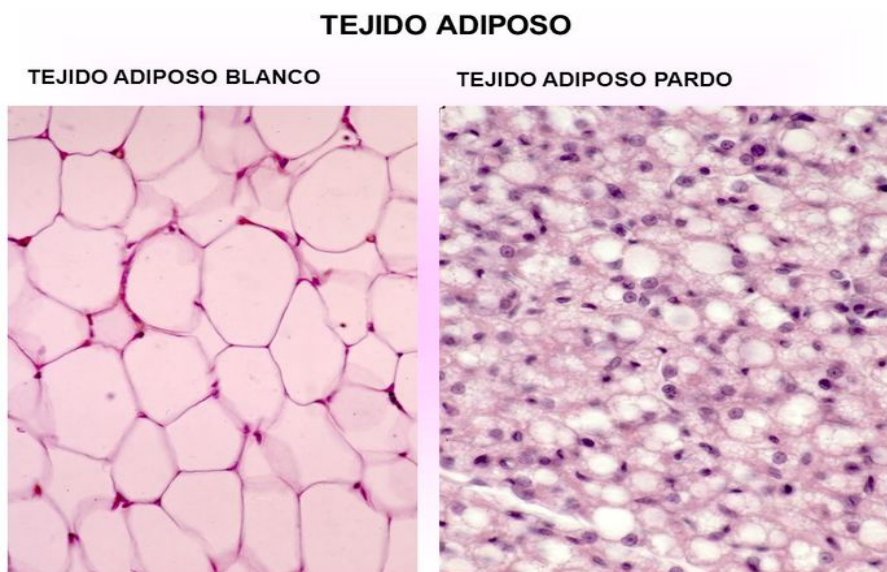


Imagen adaptada de Montserrat Esteve Ràfols (4)

Aunque inicialmente se creía que el tejido adiposo únicamente tenía una función de almacenamiento de energía y de amortiguación, las evidencias de las últimas décadas han demostrado que este tejido tiene un papel endocrino esencial. Este tejido actúa como un órgano endocrino, secretando unas sustancias denominadas adipoquinas, que tienen un efecto regulador directo sobre múltiples procesos fisiológicos que incluyen: funciones inmunológicas, apetito y saciedad, gasto de energía, sensibilidad y secreción de insulina, síntesis hepática de colesterol, tensión arterial, función arterial o contractibilidad cardíaca, entre muchas otras (5) . (**Figura 2**).

Figura 2. Tejido adiposo y sus distintas funciones en el organismo

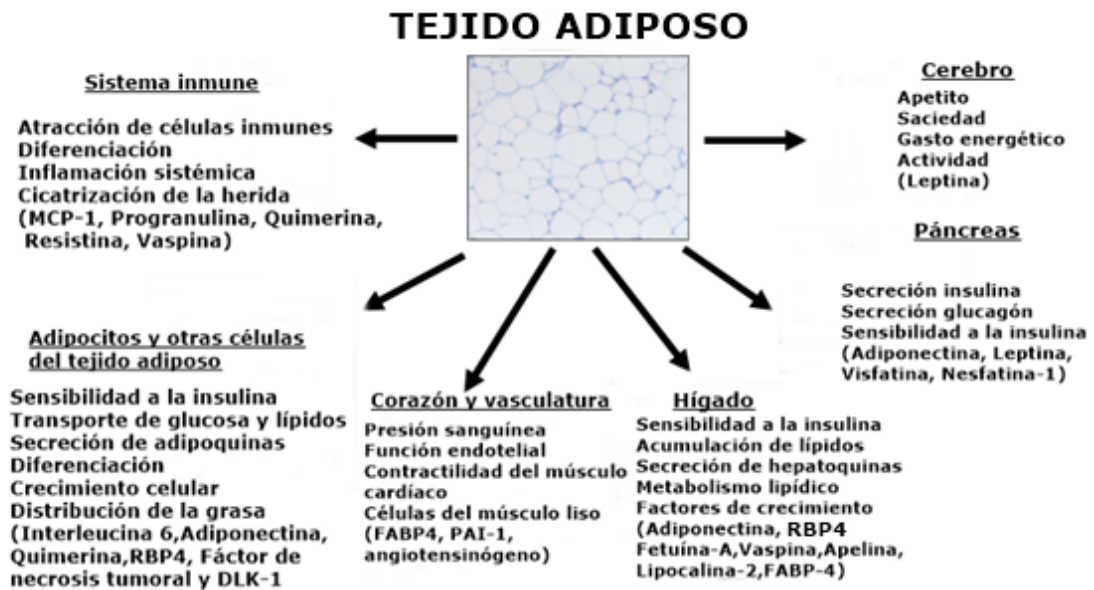


Imagen adaptada de Matthias Blüher y colaboradores (6)

La Federación Internacional de Diabetes considera que la distribución del tejido adiposo es más importante que la cantidad total de grasa (7). Esta obesidad central se caracteriza por la acumulación de grasa intraabdominal, principal causa del origen de la resistencia a la insulina, aparte de enfermedades como dislipemias, arterosclerosis e infarto de miocardio (8). En relación con la disfunción del tejido adiposo, concretamente con la grasa intraabdominal, varios estudios han evaluado su asociación con la enfermedad cardiovascular, y coinciden en que su volumen es un factor que sirve para predecir el riesgo cardiovascular y la muerte. Estos mecanismos que participan son tanto endocrinos, como inflamatorios y metabólicos. El paciente que presenta este tipo de obesidad suele tener concentraciones elevadas de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), resistina, angiotensina II, proteína estimulante de la acilación, leptina, entre otras adipoquinas, y, por el contrario, una concentración disminuida de adiponectina, lo que favorece el progreso de la enfermedad cardiovascular y arterosclerosis (9).

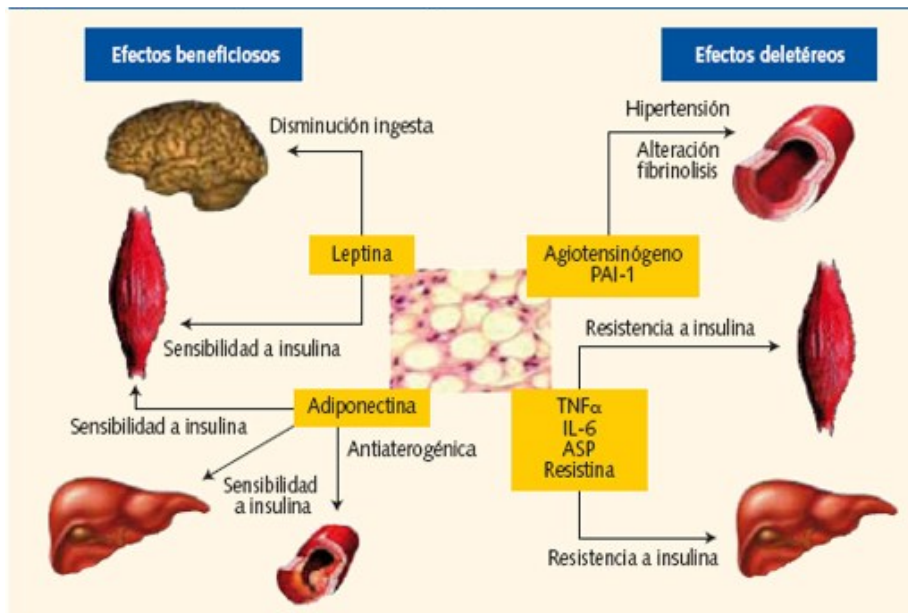
En la actualidad, se han descrito más de 600 adipoquinas diferentes. Las adipoquinas son proteínas metabólicamente activas sintetizadas en los adipocitos y que cumplen funciones esenciales en cuanto a la regulación de procesos metabólicos. Se trata de moléculas muy diversas en cuanto a su estructura proteica y a su función fisiológica, están comunicadas con diversos tejidos y órganos, como son el músculo esquelético, el cerebro, la corteza adrenal o el sistema nervioso simpático (5).

Algunas de las adipoquinas más estudiadas son la leptina, la adiponectina, la resistina, DPP-4, TNF- α , visfatina, RBP4 (Proteína transportadora de retinol) o IL-1 β (Interleucina 1 beta), entre otras.

La leptina es una adipoquina importante que tiene un papel esencial en la regulación de la saciedad y el apetito. Tras la ingesta, incrementa su secreción, modulando la expresión génica de la POMC (proopiomelanocortina), que es una hormona anorexigénica, inhibiéndose el apetito. Otras funciones fisiológicas de la leptina incluyen la regulación del gasto energético, la fertilidad, el crecimiento y la arteriosclerosis. Son numerosas y muy sólidas las evidencias que han mostrado una asociación negativa entre la concentración de leptina y el IMC, disminuyendo sus niveles tras la pérdida de peso (10).

La adiponectina es una adipoquina que, al contrario de las demás, ante un aumento de la grasa visceral va a estar disminuida, haciendo disminuir sus funciones, que son, mejorar el control de la glucemia aumentando la sensibilidad a la insulina, hipolipemiante, antiinflamatoria y antiaterogénica. Esta disminución se asocia a un incremento del nivel de triglicéridos, disminución de HDL, elevación de apolipoproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de colesterol LDL, contribuyendo todo esto al estado aterotrombótico producido por el resto de adipocinas (11,12). (Figura 3).

Figura 3. Acción de las adipoquinas en los distintos órganos



Obtenida de (S.Artola Menéndez) et al (11)

1.2. Disfunción del tejido adiposo:

Sólidas evidencias han demostrado que la obesidad está directamente asociada con numerosas patologías cardiometabólicas, como la resistencia periférica a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la arteriosclerosis o las enfermedades cardiovasculares, entre otras (13). La obesidad, por definición, asocia una elevada cantidad de grasa corporal, derivado de un balance energético positivo mantenido en el tiempo (9). El balance positivo de energía implica un incremento de las concentraciones de glucosa y triglicéridos, que producen una hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos con el objetivo de almacenar esa energía sobrante. Si estas condiciones no son suficientes para almacenar el exceso de nutrientes, y la capacidad de los adipocitos de almacenar triglicéridos se satura, se genera un proceso de lipotoxicidad, que deriva en una disfunción del adipocito (14) (**Figura 4**).

Figura 4. Disfunción tejido adiposo

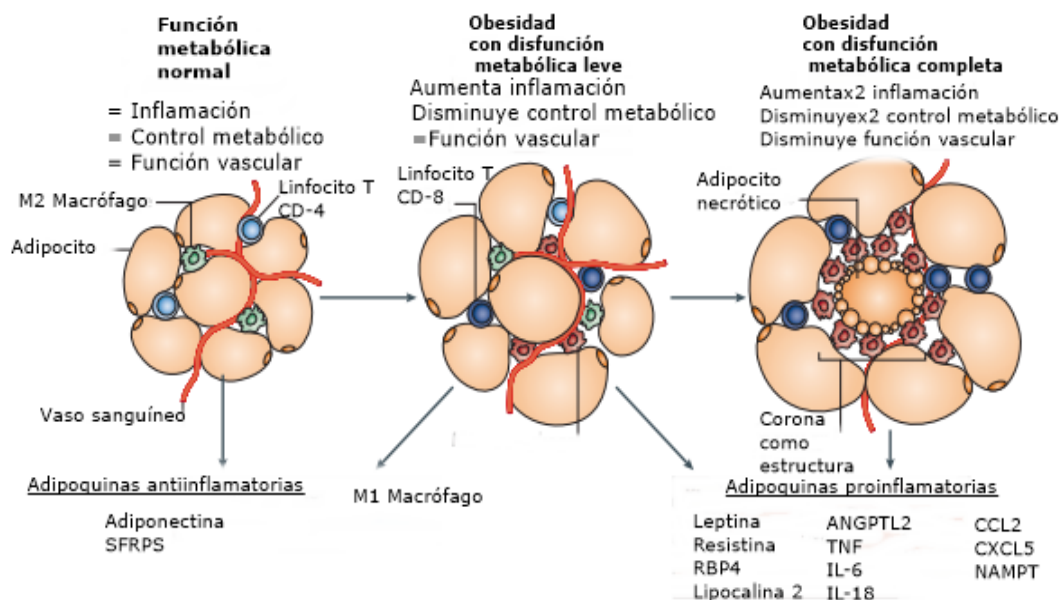


Imagen adaptada de Noriyuki Ouchi y colaboradores (14).

