



BIOMARCADORS PREDICTIUS DE LA GRAVETAT DE LA COVID-19 EN PACIENTS INFECTATS PER SARS-COV-2 AMB OBESITAT I/O SÍNDROME METABÒLICA

Carles Perpiñan Auguet

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESI DOCTORAL

**Biomarcadors predictius de la gravetat de la COVID-19 en pacients
infectats per SARS-CoV-2 amb obesitat i/o síndrome metabòlica**

Carles Perpiñan Auguet

Dirigida per

Dra. Maria Teresa Auguet Quintillà

Dr. Francisco M. Martín Luján



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Departament de Medicina i Cirurgia

Tarragona, 2023

Memòria presentada per Carles Perpiñan Auguet,
Grau Universitari en Medicina per la Universitat Rovira i Virgili,
Especialista en Medicina Familiar i Comunitària,
per a optar al grau de Doctor en Biomedicina per la Universitat Rovira i Virgili.

Treball realitzat sota la supervisió i direcció de
la Dra. Maria Teresa Auguet Quintillà i el Dr. Francisco M. Martín Luján,
en el Departament de Medicina i Cirurgia
de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat Rovira i Virgili.

Tarragona, 2023



Departament de Medicina i Cirurgia
C/ Sant Llorenç, 21 C.P. 43203 – Reus
Telèfon: 977 759 305
Fax: 977 759 322

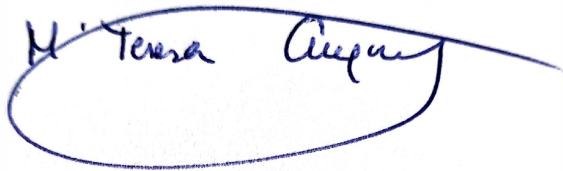
FEM CONSTAR

que aquest treball titulat “Biomarcadors predictius de la gravetat de la COVID-19 en pacients infectats per SARS-CoV-2 amb obesitat i/o síndrome metabòlica”, que presenta Carles Perpiñan Auguet per a l’obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la nostra direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d’aquesta Universitat.

Tarragona, 30/04/2023

La directora de la tesi doctoral

El codirector de la tesi doctoral



Dra. Maria Teresa Auguet Quintillà



Dr. Francisco M. Martín Luján

Agraïments

En primer lloc, voldria agrair als meus directors de tesi, la Dra. M^a Teresa Auguet i el Dr. Francisco Martín, professors dels Departament de Medicina i Cirurgia al Programa de Doctorat en Biomedicina de la Universitat Rovira i Virgili, per haver-me guiat en aquest camí i haver-me transmès la seva implicació en la recerca.

Vull agrair, també, al Grup de Recerca en Malalties Metabòliques Associades a la Insulin-Resistència (GEMMAIR) de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) per haver-me permès dur-hi a terme aquesta Tesi Doctoral.

A la Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) per atorgar-me un dels ajuts de la 23a Convocatòria de l'Institut Català de la Salut per a la Capacitació en Investigació i Realització del Doctorat a l'Atenció Primària.

Al personal de la Unitat de Suport a la Recerca de Reus-Tarragona de l'IDIAPJGol, i especialment a l'Eudald Navarro, pel seu suport i ajuda.

A la Direcció d'Atenció Primària de la Gerència Territorial del Camp de Tarragona de l'Institut Català de la Salut per apostar per la investigació.

A la Direcció del Centre d'Atenció Primària-CAP Horts de Miró (Reus-4) pel seu suport i als meus companys/es per la seva ajuda i rialles.

I, finalment, a la meva xarxa de suport incondicional, la meva família i la meva parella, que sempre hi són.

Biomarcadors predictius de la gravetat de la COVID-19 en pacients infectats per SARS-CoV-2 amb obesitat i/o síndrome metabòlica

Antecedents

El coronavirus SARS-CoV-2 produeix la malaltia del coronavirus-19 (COVID-19). S'ha descrit que els pacients amb obesitat pateixen una malaltia més greu. No obstant això, la relació amb la síndrome metabòlica (SM) no està tan clara. Per altra banda, es desconeix si els biomarcadors de gravetat de la malaltia en població general ho són també en pacients obesos i/o amb SM, o si les citocines proinflamatòries poden ser biomarcadors pronòstics precoços de la malaltia.

Hipòtesis

Els pacients amb obesitat i/o SM cursen amb un pitjor pronòstic davant la COVID-19.

Els biomarcadors pronòstics de COVID-19 per la població general són també útils per la predicció de la gravetat de la malaltia en pacients amb obesitat i/o SM.

Les citocines proinflamatòries són biomarcadors pronòstics precoços d'evolució greu de la COVID-19, sobretot en població obesa i/o amb SM.

Objectius

Avaluar nous models predictius de gravetat de la COVID-19 en població general i en població amb obesitat i/o amb SM.

Metodologia

Estudi de cohorts de tipus longitudinal prospectiu.

Es van incloure 303 pacients en un primer estudi i 146 en un segon que van ingressar amb pneumònia per COVID-19 al Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Van ser avaluats en dos punts clínics: en el primer estudi es van avaluar a l'ingrés, durant la resposta de fase aguda; en el segon estudi, a l'ingrés i després de 4-6 setmanes d'evolució. Es van obtenir dades clíniques, radiològiques (mitjançant la història informatitzada) i dades de laboratori (analítica bàsica i nivells de citocines).

Les dades recollides es van analitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS/PC+ per a Windows (versió 23.0; SPSS, Chicago, IL, USA). La prova de Kolmogorov-Smirnov es va utilitzar per avaluar la distribució de les variables contínues. Les variables paramètriques es reporten com a mitjana i desviació estàndard (DE) i les variables no paramètriques amb la mediana i l'interval (percentil 25 – percentil 75). Els pacients es van agrupar en funció de l'índex de massa corporal (IMC), en normopès (IMC

$<30\text{kg}/\text{m}^2$) o obesitat ($\text{IMC} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$) i, alhora, segons la presència o no de criteris de SM. Les diferències entre dos grups es van analitzar mitjançant la prova t de Student o U de Mann-Whitney. La relació entre paràmetres es va analitzar amb els coeficients de correlació de Spearman o Pearson. La correcció de variables de confusió i interacció es va realitzar mitjançant l'anàlisi de regressió logística múltiple per etapes i mitjançant l'Arbre de Classificació i Regressió. Els valors $p < 0,05$ són considerats estadísticament significatius.

El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació amb Medicaments de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere i Virgili – IISPV (ref. 079/2020).

Resultats principals

En el primer estudi, els pacients amb obesitat van presentar símptomes moderats de pneumònia COVID-19, infiltrats pulmonars bilaterals i van necessitar tocilizumab amb més freqüència que els no obesos. Per altra banda, els pacients amb SM van presentar pneumònia severa i insuficiència respiratòria amb més freqüència i tenien una taxa de mortalitat més alta. Un dels millors predictors de la gravetat de la COVID-19 en tota la cohort i, també, en pacients amb obesitat va ser la interleucina (IL)-6, mentre que la troponina i la lactat deshidrogenasa van resultar ser biomarcadors predictius de la gravetat de la COVID-19 en pacients amb SM.

En el segon estudi, els nivells de la majoria de citocines inflamatòries es trobaven elevats a l'ingrés en comparació als valors que assolien 4-6 setmanes després, excepte pel que fa a la IL-1 β , que va ser més baixa a l'ingrés; aquests nivells eren independents de la presència d'obesitat o SM, probablement perquè la tempesta de citocines de la COVID-19 emmascara els processos inflamatoris de baix grau presents en aquestes patologies. Entre les citocines analitzades, les que es van correlacionar amb un pitjor pronòstic de COVID-19 van ser la resistina, la IL-6, la IL-8, la IL-15, la proteïna quimiotàctica de monòcits humans (MCP)-1 i el factor de necrosi tumoral (TNF)- α . Concretament, la resistina i la IL-15 van ser els millors predictors precoços de la necessitat de ventilació mecànica.

Conclusions

El millor predictor de gravetat de la COVID-19 en la població general i en persones obesos és la IL-6, essent-ho la troponina i la lactat deshidrogenasa en la cohort de SM. La resistina i la IL-15 són predictors precoços de la ventilació mecànica. Aquests paràmetres s'haurien d'incloure en l'algoritme de decisió de tractament personalitzat dels pacients amb COVID-19.

Biomarcadores predictivos de la gravedad de la COVID-19 en pacientes infectados por SARS-CoV-2 con obesidad y/o síndrome metabólico

Antecedentes

El coronavirus SARS-CoV-2 produce la enfermedad del coronavirus-19 (COVID-19). Se ha descrito que los pacientes con obesidad sufren una enfermedad más grave. Sin embargo, la relación con el síndrome metabólico (SM) no está tan clara. Por otra parte, se desconoce si los biomarcadores de gravedad de la enfermedad en población general lo son también en pacientes obesos y/o con SM o si las citocinas proinflamatorias pueden ser biomarcadores pronósticos precoces de la enfermedad.

Hipótesis

Los pacientes con obesidad y/o SM cursan con un peor pronóstico frente a la COVID-19.

Los biomarcadores pronósticos de COVID-19 para la población general son también útiles para la predicción de la gravedad de la enfermedad en pacientes con obesidad y/o SM.

Las citoquinas proinflamatorias son biomarcadores pronósticos precoces de evolución grave de la COVID-19, sobre todo en población obesa y/o con SM.

Objetivos

Evaluar nuevos modelos predictivos de gravedad del COVID-19 en población general y en población con obesidad y/o con SM.

Metodología

Estudio de cohortes de tipo longitudinal prospectivo.

Se incluyeron 303 pacientes en un primer estudio y 146 en un segundo trabajo, que ingresaron con neumonía por COVID-19 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. Fueron evaluados en dos puntos clínicos: en el primer estudio se evaluaron al ingreso, durante la respuesta de fase aguda; en el segundo estudio, al ingreso y después de 4-6 semanas de evolución. Se obtuvieron datos clínicos, radiológicos (mediante la historia informatizada) y datos de laboratorio (analítica básica y niveles de citocinas).

Los datos recogidos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS/PC+ para Windows (versión 23.0; SPSS, Chicago, IL, USA). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la distribución de las variables continuas. Las variables paramétricas se reportan como media y desviación estándar (DE) y las variables no paramétricas con la mediana y el intervalo (percentil 25 – percentil 75). Los pacientes se agruparon en función del índice de masa corporal (IMC), en normopeso (IMC <30kg/m²) u obesidad

($IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$) y, al mismo tiempo, según la presencia o no de criterios de SM. Las diferencias entre dos grupos se analizaron mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney. La relación entre parámetros se analizó con los coeficientes de correlación de Spearman o Pearson. La corrección de variables de confusión e interacción se realizó mediante el análisis de regresión logística múltiple por etapas y mediante el Árbol de Clasificación y Regresión. Los valores $p < 0,05$ son considerados estadísticamente significativos.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Instituto de Investigación Sanitaria Pere i Virgili – IISPV (ref. 079/2020).

Resultados principales

En el primer estudio, los pacientes con obesidad presentaron síntomas moderados de neumonía COVID-19, infiltrados pulmonares bilaterales y necesitaron tocilizumab con mayor frecuencia que los no obesos. Por otro lado, los pacientes con SM presentaron neumonía severa e insuficiencia respiratoria con mayor frecuencia y tenían una tasa de mortalidad más alta. Uno de los mejores predictores de la gravedad de la COVID-19 en toda la cohorte y, también, en pacientes con obesidad fue la interleucina (IL) 6, mientras que la troponina y el lactato deshidrogenasa resultaron ser biomarcadores predictivos de la gravedad del COVID-19 en pacientes con SM.

En el segundo estudio, los niveles de la mayoría de citocinas inflamatorias se encontraron elevados al ingreso en comparación al nivel que alcanzaban 4-6 semanas después, excepto en lo que se refiere a la IL-1 β , que fue más baja al ingreso; estos niveles eran independientes de la presencia de obesidad o SM, probablemente porque la tormenta de citocinas del COVID-19 enmascara los procesos inflamatorios de bajo grado presentes en estas patologías. Entre las citocinas analizadas, las que se correlacionaron con un peor pronóstico del COVID-19 fueron la resistina, la IL-6, la IL-8, la IL-15, la proteína quimiotáctica de monocitos humanos (MCP)-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Concretamente, la resistina y la IL-15 fueron los mejores predictores precoces de la necesidad de ventilación mecánica.

Conclusiones

El mejor predictor de gravedad del COVID-19 en la población general y en personas obesas es la IL-6, siéndolo la troponina y el lactato deshidrogenasa en la cohorte de SM. La resistina y la IL-15 son predictores precoces de la ventilación mecánica. Estos parámetros deberían incluirse en el algoritmo de decisión de tratamiento personalizado de los pacientes con COVID-19.

Predictive biomarkers of COVID-19 severity in SARS-CoV-2 infected patients with obesity and metabolic syndrome

Background

SARS-CoV-2 coronavirus causes coronavirus-19 disease (COVID-19). Obesity is a known risk factor for a worse prognosis in COVID-19 pneumonia. However, the relationship between metabolic syndrome (MS) and the disease evolution is unclear. On the other hand, it is not known whether biomarkers of disease severity in the general population are also relevant in obese and/or MS patients or whether pro-inflammatory cytokines can be early prognostic biomarkers of the disease.

Hypothesis

Patients with obesity and/or MS have a poor prognosis against COVID-19.

COVID-19 prognostic biomarkers for the general population are also useful for predicting disease severity in patients with obesity and/or MS.

Proinflammatory cytokines are early prognostic biomarkers of severe evolution of COVID-19, especially in obese and/or MS population.

Objectives

To evaluate new predictive models of severity of COVID-19 in the general population and in the patients with obesity and/or MS.

Methodology

Longitudinal prospective observational cohort study.

303 patients were included in a first study and 146 in a second one, who were admitted with COVID-19 pneumonia to the Internal Medicine Service of the Joan XXIII University Hospital of Tarragona. They were evaluated at two clinical points: in the first study, they were evaluated upon admission, during the acute phase response; in the second study, at admission and after 4-6 weeks of evolution.

Clinical and radiological data (using the computerized history) and laboratory data (basic analysis and cytokine levels) were obtained.

The data obtained were analyzed using the SPSS/PC+ for Windows statistical package R (version 23.0; SPSS. Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of continuous variables. Parametric variables were reported as mean and standard deviation (SD) and non-parametric variables as median and range (25th percentile – 75th percentile). Patients were grouped into two cohorts: normoweight

(NW) (body mass index, BMI < 30kg/m²) or obese patients (BMI > 30kg/m²). Also, it was determined if they have MS. Differences between two groups were analyzed using the Student's t test or the Mann-Whitney U test and between three or more with the ANOVA or Kruskal-Wallis tests. The relationship between parameters was analyzed with the Spearman or Pearson correlation coefficients. The correction of confusion and interaction variables was performed by multi-stage logistic regression analysis and through the Classification and Regression Tree. Values $p < 0.05$ are considered statistically significant.

The study protocol was approved by the Drug Research Ethics Committee of the Pere i Virgili Health Research Institute – IISPV (ref. 079/2020).

Main Results

In the first study, patients with obesity presented moderate COVID-19 symptoms and pneumonia, bilateral pulmonary infiltrates and needed tocilizumab more frequently than patients without obesity. Meanwhile, patients with MS presented severe pneumonia and respiratory failure more frequently and they had a higher mortality rate. One of the best predictors of COVID-19 severity in the whole cohort and also in patients with obesity was IL-6, while troponin and lactate dehydrogenase were predictive biomarkers of COVID-19 severity in MS patients.

In the second study, the levels of most inflammatory cytokines were elevated on admission compared to the level that was reached 4-6 weeks later, except for IL-1 β , which was lower on admission; these levels were irrespective of the presence of obesity or MS probably because the cytokine storm of COVID-19 masks the low-grade inflammatory processes present in these pathologies. Among the cytokines analyzed, those that correlated with a worse prognosis of COVID-19 were resistin, IL-6, IL-8, IL-15, Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 and Tumor necrosis factor (TNF)- α . Specifically, resistin and IL-15 were the best early predictors of requiring invasive ventilation.

Conclusions

The best severity predictor of COVID-19 in general population and in obese people is IL-6, and troponin and lactate dehydrogenase in MS cohort. Resistin and IL-15 are early predictors of invasive ventilation. These parameters should be included in the personalized treatment decision algorithm of patients with COVID-19.

Índex de Continguts

	Pàg.
• RESUM	7
• ÍNDEX	15
1. ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL CONEIXEMENT	27
1.1. COVID-19: una nova pandèmia al segle XXI	29
1.1.1. Virologia del coronavirus	29
1.1.2. Transmissió	34
1.1.3. Epidemiologia	41
1.1.4. Clínica	43
1.1.5. Patogènia	50
1.1.6. Diagnòstic	55
1.1.7. Factors de risc	67
1.1.8. Factors pronòstics	74
1.1.9. Tractament	78
1.1.10. Vacunes	84
1.2. L'obesitat i la síndrome metabòlica com a factors de risc de COVID-19	88
1.2.1. Mecanismes pels quals l'obesitat i la síndrome metabòlica poden ser factor de mal pronòstic per COVID-19	90
1.2.1.1. Inflamació crònica subjacent	96
1.2.1.2. Tromboembolisme pulmonar	97
1.2.2. Maneig del pacient amb obesitat i pandèmia COVID-19	98

2. JUSTIFICACIÓ DE LA INVESTIGACIÓ	101
3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	105
4. MARC METODOLÒGIC	109
4.1. Disseny	111
4.2. Àmbit, població i període d'estudi	112
4.3. Variables	113
4.4. Recollida de dades i procediments addicionals derivats de l'estudi	115
4.5. Estratègia d'anàlisi	116
4.6. Aspectes ètics, legals i de protecció de dades	117
5. RESULTATS PRINCIPALS I PUBLICACIONS DERIVADES	119
Article 1: Biomarcadors predictius de la gravetat de la COVID-19 en pacients infectats amb SARS-CoV-2 amb obesitat i síndrome metabòlica	121
Article 2: Resistina i IL-15 com a predictors de la ventilació mecànica invasiva en la pneumònia COVID-19 independentment de la presència d'obesitat i síndrome metabòlica	141
6. DISCUSSIÓ	163
7. CONCLUSIONS	175
8. BIBLIOGRAFIA	179
9. ANNEXES	213
Annex 1: Qüestionari de recollida de dades	215
Annex 2: Dictamen Comitè Ètic d'Investigació amb Medicaments	219
Annex 3: Model de full d'informació al participant	221
Annex 4: Capítol de llibre	225

Índex de Taules

	Pàg.
TAULA 1. Nivells de gravetat de les infeccions respiratòries i les seves definicions	48
TAULA 2. Gravetat en l'evolució de la COVID-19 segons la classificació de la severitat pneumònia per COVID-19 de l'Organització Mundial de la Salut	49
TAULA 3. Aplicacions més indicades dels tests diagnòstics de SARS-CoV-2 en el període de pandèmia i brots epidemiològics	61
TAULA 4. Resum general d'interpretació de proves diagnòstiques del SARS-CoV-2	61
TAULA 5. Factors de risc i factors de vulnerabilitat front la COVID-19	68
TAULA 6. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2	82
TAULA 7. Resum de les recomanacions de tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2	85
TAULA 8. Estat nutricional segons l'índex de massa corporal segons l'Organització Mundial de la Salut	88
TAULA 9. Components de la síndrome metabòlica	90

Índex de Figures

	Pàg.
FIGURA 1. Genoma del SARS-CoV-2	30
FIGURA 2. Estructura del SARS-CoV-2	30
FIGURA 3. Taxonomia de la família <i>Coronaviridae</i> segons el Comitè Internacional de Taxonomia dels Virus i arbre filogenètic dels coronavirus	32
FIGURA 4. Vies de transmissió del SARS-CoV-2	34
FIGURA 5. Característiques virològiques de transmissió del SARS-CoV-2	36
FIGURA 6. Esquema de la relació entre diferents períodes de temps en la transmissió del SARS-CoV-2	37
FIGURA 7. Dinàmica de la càrrega viral d'ARN de SARS-CoV-2, en casos lleus-asimptomàtics, greus i crítics	39
FIGURA 8. Períodes mitjos de transmissibilitat segons la gravetat dels casos de COVID-19 i períodes de detecció d'ARN de SARS-CoV-2 mitjançant la reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa (RT-PCR) i d'anticossos mitjançant tècniques serològiques	39
FIGURA 9. Clínica de la SARS-CoV-2: manifestacions respiratòries i extra respiratòries	43
FIGURA 10. Receptor cel·lular primari i coreceptor del SARS-CoV-2	50
FIGURA 11. Etapes de la infecció per SARS-CoV-2, la seva correlació amb símptomes clínics i potencials teràpies fonamentals que s'han identificat	51
FIGURA 12. Cronologia de la COVID-19 lleu i greu i la seva correlació amb l'activitat viral i les manifestacions clíniques	52
FIGURA 13. Resposta immune a la infecció per SARS-CoV-2 i el seu paper en la patogènesi	53
FIGURA 14. Patogènesi del SARS-CoV-2 després de la infecció viral	54
FIGURA 15. Temporalització dels biomarcadors virològics i immunològics durant la infecció per COVID-19	55
FIGURA 16. Dianes de les proves moleculars, test d'antígens i serologies del SARS-CoV-2	57
FIGURA 17. Representació del procés de la reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa (RT-PCR)	57
FIGURA 18. Evolució de la concentració d'ARN SARS-CoV-2, IgM i IgG i estimació variable de la detecció del SARS-CoV-2 amb les diferents tècniques al llarg de la malaltia	59