Esta disfuncionalidad induce graves consecuencias como: depósito de grasa a nivel ectópico en los depósitos viscerales, hígado y otros tipos de células, aumento de células inmunes en tejido graso, incremento de autofagia y apoptosis de los adipocitos. Estos procesos parecen ser los responsables de que la disfunción del tejido adiposo induzca un incremento de comorbilidades como la resistencia periférica a la insulina, alteraciones en la regulación de la saciedad, hipertensión arterial (HTA) o inducción de efectos pro-inflamatorios, entre otros (15).

1.3. Grasa visceral y perímetro de cintura

La grasa visceral y el perímetro de cintura están íntimamente relacionados, ya que la grasa visceral es aquella que se sitúa alrededor de los órganos internos y es equivalente a la grasa del abdomen. Por tanto, este tipo de grasa abdominal lo que hace es aumentar el perímetro de cintura, haciendo que este sea indirectamente un marcador de la cantidad de grasa visceral. Para el perímetro de cintura en sujetos caucásicos, el *National Cholesterol Education Program* seleccionó los siguientes puntos de corte, por debajo de los cuales, se considera un perímetro de cintura en rango de normalidad. Estos son: 102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer (12). Así, con perímetros de cintura superiores a estas cifras podemos considerar que el sujeto tiene una grasa visceral elevada, con todos los riesgos que esto conlleva.

Estos riesgos son consecuencia de que la obesidad central está vinculada a un estado de inflamación de bajo grado, caracterizado por niveles altos de proteína C-reactiva y de adipoquinas proinflamatorias como interleucina 1, 6 y 18, TNF- α , fibrinógeno y factor inhibidor del plasminógeno; y por niveles bajos de adipoquinas antiinflamatorias, como la adiponectina, contribuyendo así al desarrollo de insulinoresistencia, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial (12).

1.4. Riesgos asociados con una disfunción del tejido adiposo

Como se ha mencionado anteriormente, el tejido adiposo tiene una función endocrina fundamental y su disfunción está asociada con un alto número de enfermedades, como es la obesidad, DM2, HTA, síndrome metabólico, etc. La obesidad y la acumulación intraabdominal de tejido adiposo visceral se correlacionan estrechamente con esta disminución de sensibilidad a la insulina por parte de las células β pancreáticas (16). En la misma línea, la resistencia periférica a la insulina, provoca un hiperinsulinismo compensatorio, y al ser la insulina lipogénica, desencadena el depósito de lípidos en las arterias, la gluconeogénesis y lipogénesis hepática, lo que conllevará a un aumento de los niveles de glucosa, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (VLDL) circulantes y una disminución de los niveles de colesterol HDL (11). Asimismo, provoca, la activación del sistema nervioso simpático favoreciendo una retención de sodio y agua, ambos desencadenantes de HTA (16). Todas estas alteraciones acaban generando una patología crónica conocida como síndrome metabólico, que se caracteriza por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperlipemia e HTA.

2. COVID-19

Los coronavirus o virus corona, son una familia de virus con ARN monocatenario con uno de los genomas más grandes conocidos. Pertenecen a la subfamilia Coronaviridae. Y esta subfamilia consta de alfa CoV, beta CoV, gamma CoV y delta CoV según la estructura genómica (17). De

entre estos, el *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2 o COVID-19) es un virus perteneciente a esta subfamilia, y causante de la pandemia mundial en la que nos encontramos.

2.1. Transmisión:

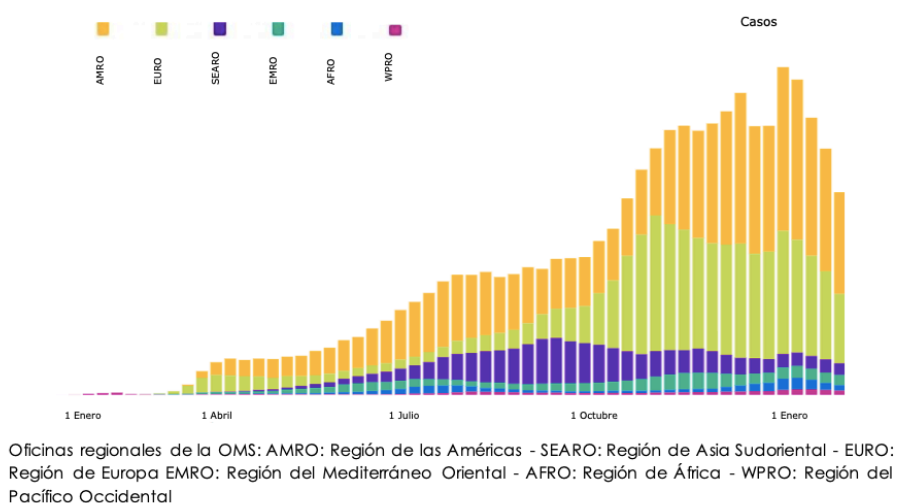
En general, esta familia de virus puede provocar una enfermedad zoonótica. Por eso, nos hace pensar que el origen o fuente primaria de la enfermedad por SARS-CoV-2 sea un animal, aunque en este momento se desconozca. La hipótesis más aceptada actualmente es que un virus de murciélago haya podido evolucionar hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios, sugiriendo como huésped intermedio un pangolín. (18) (19)

Entre seres humanos, la principal vía de transmisión es la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo, llegando estos a las vías respiratorias de una persona sin infección (18) (20). Aunque también se puede producir contagio a través de contacto de manos u objetos contaminados por secreciones respiratorias del enfermo, llegando estas secreciones de forma indirecta a las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible (18). La transmisión vertical a través de la placenta es posible, pero poco frecuente (18).

2.2. Desarrollo de la pandemia:

Los primeros casos de la infección por este virus en humanos fueron reportados en diciembre de 2019, en Wuhan (provincia de Hubei, China), como una nueva enfermedad caracterizada por neumonía bilateral e insuficiencia respiratoria, causada por SARS-CoV-2 (20). Fue el 13 de enero de 2020 cuando se confirmó el primer caso fuera de China, en Tailandia. Y el 31 de enero de 2020 fue registrado el primer afectado en España, en La Gomera (Islas Canarias) (20).

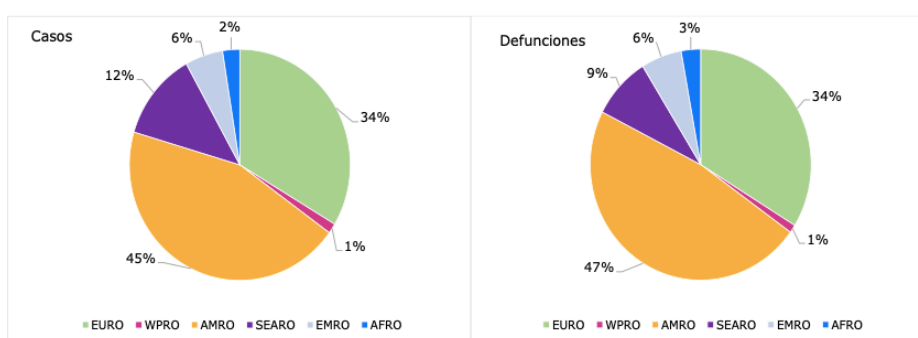
Figura 5. Distribución de casos conformados acumulados de COVID-19, por regiones de la OMS. Enero de 2020 a enero 2021.



Adaptada de (21).

El 11 de marzo, la OMS declaró el COVID-19 como pandemia a nivel mundial. Desde este momento hasta el 15 de Enero de 2021, según la actualización del informe del Ministerio de Sanidad han surgido más de 90 millones de casos notificados en todo el mundo y más de 2 millones de casos en España (18). Datos, que según los registros de la OMS suman 105.658.476 casos acumulados confirmados de COVID-19, incluidas 2.309.370 muertes en todo el mundo desde los primeros casos de COVID-19 en diciembre de 2019, hasta el 8 de febrero de 2021 (**Figura 5 y 6**) (20) (21).

Figura 6. Distribución de casos y defunciones confirmados acumulados de COVID-19, por regiones de la OMS. Enero de 2020 a enero 2021



Oficinas regionales de la OMS: AMRO: Región de las Américas - SEARO: Región de Asia Sudoriental - EURO: Región de Europa EMRO: Región del Mediterráneo Oriental - AFRO: Región de África - WPRO: Región del Pacífico Occidental

Adaptada de (21).

Las figuras 6 y 7 indica que tan sólo América y de Europa, representan el 79% del total de casos y 81% del total de defunciones (21).

2.3. Clínica:

Este virus puede producir un amplio rango de cuadros clínicos que van desde el un resfriado común o incluso ausencia de cualquier tipo de síntoma hasta cuadros graves con neumonía bilateral e insuficiencia respiratoria (18)(19). Y según numerosos estudios, la mediana de días que tardan en aparecer los síntomas de esta infección es de 8 días, con un rango de 5 a 13 días.

La mayoría de los síntomas de la infección leve por SARS-CoV-2 son inespecíficos, entre los más frecuentes se incluyen: fiebre, tos seca, mialgias, anosmia y ageusia. Aunque nos podemos encontrar con gran variedad de síntomas diversos menos frecuentes como dolor de cabeza, diarrea, vómitos, náuseas, congestión conjuntival etc.

Estos síntomas los podemos ver en infección leve-moderada, pero en el momento que aparezca disnea, dificultad respiratoria con taquipnea (>30/min), o saturación baja de oxígeno (<93%), la podemos clasificar como enfermedad grave y actuar en concordancia. Se ha establecido que existe

mayor afectación en hombres por la mayor concentración de Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).

2.4. Datos de laboratorio:

El COVID-19 se ha relacionado con linfocitopenia, niveles elevados de proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda, como ferritina o velocidad de sedimentación globular, también con niveles altos de citoquinas proinflamatorias (interleucinas 7,8,9 y 10), de estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, de factor de necrosis tumoral alfa y de factor de crecimiento endotelial vascular. (18)

2.5. Diagnóstico:

El diagnóstico de confirmación se realiza con una RT-PCR, a través de un frotis nasofaríngeo u orofaríngeo (también es viable en esputo y heces). Y para completar el diagnóstico y objetivar la afectación y pronóstico del paciente se realiza siempre una analítica con detección de mediadores inflamatorios y una radiografía de tórax (18).

2.6. Morbi-mortalidad por COVID-19

En numerosos estudios se ha demostrado que existe una asociación entre una peor evolución en la infección por COVID-19, con mayor número de complicaciones y mayor requerimiento de ventilación mecánica, y el síndrome metabólico (22).

Para empezar, el mecanismo de entrada SARS-CoV-2 en las células del ser humano, es a través de su unión con la ECA2, siendo esta una exoenzima situada como receptor en la superficie de algunas células, que convierte la angiotensina II en angiotensina vasodilatadora 1-7 (23) (24). Esta enzima, aparte de encontrarse en los neumocitos tipo 2, se encuentra sobre expresada en el tejido adiposo, especialmente en el de tipo visceral, de lo que se deduce que una persona con mayor cantidad grasa visceral o mayor área de grasa visceral, tendrá mayores tasas de estos receptores, favoreciendo así la entrada de este virus. Y además, este tejido graso visceral podrá conformar un reservorio para el virus.(23)

Además, un estudio reciente, sin relación con el COVID-19, demostró que los pacientes con un IMC más alto tenían una mayor expresión de ECA2 (receptor del SARS-CoV-2) en su epitelio bronquial, lo que sugiere un aumento de susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con obesidad, también por esta parte (25)

Por otro lado, la obesidad central, con un perímetro de cintura elevado, favorece la aparición de comorbilidades como enfermedad cardiovascular, DM2, HTA y dislipemia (25), que aumentan la susceptibilidad a desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo, siendo este un síntoma grave de la infección por SARS-CoV-2. En esto, como ya se ha explicado, toma partido, la secreción,

por parte del tejido graso, de adipoquinas proinflamatorias (interleucina 6, TNF- α , leptina etc), de proteína C reactiva (26) y la hiperactivación del complemento (27). Y esto está altamente relacionado con una evolución tórpida en pacientes afectados por SARS-CoV-2. Como ejemplo, niveles aumentados de IL6 (interleucina 6) han sido datados de forma retrospectiva en pacientes no supervivientes a COVID-19 (26)(27).