FIGURA 19. Test de detecció directa d'antígens virals	60
FIGURA 20. Troballes suggestives (A) i no suggestives (B) de COVID-19 en la radiografia simple de tòrax	63
FIGURA 21. Troballes típiques de la pneumònia per COVID-19 en la radiografia de tòrax posteroanterior	64
FIGURA 22. Patrons típics de l'evolució de la COVID-19 en la imatge per TC toràcica	65
FIGURA 23. Patrons de COVID-19 en l'ecografia toràcica	66
FIGURA 24. Característiques ecogràfiques dels canvis pleurals i parenquimatosos moderats, greus i crítics en pacients amb COVID-19	67
FIGURA 25. Influència de l'edat, el sexe i la hipertensió arterial sobre la gravetat de la COVID-19	70
FIGURA 26. Mecanismes de la diabetis mellitus tipus 2 i l'obesitat en la gravetat de la COVID-19	71
FIGURA 27. Mecanismes que contribueixen a augmentar la gravetat de la COVID-19 en pacients amb malalties pulmonars	72
FIGURA 28. La infecció per SARS CoV-2 i la progressió de les respostes immunitàries segons la gravetat de la COVID-19 i els fàrmacs d'assajos aleatoris dirigits al virus o al sistema immunitari	79
FIGURA 29. Evolució temporal d'esdeveniments rellevants en la pandèmia per SARS-CoV-2 fins l'inici de la vacunació	86
FIGURA 30. Factors que predisposen a patir obesitat	89
FIGURA 31. Mecanismes que connecten l'obesitat amb la gravetat de la COVID-19	92
FIGURA 32. L'impacte de l'obesitat i la Síndrome Metabòlica en la funció del sistema immunitari	94
FIGURA 33. Interaccions entre adipòcits i macròfags del teixit adipós en l'obesitat	96
FIGURA 34. Impacte de la COVID-19 en subjectes amb o sense obesitat	97

Relació d'acrònims i abreviatures

Ad26.COV2.S	Vacuna Janssen (Johnson & Johnson)
ARN / RNA	Àcid ribonucleic (sigles en anglès: <i>ribonucleic acid</i>)
ARNm	Àcid ribonucleic missatger
ATM	Macròfags del teixit adipós (sigles en anglès: <i>adipose tissue macrophage</i>)
AZD1222	Vacuna Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)
BiPAP	Pressió positiva en les vies respiratòries a dos nivells (sigles en anglès: <i>bilevel positive airway pressure</i>)
BNT162b2	Vacuna Pfizer-BioNTech
COVID-19	Pneumònia per SARS-CoV-2
CPAP	Pressió positiva continua de via aèria Crònica (sigles en anglès: <i>continuous positive airway pressure</i>)
CRT	Arbre de Classificació i Regressió (sigles en anglès: <i>Classification and Regression Tree</i>)
CYP3A4	Citocrom P450 3A4
DE	Desviació estàndard
DM2	Diabetis mellitus tipus 2
ECA2 / ACE2	Enzim convertidor de l'angiotensina 2 (sigles en anglès: <i>angiotensin converting enzyme</i>)
ECMO	Oxigenació per membrana extracorpòria (sigles en anglès: <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>)
EMA	Agència Europea de Medicaments (sigles en anglès: <i>European Medicines Agency</i>)
FA	Fosfatasa alcalina
FiO₂	Fracció d'oxigen inspirat
GGT	Gamma-glutamilttransferasa

GM-CSF	Factor estimulant de colònies de granulòcits i macròfags (sigles en anglès: <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>)
GOT	Aspartat-aminotransferasa
GPT	Alanina-aminotransferasa
HCoV	Coronavirus humà
HDL-c	Lipoproteïna d'alta densitat – colesterol (sigles en anglès: <i>high density lipoprotein – cholesterol</i>)
HLA	Antigen leucocitari humà (sigles en anglès: <i>Human leukocyte antigen</i>)
HOMA-IR	Model homeostàtic d'avaluació de la resistència a la insulina (sigles en anglès: <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>)
IFN	Interferó
Ig	Immunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índex de massa corporal
IP-10	Proteïna induïble IFN- γ
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LDH	Lactat-deshidrogenasa
MCP	Proteïna quimioattractant monocitària (sigles en anglès: <i>monocyte chemoattractant protein</i>)
MERS	Síndrome Respiratòria de l'Orient Mitjà (sigles en anglès: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>)
miARN	microARN
MIP1A	Proteïnes inflammatòries de macròfags 1A (sigles en anglès: <i>macrophage inflammatory protein 1A</i>)
MPOC / COPD	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (sigles en anglès: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
mRNA1273	Vacuna Moderna

NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NT-proBNP	Pèptid natriurètic de tipus B N-terminal pro (sigles en anglès: <i>NT-proBNP, N-terminal-pro hormone of brain natriuretic peptide</i>)
OMS / WHO	Organització Mundial de la Salut (sigles en anglès: <i>World Health Organization</i>)
ORF	Marc de lectura oberts (sigles en anglès: <i>open reading frames</i>)
PA	Pressió arterial
PAM	Pressió arterial mitja
PAMP	Patrons moleculars associats a patògens (sigles en anglès: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>)
PaO₂	Pressió arterial d'oxigen
PCR / CRP	Proteïna C reactiva (sigles en anglès: <i>C reactive protein</i>)
R0	Nombre reproductiu bàsic
RBD	Domini d'unió al receptor (sigles en anglès: <i>receptor binding protein</i>)
RIG-I	Gen induïble per àcid retinoic I (sigles en anglès: <i>retinoic acid-inducible gene I</i>)
ROC (curve)	Corba característica de funcionament del receptor (sigles en anglès: <i>receiver operating characteristic curve</i>)
RT-PCR	Reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa (sigles en anglès: <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>)
SAA	Proteïna amiloide A sèrica (sigles en anglès: <i>serum amyloid A protein</i>)
SARS	Síndrome Respiratòria Aguda Severa (sigles en anglès: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>)
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratòria Aguda Severa per coronavirus 2
SDRA / ARDS	Síndrome de destret respiratori agut (sigles en anglès: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)
SM	Síndrome metabòlica

SpO₂	Saturació arterial perifèrica d'oxigen
SRAA / RAAS	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (sigles en anglès: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>)
TC	Tomografia computeritzada
Tc/CD8+	Limfòcit T citotòxic
TEP	Tromboembolisme pulmonar
Th/CD4+	Limfòcit T <i>helper</i>
TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana 2 (sigles en anglès: <i>transmembrane serine protease 2</i>)
TNF	Factor de necrosi tumoral (sigles en anglès: <i>tumor necrosis factor</i>)
TP	Temps de protrombina
TTPA	Temps de tromboplastina parcial activat
TVP	Trombosi venosa profunda
UCI	Unitat de Cures Intensives
VIH	Virus de la immunodeficiència humana
VM	Ventilació mecànica
VMNI	Ventilació mecànica no invasiva
VOC	Variants de preocupació (sigles en anglès: <i>variants of concern</i>)
VSG	Velocitat de sedimentació globular

ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL CONEIXEMENT

1.1. COVID-19: una nova pandèmia al segle XXI

El desembre de 2019 es va produir un brot de pneumònia d'origen desconegut i gran facilitat de transmissió que va sorgir a la província de Hubei, a la Xina. Després de nombrosos estudis, la malaltia es va atribuir a l'aparició d'un nou coronavirus, anomenat, en un primer moment, 2019-nCoV (per les sigles en anglès de *2019-novel coronavirus*). Posteriorment, es va descriure com a coronavirus-2 de la Síndrome Respiratòria Aguda Greu (SARS-CoV-2, per les sigles en anglès de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). La malaltia epidèmica causada pel SARS-CoV-2 es va anomenar malaltia del coronavirus-19 (COVID-19, per les sigles en anglès de *coronavirus disease 2019*) [SCHEFF, 2020; YUEN, 2020]. La infecció vírica es va expandir internacionalment i l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va anunciar l'Emergència de Salut Pública de preocupació internacional [BURKI, 2020]. Per tal de diagnosticar i controlar ràpidament aquesta malaltia altament infecciosa es van aïllar individus sospitosos i es van desenvolupar procediments de diagnòstic i tractament a partir de les dades epidemiològiques i clíniques dels pacients. La COVID-19 es va convertir en una preocupació seriosa per a la comunitat mèdica i l'OMS va mobilitzar centenars d'investigadors de tot el món per a desenvolupar mètodes diagnòstics, tractaments eficaços i vacunes de qualitat, ràpidament. Des d'aleshores, la SARS-CoV-2 ha provocat la pandèmia infecciosa més gran a nivell mundial des de la grip de 1918, amb una conseqüent i severa crisi sanitària, social i econòmica a tot el món.

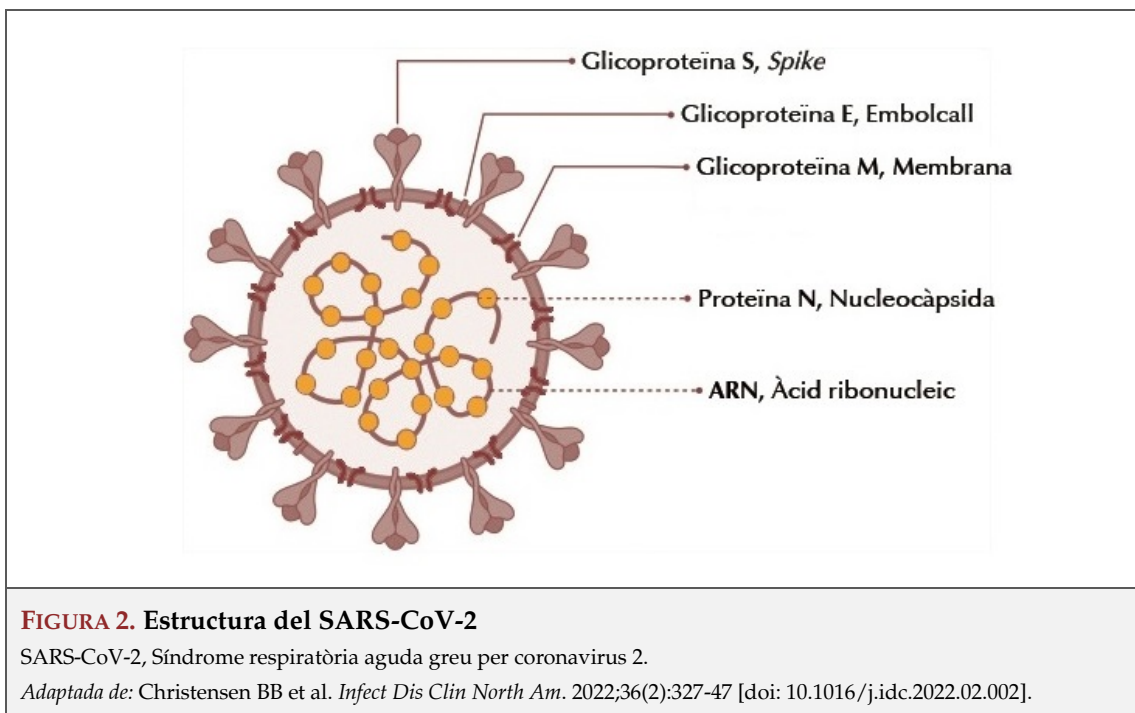
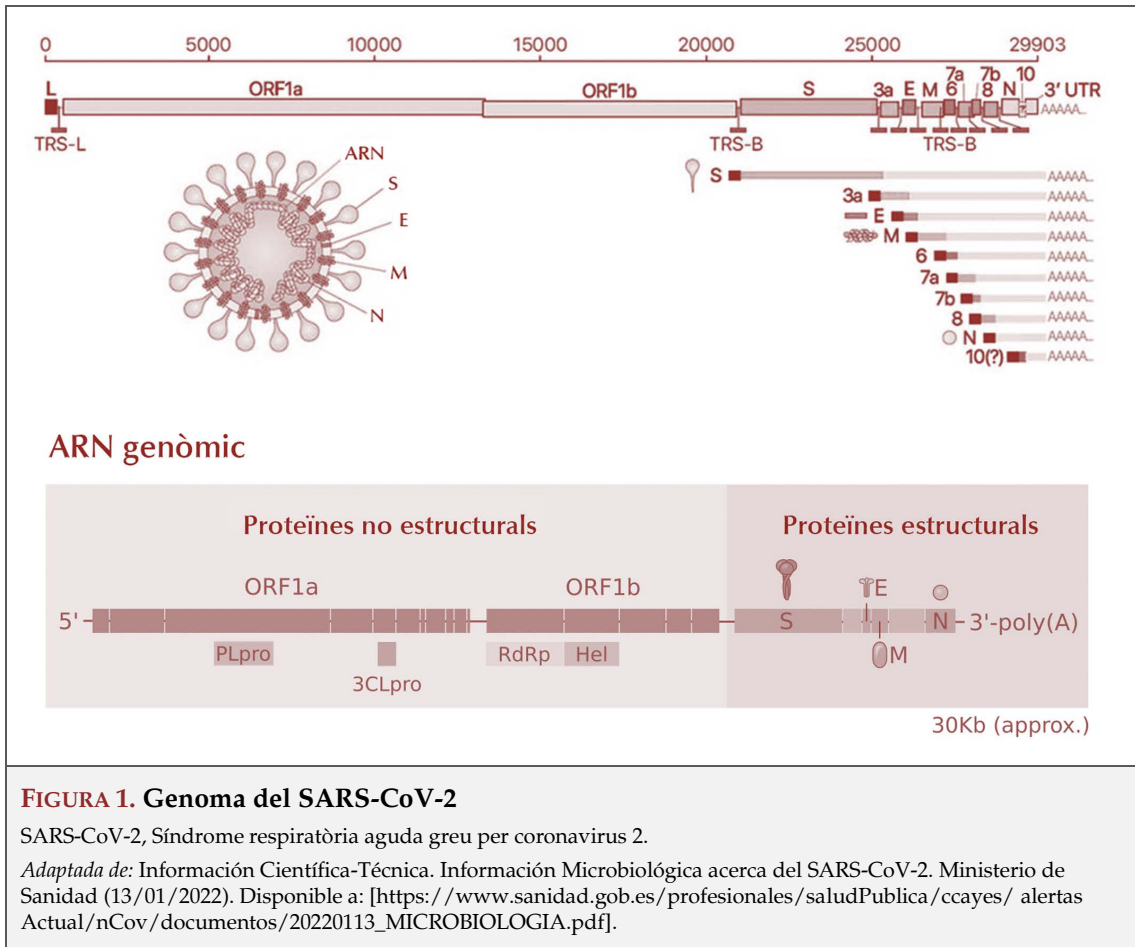
La manca de vacunes i tractaments eficaços per a la malaltia i la baixa immunitat de la població front la infecció per SARS-CoV-2 van provocar, en els primers moments, una acceleració molt important de la pandèmia [RYAN, 2020]. Des de l'inici, la COVID-19 es va combatre mitjançant els medicaments antivirals disponibles per a millorar els símptomes i, en casos greus, mesures de suport, incloses l'oxigenoteràpia i la ventilació mecànica (VM). Tenint en compte la gran mortalitat i la important repercussió econòmica mundial, es van realitzar grans esforços per a produir medicaments i vacunes amb èxit contra la infecció per SARS-CoV-2. En aquest context, inicialment es va prioritzar l'estudi acurat de les característiques del virus, la seva patogenicitat i les seves vies d'infecció.

1.1.1. Virologia del coronavirus

L'any 1965, Tyrell i Bynoe aïllen per primera vegada un coronavirus humà a partir de les secrecions nasals d'un nen amb un refredat comú [SINGHAL, 2020]. Donada la similitud morfològica del virus, visualitzada a través d'un microscopi electrònic, amb una corona solar, el van anomenar coronavirus [ESAKANDARI, 2020].

El coronavirus conté un genoma no segmentat d'àcid ribonucleic (ARN) monocatenari positiu amb una nucleocàpsida helicoidal (FIGURA 1). Es tracta de l'ARN genòmic més gran conegut entre els virus i conté de 7 a 10 marcs de lectura oberts (ORF, per les sigles en anglès d' *open reading frames*) diferents que codifiquen diverses proteïnes. Les proteïnes

estructurals clau inclouen les glicoproteïnes espiga (S), embolcall (E), membrana (M) i nucleocàpsida (N), que juguen un paper important en l'entrada viral (FIGURA 2)
 [CHRISTENSEN, 2022].



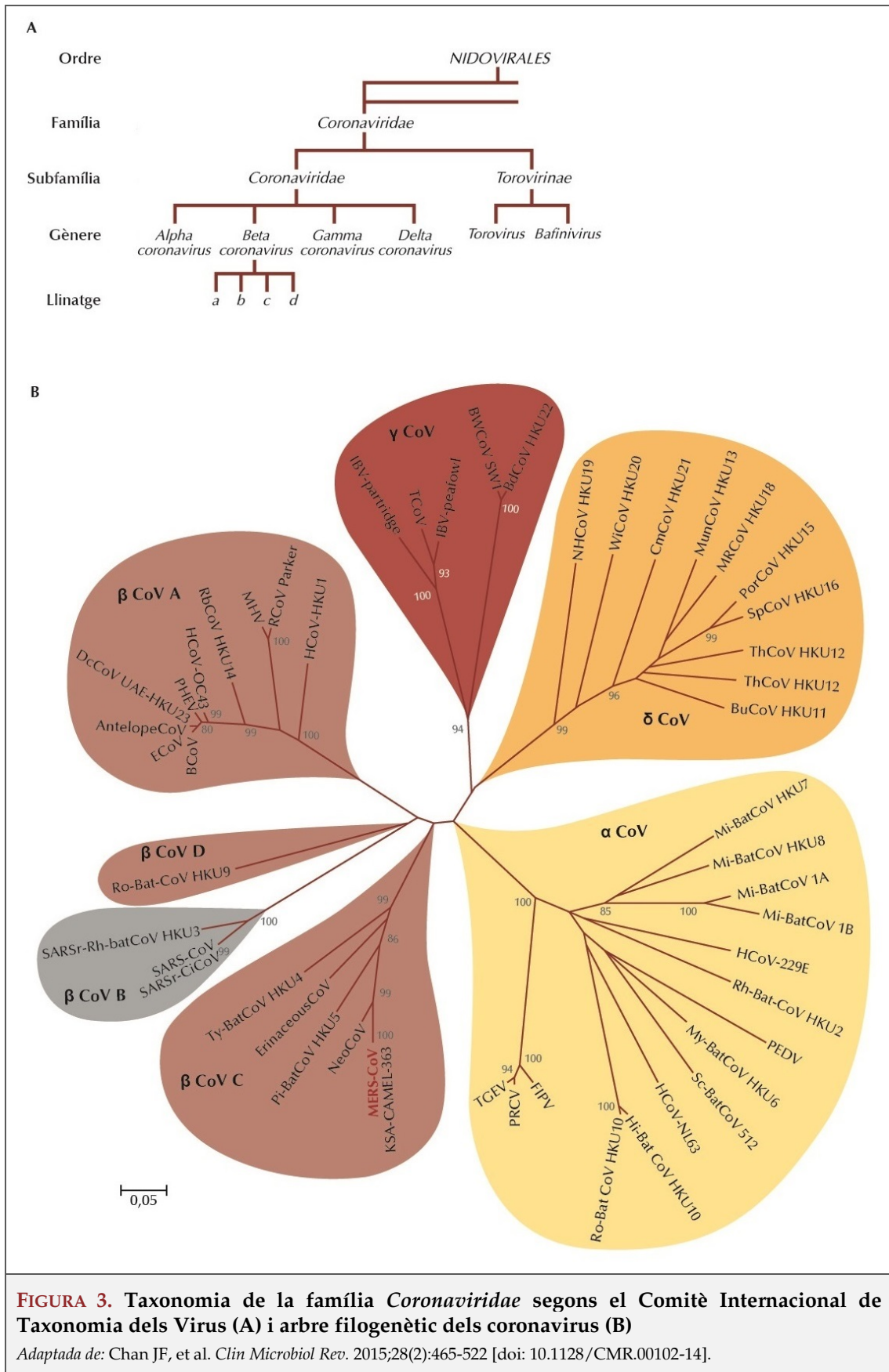
Les glicoproteïnes S i M són les dues proteïnes principals de l'embolcall. La glicoproteïna S és un antigen que s'uneix al receptor i és la responsable de la fusió cel·lular. Aquesta proteïna ha estat el centre de recerca i desenvolupament terapèutic donat el seu paper clau en el cicle vital del SARS-CoV-2 [LI Y, 2022]. A més, la seva espiga és la que dona aparença de corona solar al virus. La glicoproteïna M té un paper en la formació de l'embolcall i en l'assemblatge de virions [JACOFSKY, 2020; UJIKE, 2015]. L'ARN està associat amb la càpsida per la fosfoproteïna bàsica N [COMAS-GARCIA, 2019; MOUSAVIZADEH, 2021].

El virus: classificació i origen

El SARS-CoV-2 és membre de la família *Coronaviridae* i de l'ordre *Nidovirales*. La família està formada per dues subfamílies: *Coronavirinae* i *Torovirinae*. Els membres de la subfamília *Coronavirinae* es divideixen en quatre gèneres: *Alphacoronavirus*, al qual pertanyen els coronavirus humans (HCoV) HCoV-229E i HCoV-NL63; *Betacoronavirus*, on s'inclouen HCoV-OC43, SARS-HCoV, HCoV-HKU1 i MERS-CoV (per les sigles en anglès de *Middle East Respiratory Syndrome*); *Gammacoronavirus*, que inclou virus de balenes i aus; i, per últim, *Deltacoronavirus*, que inclou virus aïllats de porcs i aus (FIGURA 3) [CHAN JFW, 2015].