Entre las adipoquinas proinflamatorias se encuentra la leptina, que si se encuentra a niveles altos, por la hipersecreción por parte del tejido graso visceral, favorece la aparición de algunos signos y síntomas de infección por SARS-CoV-2, como son la anosmia, la hipercoagulabilidad, y la retención gástrica, presentada en gran número de pacientes con SARS-CoV-2 en UCI (28), y a su vez, también está implicada en una reducción del aclaramiento del líquido alveolar y un aumento de la respuesta inflamatoria (28). En pacientes obesos, la sensibilidad de la leptina se encuentra alterada, lo que, junto con la infección viral, contribuye a una respuesta excesiva en la producción de leptina y del resto de citoquinas proinflamatorias, resultando la respuesta menos eficaz a la infección (28).

Diferentes estudios han mostrado la relación existente entre el IMC con el desarrollo de complicaciones más severas y de mortalidad por COVID-19 (29). Sin embargo, es fundamental distinguir entre grasa visceral, con mayor función metabólica, y la grasa subcutánea. Esto se puede aplicar al hecho de que entre los hombres hay mayor tasa de contagio y de síntomas graves por SARS-CoV-2, en comparación con las mujeres, siendo la prevalencia de obesidad menor en los hombres frente a las mujeres. Esto se piensa que es por la localización de la grasa, ya que los hombres tienen mayor grasa visceral, independientemente del IMC, que, tomado aisladamente, no es un factor tan predictivo de efectos perjudiciales de la infección de SARS-CoV-2, como el perímetro de cintura o grasa visceral, ya que no especifica la distribución del tejido graso (30).

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo final de grado es analizar, por medio de una revisión sistemática, el efecto del COVID-19, estudiando la mayor prevalencia e incidencia de efectos secundarios graves, así como la mortalidad de la COVID-19, en función de la grasa visceral y el perímetro de cintura de los pacientes infectados.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Se realizó una estrategia de búsqueda que incluye la búsqueda sistemática de la literatura disponible, hasta marzo del 2021 en la base bibliográfica Pubmed.

La estructura de la búsqueda consistió en la combinación en una primera búsqueda de COVID-19 y grasa visceral, y, por otra búsqueda, la combinación de COVID-19 y perímetro de cintura,

por medio del uso de los siguientes booleanos: “[covid19(Title/Abstract)]AND[visceral fat (Title/Abstract)]” y “[covid19(Title/Abstract)] AND [waist circumference (Title/Abstract)]”.

Del total de los estudios disponibles se seleccionaron todos aquellos artículos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- (a). Artículos publicados en una revista revisada por pares
- (b). Estudios transversales, prospectivos y retrospectivos.
- (c). Estudios realizados tanto en niños como en adultos
- (d). Estudios que incluyan seres humanos con COVID-19 y datos metabólicos de dichos pacientes (IMC, perímetro de cintura, grasa visceral, valores de colesterol, HTA o con DM2).
- (e). Estudios que incluyan datos numéricos sobre las variables sobre las que trata el trabajo, como son la grasa visceral y el perímetro de cintura en pacientes con COVID-19.
- (f). Artículos publicados en inglés o español

Además, los artículos seleccionados fueron excluidos si cumplían los siguientes criterios de exclusión:

- (a) Revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- (b) Estudios narrativos o explicativos sin datos numéricos analizables.
- (c) Estudios que no contengan datos metabólicos sobre grasa visceral y perímetro de cintura.
- (d) Artículos publicados en otros idiomas que no fueran inglés o español

2. Variables analizadas

Las principales variables analizadas en este estudio son el perímetro de cintura y la grasa visceral (analizada mediante distintos parámetros: área de grasa visceral, masa grasa e IMC) en pacientes que hayan sufrido COVID-19.

Para cumplir el objetivo de este TFG, se recogieron también variables relacionadas con la afectación por COVID-19, como son:

- El porcentaje de infectados en función de valores de grasa visceral o perímetro de cintura y la prevalencia de otras enfermedades como son dislipemias, DM2, HTA en estos individuos.
- La gravedad del cuadro clínico que presentan estos pacientes, recogida por: el uso o no de medidas especiales como ventilación mecánica, saturación de oxígeno, el porcentaje de neumonías bilaterales, la presencia de fiebre, anosmia, ageusia, náuseas o vómitos.
- El porcentaje de sujetos que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI), así como la duración media de su estancia hospitalaria y en UCI.

3. Calidad de los estudios incluidos en la presente revisión bibliográfica

La calidad de cada estudio incluido se evaluó sobre la metodología previamente validada y desarrollada por Kmet et al. (2004). La calidad de los estudios se evaluó mediante una lista de verificación, que incluye los siguientes criterios:

- (1) ¿El objetivo está suficientemente descrito?
- (2) ¿El diseño del estudio es evidente y apropiado?
- (3) ¿Método del tema, selección del grupo de comparación o fuente de información, variables de entrada descritas y apropiadas?
- (4) ¿Se describen suficientemente las características del sujeto y del grupo de comparación (si corresponde)?
- (5) Si fue posible la asignación intervencionista y aleatoria, ¿se reportó como se llevó a cabo?
- (6) Si fue posible la intervención y el cegamiento de los investigadores, ¿se indica en el artículo como fue realizada?
- (7) Si fue posible la intervención y el cegamiento de los sujetos, ¿se indica en el artículo como fue realizada?
- (8) Los resultados y (si corresponde) medida(s) de exposición estaban bien definidas y eran robustas a la medición, ¿hubo algún sesgo de clasificación errónea? ¿Indican los autores de cuales fueron los medios de evaluación que utilizaron?
- (9) ¿El tamaño de muestra fue el apropiado?
- (10) ¿Los métodos analíticos descritos están justificados y son apropiados?
- (11) ¿Se informó de alguna estimación de la varianza para los resultados principales?
- (12) ¿Los autores controlaron los factores de confusión en el análisis estadístico que realizaron?
- (13) ¿Se mostraron los resultados con suficiente detalle?
- (14) ¿La conclusión fue respaldada por los resultados?

Cada pregunta puede responderse con "sí", "parcial", "no" o "no se aplica". El proceso de puntuación se realizó de acuerdo con la siguiente fórmula: $((\text{número de "sí"} \times 2) + (\text{número de "parciales"} \times 1) / (\text{suma total posible (28)} - (\text{número de "no aplica"} \times 2)))$.

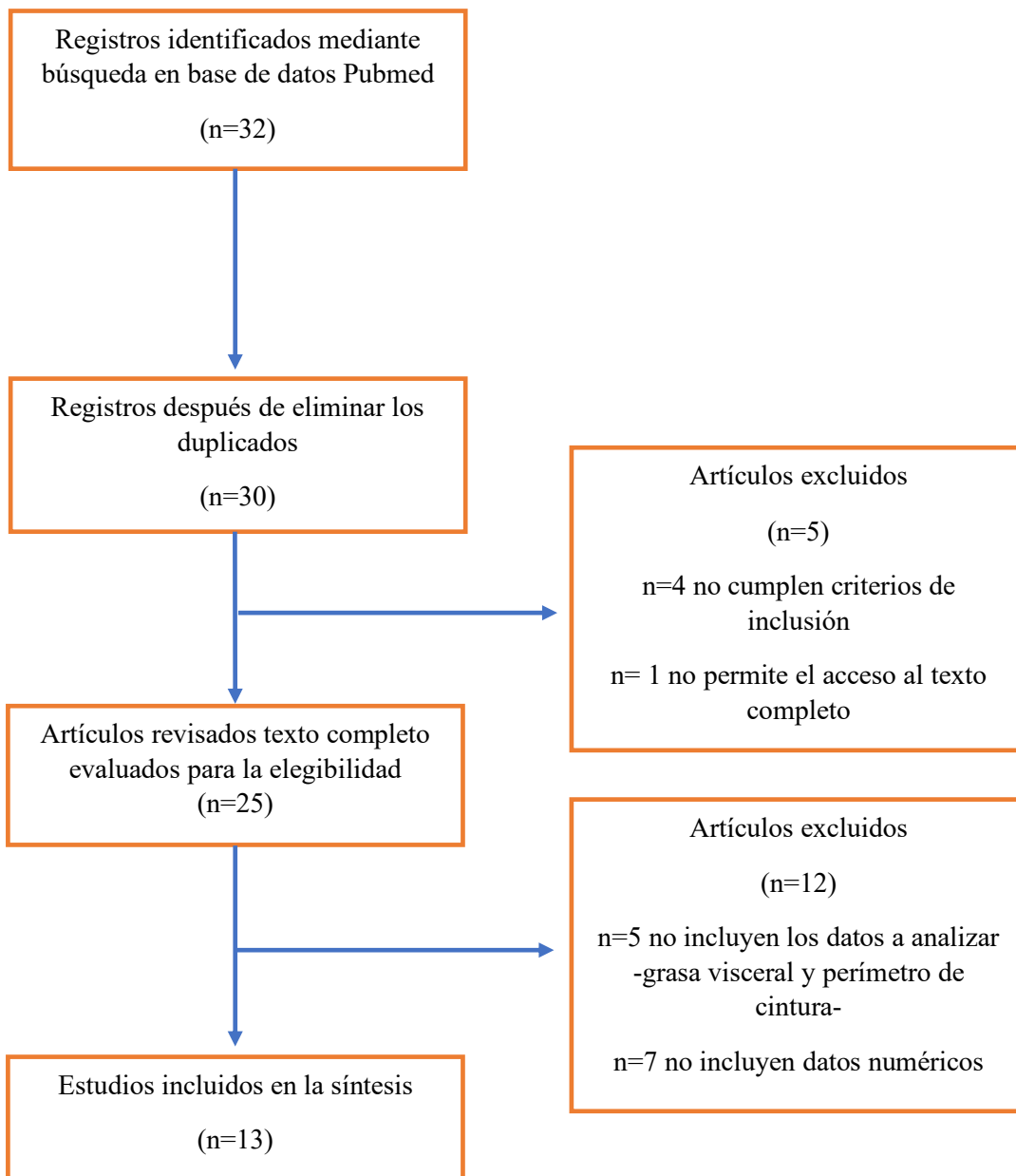
La puntuación puede variar de 0 a 1; interpretando los resultados de tal manera que cuanto más se acerquen al valor de 1, mayor será su calidad.

RESULTADOS

1. Selección de los estudios

La búsqueda sistemática en Pubmed reportó un total de 32 estudios. Después de eliminar 2 artículos duplicados, se revisó el texto completo de 30 artículos, de los cuales, 17 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión citados anteriormente (4 eran revisiones, 5 no incluían los datos necesarios a analizar, como son la grasa visceral y perímetro de cintura, a 1 no permitía el acceso al texto completo, y, por último, 7 no incluían datos numéricos). Por lo que, finalmente, se hizo una revisión de texto completo de 13 artículos, que cumplían los criterios de elegibilidad (Figura 7).

Figura 7. Diagrama de flujo generado fruto de esta revisión sistemática



2. Principales características de los estudios

Las características principales de cada estudio se incluyen en la Tabla 1. Respecto a los datos que proporciona cada estudio, todos los estudios incluidos reclutan datos de pacientes COVID-19 positivo, reportando resultados del número de pacientes positivos y en 11 (84,6%) de ellos indican también el nivel de gravedad de estos pacientes tras la infección producida por el COVID-19 (22,25–28,30–35). Por otro lado, en relación a los datos sobre grasa visceral y perímetro de cintura, hay más variabilidad con respecto a la forma de expresarlo, pues del total de estudios incluidos, 6 (46,2%) dan datos de perímetro de cintura (cm), 7 (53,8%) dan datos del área de grasa visceral (cm²) y 1 (0,08%) da resultados de masa grasa (kg).

Acerca del diseño de los estudios incluidos, ninguno de ellos es de tipo intervencionista o experimental, sino que todos son observacionales. De entre ellos, 6 son retrospectivos (22,27,31,33–35), 4 prospectivos (25,29,32,36), y 3 transversales (26,28,30) (Tabla 1 Anexo).

3. Principales características de los participantes

3.1. Antecedentes de enfermedad previa en los sujetos

Las distintas publicaciones en las que se recogen características de los sujetos reflejan una lista muy heterogénea de comorbilidades entre ellas. Las que son analizadas con mayor coincidencia entre los estudios son la prevalencia de DM2 en el grupo de estudio, estudiada en 8 de ellos (61.5%) y la prevalencia de HTA en la población de estudio, reportada en 9 de ellos (69.2%)

El total de datos que reportan los 13 artículos comprenden 1.381.567 pacientes, de los cuales 52.336 padecen DM2, 261.997 tienen HTA, y tan solo 133 pacientes son diagnosticados de síndrome metabólico. Otras comorbilidades mencionadas por algunos artículos son la insuficiencia renal crónica o fallo renal previo, recogido por 5 de los artículos (25,27,30,33,36), y detectándola en 36.943 individuos; además 4 estudios también recogen datos sobre enfermedad cardiovascular (25,32–34), incluyendo 65.983 sujetos, y dos incluyen información referente a enfermedad coronaria (25) (30), incluyendo a 65.862 individuos afectados de esta enfermedad.

De los 1.381.567 sujetos incluidos en la presente revisión sistemática, 339 de ellos fueron hospitalizados en la UCI, de los cuales 226 reciben ventilación mecánica.

3.2. Características antropométricas de los sujetos

Del total de 1.381.567 participantes, reportados en los 13 artículos que conforman esta revisión sistemática, 407.299 de ellos son hombres y 484.459 son mujeres y 2 artículos (28,29) no reportan información referente al sexo de los individuos.

El rango de edades medias de los participantes es de 56 y 70 años, excepto los de los estudios cuya población es derivada del Biobanco de datos de Reino Unido, compuesto por datos reunidos

del 2006 al 2010, cuyos participantes tienen una edad comprendida entre los 40 y los 69 años (25,29,36).

En cuanto a la nacionalidad de los participantes, una gran mayoría son europeos, incluyendo participantes de Alemania, Países Bajos, Italia, Reino Unido y Francia. Una minoría son asiáticos, ya que solamente un estudio recoge participantes de Irán, en NM Alamdari et al (31) y otro de China, en Y Yang et al (33). Referente a la etnia, el único artículo que diferencia datos de distintas etnias es el Z Zhu et al (25), sin embargo, la gran mayoría eran sujetos de raza blanca, de origen europeo, suponiendo estos un 94.5% de la muestra analizada.

De los estudios que indican valores de IMC, obtenemos que 716.535 sujetos tenían un IMC igual o superior a 25, y dentro de este grupo, 597.021 son obesos (22,28,30,32,35,36). Por el contrario, el artículo publicado por Y Yang et al (33) no incluye ningún individuo con sobrepeso u obesidad, pues todos los sujetos tienen un $IMC \leq 25$. El IMC es un dato recogido por la gran mayoría de los artículos, de hecho, 3 estudios (25,26,33) clasifican a los individuos según su IMC con el objetivo de estudiar los efectos de la COVID-19 en función del IMC. .

En relación a los datos sobre grasa visceral y perímetro de cintura, encontramos gran variabilidad en la forma de expresar estos datos, pues del total de estudios incluidos, 6 (46,1%) dan datos de perímetro de cintura (cm) (25,26,29,31,32,36), 7 (53,8%) dan datos del área de grasa visceral (cm^2) (22,26,27,30,33–35) y 1 (7.69%) da resultados de masa grasa (kg) (30).

3.3. Características bioquímicas en los sujetos

a. *Perfil lipídico*

De los datos recogidos relacionados con el perfil lípido los más habituales son los triglicéridos, HDL y LDL. El valor mayor medio de triglicéridos es de 189.5mg/dL, reportado por Z Zhu et al (25), y el menor de 30.6mg/dL en el artículo de N Aung et al (36). En relación a los valores de LDL y HDL, sus valores máximos de media son 140.4 y 70.4mg/dL, respectivamente, ambos en Z Zhu et al (25),y mínimos de 63 y 35.2mg/dL, respectivamente, ambos en N Aung et al (36).

El número de sujetos diagnosticados de dislipemia solo nos lo ofrecen 2 artículos (15,4%) (36)(31), sumando un total de 228.523 individuos con dislipemia entre ambos estudios.

b. *Glucemia y hemoglobina glicosilada (Hb1Ac)*

Seis estudios incluyen algún dato del perfil glucémicos, aportando valores la Hb1Ac y/o glucosa en ayunas (25,27,31–33,36). La glucosa en ayunas es indicada en 4 artículos (25,27,31,36), alcanzando un valor máximo de 127.37mg/dL de mediana en un subgrupo de pacientes recogidos en el artículo Y Yang et al (21) y un valor mínimo de media de 88.2mg/dL en Z Zhu et al (25). La Hb1Ac es reportada por 4 artículos (25,31–33), con un valor máximo valor del 7% y un valor mínimo de media de 5.1% (31).

c. Marcadores de inflamación

Siete artículos reportan datos bioquímicos categorizados como marcadores de inflamación o indicadores de la disfunción del tejido adiposo. PHJ van der Voort et al (28), muestra únicamente valores de leptina, mientras que CM van Zelst et al (32) aporta valores de leptina, adiponectina e IL6.

Otros marcadores de inflamación, y reactantes de fase aguda, de los que incluyen datos algunos estudios son, la proteína C reactiva (PCR), incluida en 4 de los estudios (25–27,30), la lactato deshidrogenasa (LDH) que solo se recoge en 1 estudio (27) y el dímero D, en 3 de los artículos (27,30,31) (Tabla 1 del Anexo).

4. Desarrollo de complicaciones severas y mortalidad por COVID-19 en función del perímetro de cintura y grasa visceral.

De los estudios incluidos, 6 de ellos incluyen datos de pacientes tanto COVID-19 positivo como COVID-19 negativo (25,28,29,32,35,36), mientras que 7 solo incluyen resultados de pacientes COVID-19 positivo estableciendo diferencias en su gravedad (22,26,27,30,31,33,34).

Sin embargo, en la mayoría de los artículos que incluyen ambos grupos (COVID-19 y no COVID-19) se centran en analizar los datos y resultados dentro del grupo con COVID-19.

4.1. Artículos que incluyen sujetos COVID-19 positivo y negativo

Seis artículos incluyen sujetos con COVID-19 positivo y COVID-19 negativo. Sin embargo, tan solo los artículos de N Aung et al y van Zelst et al (36) y (32) incluyen suficiente información de los ambos grupos, que nos permiten obtener conclusiones acerca de los factores que confieren mayor probabilidad de ser infectado por el COVID-19.

a. Artículos que hacen comparativa COVID-19 positivo vs COVID-19 negativo

Características clínicas y bioquímicas

Ambos artículos (32,36) coinciden que niveles elevados de IMC y niveles bajos de HDL, elevan la susceptibilidad de infección por COVID-19. En el artículo de N Aung et al (36), añaden también la circunferencia de cintura y HbA1c como otros dos factores de riesgo que confieren mayor probabilidad de ser infectado por COVID-19.

N Aung et al (36) recogen que a mayores valores IMC, perímetro de cintura y HbA1c y menores valores de HDL existen mayores probabilidades de positividad para SARS-CoV-2 con OR: 1,13 [IC: 1,07–1,20], OR: 1,15 [IC: 1,08–1,23], OR: 1.04 [CI: 1.004–1.09]y OR: 0.85 [CI: 0.78–0.92], respectivamente.

En el artículo de CM van Zelst et al (32) indicaron que el grupo de COVID-19 positivo tenía una media de IMC significativamente mayor (84.1% vs 36.8%, $p < 0.001$) y una mayor proporción significativamente mayor de pacientes con niveles de HDL bajos (84.1% vs 36.8%, $p < 0.001$). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con síndrome metabólico, entre ambos grupos ($p = 0.984$), y dentro del grupo con COVID-19, no se relacionó la presencia de síndrome metabólico con una evolución favorable o desfavorable (37,5% vs 48,4%, $p = 0,338$). Por otro lado, se vio, que el ratio cintura-cadera estaba significativamente aumentado en los pacientes con evolución desfavorable por infección de COVID-19 en comparación con aquellos con una evolución más leve (82.9% vs 58.0%, $p = 0.015$). Finalmente, en el modelo multivariable final ajustado por síndrome metabólico, edad y sexo mostró que la relación cintura-cadera (OR 1,11; IC del 95%: 1,02 a 1,20; $p = 0,014$) y el IMC (OR 1,11; IC del 95%: 1,00 a 1,23; $p = 0,043$) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de COVID-19 severo.

Tiempo de hospitalización

Con respecto al tiempo de la hospitalización en los grupos de COVID-19 con y sin adiposidad abdominal, se vio que no existía diferencia significativa entre ellos ($p = 0,129$). La duración del ingreso hospitalario tampoco se relacionó con la presencia de síndrome metabólico (HR = 0,98, IC del 95%: 0,80 a 2,22, $p = 0,23$), pero sí se sugirió que, para mayores valores en la relación cintura-cadera, existía una duración significativamente más prolongada de la estancia hospitalaria (HR = 0,98, IC del 95%: 0,95-0,99, $p = 0,04$). Sin embargo, cuando se ajustó por edad y género, no se mostró efecto estadísticamente significativo ($p = 0,29$).

b. Artículos que hacen comparativa exclusivamente entre los pacientes COVID-19

Excluyendo los 2 artículos anteriores, los 4 artículos restantes que incluyen grupo COVID-19 positivo y negativo, analizan mayoritariamente los datos de los sujetos COVID-19 positivo.

Características clínicas y antropométricas

Dos artículos (22) (35) indican que la grasa subcutánea no difiere de forma significativa entre los pacientes con COVID-19 leve y grave. Sin embargo, uno de ellos (34), sí que establecen que la relación de área de grasa subcutánea entre área de grasa visceral fue significativamente menor en pacientes con COVID-19 grave ($p = 0,010$). La relación entre el aumento de área de grasa visceral (área de grasa visceral $\geq 128,5$ cm²) y la gravedad de COVID-19 fue más fuerte que la relación entre el IMC ($p = 0,022$) o el sexo ($p = 0,010$) y la gravedad de COVID-19. En la misma línea, SAE Peters et al (28) mostraron que un mayor IMC se correlacionaría con mayor riesgo de muerte por COVID-19 en ambos sexos, pero siendo superior en mujeres con respecto al riesgo en

hombres, con HRs de 1.51 (1.34; 1.71) y 1.26 (1.11; 1.44), sin diferencias significativas para la circunferencia de cintura y la relación cintura-estatura.

Por otro lado, Z Zhu et al (25) mostraron una relación directa entre el IMC, la circunferencia de la cintura y la relación de la cintura-cadera con el riesgo de COVID-19 grave (OR no ajustado 1,35 para un aumento de 5 kg / m²; IC del 95%: 1,26-1,45; P <0,001, OR 1,35 para cada aumento de 10 cm; IC del 95%: 1,28-1,42; P <0,001 y OR 1,59 por aumento de la relación 0,1; IC del 95%: 1,46-1,73; P <0,001, respectivamente) (25).