S'ha descrit que els *Betacoronavirus* causen malalties greus, mentre els *Alphacoronavirus* cursen asimptomàtics o amb clínica lleu [LI H, 2020; VELAVAN, 2020]. El SARS-CoV-2 està estretament relacionat al llinatge B dels *Betacoronavirus*, dels quals se sap que poden produir malalties greus i la mort [LETKO, 2020]. Per a determinar la seqüència d'aminoàcids i l'estructura del SARS-CoV-2 i, consegüentment, predir-ne les seves interaccions amb cèl·lules hostes, es va seqüenciar el genoma complet del virus i es va dipositar al *National Center for Biotechnology Information* (NCBI; Banc: MN908947.3). Els estudis han revelat que la glicoproteïna S és el principal factor d'adhesió viral que interactua amb els receptors de la cèl·lula hoste. Aquests receptors són l'enzim convertidor de l'angiotensina 2 (ECA2 o ACE2, per les sigles en anglès d' *angiotensin converting enzyme 2*), Ezrin, ectoenzim i antigen de membrana dipeptidil peptidasa-4 (CD26), ciclofilines i altres factors d'adhesió cel·lular [MILLET, 2012; SONG, 2018].

La pandèmia de la COVID-19 pot ser comparable per la seva capacitat transmissora zoonòtica i algunes similituds en les característiques clíniques amb els brots de SARS-CoV dels anys 2002-2003 a Xina i amb la MERS-CoV l'any 2012 a l'Aràbia Saudita [HUI, 2014]. No obstant això, l'anàlisi filogenètica del domini d'unió al receptor (RBD, per les sigles en anglès de *receptor binding protein*) dels llinatges de *Betacoronavirus* indica que el SARS-CoV-2 és molt proper a dos coronavirus derivats de ratpenats (bat-SL-CoVZC45 i bat-SL-CoVZXC21) amb un 88-89% de semblança, mentre que la seva similitud amb el SARS-CoV i el MERS-CoV és del 50% i del 79%, respectivament [LAI, 2020].



Val la pena assenyalar que, tot i que hi ha diferències genètiques significatives entre aquests coronavirus i el subgrup del SARS-CoV-2, es poden produir reaccions creuades en proves moleculars com la reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa (RT-PCR, per les sigles en anglès de *reverse transcription polymerase chain reaction*) o en la mesura d'anticossos per al SARS o altres *Betacoronavirus* si els primers i els epítops antigènics no són seleccionats acuradament [NALLA, 2020; YAN, 2020]. L'RBD, situat al domini C-terminal de la proteïna S, s'adhereix principalment a l'ECA2 ubicat a la membrana de la cèl·lula hoste. Podem trobar alts nivells d'expressió de l'ECA2 principalment a les cèl·lules epitelials del pulmó i tracte gastrointestinal. Per tant, serà en aquests òrgans on es podran produir infeccions greus, a més del ronyó i als vasos sanguinis [WAN, 2020].

En conjunt, aquestes troballes suggereixen que els ratpenats poden ser l'amfitrió originari d'aquest virus [LU, 2020; ZHOU P, 2020]. Tot i això, podria haver-hi algun hoste intermedi que facilités la transmissió del virus als éssers humans, que la investigació encara no ha aclarit. És improbable que els ratpenats siguin directament l'animal responsable de la transmissió del virus als humans per diversos motius [LU, 2020]: (1) en la zona d'inici de la malaltia, al mercat de Huanan, es venien animals diversos (inclosos mamífers), però no hi havia ratpenats; (2) el SARS-CoV-2 i els seus parents propers, bat-SL-CoVZC45 i bat-SL-CoVZXC21, són de branques relativament allunyades entre sí (identitat de seqüència inferior al 90%), la qual cosa suggereix que aquests virus no són avantpassats directes del SARS-CoV-2; i (3) per altres coronavirus on el ratpenat és el reservori natural, com el SARS-CoV i el MERS-CoV, altres animals han actuat com a hoste intermedi (civetes i possiblement camells, respectivament). No obstant això, els ratpenats no sempre necessiten un hoste intermedi per transmetre virus als humans.

Tots els virus d'ARN pateixen mutacions; les que confereixen un avantatge respecte els virus inicials poden afavorir la seva expansió a la majoria de la població. Aquest fet ha estat un gran desavantatge per al control de la pandèmia del SARS-CoV-2. El desembre de l'any 2020 es va descriure la primera variant d'interès, anomenada *Alpha*, i es va estimar que era entre un 40-90% més transmissible que les seves predecessores. Posteriorment, van aparèixer altres variants com la *Delta* i l'*Òmicron*, encara més transmissibles. Aquestes van passar a ser les variants predominants, cadascuna en el seu moment, fins i tot en entorns amb taxes altes de vacunació.

Les mutacions del SARS-CoV-2 comporten trets diferencials en la transmissibilitat del virus, però també en la clínica així com la gravetat de la malaltia. En aquest sentit, l'OMS ha classificat les diferents variants en dos grups [LI Y, 2022]:

- 1) Variants de preocupació (VOC, per les sigles en anglès de *variants of concern*): aquelles que se les associa a un o més dels següents canvis, comportant afectació de forma significativa per a la salut pública a nivell global:
 - a. Augment de transmissibilitat
 - b. Augment de virulència o canvis en la presentació clínica de la malaltia

- c. Disminució de l'efectivitat de les mesures socials i de salut pública o dels mitjans de diagnòstic, vacunes i tractaments disponibles.

Pertanyen a aquesta categoria les variants *Alpha*, *Beta*, *Gamma* i *Delta*.

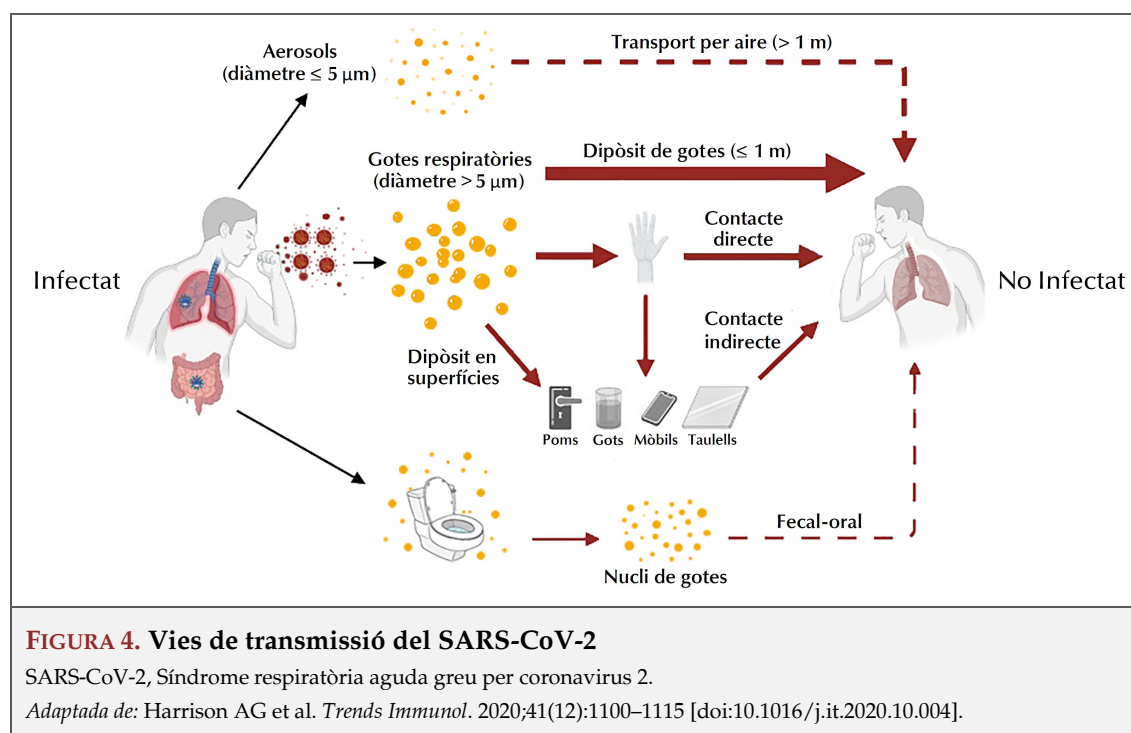
- 2) Variants d'interès (VOI, per les signes en anglès de *variants of interest*): aquelles que han estat identificades com a causa de transmissió comunitària o detectades en varis països.

Pertanyen a aquesta categoria les variants *Mu* i *Lambda*, entre d'altres.

1.1.2. Transmissió

Els mecanismes de transmissió del SARS-CoV-2 s'han anat coneixent a mesura que ha anat avançant la pandèmia. Inicialment, es van relacionar molts casos de COVID-19 amb el mercat a l'engròs de marisc de Huanan, suggerint una transmissió zoonòtica [LI Q, 2020]. No obstant això, posteriorment, es va evidenciar que el virus es va introduir al mercat de manera desconeguda i, des d'allà, es va estendre ràpidament mitjançant transmissió persona-persona [CHAN, 2020].

Les **vies de transmissió** són diverses. La transmissió respiratòria és la més clara i predominant. Tal com es mostra en la FIGURA 4, es pot produir mitjançant aerosols o bé per gotetes. La transmissió per aerosols es produeix pel transport del SARS-CoV-2 d'un cas índex a un contacte mitjançant micro partícules suspeses en l'aire [MEYEROWITZ, 2021]. Aquest mecanisme es va convertir en el predominant. D'aquesta forma, la transmissió del virus en entorns sanitaris, tant en transmissió a altres pacients com a professionals sanitaris, es considera un problema important, ja que es pot produir a llarga distància en



entorns poc ventilats [MEYEROWITZ, 2022]. Per altra banda, a més de la possibilitat de transmissió per via aèria, les gotetes poden comportar transmissió per contacte directe amb mucoses o per via fecal-oral. De fet, el virus s'ha trobat en mostres d'orina i femta de pacients infectats [DEL RIO, 2020; HARRISON, 2020].

Un altre mètode de transmissió descrit que, inicialment, va comportar preocupació pel seu paper potencial de transmissió indirecta del virus són els fòmits. El SARS-CoV-2 segueix sent viable durant hores sobre superfícies contaminades en condicions experimentals ideals. Tot i així, en els entorns del món real, el virus amb potencial replicatiu es troba rarament en les superfícies i, si se'l troba, es produeix a nivells molt baixos [VAN DOREMALEN, 2020; HARVEY, 2021; ROCHA, 2021]. Per tant, actualment, se sap que aquest mecanisme de propagació té possibilitat de transmissió, però aquesta és molt baixa [MEYEROWITZ, 2021]. A més, en els pocs estudis de casos en què es descriu la transmissió per fòmits no es pot excloure la transmissió respiratòria [MEYEROWITZ, 2021].

Des de principis de la pandèmia, s'ha fet evident que la proximitat entre individus és un determinant clau del risc de transmissió. Un altre factor molt important per al risc de propagació és el temps de contacte. S'han publicat diversos estudis, realitzats en transport públic, com ara trens o creuers, que demostren que l'associació menor distància - major temps augmenta la transmissió del virus [HU M, 2021].

Pel que fa a la **infectivitat del virus**, aquesta pot variar en funció d'alguns determinants com són els factors hoste, virològics i ambientals. El paper de la vacunació, que es comentarà més endavant, és un dels que té més pes per a reduir-la. A banda d'aquest factor, un dels més importants per la transmissió del virus és la presència de símptomes del cas índex. Diversos estudis i revisions sistemàtiques ho han indicat de manera insistent. Els casos índex asimptomàtics tenen molta menys transmissibilitat que els simptomàtics [BUITRAGO-GARCIA, 2020; LI F, 2021; SAYAMPANATHAN, 2021]. Aquest fet té relació amb la càrrega viral del tracte respiratori en el moment d'una exposició; càrregues virals més elevades s'associen a major probabilitat de transmissió.

S'han descrit altres **factors de l'hoste** que poden afectar la infecciositat com ara l'estat immunològic, l'edat avançada i els nens menors de 10 anys. Amb tot, no s'ha pogut demostrar tan clarament el seu paper i, a mesura que s'han publicat dades d'estudis, s'han anat descartant [RICHTERMAN, 2022].

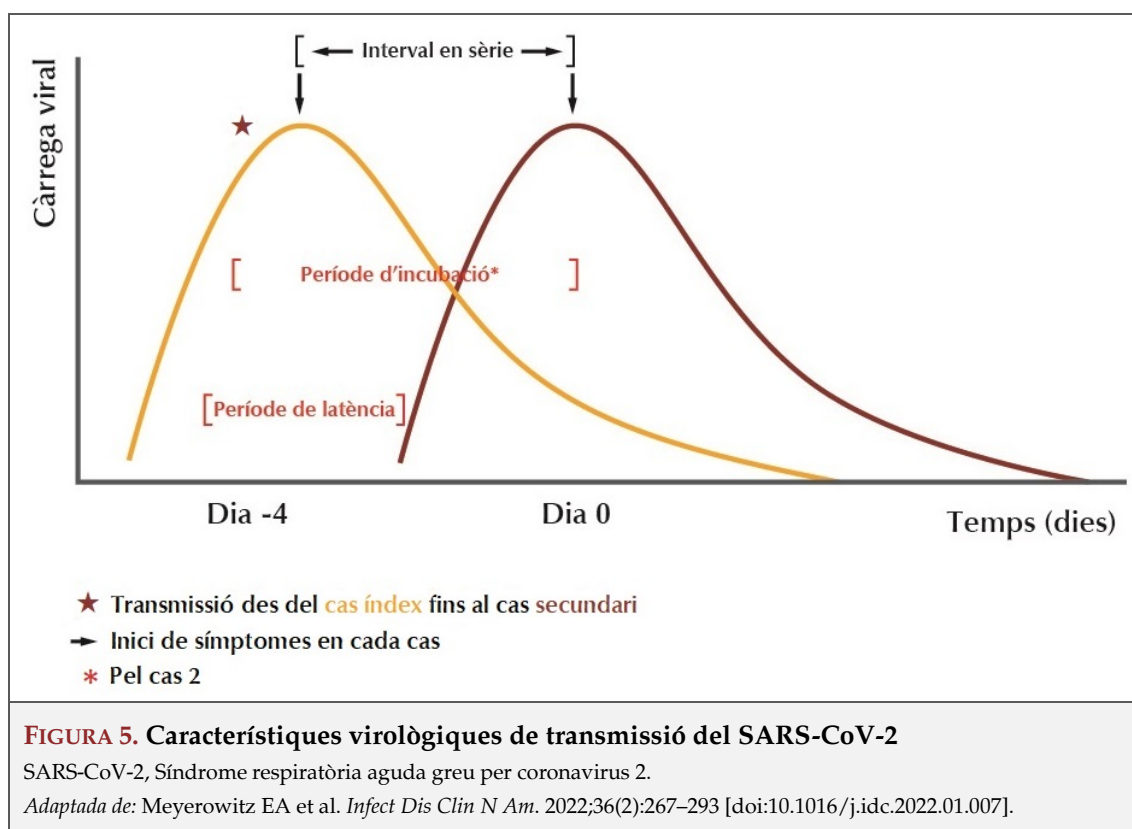
En el cas dels **factors virals**, existeixen diferències de transmissibilitat segons la variant de SARS-CoV-2. Aquesta està afavorida per les mutacions virals en els mètodes d'unió del virus a la membrana cel·lular de l'hoste amb el pas d'ARN missatger (ARNm) a virions, que comporta una replicació viral més ràpida.

Els **factors ambientals** també tenen el seu paper en la probabilitat de transmissió. El més important és la ventilació, amb la transmissió a l'exterior gairebé mai identificada [DIXON, 2021]. Se'n descriuen d'altres com les temperatures més baixes i l'augment de les interaccions socials, que comporten major risc de transmissibilitat [RAINES, 2021]. El nivell

socioeconòmic baix també s'ha demostrat com un factor de risc per a la infecció, probablement per una exposició freqüent i de major risc, sense utilitzar mesures preventives [ALLAN-BLITZ, 2021; CEVIK, 2021A; ESARYK, 2021, MAZZILLI, 2021].

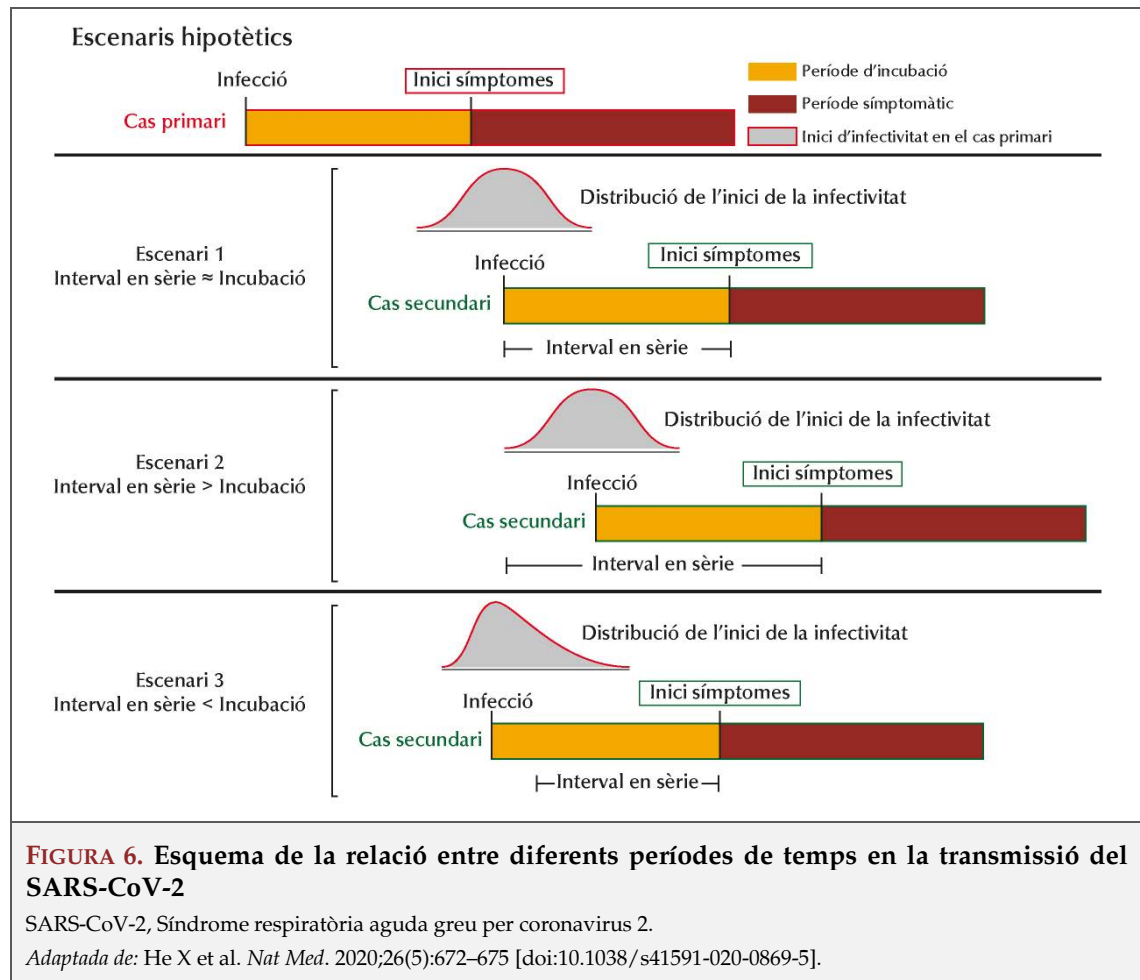
Període d'infectivitat i interval en sèrie

Un individu infectat per SARS-COV-2 té un període de risc de transmissió que ha estat ben definit per a hostes immunocompetents. Tal com es pot veure en la FIGURA 5, des que un individu està exposat al virus es produeix un període d'incubació, definit com el temps des de l'exposició fins a l'aparició dels símptomes. Els estudis dels primers casos coneguts d'infecció per SARS-CoV-2 van estimar un període d'incubació de 5 dies, desenvolupant símptomes el 97,5% de pacients en 11,5-12,5 dies [LAUER, 2020; LI Q, 2020]. Tot i així, s'ha descrit que la transmissió és possible des de pocs dies (1 o 2) previs a l'inici dels símptomes, fins, aproximadament una setmana (o 8 dies) després d'aparèixer els símptomes. Per tant, el període d'incubació pot arribar a ser de 24 dies [CHU, 2020; HUANG C, 2020]. Amb tot, el període d'incubació ha anat canviant a mesura que han anat sorgint diferents variants de coronavirus.



Cal destacar la transmissibilitat del virus mitjançant individus asimptomàtics [ROTHER, 2020; YU P, 2020]. Donat que del 20% al 30% de les persones infectades per SARS-CoV-2 no desenvolupen símptomes, el període de latència (període des de l'exposició fins al moment de la detecció del virus en una prova diagnòstica) és útil per entendre el risc de transmissió [BUIRAGO-GARCIA, 2020; XIN, 2022]. S'estableix un període de latència mig de 4-5 dies, detectant-se ARN viral en un 95% dels casos als 8-10 dies. Per últim, cal definir el

període finestra (període de temps entre el contagi i l'aparició d'anticossos front la malaltia), que en aquest cas és d'uns 14 dies [WHO, 2020A]. Aquestes característiques virals condueixen a l'interval en sèrie observat (temps entre aparició dels símptomes en un cas primari i secundari), que s'estableix en uns 5 dies. Tot i així, donada la gran variabilitat en el temps de possible transmissió, l'interval en sèrie també pot ser variable, tal com mostra la FIGURA 6 [HE X, 2020].