El análisis estratificado por DM2 coexistente estableció que los adultos con una mayor circunferencia de cintura y DM2 parecían tener mayor asociación con el desarrollo de COVID-19 grave (OR ajustado 3,02; IC del 95% 1,51-6,02; P = 0,002) comparado a los que no tenían DM2 (OR ajustado 1,73; IC del 95%: 1,46-2,04; P <0,001; P_{interacción} = 0.04).

Análisis de la etnia

En el artículo de SAE Peters et al (29) se incluyen datos sobre la correlación de muerte por COVID-19 en distintas etnias. Los datos que aporta este artículo tampoco son numerosos, solo indica que la relación entre las medidas de masa grasa y mortalidad por COVID-19 es mayor entre la raza no blanca y en concreto entre las mujeres, pero similar con respecto a los hombres de la misma etnia. Siendo el riesgo de mortalidad por COVID-19 asociado a obesidad de 8.55 HR (4.02; 18.19) en mujeres no blancas y 1.51 HR (0.68; 3.36) en hombres no blancos; con RHR de 5.67 (1.89; 17.06).

4.2. Artículos que incluyen cohorte de individuos solo COVID-19 positivo

Dentro de los artículos que incluyen solo datos de pacientes COVID-19 positivo, el de NM Alamdari et al (31) muestra que los pacientes COVID-19 positivo con síndrome metabólico, presentaban significativamente mayor circunferencia de cintura (hombres p=0.06, mujeres p<0.001), triglicéridos (p=0.002), glucosa en ayunas (p=0.007), D-dímero (p=0.02) y HbA1c (p=0.005) y menores niveles de leucocitos que en los pacientes COVID-19 sin síndrome metabólico (p<0.0001). También se encontraron diferencias en el periodo de estancia hospitalaria y en el requerimiento de ventilación mecánica, mostrando que los sujetos con síndrome metabólico tenían significativamente una estancia media en UCI menor, mayor estancia hospitalaria y un mayor requerimiento de ventilación mecánica que los pacientes sin síndrome metabólico (p=0,009, p=0,02 y p<0,001, respectivamente). CM van Zelst et al (32) no obtuvieron diferencias significativas en el periodo de ingreso hospitalario entre los COVID19 positivos con y sin síndrome metabólico.

Según el artículo de NM Alamdari et al (31), el IMC incrementa de manera notable la mortalidad por COVID-19, determinando que para un $IMC > 30$, el $OR = 2.5287$ ($p = 0.0325$), para un $IMC > 35$, $OR = 4.0690$, ($p = 0.0044$), y por último, para un $IMC > 40$ $OR = 6.9368$ ($p < 0.0001$).

El artículo de Y Yang et al (33) expone la grasa visceral como factor de riesgo de ventilación mecánica y muerte en infectados por COVID-19. En este artículo, además, se observa una mayor tasa de enfermos críticos entre los pacientes con adiposidad visceral frente a los pacientes sin adiposidad visceral (42,3% frente a 22,5%, $p = 0,035$). Estableciendo que el IMC, a diferencia de la grasa visceral, no es predictor de gravedad en la infección por COVID-19.

En la misma línea que el artículo de Y Yang et al (33) se encuentra el de A Petersen et al (26) que no encuentran diferencia significativa en el IMC entre el grupo de UCI y de planta ($p = 0.46$), pero sí que se detecta una diferencia estadísticamente significativa en el área de grasa visceral de estos pacientes ($96.9 \pm 33.5 \text{ cm}^2$ vs $70.0 \pm 28.2 \text{ cm}^2$, respectivamente, $p = 0.031$), siendo mayor en los pacientes ingresados en UCI. Y dentro de estos, los que requirieron ventilación mecánica mostraban un área de grasa visceral significativamente mayor respecto a los que no necesitaron ventilación mecánica, tanto en la UCI como en la planta (ICU con ventilación mecánica: 124.2 cm^2 vs. UCI sin ventilación mecánica: 96.6 cm^2 vs. Planta sin ventilación mecánica: 70.0 cm^2 , $p = 0.006$). También se encontraron diferencias significativas en la circunferencia abdominal, siendo mayor en los pacientes ingresados en UCI (UCI: $107.0 \text{ cm} \pm 83 \text{ cm}$ vs planta: $99.2 \text{ cm} \pm 80.0 \text{ cm}$ $p = 0.009$). Y ocurría lo mismo en los pacientes con ventilación mecánica (ventilación mecánica: $109.7 \text{ cm} \pm 7.6 \text{ cm}$ vs no ventilación mecánica: $103.8 \text{ cm} \pm 8.6 \text{ cm}$, $p = 0.008 \text{ cm}$).

Dos artículos mostraron que mayor área de grasa visceral se relacionaba con mayor severidad de infección por COVID-19 (22)(34), aunque solo uno de ellos encontró esta misma relación también con al área de grasa subcutánea (33). F Pediconi et al (34) reportaron que los pacientes en UCI presentaban significativamente mayor gravedad en la enfermedad pulmonar y mayor área de grasa subcutánea y visceral ($p < 0.001$, $p = 0.047$ y $p = 0.011$, respectivamente). En la misma línea, H Chandarana et al (22) encontraron una diferencia significativa en el área de la grasa visceral entre los pacientes hospitalizados con los ambulatorios ($p = 0.019$), pero no encontraron diferencias significativas entre los que necesitaron o no ventilación mecánica dentro de los hospitalizados en función del área de grasa visceral. Del mismo modo, M Watanabe et al (27) encontraron que un aumento del área de grasa visceral iba unido a un aumento de la admisión en UCI ($p = 0,009$). Y, tras la estratificación por edad en 2 grupos (> 65 y ≤ 65 años), se observó una tendencia a mayor necesidad de ingreso en UCI por mayor acumulación de área de grasa visceral en el grupo de edad de mayores de 65 años ($p = 0.084$).

En contraposición a todos los anteriores resultados, encontramos los del artículo de HPFX Moonen et al (30) en el que no se encontró asociación entre el IMC, distribución de la grasa, grasa visceral y masa grasa, y severidad de la enfermedad por COVID-19. Y no se vio diferencia entre el IMC medio de los pacientes de planta y los de UCI.

4.3. Marcadores de inflamación

Una minoría de los estudios reportaron datos bioquímicos de marcadores como el dímero D, la PCR, la LDH, la leptina, la adiponectina y la interleucina 6, leptina y adiponectina.

PHJ van der Voort et al (28) reportaron que la totalidad de los pacientes con COVID-19 que estaban en la UCI con insuficiencia respiratoria tenían sobrepeso. Además los pacientes con COVID-19 tuvieron niveles de leptina significativamente más altos que los pacientes COVID-19 negativos ($p = 0,0007$). Además, encontraron que los niveles de leptina se correlacionaban con el IMC ($r = 0,555$, $p = 0,0012$). En la misma línea, CM van Zelst et al (32), aunque solo determinan parámetros bioquímicos en un grupo muy reducido de pacientes ($n=29$), encontraron que el ratio leptina-adiponectina era significativamente mayor entre los pacientes COVID-19 positivo con síndrome metabólico en comparación con aquellos sin síndrome metabólico ($p = 0,003$), pero no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con respecto a la gravedad ($p = 0,943$).

Sobre la IL6, CM van Zelst et al (32) comparan los valores de IL6 entre los pacientes con COVID-19 con y sin síndrome metabólico, mostrando que la IL-6 era menor en pacientes con COVID-19 con síndrome metabólico con respecto a los que no tenían síndrome metabólico ($p = 0,028$) y mayor en pacientes con COVID-19 con un evolución desfavorable ($p = 0,034$).

El dímero D es comparado entre 2 grupos con COVID-19 en UCI con y sin síndrome metabólico, encontrándolo significativamente más elevado en el grupo con síndrome metabólico (31). Sin embargo, HPFX Moonen et al (30), mostraron que no había diferencias en los niveles del dímero D ni de PCR entre los pacientes de la UCI y la planta ($p=0.02$). Sin embargo A Petersen et al (27) reportaron que los valores de PCR y la LDH, ajustados por edad y sexo, fueron significativamente mayores en pacientes con peores resultados clínicos. Encontrando también aumento en los niveles de dímero D en pacientes más graves, pero sin ser significativo ($p = 0,073$).

5. Calidad de los estudios

Se resume la calidad de los estudios incluidos en la Tabla 1. La calidad de los estudios incluidos en el análisis aplicando la lista de verificación, mencionada en el punto 3 del apartado de material y métodos, osciló entre 0,5 y 0,95. Con una puntuación media de 0,78.

El tema más determinante en el descenso de la calidad de los estudios fue el tamaño muestral, ya que por lo general la mayoría de los artículos incluidos tienen una muestra muy pequeña lo que hace que tengan mayores limitaciones en los resultados obtenidos y en su calidad.

Además, muchos de los estudios la limitación que tienen es que se han hecho a partir de los resultados de tomografías computarizadas, prueba que no es muy utilizada en pacientes con COVID-19, por lo que esto puede producir un sesgo de los resultados. Esto ocurre por ejemplo en los artículos de NM Alamdari et al (31), A Petersen et al (29) y el H Chandarana et al (22).

Tabla 1. Descriptivo de los artículos incluidos en el presente TFG

Primer autor y año	N	Sujetos	Edad (años)	Sexo (n, %)	Hospitalización en planta: SI/NO (% y días de ingreso)	Hospitalización en UCI: SI/NO (% y días de ingreso)	Ventilación mecánica (n, %)	Enfermedades previas (DM2, HTA, ECV, ER, DL)	IMC (kg/m ²)	Perímetro de cintura (cm)	Ratio cintura-cadera	Área grasa visceral (cm ²)	Masa grasa (kg)	Marcadores de disfunción del tejido adiposo (Leptina, adiponectina y IL-6)	LDL HDL TG's (mg/dL)	Score de calidad
NM Alamdari et al (2020) (31)	157	74 COVID19 (+) con SM en UCI	66 (63-70)*	66 (82.9%)	SI (100%) 18 días	SI (100%)	57 (77%)	DM2: 45 (60,8%) HTA: 48 (64,9%) DL 30 (40,5%)	26.1 (23-28.6)*	94 (87-97)*					HDL: 34 (32-34)* TG's: 172 (151-186)* y >200 (13)	0.86
									30 (28.6 – 32.2)*	95 (84-100)*					HDL: 31 (30-33)* TG's: 172 (151-186)* y >200 (13)	
		83 COVID19 + sin SM en UCI	69 (64-72)*	72 (86.7%)	SI (100%)	SI (100%)	39 (46.9%)	DM2: 33 (39,7%) HTA: 49 (54,0%) DL: 21 (25,3%)	24.9 (22.4-25.9)*	87 (82- 93)*					HDL: 39 (36-42)* TG's: 138 (116-141)* y >200 (7)	
									27.2 (25.3 – 30.1)*	89 (74-95)*					HDL: 38 (36-39)* TG's: 138 (116-141)* y >200 (7)	
M Watanabe et al (2020)	150	150 COVID19 (+)	64 ± 16	H 97 (64.7%) M 53	100%			DM2: 24 (22%) HTA: 65 (58.6%) ER: 11 (10.3%)								0.86