Per a aquells individus que desenvolupen la malaltia, el període infecció comença abans de l'inici dels símptomes, fent de la transmissió presimptomàtica un dels principals motors de la pandèmia de la COVID-19. Aquest fet està relacionat amb la dinàmica de càrrega viral del SARS-CoV-2, que és força diferent a les d'altres infeccions greus per coronavirus com el SARS-CoV-1 i el MERS-CoV. La càrrega viral del cas índex és una clau determinant del risc de transmissió [MARKS, 2021; RICHTERMAN, 2022]. Nombrosos estudis han demostrat que la càrrega viral màxima s'assoleix entre 1 i 3 dies abans de l'aparició dels símptomes. A més, els pacients amb malaltia greu presenten una càrrega viral més elevada [JONES, 2021]. Alguns estudis evidencien que fins a un 74% de les transmissions es produeixen abans de l'aparició dels símptomes en el cas índex [KANG, 2022]. La transmissió tardana és poc freqüent, tot i que alguns pacients poden romandre amb proves diagnòstiques positives durant setmanes després de la infecció [CHENG HY, 2020]. En canvi,

tant en el SARS-CoV-1 com el MERS-CoV, la càrrega viral de les vies respiratòries assoleix el pic després de l'aparició dels símptomes i el risc de transmissió, per tant, és més gran en la infecció tardana. A més, no es coneixen individus asimptomàtics. Tot plegat, facilita que la transmissió d'aquestes dues infeccions sigui més fàcil de mitigar [CEVIK, 2020].

Mitjançant tècniques moleculars de laboratori (que seran abordades més endavant), s'ha observat que la gran majoria dels infectats presenten una alta càrrega viral durant la fase pre sindròmica així com en els primers dies d'iniciar la simptomatologia. En pacients que presenten simptomatologia lleu, el pic de càrrega viral en mostres nasals i orofaríniques ocorre durant els primers 5-6 dies després de l'inici dels símptomes i desapareix al voltant del 10è dia. Si bé en alguns pacients es detecta virus més enllà del dia 10, la càrrega viral és molt baixa, la qual cosa suggereix poca capacitat de transmissió a partir d'aquest període [PAN & ZHANG, 2020; TO, 2020; WÖLFEL, 2020; ZOU, 2020]. A més, a partir del dia 6 després de l'inici dels símptomes, s'ha pogut demostrar l'absència de virus infectiu, ja que no es detecta creixement en cultius virals [WÖLFEL, 2020]. Addicionalment als estudis *in vitro*, en els estudis epidemiològics es descriuen cadenes de transmissió amb casos secundaris entre els contactes dels casos en dies previs als símptomes i durant el període simptomàtic, però no hi ha evidències que la transmissió s'hagi produït després d'haver superat la fase aguda de la malaltia. Això sembla indicar que, en persones amb símptomes lleus, més enllà de la primera setmana després de l'inici dels símptomes, la probabilitat de transmetre la infecció a altres persones seria molt baixa, fins i tot quan el virus és encara detectable mitjançant proves moleculars [WÖLFEL, 2020], associat probablement a l'aparició de la resposta immunitària. En persones amb un curs clínic més greu, la càrrega viral és de fins a 60 vegades més gran que en les que presenten un curs més lleu i, a més, l'excreció viral pot ser més duradora [LIU & YAN, 2020]. S'ha descrit, en pacients que han precisat hospitalització, una duració mitjana d'excreció viral d'uns 20 dies, fins a un màxim de 37 dies en els pacients curats i en pacients que han mort, sent detectable el virus fins al final (FIGURA 7) [LI Q, 2020].

Es pot concloure que, d'acord amb l'evidència existent, en els casos lleus, la transmissió d'infecció ocorre fonamentalment en la primera setmana de la presentació dels símptomes, des d'1-2 dies abans, fins a 5-6 dies després. En els casos més greus aquesta transmissió seria més intensa i duradora (FIGURA 8).

Transmissibilitat i heterogeneïtat

El nombre reproductiu bàsic (R_0) d'una malaltia infecciosa és una mesura de la seva transmissibilitat. L' R_0 es defineix com el nombre mitjà d'infeccions secundàries resultants d'una persona infectada en una població susceptible. L' R_0 està influenciat per la taxa de contactes dins d'una població determinada, la probabilitat de transmissió durant un contacte donat i la durada de la contagiositat. Malalties infeccioses amb R_0 superior a 1 poden provocar epidèmies depenent del grau d'immunitat de la població.

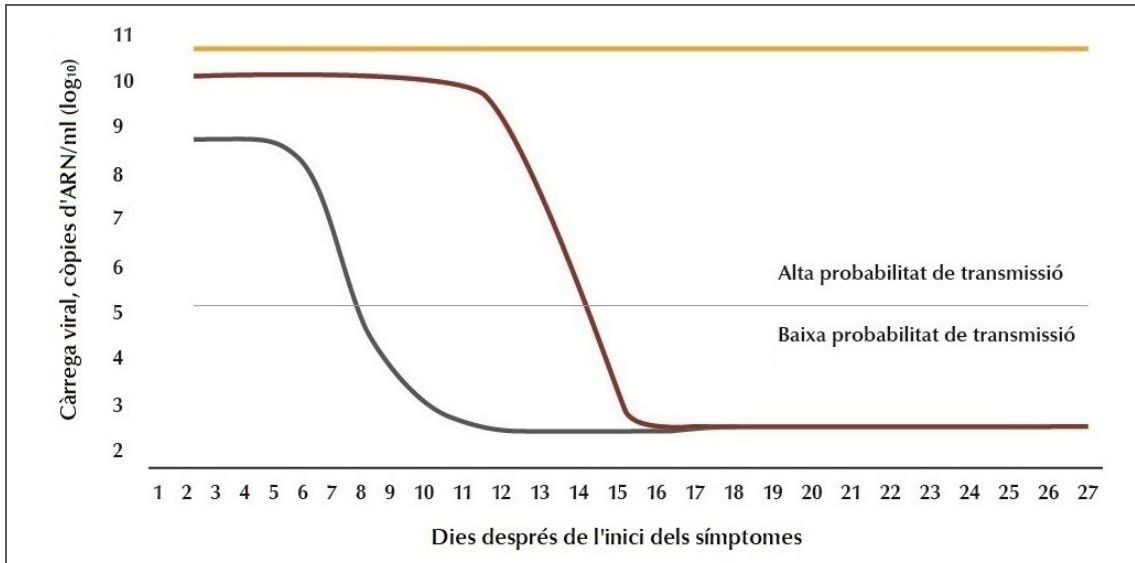


FIGURA 7. Dinàmica de la càrrega viral d'ARN de SARS-CoV-2, en casos lleus-asimptomàtics (línia grisa), greus (línia sanguina) i crítics (línia taronja)

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; ARN: Àcid ribonucleic.

Adaptada de: Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (24/04/2020). Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf].

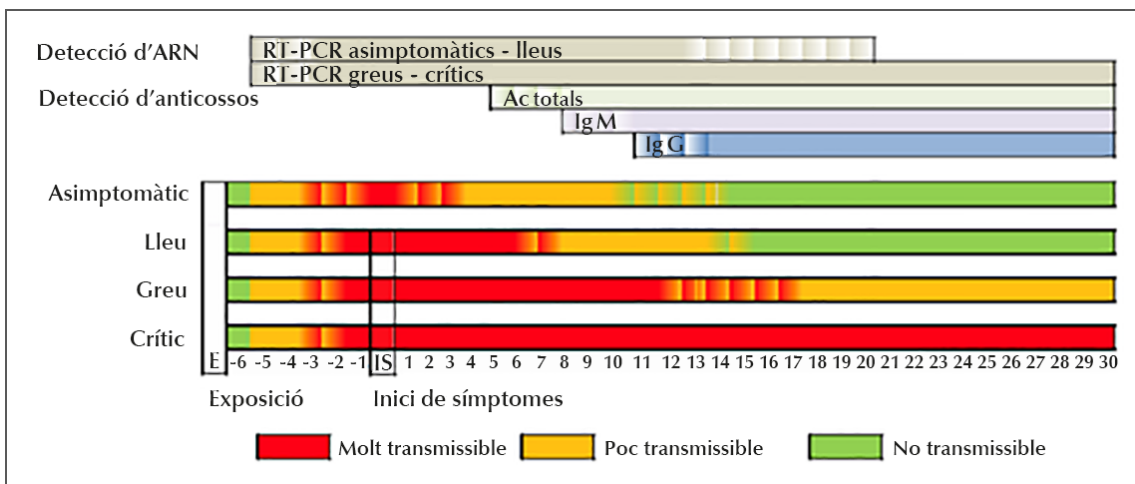


FIGURA 8. Períodes mitjos de transmissibilitat segons la gravetat dels casos de COVID-19 i períodes de detecció d'ARN de SARS-CoV-2 mitjançant RT-PCR i d'anticossos mitjançant tècniques serològiques

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; PCR/RT-PCR, sigles en anglès de *reverse transcription polymerase chain reaction* (reacció en cadena de polimerasa amb transcriptasa inversa); ARN, àcid ribonucleic; Ac, anticòs; Ig, Immunoglobulina.

Adaptada de: Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (24/04/2020). Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf].

Per tant, realitzar estimacions de l'R0 és útil per la comprensió general de la capacitat epidèmica d'un determinat patògen, encara que pot variar significativament segons l'entorn i la metodologia utilitzada per a l'estimació [DELAMATER, 2019]. Per al SARS-CoV-2, l'estimació de l'R0 ha anat fluctuant en funció de la variant dominant en cada moment de la pandèmia [BILLAH, 2020; DAGPUNAR, 2021].

Les dades inicials suggerien que el nombre mitjà d'individus que podia infectar una persona afectada, l'R0, era al voltant del 2,5-2,9 [PENG, 2020]. L'R0 reflecteix tant la virulència del virus com el nombre de contactes socials i patrons de barreja entre la població rellevants per a l'expansió de la malaltia. Cal tenir en compte entorns específics amb més risc de disseminació del virus i, en particular, la transmissió en entorns sanitaris ha de tenir una consideració important per a la seva repercussió. Són, per tant, entorns de risc tant centres sanitaris com residències de gent gran, centres de Salut Mental d'estada llarga o permanent i presons.

Paper de la vacunació en la prevenció de la transmissió

La prevenció de la infecció per SARS-CoV-2 mitjançant la vacunació es pot aconseguir per la protecció directa de les persones vacunades, però també per la protecció indirecta atribuïble a la reducció de la transmissió en la comunitat.

En els primers mesos després de la vacunació i abans de l'era *Delta*, els assaigs controlats aleatoris i els estudis observacionals a gran escala van demostrar alts graus de protecció directa de les vacunes, especialment contra la malaltia simptomàtica i greu [DAGAN, 2021; McDONALD, 2021]. De la mateixa manera, la immunitat adquirida per a la infecció va mostrar una protecció substancial contra la reinfecció d'almenys un 80% [KOJIMA, 2021]. Posteriorment, al llarg del temps, s'ha vist que la pèrdua progressiva d'immunitat des de la vacunació així com les noves variants del virus que han anat sorgint poden incrementar el risc de transmissió [MEYEROWITZ, 2022].

La protecció indirecta es pot generar mitjançant dos mecanismes diferents. En primer lloc, les vacunes poden disminuir el risc general d'infecció protegint tant d'infecció simptomàtica com asimptomàtica. És a dir, si una persona no s'infecta, no pot transmetre el virus. En segon lloc, la vacuna pot disminuir la capacitat de transmissió d'una persona vacunada que s'infecta [RICHTERMAN, 2022].

Prevenció de la transmissió del virus

Tot i que la vacunació ha esdevingut una de les principals eines per prevenir i reduir la transmissió del SARS-CoV-2, l'àmplia evidència acumulada ha permès múltiples estratègies addicionals per reduir la propagació de la malaltia. En aquest apartat s'han explicat els diferents mètodes de transmissió i, a partir del seu coneixement i estudi, en sorgeixen els mètodes de prevenció.

Així, la distància social d'1,5 metres, la reducció del temps d'exposició, la ventilació, la mascareta i el rentat de mans s'han convertit, des de l'inici de l'epidèmia, en el millor

mètode de protecció i prevenció front la transmissió del SARS-CoV-2 [MEYEROWITZ, 2022]. Tanmateix, s'ha evidenciat que el virus que roman en superfícies es pot inactivar eficientment en 1 minut mitjançant una desinfecció superficial amb etanol al 62-71%, peròxid d'hidrogen al 0,5% o hipoclorit sòdic al 0,1% [KAMPE, 2020]. Pel que fa a l'entorn sanitari, és important l'ús d'un equip de protecció personal adequat al tipus d'exposició. Per altra banda, és molt important una detecció precoç de la infecció, l'aïllament i seguiment de casos i contactes [MEYEROWITZ, 2022].

1.1.3. Epidemiologia

La COVID-19 va sorgir com una malaltia de ràpida propagació, que es va expandir de pressa per la facilitat de transmissió del virus i la desconexença inicial sobre la malaltia. L'11 de març del 2020, l'OMS va declarar la COVID-19 com a pandèmia amb casos confirmats en 114 països. Fins l'actualitat, s'han reportat, segons l'OMS, més de 600 milions de casos de COVID-19 i més de 6,5 milions de morts atribuïbles [WHO, 2022B]. Europa és la regió que més casos ha declarat. Per països, encapçala la llista els Estats Units, seguit de l'Índia, França, Alemanya i Brasil. Espanya se situa en la posició número 13 a nivell mundial per casos reportats de COVID-19, amb unes 115.000 morts [WHO, 2022B].

La mortalitat global del SARS-CoV2 és d'un 6,9%, però varia de manera important en un rang d'1-14% segons la situació de cada país, la seva densitat de població i grups d'edat, diferents ètnies, organització del sistema sanitari, etc. [ATZRODT, 2020]. La importància d'aquesta pandèmia rau en què, tot i que la seva mortalitat és menor a la d'altres coronavirus causants de brots importants com el MERS-CoV o SARS-CoV, la taxa d'infecció és molt més gran.

Fins l'actualitat, a Catalunya hem viscut sis onades epidèmiques, una més al Segrià. En cadascuna d'elles hi ha hagut dinàmiques diferents en funció de la resposta que el sistema sanitari ha pogut donar, les mesures restrictives que s'han pres per part del Govern, l'estat immunitari de la població, així com la variant de SARS-CoV-2 majoritària circulant. L'onada més greu va ser la primera, donada la desconexença de la malaltia, la dificultat en el diagnòstic i la manca de tractaments efectius. L'alta transmissibilitat comportava moltes infeccions amb molts ingressos hospitalaris per COVID-19, ingressos a les Unitats de Cures Intensives (UCI) i una mortalitat molt elevada. Tot plegat va tensionar el sistema sanitari fins al límit, que va abocar molts recursos en la gestió de la pandèmia. Per a intentar controlar-la, es va dur a terme un confinament domiciliari durant tres mesos i, posteriorment, confinaments perimetrals en funció dels rebrots que es produïen al territori. En aquest entorn epidèmic, les autoritats buscaven l'equilibri entre el control de la pandèmia i l'activitat socioeconòmica, el benestar emocional i la salut mental de la població [SALUT GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022A].

En les onades posteriors, la relació entre infeccions i morts es va anar invertint progressivament, donat que el virus es comportava de manera més transmissible però menys letal. El sistema sanitari estava més preparat, la comunitat científica va aportar nous coneixements que van afavorir un millor maneig de la malaltia i l'elaboració de vacunes eficaces en un temps rècord. A partir de la tercera onada, es comença a vacunar la població, inicialment la població de risc, i els contagis es van anar reduint. A més, una part de la població ja tenia anticossos naturals, tot i que la possibilitat de reinfecció per SARS-CoV-2 es va fer palesa. En la cinquena onada, on la variant majoritària va ser la *Delta*, es va produir una gran quantitat de contagis, principalment de població jove, encara no vacunada. Posteriorment, va aparèixer la variant *Òmicron*, encara més contagiosa, però amb una gran quantitat de la població ja vacunada amb pauta completa. Tot i que *Òmicron* va demostrar capacitat parcial per eludir els anticossos, es va fer evident la protecció contra la malaltia greu. La letalitat a Catalunya va passar d'un 2% a un 0,2% [SALUT GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022A].

L'estratègia de control sobre el brot de SARS-CoV-2 ha anat variant al llarg de la pandèmia però, en general, s'ha centrat en les mesures de prevenció contra la seva propagació. Ha tingut com elements essencials els cribratges i diagnòstics precoços, l'aïllament i el tractament de casos, la immunització i les mesures comunitàries i personals de protecció [GÜNER, 2020]. Tal com s'ha descrit anteriorment, l'ús correcte de mascaretes quirúrgiques [CHENG VCC, 2020], la distància social, la higiene de mans freqüent i la quarantena davant la presència de símptomes o diagnòstic de COVID-19 han demostrat minimitzar el risc de transmissió [LOTFI, 2020].

A la Xina, el primer brot va mostrar una taxa d'atac acumulada del 0-11% [WU D, 2020]. En comparació amb la grip H1N1, que compartia la mateixa via de transmissió, la taxa d'atac acumulada de COVID-19 és 50 vegades superior. Aquest fet subratlla la necessitat de mesures de quarantena i distanciament social, que han implantat els governs de tot el món en els moments d'expansió de la pandèmia. De fet, l'aïllament ha estat el mètode més eficaç per a contenir la propagació de la COVID-19 [ZHOU P, 2020].

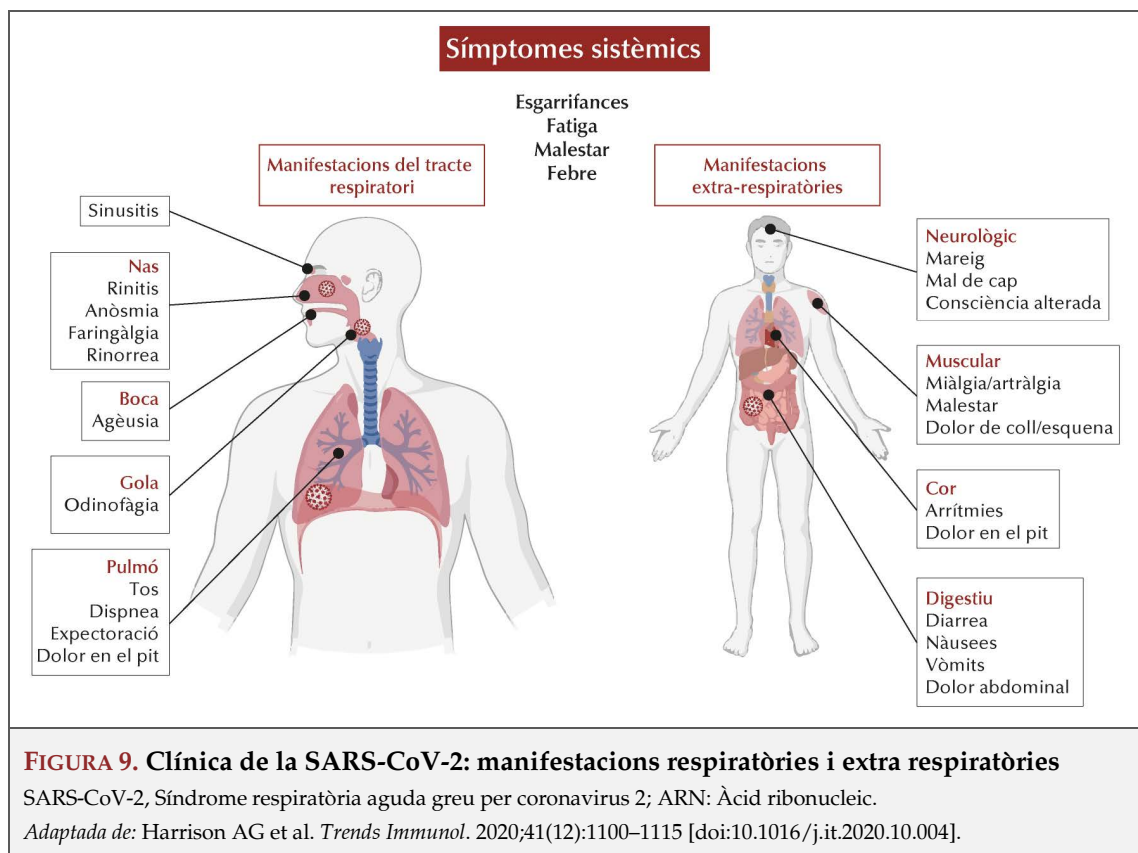
Les precaucions generals d'higiene són importants per a minimitzar el risc de contaminació. La utilització d'equips de protecció individual amb mascaretes, bates, protecció ocular i guants, especialment per al personal mèdic, són essencials [WAX, 2020]. És fonamental prevenir la infecció dels professionals sanitaris per tal d'evitar que actuïn com a transmissors de la malaltia [PASCARELLA, 2020]. A més, el fet que aquests emmalalteixin o hagin de fer quarantena, amb l'augment de pressió assistencial, fa que se sobrecarreguin altres professionals sanitaris.

Actualment, donada la immunització de bona part de la població, les mesures preventives i de contenció s'adapten a les circumstàncies epidemiològiques, tant poblacionalment com en centres sanitaris.

1.1.4. Clínica

Des del punt de vista clínic, la COVID-19 és una malaltia que afecta diversos sistemes i òrgans. Els símptomes de COVID-19 tenen una gran variabilitat interindividual. La seva gravetat varia depenent tant de la virulència de la variant de SARS-CoV-2 com de la resposta immunitària de l'hoste. La infecció per SARS-CoV-2 pot desencadenar una resposta inflamatòria exagerada en l'hoste que pot donar lloc a una gran varietat de presentacions clíniques, des d'asimptomàtiques fins a disfunció multiorgànica severa [HE F, 2020; HERNÁNDEZ-ACOSTA, 2022]. En aquest sentit, s'ha descrit una classificació per a la COVID-19 segons la seva gravetat [HERNÁNDEZ-ACOSTA, 2022]: asimptomàtica, lleu, moderada, greu i crítica; un mateix pacient pot canviar de categoria segons l'evolució de la malaltia.

Amb tot, al voltant del 50-75% de les persones amb resultats de RT-PCR positius són asimptomàtics en el moment del diagnòstic [HERNÁNDEZ-ACOSTA, 2022], podent desenvolupar símptomes en les 48 hores posteriors al diagnòstic. Les infeccions asimptomàtiques són més freqüents en pacients joves i de mitjana edat (<50 anys), dones i individus sense comorbiditats subjacents [MENG, 2020]. Malgrat l'absència de símptomes, estudis realitzats evidencien presència de pneumònia en la tomografia computada (TC) toràctica d'aquests pacients [WANG & LIU, 2020].



Les manifestacions clíniques de la COVID-19 són diverses (FIGURA 9) i pot ser difícil diferenciar-la d'altres malalties respiratòries comunes [LI L, 2020; SUN P, 2020]. La majoria de

pacients simptomàtics (80-90%) presenten manifestacions lleus, com ara febre, odinofàgia, miàlgies i/o malestar general [STOKES, 2020]. S'han descrit també símptomes gastrointestinals com diarrea, nàusees i vòmits. Altres símptomes menys freqüents, però més característics, de la malaltia són l'anòsmia i l'agèusia, que poden persistir més temps [CHEN N, 2020]. Habitualment, la majoria de pacients es recuperen completament en poques setmanes.

Els pacients amb malaltia moderada, severa o crítica presenten evidència, tant clínica com radiològica, d'infecció de vies respiratòries baixes. La malaltia greu es categoritza també com a pneumònia. Segons les guies clíniques de l'OMS (del 27 de maig de 2020), ve definida com a adults amb manifestacions clíniques de pneumònia (febre, dispnea, tos i taquipnea) acompanyada d'una de les següents dades: freqüència respiratòria > 30 respiracions/min, dificultat respiratòria greu o saturació arterial perifèrica d'oxigen (SpO₂) ≤ 90% a l'aire ambient [WHO, 2020B]. La malaltia és moderada-severa al voltant del 15% dels casos i poden presentar dispnea, insuficiència respiratòria amb hipoxèmia i/o extensa afectació del parènquima pulmonar. Al voltant del 5% dels pacients desenvolupen un procés crític, amb fracàs de la funció respiratòria, pneumònia, progressió a síndrome de destret respiratori agut (SDRA), xoc sèptic, disfunció multiorgànica i, en els casos més greus, la mort [HE F, 2020; LONG, 2022; XU Z, 2020; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2023].

En aquest sentit, s'han descrit diverses complicacions de la COVID-19, tant pulmonars com sistèmiques, que es descriuen a continuació.

Complicacions pulmonars

Síndrome de destret respiratori agut

La SDRA és una entitat clínica que es caracteritza per presentar infiltrats pulmonars bilaterals, edema pulmonar d'origen no cardíac i hipoxèmia greu, que resulta d'un dany extens i edema del sistema alveolar causat per l'activació de mediadors i la infiltració de cèl·lules inflamatòries. Es desenvolupa, aproximadament, entre el 30-50% dels pacients que presenten COVID-19 i hipoxèmia, tot i que aquesta xifra ha anat canviant al llarg de la pandèmia amb la implementació de la vacunació i els avenços en el tractament [GIBSON, 2020].

Aspergil·losi pulmonar

Tal com passa amb la infecció per virus de la influència, el dany epitelial pulmonar derivat de la COVID-19 augmenta el risc de patir aspergil·losi pulmonar invasiva. Són factors predisposants la llarga estada a l'UCI, l'ús de VM i d'oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO, per les sigles en anglès d' *extracorporeal membrane oxygenation*), així com el tractament amb corticoides [HERNÁNDEZ-ACOSTA, 2022].

Fibrosi pulmonar

El desenvolupament de la fibrosi pulmonar es considera una de les principals preocupacions pel que fa a les seqüeles pulmonars de la COVID-19, ja que comporta una disminució de la qualitat de vida. Està associada a la distorsió estructural del parènquima pulmonar i el deteriorament general de la funció pulmonar [AHMED, 2021]. En els pacients greus i crítics, s'ha descrit una prevalença global del 44,9% [HAMA AMIN, 2022], inferior a l'anterior epidèmia per SARS (62%), però superior a la de MERS (33%) [DAS, 2017].

La progressió de la fibrosi pulmonar post-COVID-19 és de causa multifactorial i comporta una mala curació del parènquima pulmonar lesionat [HAMA AMIN, 2022; FERNÁNDEZ, 2012]. Les possibles fonts de lesió inclouen la tempesta de citocines a causa d'una resposta inflamatòria inadequada, coinfeccions bacterianes i esdeveniments tromboembòlics que causen dany microvascular i disfunció endotelial [PHUA, 2020]. També s'ha implicat el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), donada l'alta afinitat de la proteïna S del SARS-CoV-2 per l'ECA2 [ZHANG H, 2020].

Fins ara, no hi ha cap tractament provat per a la fibrosi pulmonar post-COVID-19; tot i així, els fàrmacs antifibròtics poden utilitzar-se per a reduir la lesió pulmonar en casos de COVID-19 greu [GEORGE, 2020].

Complicacions extrapulmonars

Episodis trombòtics

S'han descrit episodis trombòtics en persones infectades per SARS-CoV-2, tant simptomàtiques com asimptomàtiques. Aquests pacients presenten major risc de trombosi venosa profunda, tromboembolisme pulmonar (TEP), ictus, angiopatia microtrombòtica i coagulació intravascular disseminada, comportant una major morbiditat i mortalitat [AVILA, 2021]. La lesió de les cèl·lules endotelials activa les vies procoagulants, que desencadena trombosi i hemorràgia microvascular [PERICO, 2021]. La tempesta de citocines estimula la producció de plaquetes, la seva adhesió a l'endoteli i la formació de coàguls [BRANCHFORD, 2018].

Tromboembolisme venós

El tromboembolisme venós, que inclou la trombosi venosa profunda i el TEP, és una complicació freqüent dels pacients hospitalitzats amb COVID-19 (20-30%) [ARTIFONI, 2020], amb una prevalença especialment elevada en pacients ingressats a l'UCI (50-80%, segons la sèrie) [BO, 2020; NAHUM, 2020], fins i tot quan la sospita clínica pot ser baixa [AVILA, 2021]. Aquests esdeveniments trombòtics poden ocórrer malgrat utilitzar dosis profilàctiques d'anticoagulant [ARTIFONI, 2020]. La trombosi venosa profunda pot aparèixer tant a extremitats inferiors com superiors. Pel que fa al TEP, presenta una prevalença del 10-20% en pacients hospitalitzats amb COVID-19 i del 20-30% en pacients ingressats a l'UCI

[ARTIFONI, 2020; GRILLET, 2020]. El diagnòstic de TEP en pacients amb VM pot ser un repte, donada la presència i coexistència de patologia de base, patologia per SARS-CoV-2, sobreinfecció i complicacions d'aquesta malaltia.

Trombosi arterial

També s'han descrit complicacions trombotiques als vasos arterials en forma d'isquèmia aguda d'extremitats, independentment de la malaltia arterial perifèrica de base [AVILA, 2021]. La trombosi arterial es manifesta com a dolor intens, pal·lidesa, fredor i humitat de l'extremitat amb polsos disminuïts. També s'ha descrit episodis de trombosi de l'aorta toràctica o abdominal, que es manifesta com a isquèmia de les extremitats, pèrdua bilateral de polsos i sensibilitat d'extremitats inferiors o dolor agut periumbilical o epigàstric [KASHI, 2020]. La isquèmia mesentèrica es pot presentar amb diarrea i dolor abdominal intens [LIA A BECCARA, 2020].

Les complicacions trombotiques arterials sovint provoquen una elevació marcada del D-dímer i dels marcadors inflamatoris com la proteïna C reactiva (PCR), tot i que aquests marcadors solen augmentar dràsticament en les persones amb COVID-19 greu o crítica, i això pot comportar un retard en el diagnòstic, incrementant, encara més, la seva morbiditat i mortalitat.

Dany cardíac

El dany cardíac per COVID-19 es presenta, principalment, en pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular prèvia i de mal pronòstic [TAJBAKHSI, 2021]. El ventall clínic també és ampli, podent presentar des d'elevació asimptomàtica de la troponina I fins a miocarditis greu i insuficiència cardíaca. La causa més freqüent de necrosi dels miòcits són els microtrombes, produïts per la tempesta de citocines i un estat d'hipercoagulabilitat [PELLEGRINI, 2021].

Manifestacions neurològiques

El mareig i la cefalea són els símptomes neurològics més freqüents [HASSETT, 2020]. A més, els pacients amb COVID-19 greu poden presentar encefalopatia aguda, accidents cerebrovasculars, canvis en la visió, convulsions i radiculopatia [YE, 2020]. També s'ha descrit l'anomenada "boira cerebral" per a fer referència a una incapacitat inespecífica i subjectiva per a concentrar-se o realitzar determinades tasques, especialment com a seqüela post-COVID-19 [STEFANO, 2021]. S'ha estimat que la prevalença d'ictus isquèmic en pacients amb COVID-19 és d'aproximadament el 5% i comporta una alta taxa de mortalitat, entre el 30-40% [QURESHI, 2020]. S'observa habitualment en pacients majors de 70 anys, però també pot afectar pacients més joves i sans [OXLEY, 2020]. Els factors de risc inclouen l'accident cerebrovascular previ, la hipertensió arterial, la diabetis mellitus de tipus 2 (DM2), malaltia renal crònica i malaltia hepàtica crònica, entre d'altres. Segons el territori vascular afectat, poden presentar diversa simptomatologia com paràlisi facial, afàsia, disàrtria o debilitat d'extremitats unilaterals.

Manifestacions cutànies

La simptomatologia cutània és poc freqüent i inespecífica. L'erupció urticarial s'associa habitualment amb la COVID-19 greu [GENOVESE, 2021]. També s'han descrit erupcions maculopapulars després de l'aparició de símptomes sistèmics, exanemes papulovesiculars abans de l'aparició dels símptomes, patró de *livedo reticularis* en presència de coagulopatia severa i cianosi dels dits dels peus amb isquèmia acral, ampolles i gangrena seca en COVID-19 greu [HERNÁNDEZ-ACOSTA, 2022].

Estratificació de la gravetat

En el cas de les infeccions respiratòries, la valoració clínica del pacient i la presa de constants vitals permeten el reconeixement precoç de la gravetat així com la seva estratificació (veure TAULA 1). No obstant això, en la COVID-19, a més, l'OMS va crear una classificació de la gravetat en l'evolució dels pacients amb COVID-19 (veure TAULA 2).

Les taxes d'hospitalització, ús de VM i mortalitat han anat variant al llarg de la pandèmia, en funció de diversos factors com l'edat del pacient, disponibilitat d'assistència sanitària, proves diagnòstiques, tractaments i mesures de contenció.

Els estudis inicials van suggerir altes taxes d'hospitalització i mortalitat, però amb els tractaments i vacunacions posteriors, els riscos d'hospitalització, l'ús de VM i la mortalitat s'han reduït [LONG, 2022]. A principis de la pandèmia, les taxes de mortalitat global dels pacients ingressats van arribar al 20% encara que, en els ingressats a l'UCI, la mortalitat es va aproximar al 40%. A mesura que la pandèmia ha avançat, les taxes de supervivència de l'UCI han millorat del 58% al 80% [DENNIS, 2021]. Dels hospitalitzats amb COVID-19, fins a un 35% van arribar a requerir ingrés a l'UCI. La literatura més recent suggereix que la taxa de mortalitat és inferior al 2% en tots els pacients amb COVID-19, tot i que augmenta amb l'edat [LONG, 2022].

Reinfecció

A l'estiu de l'any 2020, es van publicar els primers 4 casos de possibles reinfeccions simptomàtiques ben documentades [TILLET, 2021; TO, 2021; VAN ELSLANDE, 2021]. Estudis posteriors van anar confirmant la possibilitat de reinfecció pel SARS-CoV-2, amb un interval entre el primer i segon episodi d'infecció de 80 dies de mitjana. S'ha observat una incidència més gran en persones més grans de 65 anys, sense diferències entre homes i dones [HANSEN, 2021]. La probabilitat de reinfecció té relació amb l'efectivitat de la immunitat protectora després de la infecció o vacunació per SARS-CoV-2, així com la

TAULA 1. Nivells de gravetat de les infeccions respiratòries i les seves definicions	
Nivell de gravetat	Descripció
Malaltia no complicada	Síntomes locals a vies respiratòries altes i símptomes inespecífics com febre, miàlgies o símptomes atípics en gent gran
Pneumònia lleu	Confirmada per radiografia de tòrax i sense signes de gravetat. SpO ₂ aire ambient > 90%. CURB65 ≤ 1
Pneumònia greu	Disfunció de ≥ 1 òrgan o SpO ₂ aire ambient < 90% o freqüència respiratòria (FR) ≥ 30/minut
Destret respiratori	Troballes clíniques, radiologia amb infiltrats bilaterals + dèficit d'oxigenació: - Lleu: 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 - Moderat: 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 - Greu: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg Si PaO ₂ no disponible, SatO ₂ /FiO ₂ ≤ 315
Sèpsia	Definida com a disfunció orgànica i que pot ser identificada com un canvi agut en l'escala SOFA ≥ 2 punts Un qSOFA amb 2 de les 3 variables clíniques següents pot identificar pacients greus: Glasgow ≤ 13, PAs ≤ 100 mmHg i FR ≥ 22/minut La insuficiència orgànica es pot manifestar amb les alteracions següents: - Estat confusional agut - Insuficiència respiratòria - Reducció en el volum de diüresi - Taquicàrdia - Coagulopatia - Acidosi metabòlica - Elevació de lactat
Xoc sèptic	Hipotensió arterial que persisteix després d'administració de volum de ressuscitació i que requereix vasopressors per mantenir PAM ≥ 65 mmHg i lactat ≥ 2mmol/L (18 mg/dL) en absència d'hipovolemia

SpO₂, Saturació arterial d'oxigen perifèric; CURB65, Escala de gravetat de la pneumònia (confusió, urea >0,7mmol/L, freqüència respiratòria (FR) ≥ 30/min, pressió arterial sistòlica (PAs) <90mmHg o pressió arterial diastòlica (PAd) ≤ 60mmHg i edat ≥ 65 anys) (Barlow et al., 2007); PaO₂, pressió arterial d'oxigen; FiO₂, fracció d'oxigen inspirat; Escala SOFA, sigles en anglès de *Sepsis related Organ Failure Assessment*; qSOFA, sigles en anglès de *quick SOFA*; Glasgow, puntuació a l'escala de Glasgow; PAM, pressió arterial mitja.

Font: Maneig clínic de la COVID-19: atenció hospitalària (document tècnic). Ministerio de Sanidad (18/06/2020). Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf].

TAULA 2. Gravetat en l'evolució de la COVID-19 segons la classificació de la severitat pneumònia per COVID-19 de l'Organització Mundial de la Salut

Estat del pacient	Descripció	Score
No infectat	Sense evidència d'infecció clínica ni virològica	0
Ambulatori	No limitació d'activitats	1
	Limitació d'activitats	2
Hospitalitzat per malaltia lleu/moderada	Hospitalitzat, sense necessitat d'oxigenoteràpia	3
	Oxigen amb ulleres nassals o Ventimask	4
Hospitalitzat per malaltia severa/greu	VMNI, pressió positiva contínua (CPAP) o pressió positiva a dos nivells (BiPAP) o alt flux	5
	Intubació amb VM o oxigenació per ECMO	6
	VM o oxigenació per ECMO, suport amb vasopressors i/o diàlisi	7
Mort		8

VMNI, Ventilació mecànica no invasiva; CPAP, sigles en anglès de *continuous positive airway pressure*; BiPAP, sigles en anglès de *bilevel positive airway pressure*; VM, ventilació mecànica; ECMO, sigles en anglès d' *extracorporeal membrane oxygenation*.

Font: WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. World Health Organization (18/02/2020). Disponible a: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/covid-19-therapeutic-trial-synopsis.pdf?sfvrsn=44b83344_1&download=true].

intensitat amb què el virus circuli a la comunitat, el nivell d'exposició i la susceptibilitat individual, entre d'altres factors. Un factor que podria augmentar la taxa de reinfeccions és la circulació de noves variants amb escapament a la immunitat natural o generada després de les vacunes, especialment en relació amb la *Beta* i *Gamma* [TEGALLY, 2021; WANG P, 2021].

Post-COVID

Un percentatge de persones refereixen símptomes perllongats i recurrents, durant setmanes o mesos, després del primer episodi de COVID-19. Per referir-s'hi, s'han emprat diferents terminologies: COVID persistent, COVID crònic o *Long COVID*. Finalment, un consens de l'OMS ha definit aquesta entitat i l'ha anomenat condició post-COVID-19 [SORIANO, 2022].

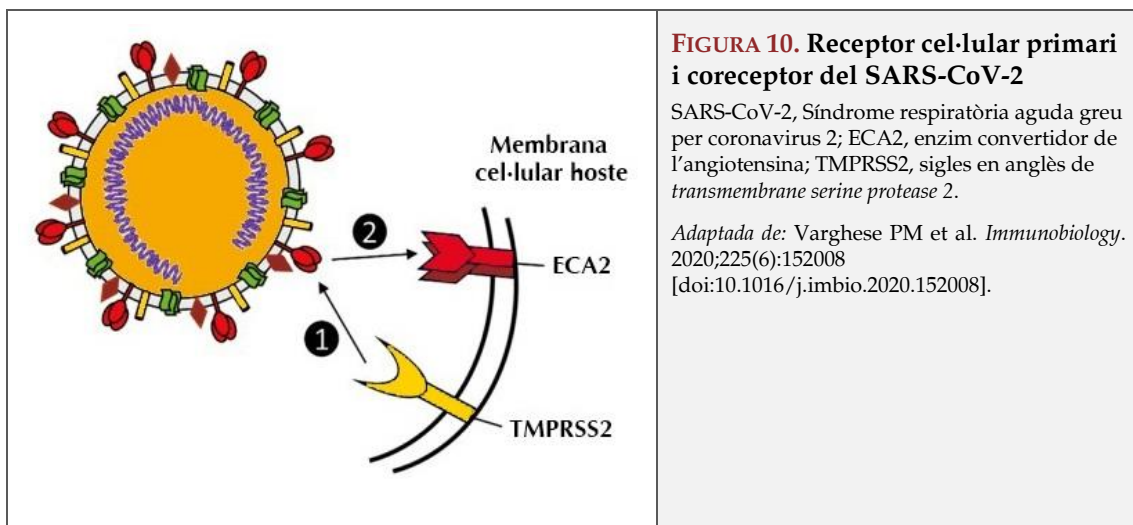
Es tracta de persones amb antecedents d'infecció per SARS-CoV2 probable o confirmada que, després de 3 mesos de l'inici de COVID-19, cursen amb símptomes que duren almenys 2 mesos i no es poden explicar amb un diagnòstic alternatiu. S'ha descrit símptomes molt diversos, afectant diferents aparells i sistemes. Els més freqüents inclouen fatiga, dispnea i disfunció cognitiva [CIRULLI, 2020].

Aquesta entitat afecta un gran nombre de persones i té un gran impacte sanitari i social [“MEETING THE CHALLENGE OF LONG COVID”, 2020]. A més de la repercussió en la qualitat de vida dels pacients, la condició post COVID-19 ha plantejat molts reptes i incerteses pel que fa al diagnòstic i al tractament, que segueix sent estudiada per la comunitat científica.

1.1.5. Patogènia

La infecció per SARS-CoV-2 es produeix quan les partícules víriques s'inhalen, penetren a les vies respiratòries i s'uneixen als receptors de superfície de la cèl·lula hoste. La proteïna S del SARS-CoV-2 s'uneix a l'ECA2 present en grans quantitats a les cèl·lules epitelials i endotelials de les vies respiratòries [Li W, 2003]. Però ho fa amb una major afinitat d'unió que d'altres coronavirus, comportant una major transmissibilitat i gravetat de la malaltia, en comparació amb el SARS-CoV.

L'adhesió i l'entrada del SARS-CoV-2 requereix, en primer lloc, la connexió de la proteïna transmembrana serina proteasa 2 (TMPRSS2, per les sigles en anglès de *transmembrane serine protease 2*) per dividir la proteïna S en les porcions S1 i S2, facilitant l'orientació S1 i la unió de l'ECA2, seguida de l'endocitosi mediada pel receptor del viriò a la cèl·lula hoste (FIGURA 10).



Com ja s'ha comentat, l'ECA2 té una alta expressió a la superfície de l'epiteli alveolar pulmonar i als enteròcits. Però, a més d'aquests òrgans, també és expressat en altres teixits humans com ara el cor, els ronyons i les artèries i cèl·lules endotelials venoses. La presència d'ECA2 en aquests teixits probablement contribueix a les manifestacions extrapulmonars i la seva clínica, descrita anteriorment [NADIM, 2020].