(27)		35 COVID19 (+) UCI	70.77 ± 13.91			100%	SI	DM2: 3 (13%) HTA: 12 (50%) ER: 1 (4.5%)				173.436 ± 95.613			
Z Zhu et al (2020) (25)	489 769	2442 (0.5%) COVID19 Severo (4)	56 (48- 62)*	H 467 (19.1%) M 1975				DM2: 31 (1.3%) HTA: 273 (11.2%) ER: 23 (0.9%) EC 36 (1.6%) ECV: 237 (9.7%)	Bajo peso (≤18)	66 ± 5.7				LDL: 125.7 ± 29.8 HDL: 70.4 ± 17.0 TG's: 93.9 ± 46.9	0.73
		159591 (32.6%) COVID19 Severo (133)	56 (49- 62)*	H 55331 (34.7%) M 104269				DM 2980 (1.9%) HTA 24189 (15.2%) ER 910 (0.6%) EC 3371 (2.2%) ECV 14659 (9.2%)	Normopes o (18- 24,9)	79 ± 8.1				LDL: 135 ± 31.7 HDL: 62.6 ± 15.1 TG's: 119.6 ± 65.5	
		208367 (42.5%) COVID19 Severo (269)	58 (51- 64)*	H 109950 (52.8%) M 98417				DM 8704 (4.2%) HTA 55741 (26.8%) ER 2008 (1%) EC 8982 (4.5%) ECV: 28376 (13.6%)	Sobrepeso (25-29,9)	91 ± 8.4				LDL: 54.5 ± 13.5 HDL: 140.4 ± 34.0 TG's :162 ± 91.2	
		119369 (24.4%) COVID19 Severo (226)	58 (51- 63)*	H 56215 (47.1%) M 63154				DM 13444 (11.3%) HTA 50893 (42.6%) ER 2255 (1.9%)	Obesidad (I-III) (≥30)	105 ± 11.0				LDL: 137.3 ± 35.2 HDL: 49.5 ± 12.0 TG's :189.5 ± 103.6	

								EC 8132 (7.1%) ECV 8132 (7.1%) 22588 (18.9%)								
A Peters en et al (2020) (26)	30	COVID19 (+) (UCI n=3)	65.6 ± 13.1			3 (4 días)	2		< 25 (n=11)	97.8 ± 7.5		77 ± 36				
		COVID19 (+) (UCI n=10)				10 (14.2 ± 10.3 días)	5		≥ 25 (n=19)	105.3 ± 8.6		88 IQR 53				
	18	18 (UCI n=9)	61.9 ± 12.8	H 18 (60%)		9	6		26 ± 2.24							
	12	12 (UCI n=4)	71.2 ± 11.8	M 12		4	1		26.9 ± 3.7						0.5	
		Planta						NO		26.1 ± 3.4	99.2 ± 8.0		70.0 ± 28.2			
		UCI sin VM						NO		27.3 ± 2.2	103.8 ± 8.6		96.9 ± 33.5			
		UCI con VM						SI		26.4 ± 2.2	109.7 ± 7.6		124.2 ± 65.9			
HPFX Moone n et al (2020) (30)	54	54	67 (64-71)*	H 34 (63%) M 20					29.7 (28.2-31.1)*			155.2 (136.1-1742)*	29.7 (25.9-33.6)*		TG's (n=5): 150.44 (97.35-203.54)*	
		30 Planta	69 (64-74)*	H 17 (57%) M 13					29.3 (27.0-31.5)*			162.9 (133.6-192.2)*	31.4 (25.4-37.4)*		TG's (n=5): 70.8 (-)	
		24 UCI	66 (61-70)*	H 17 (71%) M 7			SÍ (100%) 2 (0-8)* días			30.2 (28.4-32.0)*			145.5 (121.3-169.7)*	27.64 (22.8-32.5)*		TG's (n=5): 159.29 (123.89-212.39)*

PHJ van der Voort et al (2020) (28)	39	31 COVID19 (+) en UCI				SÍ (100%)	SI		31					Leptina: 21.2	0.77
		8 COVID19 (+) en UCI				SÍ (100%)			26					Leptina: 5.6	
N Aung et al (2020) (36)	388 290	388290	56.6 ± 8.0	H 175535 (45%)					27.3 ± 4.7	90.1 ± 13.4				LDL: 139.2 ± 34.8 HDL: 58 ± 15.47 TG's: 150.44 ± 88.5	0.73
		387079 COVID19 (-) / no test	56.6 ± 8.0	H 174895 (45%)					27.3 ± 4.7	90.1 ± 13.4				LDL: 139.2 ± 34.8 HDL: 58 ± 15.47 TG's: 150.44 ± 88.5	
		1211 COVID19 (+)	57.1 (SD 9.2)	H 649 (53%)					28.7 ± 5.4	94.3 ± 14.4				LDL: 135.33 ± 34.8 HDL: 54.13 ± 11.6 TG's: 168.14 ± 97.35	
CM van Zelst et al (2020) (32)	166	79 COVID19 (-) / no test Con SM 26 (41.9%)	60 (45-67)	H 33 (41.8%)							0.94 (0.88-1.00)*			(-) Bajos (n= 28) (36.8%) Altos (n=37) (48.7%)	0.82
		86 COVID19 (+) Con SM 33 (38.7%)	56 (47-61.5)	H 40 (46%)										HDL Bajo (n = 69) (84.1%) TG's Altos (n=29) (34.5%)	

		46 COVID19 (+) sin SM 41 hospitaliz ados (89%)	48.5 (34- 60.3)	H 23 (50%)	5 (3-11) días	Curso de la enferme dad desfavo rable 16 (35%)	7 (15%)		26.5 (23.8- 31.4)*	N=24 (52.2%) □	0.93 (0.84- 0.98)*			HDL Bajo (n=36) (87.3%) TG's Altos (n=29) (4.3%)
		33 COVID19 (+) con SM 33 Hospitaliz ados (100%)	56.0 (45.3- 61.8)	H 14 (42.4%)	6 (3-8) días	Curso de la enferme dad desfavo rable 15 (45%)	6 (18%)		30.4 (27.2- 35.8)*	N=29 (87.9%) □	0.95 (0.90- 1.02)*			HDL Bajo (n=33) (100%) TG's Altos (n=24) (72.7%)
		17 COVID19 (-) Con SM 7	59.0 (47.30- 65.8)*						27.2 (25.4- 29.9)*					Leptina: 20.03 (3.23-30.03) * Adiponectina: 4467.5 (2834- 9645.5) * IL6: Mínima dosis detectable
		12 COVID19 (+) Con SM 5	51.5 (40.3- 61.0)*						28.68 (24.28- 31.83)*					Leptina: 20.87 (7.59-37.18) * Adiponectina: 5663.9 (3679.6- 8498.3) * IL6: 42.08 (22.44-94.81)*
		7 sin SM (41%)	46 (40- 61)*						27.04 (23.51- 30.47)*					Leptina: 20.58 (6.88-29.82) * Adiponectina: 7671.7 (5148.2- 9766) * IL6: 70.01 (30.8-119.5)*

		5 con SM (41.7%)	54 (41.5-70)*						31.86 (25.77-38.98)*				Leptina: 35.64 (13.68 - 63.58) * Adiponectina: 3687.4 (2392.9- 6233.2) * IL6: 30.6 (9.3- 51.7)*	
143		143 Hospitalizados COVID19 (+)	66 (56-73.5)*	H 70 (49%)	9 (12.5%)				23.4 (21.9-25.3)*			103.4 (60.3-166.6)*		0.91
		45 Críticos	67 (60-75)*	H 27 (60%)	4 (5.6%)				24.8 (22.5-26.1)*			131.9 (79.2-185.7)*		
		98 No Críticos	65 (54-73)*	H 45 (43.9%)					23 (21.4-24.8)*			90.5 (51.3-156.1)*		
		72 COVID19 (+) con adiposidad visceral (Hospitali- zados n=9 (12.5%))	66 (60-75)*	H 35 (48.6%)						** SI // 1.40 (0.93-1.82)*		143.6 (90.6-197.7)*		
		71 COVID19 (+) sin adiposidad visceral (Hospitali- zados n=4 (5.6%))	65 (51.5-72.5)	H 35 (49.3%)						** NO // 0.61 (0.46-0.92)*		79.1 (45.7-116.8)*		
F Pediconi et al (2020) (34)	62	36 No UCI	76.5 (68-82.5)*	H 20 (56%) M16			0					154.8 (92.3-256.3)*		0.95
		26 UCI	66.5 (61-73)*	H 20 (78%) M 6				20					258 (199.5-292.6)*	

H Chandarana et al (2021) (22)	51	10 COVID19 (+) Ambulatorios	54.7±11.6	H 5 (50%) M 5					28.1 ± 7.6				128.0 ± 92.1			0.73	
		30 COVID19 (+) Hospitalizados sin VM	58.2±17	H 22 (73.3%) M 8				NO		30.4 ± 7.8				224.2 ± 115.9			
		11 COVID19 + Hospitalizados con VM	67.9 ± 10.4	H 11 (100%) M 0				SI		27.6 ± 2.3				240.6 ± 101.2			
SAE Peters et al (2020) (29)	502 493	1.00 (0.71-1.40) COVID19 (+) Peso normal	Datos ajustados por edad, índice de Townsend, tabaquismo y origen étnico 40-69	M (54%)					1.51 (1.34-1.71)*	1.66 (1.41-1.94)*	1.34 (1.23-1.47)*				0.77		
		1.25 (0.94-1.65) COVID19 (+) Sobrepeso															
		2.21 (1.69-2.88) COVID19 (+) Obesidad															
		1.00 (0.74-1.36) COVID19 (+) Peso normal		H (46%)					1.26 (1.11-1.44)*	1.36 (1.18-1.57)*	1.57 (1.18-1.55)*						

		1.31 (1.10-1.57) COVID19 (+) Sobrepeso		H (46%)					1.26 (1.11-1.44)*	1.36 (1.18-1.57)*	1.57 (1.18-1.55)*				
		1.78 (1.44-2.21) COVID19 + Obesidad													
G Favre et al (2021) (35)	112	31 COVID19 (+) leve (Niza)	66.8 ± 17.1	H 15 (48%) M 16			NO		25.9 ± 4.8			175.8 ± 128.7 17 (55%)(^a)			
		81 COVID19 (+) leve (Paris)	62.4 ± 17.4	H 52 (65%) M 28					25.4 ± 5.1			97.6 ± 83.5 15 (19%)(^a)			
		112	63.6 ± 17.4	H 67 M 44					25.5 ± 5.0			119.7 ± 103.6 32 (29%)(^a)			
	53	15 COVID19 severo (Niza)	70.1 ± 13.2	H 13 M 2			SI		26.4 ± 3.3			239.9 ± 86.9 13 (29%)(^a)			
		38 COVID19 severo (Paris)	64.1 ± 15.0	H 29 M 8					27.6 ± 7.0			125.6 ± 72.0 19 (50%)(^a)			
		53	65.8 ± 14.6	H 42 M 10					27.2 ± 6.1			158.0 ± 91.8 32 (61%)(^a)			
															0.77

Abreviaturas que aplican en esta tabla: *H* (hombres); *M* (mujeres); *IMC* (índice de masa corporal); *DM2* (Diabetes mellitus tipo 2); *HTA* (Hipertensión); *DL* (dislipemia); *ER* (Enfermedad renal); *ECV* (enfermedad cardiovascular); *EC* (Enfermedad coronaria); *TG's* (triglicéridos); *SM* (síndrome metabólico); *unidad de cuidados intensivos (UCI)*.

Todos los datos están expresados con media \pm desviación estándar, excepto los que incluyen porcentajes que se expresan con n (nº de pacientes) y porcentajes, y los que están marcados con (*) que se trata de mediana (rango intercuartílico). Mencionando que en el artículo **S A. E. Peters et al (2020) (29)**, todos los datos respecto a los sujetos y su perfil de adiposidad se dan en Hazard ratios.

** (VSR=VAT/SAT) >1.33 H y 0.71 M, siendo VAT = Visceral adipose tissue y SAT = subcutaneous adipose tissue.

(\square) Sujetos con adiposidad abdominal considerando positivos a $H \geq 102$ cm y $M \geq 88$ cm de perímetro de cintura.