Una vegada el virus ha entrat a les cèl·lules de l'hoste, es descriuen 2 fases: una fase de resposta viral i una fase de resposta inflamatòria de l'hoste o tempesta de citocines (FIGURA 11).

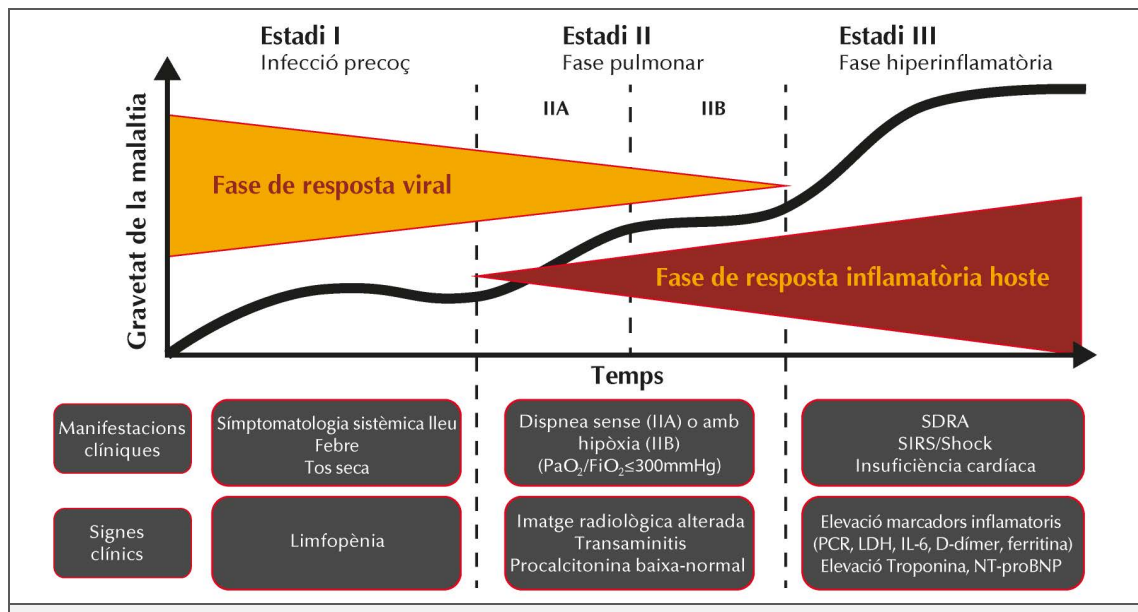


FIGURA 11. Etapes de la infecció per SARS-CoV-2, la seva correlació amb símptomes clínics i potencials teràpies fonamentals que s'han identificat

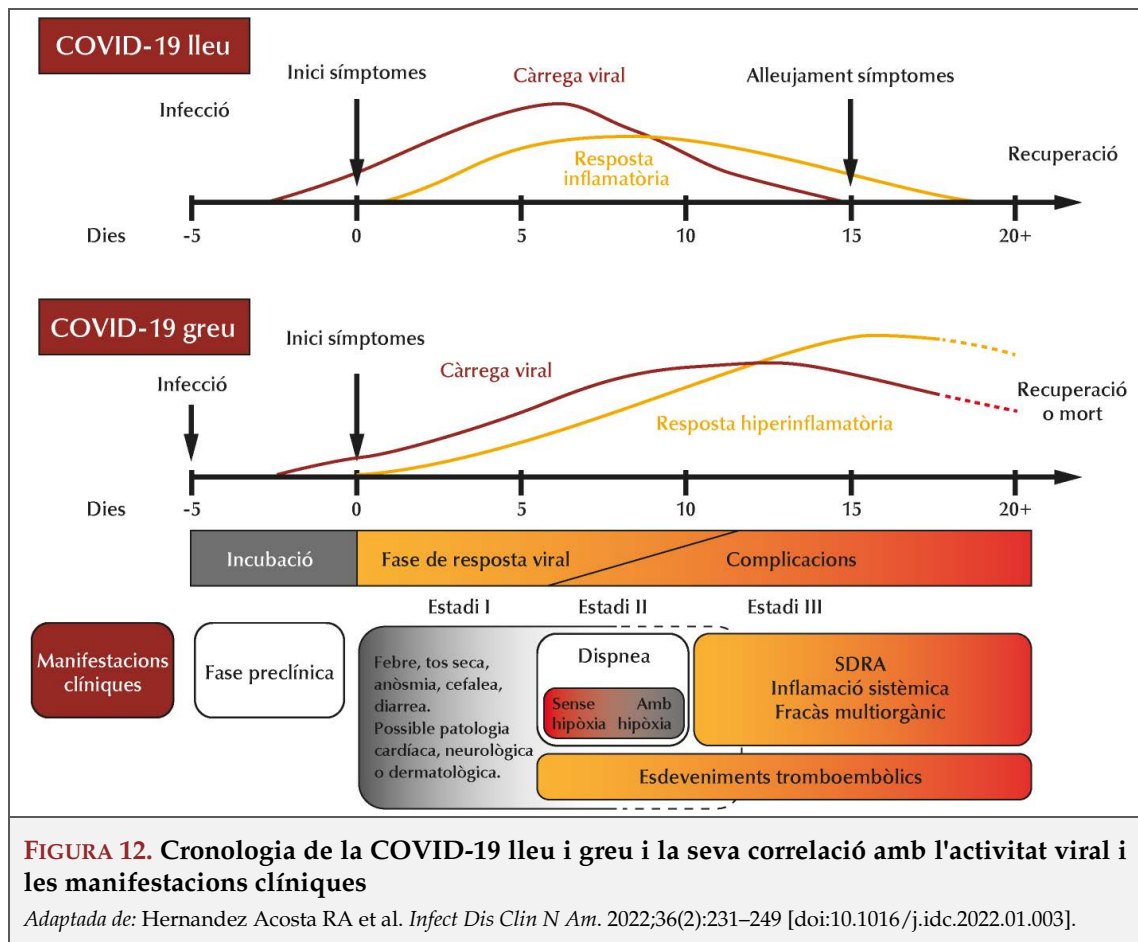
SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; PaO₂, Pressió arterial d'oxigen; FiO₂, Fracció inspirada d'oxigen; SDRA, Síndrome de destret respiratori agut; SIRS, sigles en anglès de *Systemic Inflammatory Response Syndrome*; PCR, proteïna C reactiva; LDH, lactat deshidrogenasa; IL, interleucina; NT-proBNP, sigles en anglès d' *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*.

Adaptada de: Hernandez Acosta RA et al. *Infect Dis Clin N Am.* 2022;36(2):231–249 [doi:10.1016/j.idc.2022.01.003].

Tal com s'ha descrit anteriorment, en els primers dies de la infecció, les càrregues virals de SARS-CoV-2 són elevades i disminueixen de manera constant en el temps en hostes immunocompetents. La clínica pot variar des d'asimptomàtica fins a lleugerament simptomàtica en la majoria dels pacients i, en general, inclou símptomes respiratoris superiors i/o sistèmics semblants a la grip. La COVID-19 greu sol desenvolupar-se almenys després d'una setmana de l'inici de la malaltia i podria estar implicada una resposta immune desregulada (resposta híper inflamatòria), en lloc d'un efecte viral directe (FIGURA 12).

El sistema immunitari de l'hoste respon a la infecció mitjançant la mediació de la inflamació i l'activitat antiviral cel·lular, fonamental per inhibir la replicació i difusió viral. No obstant això, l'excessiva resposta immunològica mitjançant la cascada inflamatòria junt amb els efectes lítics del virus sobre les cèl·lules hostes comporten la patogènesi.

La resposta immunitària innata s'activa quan els patrons moleculars associats al patogen (PAMP, per les sigles en anglès de *pathogen-associated molecular patterns*) són reconeguts pels receptors de l'hoste, desencadenant cascades immunitàries [CARTY, 2021]. Els receptors de proteïnes de l'hoste responsables de detectar els PAMP són anomenats receptors de reconeixement de patrons i inclouen receptors de tipus Toll, receptors de lectina de tipus C, receptors de tipus domini d'oligomerització per unió de nucleòtids (NOD, per les sigles en anglès de *nucleotide binding oligomerization domain*) i receptors de tipus gen induïble per àcid retinoic I (RIG-I, per les sigles en anglès de *retinoic acid-*



inducible gene 1). Un cop activats, aquests receptors comporten la secreció d'interferó (IFN) tipus I i III, i de citocines proinflamatòries, interleucina (IL)-1b i IL-18 [RODRIGUES, 2021]. L'activació de cèl·lules presentadores d'antigen per part de citocines proinflamatòries també estimula la immunitat adaptativa per millorar l'eliminació viral mitjançant la neutralització mediada per anticossos i citotoxicitat mediada per cèl·lules T [CARTY, 2021]. La situació proinflamatòria activa la cascada de la coagulació, contribuint a l'estat procoagulant i als esdeveniments trombòtics observats en pacients amb COVID-19 greu [WU C, 2019].

Igual que els PAMP, les cèl·lules hostes també s'activen per cèl·lules danyades o estressades per la situació proinflamatòria, de necrosi o d'hipòxia [CARTY, 2021]. Aquests s'anomenen patrons moleculars associats al dany. Tot i que l'activació dels PAMP i les vies de patrons moleculars associades al dany contribueixen a l'eliminació viral, una resposta desproporcionada condueix a un sistema immunitari desregulat i comporta l'augment d'inflamació i dany cel·lular mitjançant una tempesta de citocines (FIGURA 13) [LI C, 2021].

La IL-6 va agafar rellevància quan van començar a aparèixer complicacions de la COVID-19 com el SDRA. Aquesta interleucina és un mediador d'ambdues respostes immunitàries, innata i adaptativa, i actua com a citocina proinflamatòria o com miocina antiinflamatòria. La IL-6 elevada s'associa a mal pronòstic i, en conseqüència, s'ha posat

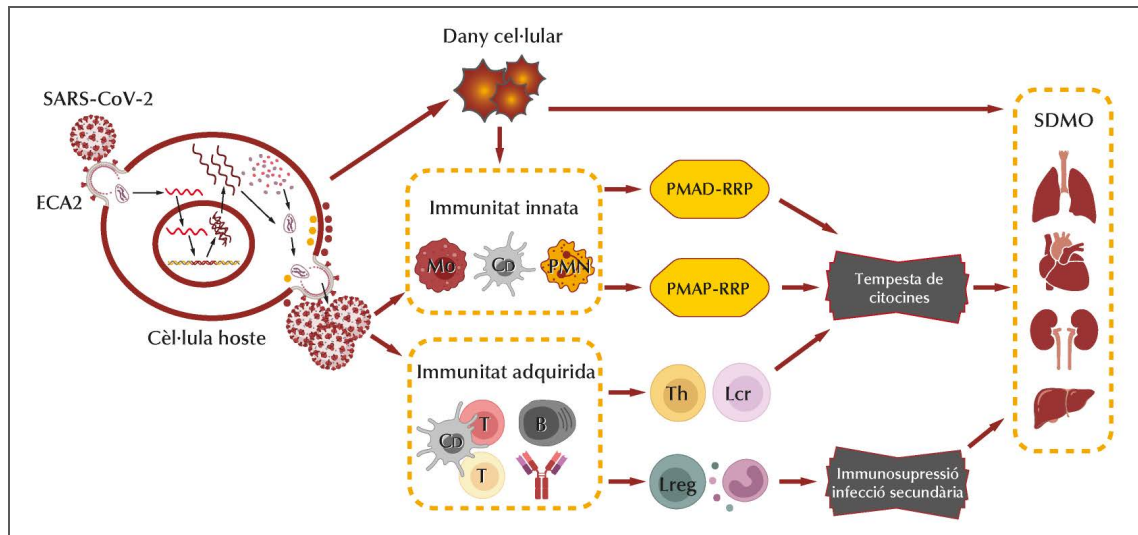


FIGURA 13. Resposta immune a la infecció per SARS-CoV-2 i el seu paper en la patogènesi

El SARS-CoV-2 entra a les cèl·lules a través de la proteïna S que s'uneix al receptor ECA2, replicant-se i assemblant-se a les cèl·lules diana abans de ser alliberat extracel·lularment. Les cèl·lules infectades alliberen molècules d'activació de la immunitat innata i adquirida i poden produir dany a diferents òrgans a través d'una resposta desproporcionada del sistema immunitari.

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; ECA2, enzim convertidor de l'angiotensina 2; Mo, macròfag; Cd, cèl·lula dendrítica; PMN, polimorfonuclear; T, limfòcit T; B, limfòcit B, Th, limfòcit T *helper*; Lcr, limfòcit T citotòxic; LREG, Limfòcit T regulador; PMAD, patrons moleculars associats al dany; PMAP, patrons moleculars associats a patògens; RRP, Receptor de reconeixement de patrons; SDMO, Síndrome de disfunció multiorgànica.

Adaptada de: Li C et al. *Exp Ther Med.* 2021;22(3):1011 [doi:10.3892/etm.2021.10444].

molt d'èmfasi en el tractament de COVID-19 greu amb antagonistes del receptor d'IL-6, aportant algun benefici per limitar la resposta immunitària hiperactiva en COVID-19 greu [VIJAYVARGIYA, 2020].

Una resposta immunitària innata precoç és fonamental per a activar les cèl·lules T i B i controlar la infecció asimptomàtica o lleu/moderada [SETTE & CROTTY, 2021]. Una resposta immunitària innata retardada o absent, ja sigui per evasió immunitària del virus i/o immunitat de l'hoste defectuosa, no aconsegueix cebar el sistema immunitari adaptatiu i contribueix a un alt risc de COVID-19 greu o mortal. La resposta immunitària, tant humoral com cel·lular, s'activa mitjançant l'antigen de presentació cel·lular, tal com suggereix la presència de cèl·lules B i T específiques del virus en casos convalescents [NI, 2020]. S'ha plantejat la hipòtesi que les respostes immunitàries cel·lular i humoral coordinades són protectores i una resposta no coordinada s'ha associat a malaltia no controlada [RYDYZNSKI MODERBACHER, 2020]. A més, una activació retardada de la immunitat adaptativa s'ha correlacionat amb una càrrega viral més alta i COVID-19 greu o mortal. S'ha plantejat la hipòtesi que la resposta immunitària innata intenta omplir el buit deixat per l'absència d'una resposta adaptativa funcional del sistema immunitari, que condueix a una resposta innata de citocines i quimiocines exagerada impulsada per neutròfils que provoquen dany pulmonar, com ho demostra la presència d'un nombre substancial de neutròfils en fase final de la COVID-19 [KURI-CERVANTES, 2020; SETTE & CROTTY, 2021].

S'ha demostrat que els títols d'anticossos neutralitzants i la quantitat de cèl·lules T específiques del virus estan positivament correlacionades [NI, 2020]. Tal com passa amb

altres infeccions virals agudes, es produeixen anticossos de tipus immunoglobulina (Ig) M i G, principalment contra les proteïnes S i N [ZHANG X, 2020]. Els anticossos IgM persisteixen de 4 a 6 setmanes després de l'aparició dels símptomes, mentre que els IgG persisteixen durant, aproximadament, 6 mesos després de l'aparició dels símptomes, en la majoria dels casos. Les persones amb infecció asimptomàtica tenen una seropositivitat més baixa i una seroconversió retardada en comparació amb persones que desenvolupen símptomes. A més, els anticossos en persones que s'han recuperat de la COVID-19 poden persistir durant més de 6 mesos [Ni, 2020].

La resposta de les cèl·lules T al SARS-CoV-2 inclou cèl·lules T CD4⁺ i CD8⁺. S'ha suggerit que les cèl·lules T CD4⁺ són més abundants i efectives contra el SARS-CoV-2 que les cèl·lules T CD8⁺ [RYDYZNSKI MODERBACHER, 2020]. Les cèl·lules s'activen excessivament, amb un augment de l'expressió d'antigen leucocitari humà (HLA, per les sigles en anglès de *human leukocyte antigen*) i coreceptors proinflamatoris, i les cèl·lules T CD8⁺ tenen un augment de la densitat de grànuls citotòxics [XU Z, 2020]. Aquests fets contribueixen a la tempesta de citocines causant SDRA i inflamació sistèmica, mitjançant l'alliberament de citocines proinflamatòries (incloent IFN, IL-6 i factor de necrosi tumoral- α [TNF, per les sigles en anglès de *tumor necrosis factor- α*]) i quimiocines. Aquesta resposta immunitària exagerada és la que condueix a una implicació multiorgànica i l'alta mortalitat observada en la COVID-19 (FIGURA 14) [AZKUR, 2020].

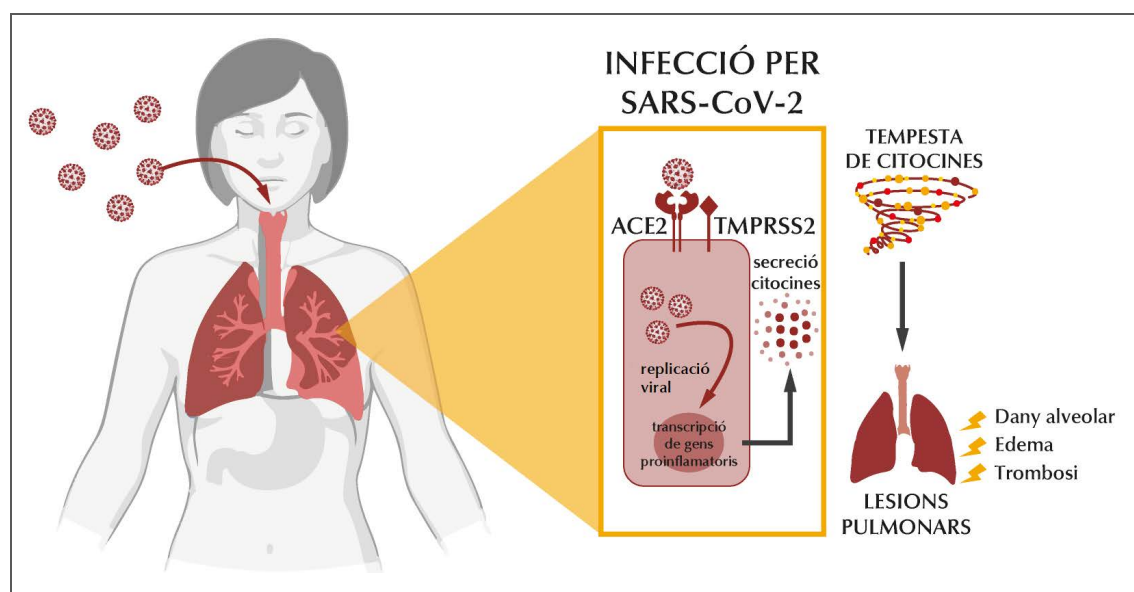


FIGURA 14. Patogènesi del SARS-CoV-2 després de la infecció viral

Després de ser reconegut per l'ECA2 i TMPRSS2, el SARS-CoV-2 entra a la cèl·lula i comença a replicar-se. Això indueix la transcripció de factors com les citocines proinflamatòries que s'alliberaran. La producció massiva de citocines condueix a una tempesta de citocines que desencadena danys pulmonars associats a la gravetat de la COVID-19.

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; ECA2, enzim convertidor d'angiotensina 2; TMPRSS2, sigles en anglès de *Transmembrane serine protease 2*.

Adaptada de: Azkur AK et al. *Allergy*. 2020;75(7):1564–1581 [doi:10.1111/all.14364].

1.1.6. Diagnòstic

El diagnòstic de COVID-19 es basa en les manifestacions clíniques i en les proves diagnòstiques. Aquestes consisteixen en proves diagnòstiques moleculars del genoma viral mitjançant la RT-PCR, tests d'antigen ràpid i serologies.

Per a qualificar la gravetat de l'afectació de la COVID-19, inicialment s'utilitzen anàlisis clíniques i la radiografia de tòrax. Es pot completar l'estudi mitjançant la TC toràcica o altres proves complementàries en funció de la gravetat i complicacions de la malaltia.

L'estudi dels factors clínics, analítics i d'imatge associats a la gravetat del procés és clau per promoure estratègies terapèutiques efectives que disminueixin les complicacions i la mortalitat [ZHANG N, 2020].

Biomarcadors virològics durant el curs de la infecció per COVID-19

Tal com s'ha descrit anteriorment, la història natural de la infecció per COVID-19 consta d'una fase aguda, que pot abastar des d'una malaltia asimptomàtica fins a una malaltia greu, seguida d'un període de convalsència, que també pot variar de setmanes a mesos. Al llarg d'aquestes fases, diversos biomarcadors immunològics i virològics específics apareixen en diferents moment; aquests marcadors s'utilitzen com a objectius per a les proves diagnòstiques en individus infectats (FIGURA 15).

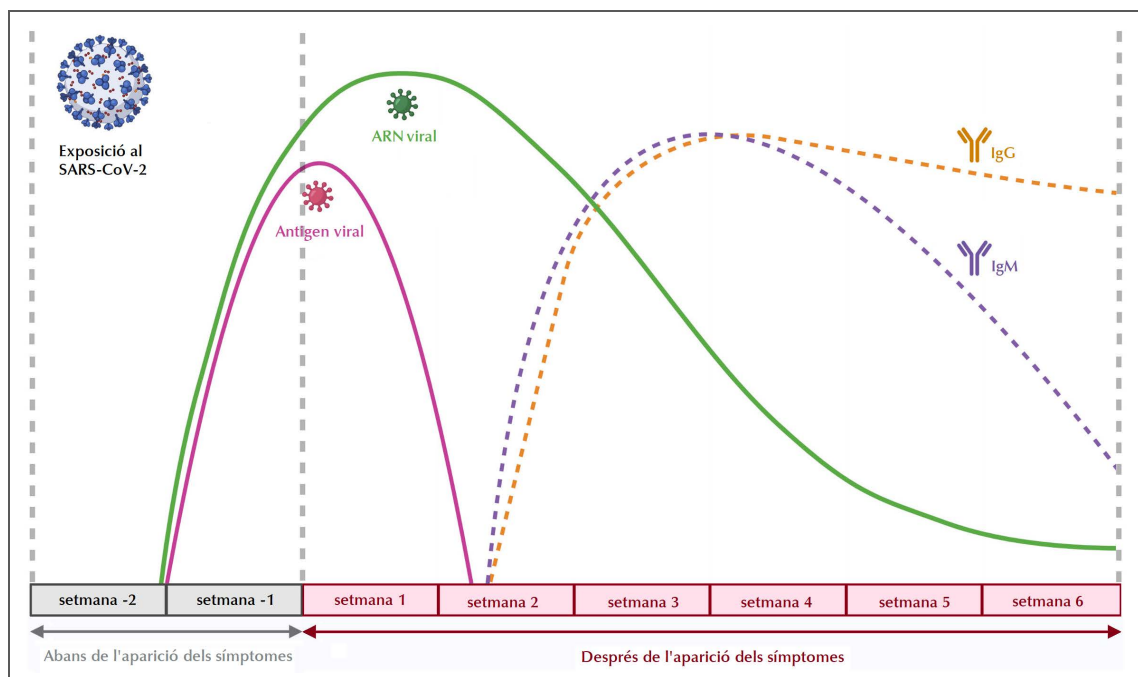


FIGURA 15. Temporalització dels biomarcadors virològics i immunològics durant la infecció per COVID-19

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; ARN, àcid ribonucleic; Ig, immunoglobulina.
Adaptada de: Christensen BB et al. *Infect Dis Clin North Am.* 2022;36(2):327-347 [doi: 10.1016/j.idc.2022.02.002].

L'ARN del SARS-CoV-2 és el primer marcador viral identificat en persones amb infecció, amb nivells detectables presents a les vies respiratòries poc abans o al voltant del moment de l'aparició dels símptomes [VAN DEN BORST, 2021]. Les concentracions d'ARN assoleixen el punt màxim durant la primera setmana dels símptomes i, després, disminueixen els nivells durant les 2 o 3 setmanes següents [WANG Q, 2020]. No obstant això, l'ARN viral pot persistir a nivells detectables durant mesos malgrat la resolució clínica de la infecció, especialment en individus immunodeprimits [CHOI, 2020; NUSSENBLATT, 2022].

De la mateixa manera, els antígens virals també es poden detectar a les vies respiratòries al voltant del moment de l'aparició dels símptomes en casos simptomàtics; tanmateix, els nivells d'antigen disminueixen més ràpidament en comparació amb l'ARN viral, amb una reducció dels seus nivells aproximadament una setmana després dels símptomes [GRENINGER, 2022]. La dinàmica viral és similar en els casos asimptomàtics, tot i que l'eliminació d'ARN i d'antigen tendeix a ser més curta. Per tant, aquestes característiques fan que la detecció d'ARN viral, mitjançant proves moleculars, i/o antígens en les vies respiratòries siguin útils com a marcadors d'infecció aguda tant en individus simptomàtics com asimptomàtics.

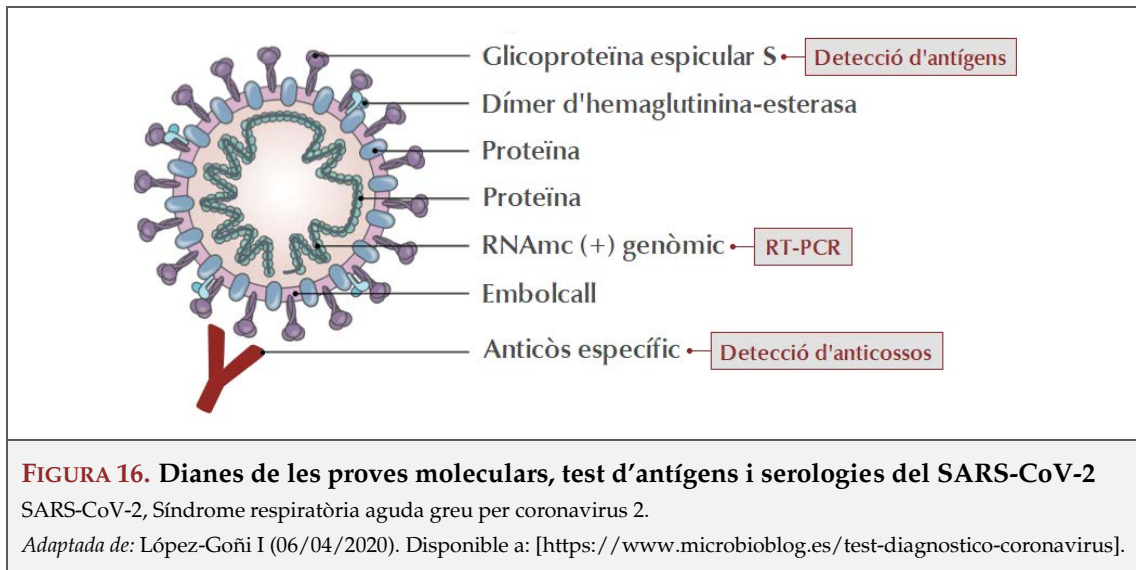
En canvi, els anticossos del SARS-CoV-2 no es poden detectar de manera fiable fins a dues o més setmanes després de l'aparició dels símptomes, moment en què apareixen els isotips IgM i IgG, aproximadament al mateix temps [IYER, 2020]. Les IgM comencen a disminuir entre 1 i 2 mesos després de l'inici dels símptomes, mentre que les IgG persisteixen més enllà d'aquest període de temps. Per tant, basant-nos en aquestes característiques, els anticossos detectables, com a indicadors d'una infecció recent o passada per SARS-CoV-2, tenen un valor limitat durant la infecció aguda.

Per a entendre la detecció i diagnòstic de la COVID-19, s'ha de tenir en compte el període finestra del procés. Donat que l'organisme necessita temps per respondre enfront la infecció de l'antigen viral, els símptomes poden aparèixer de 2 a 14 dies després de l'exposició al virus. El període finestra de replicació viral ha comportat resultats fals-negatius i problemes per controlar l'expansió de la COVID-19.

Les proves moleculars solen dirigir-se a regions del genoma que codifiquen ORF-1ab i les proteïnes S, E, M i N. Les dianes dels tests d'antigen i d'anticossos inclouen les proteïnes N i S (FIGURA 16).

Proves de detecció de la COVID-19 i microbiològiques

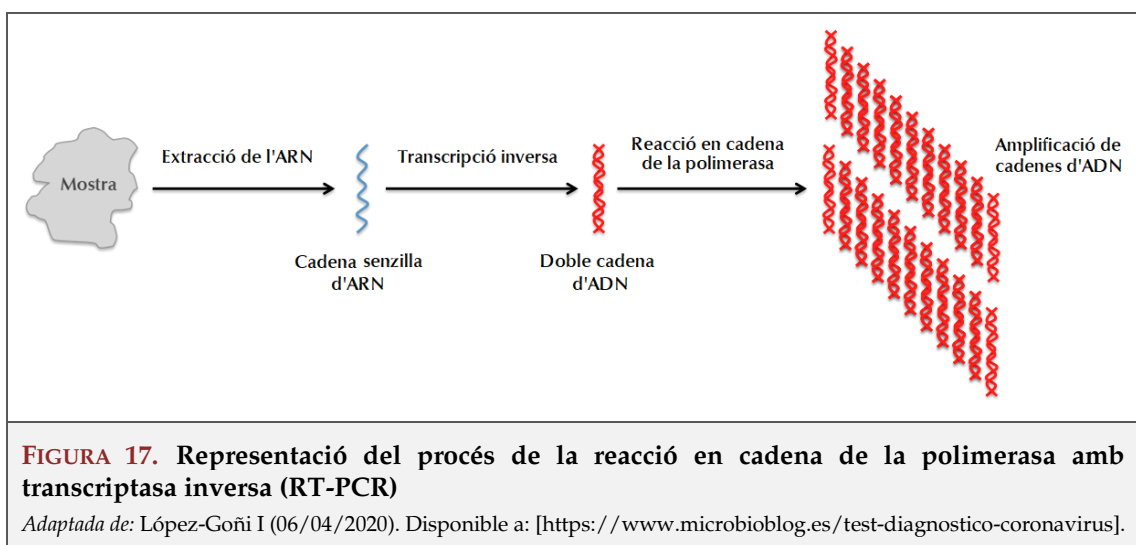
Essencialment, es descriuen tres tipus de proves de laboratori capaces de detectar infecció per SARS-CoV-2: RT-PCR, proves serològiques i tests d'antígens.



RT-PCR

La prova RT-PCR és un tipus de tècnica de diagnòstic molecular basada en detectar material genètic viral que permet diagnosticar una infecció activa per COVID-19. La detecció precoç de la COVID-19 mitjançant RT-PCR depèn de la presència d'una quantitat suficient de material genètic del virus en la mostra del pacient i de la sensibilitat de la prova RT-PCR [CORMAN, 2020; LU, 2020]. És el mètode de referència per al diagnòstic de COVID-19, tant en pacients simptomàtics com asimptomàtics, especialment durant la infecció aguda.

Tal com es mostra en la FIGURA 17, l'ARN de SARS-CoV-2 extret d'una mostra individual es transcriu inversament mitjançant la transcriptasa inversa en ADN complementari (ADNc), que després es desnatura per calor per crear 2 cadenes monocatenàries d'ADN [GITMAN, 2021; JAYAMOHAN, 2021].



Posteriorment, mitjançant l'ADN polimerasa, se sintetitza l'ADNc, donant lloc a la duplicació de l'ADN original. El procés de la desnatura i la síntesi continua

durant 30 a 45 cicles, depenent de l'assaig, amplificant qualsevol gen objectiu present a la mostra. El nombre de cicles necessaris per produir el nivell detectable predeterminat de gens virals s'anomena cicle (Ct, per les sigles en anglès de *cycle threshold*) i els seus valors són semi quantitativs i inversament proporcionals al nivell d'ARN viral present en una mostra. Per tant, valors de cicle més baixos indiquen un títol elevat d'ARN viral.

La recollida de la mostra es realitza al tracte respiratori superior o inferior. Al tracte respiratori superior s'efectua mitjançant un hisop nasofaríngi i orofaríngi. Pel que fa a l'obtenció de la mostra del tracte respiratori inferior s'obté a partir de l'esput o bé l'aspirat endotraqueal o broncoaspirat, especialment en pacients amb malaltia respiratòria greu. L'ús de la broncoscòpia per al diagnòstic no es recomana donat que aquest mètode comporta un alt risc d'infecció al generar-se alt component d'aerosol [WHO, 2020A]. La broncoscòpia només es pot considerar un bon mètode per a pacients intubats amb alta sospita diagnòstica i repetides mostres negatives de via aèria superior [WANG W, 2020].

Una única prova negativa de RT-PCR no exclou la infecció per SARS-CoV-2, especialment en persones amb elevada sospita. En aquest cas, és aconsellable repetir la prova, realitzar serologies o bé recollir una mostra del tracte respiratori inferior mitjançant rentat broncoalveolar.

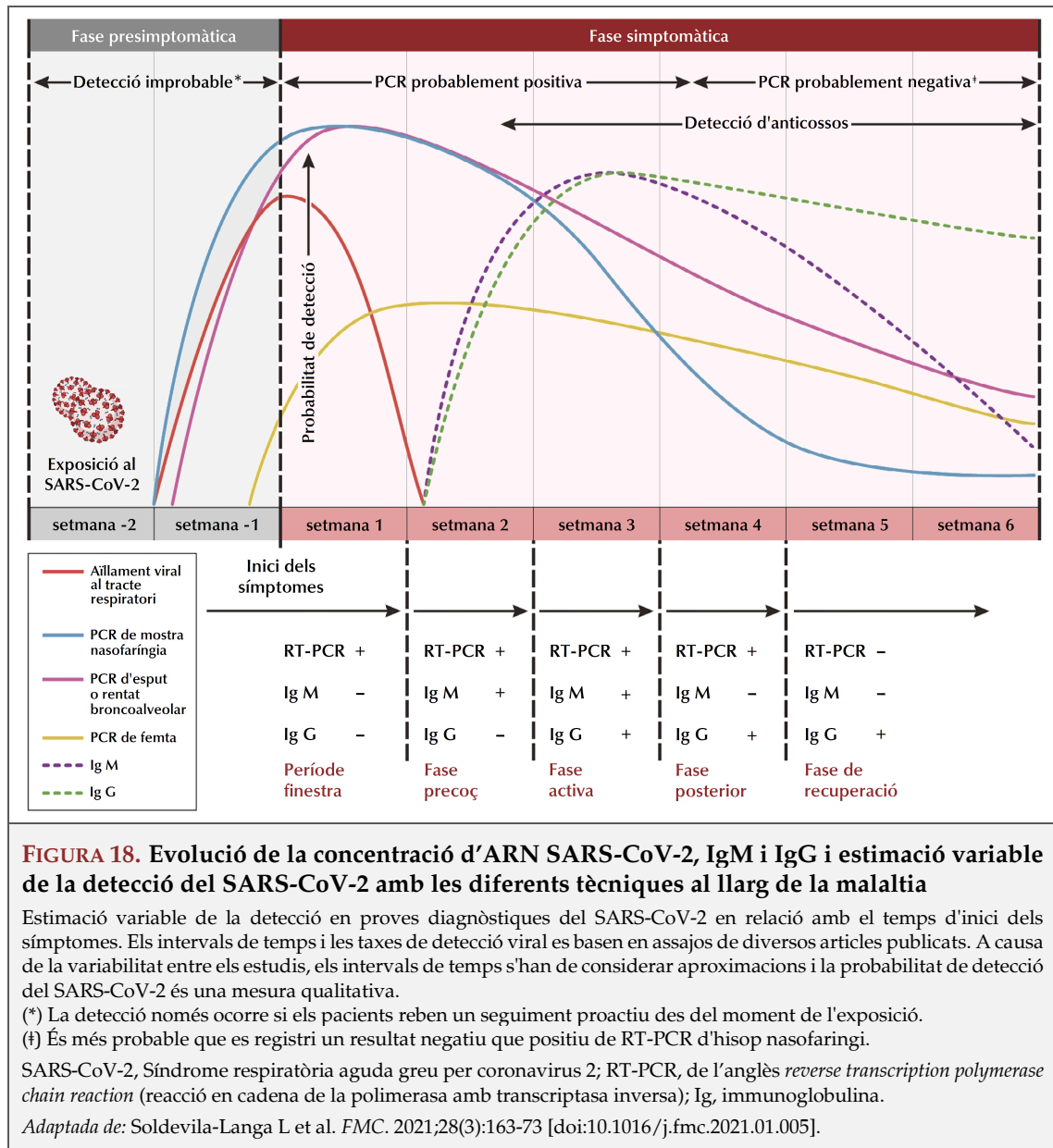
Proves serològiques

L'altre tipus de proves diagnòstiques que van aparèixer inicialment són les proves serològiques, basades en detectar anticossos contra proteïnes virals. Les proves serològiques identifiquen les persones que han desenvolupat una resposta immune adaptativa al virus, com a part d'una infecció activa o prèvia.

Es poden detectar tres tipus d'anticossos en resposta al virus (IgG, IgM i IgA). Són especialment útils els de tipus IgM, ja que es produeixen precoçment just després de la infecció [LEE, 2020]. Sembla que les proves serològiques, juntament amb la PCR, augmenten la sensibilitat/precisió del diagnòstic però, a causa del període finestra, les proves immunològiques no ajuden al diagnòstic i a la detecció en la infecció primerenca (FIGURA 18). Una vegada es produeix la infecció per SARS-CoV-2, es triga dues o més setmanes a detectar els anticossos [Hou, 2020].

Així doncs, gràcies a la identificació directa de l'ARN viral, les proves moleculars són més sensibles que les proves immunològiques i serològiques en el diagnòstic de la infecció primària i també són d'ajuda en el cribratge, fins i tot, durant el període d'incubació de la COVID-19, abans de l'aparició dels símptomes.

Inicialment, les proves serològiques es van creure útils en el cas d'una onada epidèmica. Tot i així, investigadors van comunicar respostes immunològiques dels pacients variables, de vegades amb molta immunitat, d'altres escassa i d'altres, sense crear-ne [JACOFISKY, 2020]. Entre la comunitat científica va sorgir la hipòtesi que una persona amb un



resultat positiu de la prova RT-PCR i infecció greu, lleu o asimptomàtica podia contraure una segona infecció per SARS-CoV-2. Posteriorment, es va demostrar la possibilitat de reinfecció, independentment de la gravetat de la primera infecció [REN, 2022].

S'han descrit coinfeccions amb la COVID-19. Per tant, la detecció d'altres agents etiològics com la grip, no descarta la malaltia. En cas de pneumònia, és precís considerar realitzar cultius de mostres de vies respiratòries que ajudin a descartar altres causes d'infecció, coinfecció o sobreinfecció, com RT-PCR per a virus respiratoris comuns o cultius bacterians i/o fúngics.

Proves d'antígens

Els tests d'antígens són les últimes proves per a la detecció del SARS-CoV-2 introduïdes. Utilitzen anticossos marcats per a detectar el virus en una mostra nasal o nasofaríngia.

La majoria es dirigeixen a les proteïnes N i S primerenca (FIGURA 19). Aquests tests tenen una sensibilitat del 81% i una especificitat del 99% [HANSON, 2021]. La sensibilitat millora després dels 7 dies posteriors a l'inici dels símptomes, quan la càrrega viral és més alta [HANSON, 2021]. Una prova d'antigen positiva indica de manera fiable la infecció per SARS-CoV-2, tant en pacients simptomàtics com asimptomàtics. Una prova negativa en un pacient amb alta sospita clínica d'infecció, hauria de ser confirmada amb una RT-PCR.

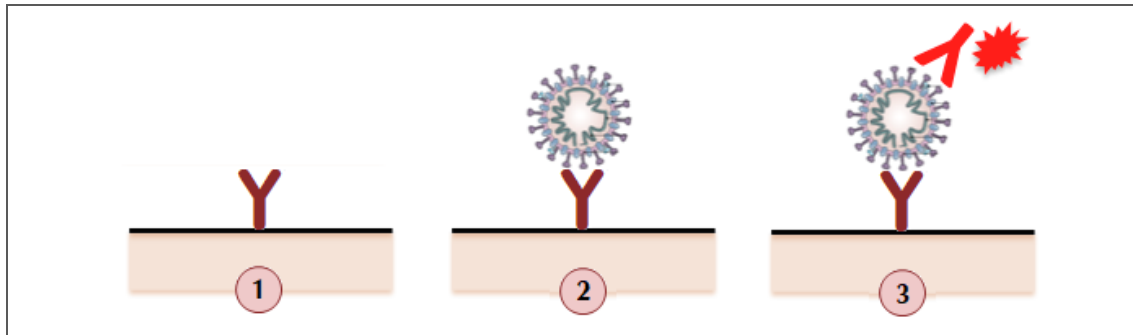


FIGURA 19. Test de detecció directa d'antígens virals

En un suport es fixen anticòssols específics (1) que reaccionaran contra les proteïnes S de la superfície de l'embolcall del SARS-CoV-2 (2). Posteriorment, un segon anticòssol específic marcat (3) detecta directament l'antigen de l'estructura viral.

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2.

Adaptada de: López-Goñi I (06/04/2020). Disponible a: [<https://www.microbioblog.es/test-diagnostico-coronavirus>].

A diferència de la RT-PCR, les proves d'antígens de SARS-CoV-2 són relativament econòmiques i fàcils d'utilitzar, requereixen poca formació i experiència, i ofereixen resultats ràpids (aproximadament 15-30 minuts) [DINNES, 2021; GUNHOLM, 2020; HANSON, 2021, LA MARCA, 2020]. Fins i tot és factible l'auto test pels propis pacients. Aquestes característiques fan que aquestes proves s'hagin recomanat pel cribratge en sèrie per a la detecció del SARS-CoV-2 en entorns comunitaris epidèmics, per aconseguir un millor control en la transmissibilitat de la infecció (TAULA 3). D'aquesta forma, s'ha convertit en la prova diagnòstica més utilitzada [CDC, 2022A; GITMAN, 2021; HANSON, 2021, LA MARCA, 2020]. A la TAULA 4 es resumeix la interpretació de les proves diagnòstiques del SARS-CoV-2, segons els seus resultats.

Proves analítiques clíniques

La utilitat de les proves analítiques ve donada per la importància d'identificar precoçment els casos que puguin ser greus, per tal d'actuar amb celeritat. L'estudi clínic en el SARS-CoV-2 es du a terme mitjançant:

- bioquímica bàsica, incloent funció renal i hepàtica, ions, marcadors de dany miocàrdic (com la troponina I i el pèptid natriurètic ventricular o de tipus B [pro-BNP]) i reactants de fase aguda (com la PCR, la pro-calcitonina, la lactat-deshidrogenasa [LDH] i la ferritina);
- hemograma, proves d'hemostàsia, incloent fibrinogen i D-dímer;
- gasometria arterial, si es creu necessari;
- així com hemocultius, sediment d'orina i urocultiu, en cas de presentar febre.