(^a) Número de sujetos con área de grasa visceral (≥ 128.5 cm²)

DISCUSIÓN

Según mi conocimiento, esta es la primera revisión sistemática que analiza distintos parámetros relacionados con la distribución de la grasa corporal, centrándose en la grasa visceral y el perímetro de cintura, relacionando con la morbi-mortalidad por COVID-19. A día de hoy existen diferentes revisiones que estudian la relación entre etnia y COVID-19 como el artículo de A Vepa et al (37), entre la obesidad y el COVID-19 como el de Y Huang et al (38), pero no en relación con la distribución del tejido adiposo. Solamente M Földi et al (39) analiza el área de grasa visceral en relación con el estado crítico por COVID-19, aunque incluye menos artículos analizados a texto completo y no tiene en cuenta variables como el índice cintura-cadera o el perímetro de cintura.

Ante el gran impacto que está causando la pandemia por COVID-19 en el mundo, se han intentado buscar los factores de riesgo que podrían condicionar una infección grave por este virus, y, por tanto, una mayor posibilidad de que este llegue a ser mortal en determinadas personas. Entre estos factores de riesgo se ha incluido la posibilidad de que personas obesas tengan mayor riesgo de desarrollar complicaciones en la infección por COVID-19. Esta asociación entre la susceptibilidad a padecer COVID-19 y a desarrollar complicaciones o síntomas más graves con determinadas variables de distribución grasa son debidas a varias causas. En primer lugar, la obesidad implica un aumento del tejido adiposo que es el responsable de la secreción de varias hormonas, como la leptina (proinflamatoria), de citoquinas, como la IL6 y el TNF- α y de determinadas proteínas involucradas en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (23,26). Mientras que la producción de adiponectina (antiinflamatoria) disminuye (40). La secreción de estas sustancias implica el desarrollo de un estado de bajo grado de inflamación crónica, que predispone al desarrollo de mayor gravedad de síntomas y complicaciones por COVID-19 ya que al existir una inflamación crónica se modifica la respuesta normal del sistema inmune y serán más susceptibles a las infecciones, como por ejemplo del COVID-19 (40,41). A su vez, la expansión del tejido adiposo se asocia con el estrés del retículo endoplásmico, fibrosis del tejido adiposo e hipoxia localizada (42). Provocando la muerte de los adipocitos y el inicio de la respuesta inflamatoria (39).

Por otro lado, el sistema renina-angiotensina está relacionado con el mecanismo de entrada el COVID-19 a nuestro organismo, en concreto este virus entra a nuestro cuerpo a través del receptor de la ECA2 (23,40). La ECA2 es una exoenzima de la superficie celular que convierte la angiotensina II en angiotensina vasodilatadora 1-7 (24) y su expresión es se encuentra regulada al alza en las células epiteliales alveolares en el pulmón y especialmente en el tejido adiposo, siendo más abundantes en el tejido adiposo visceral con respecto al tejido adiposo subcutáneo (40). Por lo que encontraremos niveles altos de ECA2 en la obesidad, haciendo del tejido adiposo

un reservorio del virus (40). En el pulmón, después de la entrada del virus, los niveles de ECA aumentan y los niveles de ECA2 disminuyen. La acción de la ECA provoca una vía aérea proinflamatoria, profibrótica e hiperreactiva que impulsa al paciente a desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo (40).

Además la obesidad también aumenta el riesgo de otras patologías que son consideradas factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 severo, como son la DM2, la enfermedad cardiovascular y el cáncer (38). Ya que por ejemplo la obesidad visceral provoca un estado de procoagulación, y un perfil fibrinolítico suprimido, relacionado con este estado de inflamación crónica, que puede provocar complicaciones trombóticas en COVID-19 (43). Y por último, mencionar que la obesidad abdominal severa también conduce a trastornos respiratorios restrictivos con distensibilidad torácica disminuida y reserva respiratoria baja (reducción de la capacidad vital y del volumen de espiración forzada en 1 segundo), lo que puede agravar las complicaciones pulmonares por COVID-19 (44). Estableciendo que el nivel de leptina, por el exceso de tejido adiposo, juega un papel fundamental en el desarrollo de fallo respiratorio en los pacientes con COVID-19 (35).

Entre los distintos artículos analizados, encontramos diversidad de opiniones con respecto a cuál es el parámetro, en relación con la grasa visceral, que más se relaciona con la gravedad de la infección por COVID-19.

En cuanto al IMC, la gran mayoría de los artículos coinciden en la idea de que no es el mejor predictor de riesgo para COVID-19. Algunos de ellos encuentran relación con la gravedad (25,32,35) y la mortalidad (29,31) de la infección, pero esa asociación no es tan fuerte como con otras variables analizadas; y otros, simplemente no encuentran relación entre este y la gravedad de la infección por COVID-19 (26,33).

Sobre el índice de cintura-cadera y la circunferencia de cintura, y las medidas de grasa visceral (sobre todo área de grasa visceral, pero también masa grasa visceral), es más difícil definir a una como mejor predictor que la otra, pues se ha visto relación en todas ellas. Sin embargo, de los artículos recogidos y otros consultados, que no cumplían criterios de esta revisión sistemática, existen más artículos que indican las medidas de grasa visceral, sobre todo el área de grasa visceral, como el mejor predictor de riesgo de infección por COVID-19, mencionándolo en H Chandarana et al (22), M Watanabe et al (27) y F Pediconi et al (34). En esta misma línea, el estudio de G Favre et al (35) indica que hay diferentes tipos de adiposidad y conceden distinto grado de riesgo metabólico, pues la grasa visceral tiene más actividad metabólica que la grasa subcutánea. Esta medida del área de grasa visceral se relaciona con mayor severidad de infección por COVID-19 (22,33–35,38,45,46), con mayor riesgo de ingreso en UCI (22,27,34,39,45) y/o con mayor requerimiento de ventilación mecánica (26,33,39).

En cambio, hay algunos artículos, aunque la minoría, que solo mencionan la relación con la circunferencia de cintura, como el de A Petersen et al (26) que sugiere que a mayor grasa visceral y perímetro de cintura mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 severo y mayor riesgo de requerir ventilación mecánica. También el artículo de CM van Zelst et al (32) solo relaciona el perímetro de cintura con la severidad por COVID-19., y el de RAG Christensen et al (47) asocia el perímetro de cintura con mayor probabilidad de positividad del test.

Los marcadores más nombrados en los artículos son la leptina, la adiponeptina y la IL6, todos indicadores de disfunción del tejido adiposo. Y por otro lado, también es nombrada la PCR, que es un reactante de fase aguda. En cuanto a la leptina, en el artículo de PHJ van der Voort et al (28) se mencionan todos los efectos relacionados con los niveles altos de esta hormona proinflamatoria en los pacientes con COVID-19. Se indica su asociación con una reducción del aclaramiento del líquido alveolar y un aumento de la respuesta inflamatoria, siendo responsable en gran medida del desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo o fallo pulmonar. A su vez, influye en la anosmia, pues altera el epitelio olfatorio, y también en la respuesta anorexígena, pues aumenta el gasto energético y el metabolismo, por eso los pacientes ingresados en UCI con COVID-19 sufren una pérdida de peso mucho más acelerada de lo normal. La leptina también podría estar involucrada en la retención gástrica, observada en gran número de pacientes COVID-19 positivo, debido a su efecto de disminución de la motilidad gástrica (48). Además, los pacientes con SARS-CoV-2 en la UCI, a pesar de tener sobrepeso, necesitan una dosis relativamente baja de insulina para regular su glucosa en sangre, que podría atribuirse al efecto similar a la insulina que tiene la leptina (49). Por último, mencionar que la hiperleptinemia, provoca una resistencia a la leptina que hace que aumenten más sus niveles, y esta hiperleptinemia unida a la hipoadiponeptinemia son responsable del aumento en el riesgo de trastornos cardiovasculares y otros trastornos metabólicos de los pacientes con COVID-19 (38). En resumen, según apoya también el artículo de CJ Rebello et al (50), la obesidad y la leptina circulante elevada predisponen a los pacientes a mayor morbilidad y mortalidad por la infección por COVID-19, debido a una respuesta inmunitaria comprometida. Proponiendo en el artículo CJ Rebello et al (50) que la leptina puede ser el vínculo entre la alta prevalencia de la obesidad como comorbilidad de la infección por SARS-CoV-2.

Como se ha comentado anteriormente, la PCR se incluye en los artículos como marcador que identifica a los pacientes obesos (38,40), pero al ser un reactante de fase aguda también se encuentra aumentado cuando existe cualquier otro tipo de inflamación, como ocurre en la infección por COVID-19, mencionando en el artículo PHJ van der Voort et al (28) que los niveles tan altos de PCR encontrados en los pacientes COVID-19 positivos, también pueden estar vinculados con el aumento de la leptina. Por último, mencionar que también se ha demostrado que las personas obesas tienen mayores niveles de TNF- α en suero, interleucina-1 beta e IL-6

entre otras citoquinas, todos los cuales son producidos por macrófagos derivados de tejido adiposo (38).

La presente revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la búsqueda bibliográfica se limitó exclusivamente a la base Pubmed sin buscar en otras bases de datos. Sin embargo, esta base de búsqueda es la más internacional y recoge todos los artículos en revistas indexadas bajo el sistema JCR. La búsqueda realizada solo incluía 3 booleanos que fueron “*covid19*”, “*visceral fat*” y “*waist circumference*”. Además, es cierto que incluir otros booleanos específicos interesantes como son marcadores de disfunción del tejido adiposo como la IL6 o la leptina, o el “ratio cintura-cadera” podría haber aportado más información a la presente revisión sistemática. Sin embargo, se usaron dos conceptos ampliamente estudiados en la clínica e íntimamente relacionado con la disfunción del tejido adiposo.

CONCLUSIONES

De la presente revisión sistemática se concluye lo siguientes:

1. Un aumento del área de grasa visceral y/o la circunferencia de cintura, se relaciona con mayor gravedad, mayor riesgo de ingreso en UCI, mayor riesgo de ventilación mecánica y mayor tasa de mortalidad en la infección COVID-19.
2. El IMC resulta un predictor de morbi-mortalidad y gravedad por COVID-19 peor que el área de grasa visceral y la circunferencia de cintura.
3. Existe una mayor susceptibilidad de contagio por COVID-19, se a mayores niveles de IMC y menores niveles de colesterol HDL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moonen HPFX, van Zanten FJL, Driessen L, de Smet V, Slingerland-Boot R, Mensink M, et al. Association of bioelectric impedance analysis body composition and disease severity in COVID-19 hospital ward and ICU patients: The BIAC-19 study. *Clinical Nutrition*. 1 de abril de 2021;40(4):2328-36.
2. Torres DG, González MFC, Morales RC, Rodríguez MB, Arteaga IR. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista Finlay*. 1 de agosto de 2011;1(2):131-151-151.
3. El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad | Revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular | SEEBM [Internet]. [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://sebbm.es/revista/articulo.php?id=323&url=el-tejido-adiposo-protagonista-en-las-alteraciones-metabolicas-de-la-obesidad>
4. Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional [Internet]. [citado 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092213001411>

5. El tejido adiposo como órgano maestro en el [Internet]. studylib.es. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5278499/el-tejido-adiposo-como-organomaestro-en-el>
6. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 1 de enero de 2015;64(1):131-45.
7. Press E. Asocian la grasa abdominal al riesgo de diabetes tipo 2 [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-asocian-grasa-abdominal-riesgo-diabetes-tipo-20170220070837.html>
8. Grasa abdominal, diabetes y enfermedad coronaria [Internet]. Instituto de obesidad. 2017 [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://institutodeobesidad.com/2017/06/28/grasa-abdominal-diabetes-enfermedad-coronaria/>
9. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Medicina Clínica*. marzo de 2005;124(10):388-95.
10. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci*. 1 de enero de 2016;13(1):25-38.
11. Artola Menéndez S, Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E. Síndrome metabólico. *Pediatría Atención Primaria*. octubre de 2009;11:259-77.
12. Cordero A, Moreno J, Alegría E. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 1 de enero de 2005;5(4):38D-45D.
13. Obesity | Nature Reviews Disease Primers [Internet]. [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201734>
14. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. febrero de 2011;11(2):85-97.
15. Shahsavari nia K, Rahmani F, Ebrahimi Bakhtavar H, Hashemi Aghdam Y, Balafar M. A Young Man with Myocardial Infarction due to Trenbolone Acetate; a Case Report. *Emerg (Tehran)*. 2014;2(1):43-5.
16. Grima Serrano A. El síndrome metabólico. Madrid: Acción Médica; 2010.
17. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. diciembre de 2020;96(1142):753-8.
18. ITCoronavirus.pdf [Internet]. [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
19. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. abril de 2020;12(4):372.
20. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
21. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19)

Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [citado 2 de abril de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/table>

22. Chandarana H, Dane B, Mikheev A, Taffel MT, Feng Y, Rusinek H. Visceral adipose tissue in patients with COVID-19: risk stratification for severity. *Abdom Radiol (NY)*. 3 de agosto de 2020;1-8.
23. Concepción-Zavaleta MJ, Gutiérrez-Ortiz C, Coronado-Arroyo JC, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. COVID-19 and obesity: The intersection between a pandemic and an epidemic in a developing country. *Obesity (Silver Spring) [Internet]*. 21 de septiembre de 2020 [citado 2 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537269/>
24. Krams IA, Jõers P, Luoto S, Trakimas G, Lietuviētis V, Krams R, et al. The Obesity Paradox Predicts the Second Wave of COVID-19 to Be Severe in Western Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. enero de 2021;18(3):1029.
25. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: Analysis of population-based cohort data. *Metabolism - Clinical and Experimental [Internet]*. 1 de noviembre de 2020 [citado 2 de abril de 2021];112. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30209-2/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30209-2/abstract)
26. Petersen A, Bressen K, Albrecht J, Thieß H-M, Vahldiek J, Hamm B, et al. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism - Clinical and Experimental [Internet]*. 1 de septiembre de 2020 [citado 2 de abril de 2021];110. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30181-5/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30181-5/abstract)
27. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. octubre de 2020;111:1543-19.
28. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. agosto de 2020;6(8):e04696.
29. Peters SAE, MacMahon S, Woodward M. Obesity as a risk factor for COVID-19 mortality in women and men in the UK biobank: Comparisons with influenza/pneumonia and coronary heart disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(1):258-62.
30. Moonen HPFX, van Zanten FJL, Driessen L, de Smet V, Slingerland-Boot R, Mensink M, et al. Association of bioelectric impedance analysis body composition and disease severity in COVID-19 hospital ward and ICU patients: The BIAC-19 study. *Clinical Nutrition*. octubre de 2020;S0261561420305513.
31. Alamdari NM, Rahimi FS, Afaghi S, Zarghi A, Qaderi S, Tarki FE, et al. The impact of metabolic syndrome on morbidity and mortality among intensive care unit admitted COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 1 de noviembre de 2020;14(6):1979-86.
32. van Zelst CM, Janssen ML, Pouw N, Birnie E, Castro Cabezas M, Braunstahl G-J. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. *BMJ Open Respir Res [Internet]*. 16 de diciembre de 2020 [citado 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://openrespiratoryresearch.bmj.com/content/16/1/e00271>

- 2021];7(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745457/>
33. Yang Y, Ding L, Zou X, Shen Y, Hu D, Hu X, et al. Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with Sars-COV-2. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 17 de julio de 2020 [citado 11 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405187/>
 34. Pediconi F, Rizzo V, Schiaffino S, Cozzi A, Della Pepa G, Galati F, et al. Visceral adipose tissue area predicts intensive care unit admission in COVID-19 patients. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1 de enero de 2021;15(1):89-92.
 35. Favre G, Legueult K, Pradier C, Raffaelli C, Ichai C, Iannelli A, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 1 de febrero de 2021;115:154440.
 36. Aung N, Khanji MY, Munroe PB, Petersen SE. Causal Inference for Genetic Obesity, Cardiometabolic Profile and COVID-19 Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet* [Internet]. 11 de noviembre de 2020 [citado 11 de mayo de 2021];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686798/>
 37. Vepa A, Bae JP, Ahmed F, Pareek M, Khunti K. COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 1 de septiembre de 2020;14(5):1043-51.
 38. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism - Clinical and Experimental* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 16 de mayo de 2021];113. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30242-0/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30242-0/abstract)
 39. Földi M, Farkas N, Kiss S, Dembrovszky F, Szakács Z, Balaskó M, et al. Visceral Adiposity Elevates the Risk of Critical Condition in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity*. 2021;29(3):521-8.
 40. Banerjee M, Gupta S, Sharma P, Shekhawat J, Gauba K. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. *Indian J Clin Biochem*. octubre de 2020;35(4):410-7.
 41. Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Impact of body composition on COVID-19 susceptibility and severity: A two-sample multivariable Mendelian randomization study. *Metabolism - Clinical and Experimental* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 17 de mayo de 2021];118. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00032-9/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00032-9/abstract)
 42. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 2 de marzo de 2015;208(5):501-12.
 43. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):655-9.
 44. Malik VS, Ravindra K, Attri SV, Bhadada SK, Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 24 de julio de 2020;1-9.
 45. Krams IA, Luoto S, Rantala MJ, Jöers P, Krama T. Covid-19: Fat, Obesity, Inflammation, Ethnicity, and Sex Differences. *Pathogens* [Internet]. 26 de octubre de 2020 [citado 17 de mayo de 2021];9(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7692736/>
 46. Iacobellis G, Malavazos AE, Ferreira T. COVID-19 rise in Younger adults with

Obesity: Visceral Adiposity can predict the Risk. Obesity (Silver Spring) [Internet]. 3 de julio de 2020 [citado 17 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361935/>

47. Christensen RAG, Sturrock SL, Arneja J, Brooks JD. Measures of Adiposity and Risk of Testing Positive for SARS-CoV-2 in the UK Biobank Study. J Obes [Internet]. 22 de enero de 2021 [citado 17 de mayo de 2021];2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841447/>

48. Yarandi SS, Hebbar G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: Modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. Nutrition. 1 de marzo de 2011;27(3):269-75.

49. Ceddia RB, William WN, Curi R. Comparing effects of leptin and insulin on glucose metabolism in skeletal muscle: evidence for an effect of leptin on glucose uptake and decarboxylation. Int J Obes Relat Metab Disord. enero de 1999;23(1):75-82.

50. Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? Int J Obes (Lond). 9 de julio de 2020;1-8.

ANEXO

Tabla 1 Anexo.

Primer autor y año	N	Sujetos	PCR (mg/dL)	Dímero D (µg/ml)	Linfocitos (x10 ³ /µL)	HbA1c (%)	Glucosa en ayunas (mg/dL)	Tipo de estudio
NM Alamdari et al (2020) (31)	157	74 COVID19 (+) con SM en UCI		4.5 (1.6-15.1)*	0.7 (0.5-1.0)*	7	104 (>127 = 15)	Retrospectivo
		83 COVID19 (+) sin SM en UCI		4.3 (1.5-14.9)*	1.1 (0.8-1.1)*	5.1	101 (>127 = 9)	
M Watanabe et al (2020) (27)	150	150 COVID19 (+)	8,74 ± 8,32	0,570 ± 0,9525	1,28 ± 1,46			Retrospectivo
		35 COVID19 (+) UCI	14,64 ± 8,61	0,975 ± 1,6255	1,49 ± 2,85			
Z Zhu et al (2020) (25)	489769	2442 (0.5%) COVID19 Severo (4)	1.4 ± 4.5			5.4 ± 0.4	88.2 ± 17.1	Prospectivo
		159591 (32.6%) COVID19 Severo (133)	1.7 ± 3.7			5.3 ± 0.4	89.1 ± 16.6	

		208367 (42.5%) COVID19 Severo (269)	2.4 ± 4.0			5.4 ± 0.6	91.6 ± 20.0	
		119369 (24.4%) COVID19 Severo (226)	4.1 ± 5.0			5.7 ± 0.8	97.4 ± 30.1	
A Petersen et al (2020) (26)	30	COVID-19 (+) (UCI n=3)	60 IQR 97					Transversal
		COVID-19+ (UCI n=10)	96.1 ± 73.3					
	18	18 (UCI n=9)						
	12	12 (UCI n=4)						
		Planta						
		UCI sin VM						
		UCI con VM						
	54	54	126 (72-212)* en n=9	3.27 (1.98- 9.54)* en n=9				Transversal

HPFX Moonen et al (2020) (30)		30 Planta	106 (72-192) en n=9	9.67 (-) en n=9				
		24 UCI	164 (67-235) en n=9	2.56 (1.48-2.56) en n=9				
PHJ van der Voort et al (2020) (28)	39	31 COVID19 (+) en UCI						Transversal
		8 COVID19 (+) en UCI						
N Aung et al (2020) (36)	388290	388290				5.4 (5.1 - 5.6)		Prospectivo
		387079 COVID19 (-) / no test				5.4 (5.1 - 5.6)		
		1211 COVID19 (+)				5.4 (5.2 -5.7)		
CM van Zelst et al (2020) (32)	166	79 COVID19 (-) / no test Con SM 26 (41.9%)					Hiperglucemia 19 (24.4%)	Prospectivo
		86 COVID19 (+) Con SM 33 (38.7%)					Hiperglucemia 25 (28.7%)	
		46 COVID19 + sin SM 41 Hospitalizados (89%)					Hiperglucemia (≥140.52 mg/dL) 2 (4.3%)	

		33 COVID19 (+) con SM 33 hospitalizados (100%)					Hiperglucemia (≥ 140.52 mg/dL) 19 (57.6%)	
		17 COVID19 (-) Con SM 7						
		12 COVID19 (+) Con SM 5						
		7 sin SM (41%)						
		5 con SM (41.7%)						
Y Yang et al (2020) (33)	143	Hospitalizados COVID19 (+)			1.12 (0.74-1.61)*		111.34 (93.32- 145.03)*	Retrospectivo
		45 Críticos			0.96 (0.65-1.24)*		127.37 (108.1- 166.29)*	
		98 No Críticos			1.19 (0.79-1.70)*		139.44 (90.44- 132.96)*	
		72 COVID19 + con adiposidad visceral (Hospitalizados n=9 (12.5%))						

		71 COVID19 (+) sin adiposidad visceral (Hospitalizados n=4 (5.6%))							
F Pediconi et al (2020) (34)	62	36 No UCI						Retrospectivo	
		26 UCI							
H Chandarana et al (2021) (22)	51	10 COVID19 (+) Ambulatorios						Retrospectivo	
		30 COVID19 + Hospitalizados sin VM							
		11 COVID19 + Hospitalizados con VM							
SAE Peters et al (2020) (29)	502 493	1.00 (0.71-1.40) COVID19 + Peso normal						Prospectivo	
		1.25 (0.94-1.65) COVID19 (+) Sobrepeso							
		2.21 (1.69-2.88) COVID19 (+) Obesidad							
		1.00 (0.74-1.36) COVID19 (+) Peso normal							

		1.31 (1.10-1.57) COVID19 (+) Sobrepeso						
		1.78 (1.44-2.21) COVID19 (+) Obesidad						
G Favre et al (2021) (35)	112	31 COVID19 (+) leve (Niza)						Retrospectivo
		81 COVID19 (+) leve (París)						
		112						
	53	15 COVID19 (+) severo (Niza)						
		38 COVID19 (+) severo (París)						
		53						

Abreviaturas utilizadas en la tabla: *hemoglobina glicosilada (HbA1c)*; *unidad de cuidados intensivos (UCI)*; *síndrome metabólico (SM)*; *ventilación mecánica (VM)*; *proteína C reactiva (PCR)*.

Todos los datos están expresados en media \pm desviación estándar, excepto los marcados con (*) que están expresados en mediana (Rango intercuartílico)