TAULA 3. Aplicacions més indicades dels tests diagnòstics de SARS-CoV-2 en el període de pandèmia i brots epidemiològics

Proves moleculars	Test d'antigen	Serologia
Individus simptomàtics amb sospita d'infecció per SARS-CoV-2. D'elecció si > 5 dies simptomatologia Prova de referència (<i>gold standard</i>)	Individus simptomàtics amb sospita d'infecció per SARS-CoV-2, si < 5 dies simptomatologia	Confirmació d'infecció per SARS-CoV-2 passada, 3-4 setmanes després d'iniciar els símptomes
Individus asimptomàtics amb exposició possible o coneguda a SARS-CoV-2	Cribratge en entorns comunitaris d'alt risc	Diagnòstic d'infecció per SARS-CoV-2 en pacients amb alta sospita clínica de COVID-19 i RT-PCR negativa
Individus asimptomàtics ingressats a l'hospital	Cribratges d'esdeveniments públics o viatges, per identificar individus asimptomàtics o presimptomàtics	Diagnòstic d'infecció per SARS-CoV-2 present o passada en pacients amb SIRS
Individus asimptomàtics sotmesos a procediments hospitalaris	Brots de ràpida instauració que precisen un control precoç	

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; RT-PCR: de l'anglès *reverse transcription polymerase chain reaction* (reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa); SIRS: de l'anglès *systemic inflammatory response syndrome* (síndrome de resposta inflamatòria sistèmica).

Font: Elaboració pròpia.

TAULA 4. Resum general d'interpretació de proves diagnòstiques del SARS-CoV-2

RT-PCR	Antigen	Ig M	Ig G	Interpretació
+	-	-	-	Fase presimptomàtica
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (1-7dies)
+/-	-	+	+/-	2a Fase (8-14 dies)
+/-	-	++	++	3a Fase (>15 dies)
-	-	+/-	++	Infecció passada (immunitat)

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; RT-PCR, de l'anglès *reverse transcription polymerase chain reaction* (reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa); Ig, immunoglobulina.

Font: Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (24/04/2020). Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf].

Les proves de laboratori d'anàlitiqes bioquímiques i hemostàsia juguen un paper clau en la determinació de la gravetat del procés, en la predicció de la mortalitat i, probablement, en la monitorització del tractament, sent de gran ajuda al clínic per al maneig de la infecció per COVID-19.

S'han descrit nombroses alteracions de laboratori en el SARS-CoV-2, amb un impacte pronòstic desfavorable. Les anomalies més freqüents inclouen alteracions en l'hemograma com ara leucopènia (9-25%) o leucocitosi (24-30%), limfopènia (63%) i/o

trombocitopènia, i alteració de la funció hepàtica amb nivells elevats d'alanina aminotransferasa (GPT), aspartat aminotransferasa (GOT) (37%) i augment de l'LDH [HUANG C, 2020; ZHANG W, 2020]. L'alteració dels paràmetres inflamatoris, generalment amb reducció de la pro-calcitonina i augment de la PCR, s'associa amb major gravetat [PASCARELLA, 2020]. S'ha observat correlació entre l'augment de PCR i el risc de mortalitat [RUAN, 2020]. També s'ha descrit l'augment de la troponina I, els nivells de D-dímer i ferritina [HUANG C, 2020; LIPPI & PLEBANI, 2020; PARANJPE, 2020; YOUNG, 2020; ZHANG W, 2020, ZHU, 2020] (veure FIGURA 11).

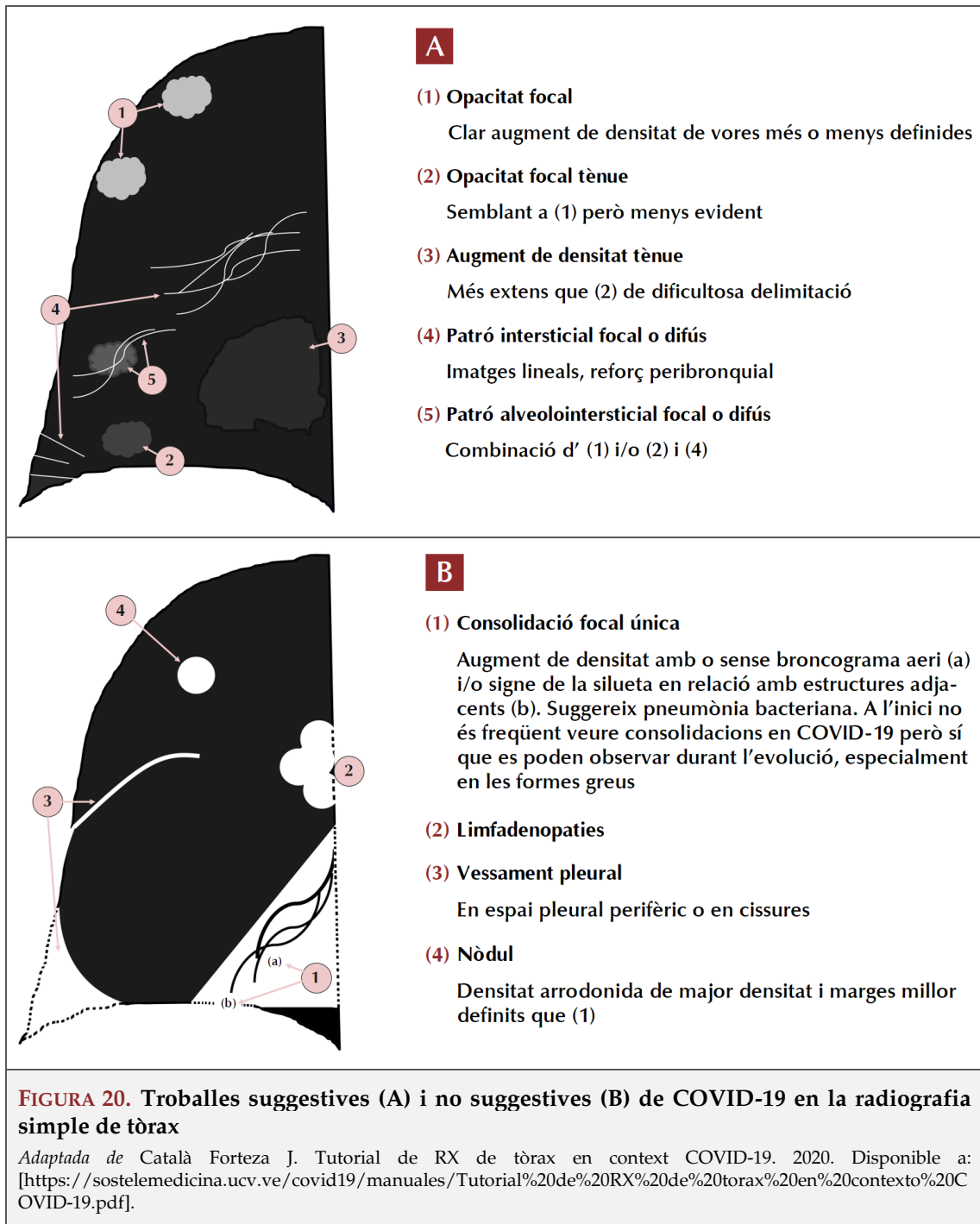
Proves d'imatge

Radiografia de tòrax

La radiografia de tòrax és la prova d'imatge inicial en l'estudi de sospita de malaltia pulmonar per SARS-CoV-2 per la seva utilitat, disponibilitat i baix cost [WONG, 2020]. La seva sensibilitat és aproximadament del 60% [BERNHEIM, 2020].

Les troballes de la radiografia de tòrax en pacients amb sospita de COVID-19 s'han dividit en quatre categories per facilitar-ne el diagnòstic:

- a) **Radiografia de tòrax normal.** Pot ser-ho en els casos lleus o en les fases precoces de la malaltia, però és poc probable que els pacients amb clínica moderada o greu tinguin una radiografia de tòrax normal [LITMANOVICH, 2020].
- b) **Troballes típiques,** aquelles que s'han associat comunament a la literatura científica a COVID-19 (FIGURA 20A) [WONG, 2020]. La majoria de radiografies de tòrax són patològiques en pacients que necessiten hospitalització: el 69% a l'ingrés i el 80% en algun moment de l'ingrés. Inclouen el patró reticular, les opacitats en vidre desllustrat i les consolidacions, amb morfologia arrodonida i una distribució multifocal perxejada o confluent. La distribució sol ser bilateral i perifèrica i predominantment als camps inferiors. Les troballes són més extenses als 10-12 dies de l'inici dels símptomes, podent evolucionar cap a una malaltia difusa, que es relaciona amb una situació clínica greu d'hipoxèmia i s'ha de descartar la SDRA. El diagnòstic diferencial inclou la pneumònia organitzada, la toxicitat farmacològica i altres causes de dany pulmonar agut.
- c) **Troballes indeterminades,** aquelles que poden presentar-se en casos de pneumònia COVID-19, tot i tenir altres causes. Inclouen les consolidacions o les opacitats en vidre desllustrat amb distribució unilateral, central o als lòbuls superiors. El diagnòstic diferencial inclou altres infeccions i edema alveolar.
- d) **Troballes atípiques,** aquelles poc freqüents o no descrites en pneumònia COVID-19 que han de fer sospitar altres causes (FIGURA 20B). Inclouen la consolidació lobar, el nòdul o la massa pulmonar, el patró mil·liar, la cavitació, les limfadenopaties i el vessament pleural, descrit només en el 3% dels pacients i més típic de la malaltia avançada [WONG, 2020].



S'ha trobat correlació en l'evolució de les troballes a la radiografia de tòrax respecte a l'inici dels símptomes. Durant els primers dies predomina l'afectació reticular sobre el vidre desllustrat que, després d'un període de solapament, es converteix en el patró dominant, mentre que les consolidacions són més típiques de fases més tardanes (FIGURA 21) [BORGHESI & MAROLDI, 2020].

TC toràcica

L'altre mètode diagnòstic per imatge més utilitzat és la TC toràcica. És una prova accessible i ràpida a nivell hospitalari. Està considerada la prova d'imatge més sensible

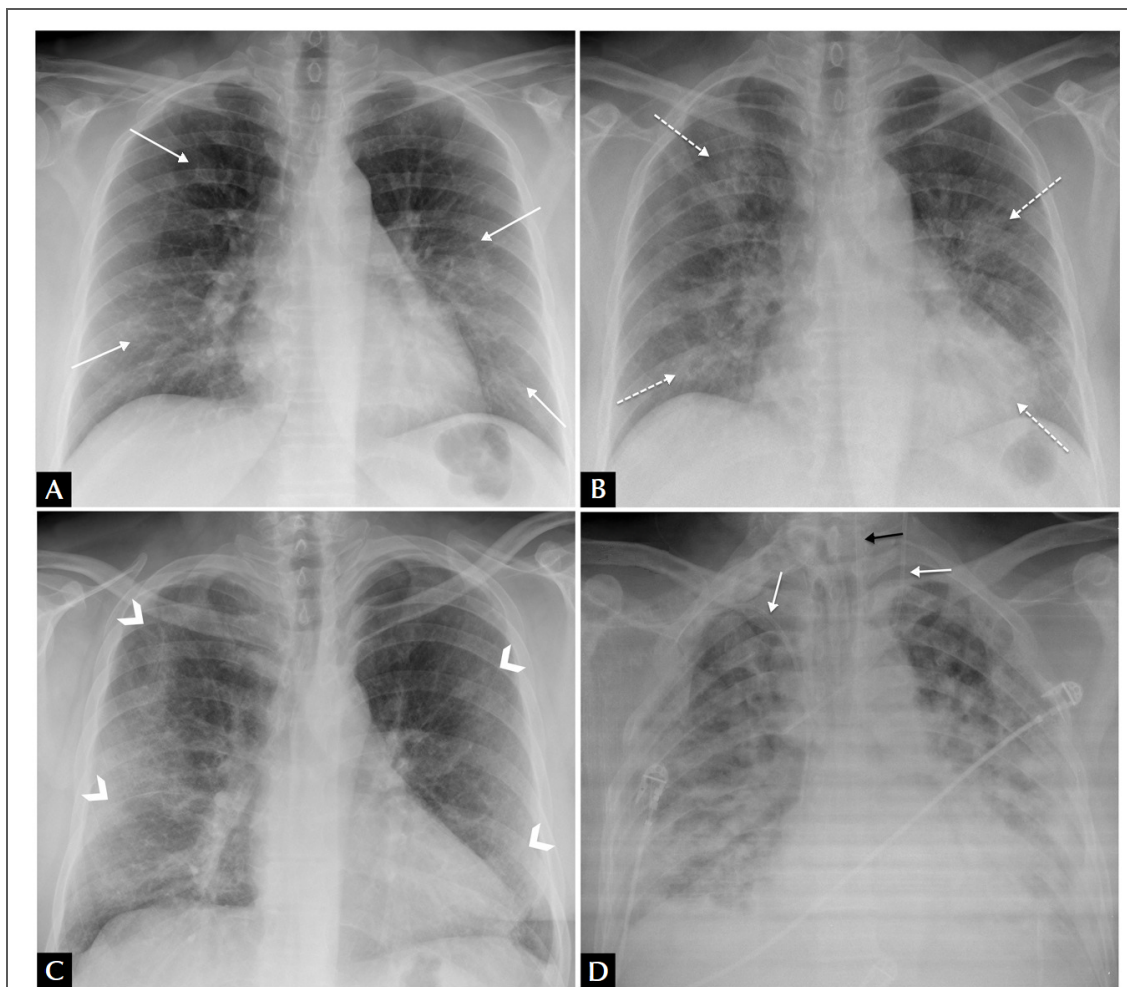


FIGURA 21. Troballes típiques de la pneumònia per COVID-19 en la radiografia de tòrax posteroanterior

(A) Dona de 47 anys amb sospita clínica de COVID-19. Patró intersticial-reticular de predomini perifèric (fletxes). (B) Mateix pacient que en imatge A. Radiografia de tòrax realitzada 3 dies després. RT-PCR positiva per a SARS-CoV-2. Encara que la radiografia està menys inspirada, s'objectiva l'aparició de tènues opacitats alveolars (fletxes puntejades) arrodonides bilaterals i perifèriques. (C) Home de 57 anys amb dispnea i RT-PCR positiva per a SARS-CoV-2. Opacitats perifèriques bilaterals en camps superiors, mitjans i inferiors (puntes de fletxa). (D) Home de 45 anys amb dispnea i COVID-19 confirmada amb RT-PCR. Radiografia de tòrax amb múltiples àrees de consolidació confluents difuses bilaterals que afecten extensament els dos pulmons. Presència de dues vies venoses centrals, una jugular esquerra i una altra subclàvia dreta (fletxes blanques) i de sonda digestiva (fletxa negra).

RT-PCR, de l'anglès *reverse transcription polymerase chain reaction* (reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa); SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2.

Font: Martínez Chamorro et al. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021;63(1):56-73 [doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001E].

per a detectar COVID-19, amb una sensibilitat descrita del 97% [FANG, 2020]. En alguns estudis s'ha vist que les troballes de la TC toràcica poden precedir la positivitat de la RT-PCR [FANG, 2020; SIMPSON, 2020]. La TC és especialment útil per guiar el maneig en escenaris complexos, en pacients amb deteriorament clínic i per excloure diagnòstics alternatius. La FIGURA 22 mostra els patrons típics de l'evolució de la COVID-19 en la imatge per TC toràcica.

El seu patró típic són les opacitats en vidre desllustrat, especialment a nivell perifèric i lòbuls inferiors, de manera bilateral [PAN & GUAN, 2020]. És la troballa predominant, independentment de l'estadi de la malaltia, i la més precoç [OJHA, 2020]. La consolidació,

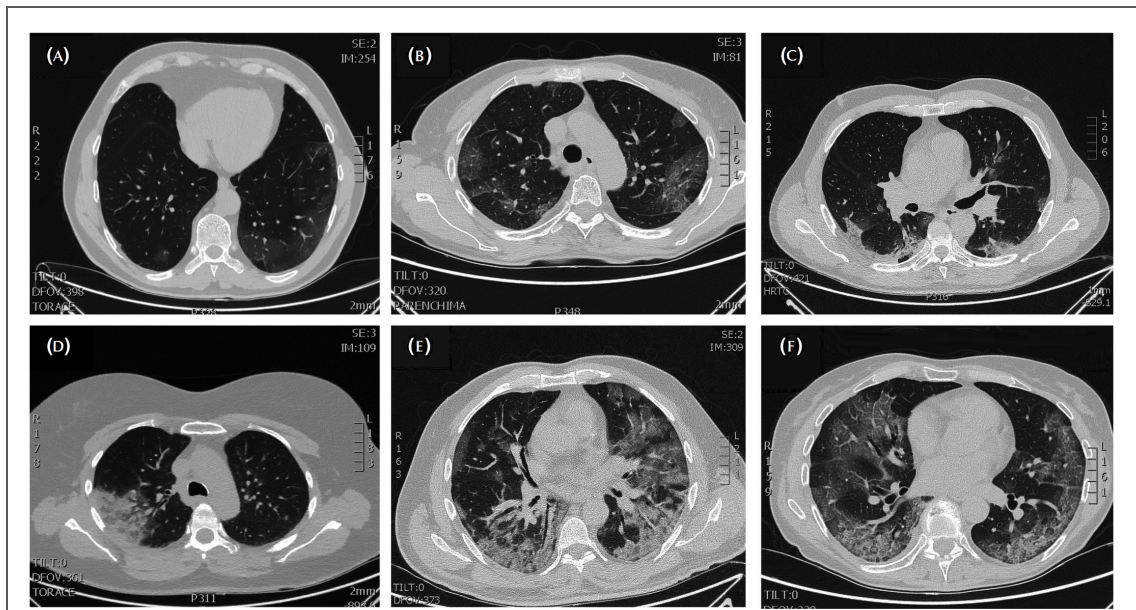


FIGURA 22. Patrons típics de l'evolució de la COVID-19 en la imatge per TC toràcica

(A) Ombres de vidre desllustrat (fase inicial); (B) Patró de vidre desllustrat de predomini perifèric; (C) Nòduls de vidre desllustrat i consolidació subpleural; (D) Consolidació focal; (E) Consolidació multifocal; (F) Consolidació multifocal amb patró en empedrat (etapa final).

Font: Pascarella G et al. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206 [doi: 10.1111/joim.13091].

la reticulació perifèrica i el patró en empedrat són altres troballes freqüents en la progressió de la malaltia [BERNHEIM, 2020; RODRIGUEZ-MORALES, 2020].

El vessament pleural, el vessament pericàrdic, les limfadenopaties, els canvis quístics i el pneumotòrax són troballes poc comunes, però possibles, observades en la progressió de la malaltia i, generalment, associats als quadres greus [PAN & GUAN, 2020; SALEHI, 2020].

Hi ha una relació entre les troballes radiològiques i el temps transcorregut des de l'inici dels símptomes [PROKOP, 2020; WANG & DONG, 2020; WU J, 2020]. S'han descrit quatre etapes evolutives:

- 1- Fase precoç (0-4 dies després del començament dels símptomes): predomina el patró en vidre desllustrat, amb afectació uni- o bilateral i multifocal. Pot ser normal en un 50% dels pacients els dos primers dies.
- 2- Fase de progressió (5-8 dies): l'afectació de vidre desllustrat progressa ràpidament en extensió i es fa bilateral, difusa, amb afectació multilobar. En aquesta etapa poden aparèixer àrees de patró en empedrat i consolidacions.
- 3- Fase pic (9-13 dies): s'observa màxima afectació, amb àrees de vidre desllustrat que es transformen en consolidació. La consolidació és l'afectació predominant i es pot veure broncograma aeri, patró en empedrat i el signe d'halo invertit.
- 4- Fase de resolució (>14 dies): la reabsorció de les consolidacions es manifesta, una altra vegada, com a opacitats en vidre desllustrat que poden associar dilatacions bronquials amb distorsió subpleural. L'evolució de les lesions és freqüentment asincrònica, amb àrees que mostren reabsorció i altres, progressió.

En alguns pacients, l'engruiximent septal inter-intralobulillar associat a dilatacions bronquials augmenta progressivament a partir de la segona setmana, indicant una afectació intersticial, fet que suggereix el desenvolupament de fibrosi [SALEHI, 2020].

La TC toràcica es considera una de les eines principals per a detectar possibles complicacions, proporcionar diagnòstics alternatius, en casos de discrepància clínica, analítica i radiològica però, sobretot, permet avaluar la gravetat de la infecció [ZHANG N, 2020]. Permet estratificar els pacients en categories de risc i estimar el seu pronòstic, ajudant en la presa de decisions clíniques [LUO N, 2020]. L'extensió de l'afectació pulmonar es relaciona amb la gravetat de la malaltia [YUAN, 2020] i, a més, permet monitoritzar l'evolució de la mateixa.

Ecografia pulmonar

L'ecografia pulmonar es considera una eina complementària per al diagnòstic de patologia pulmonar en la COVID-19. Mostra una especificitat molt baixa ja que té una gran variabilitat per la presència de factors com la gravetat de la malaltia, el pes del pacient i l'habilitat de l'operador. Tot i així, la seva sensibilitat s'aproxima al 75% [HUANG Y, 2020].

Les seves troballes són les típiques de les malalties pulmonars intersticials, com la detecció de les línies B i les consolidacions subpleurals (FIGURA 23) [HUANG Y, 2020]. Habitualment s'exploren 12 zones (6 a cada hemitòrax). Tanmateix, l'ecografia pulmonar permet delimitar en quin punt clínic es troba un pacient amb COVID-19 segons les troballes que presenta (FIGURA 24). Per tant, pot tenir un paper important en el control de la progressió de la malaltia donada la seva accessibilitat i innocuïtat.

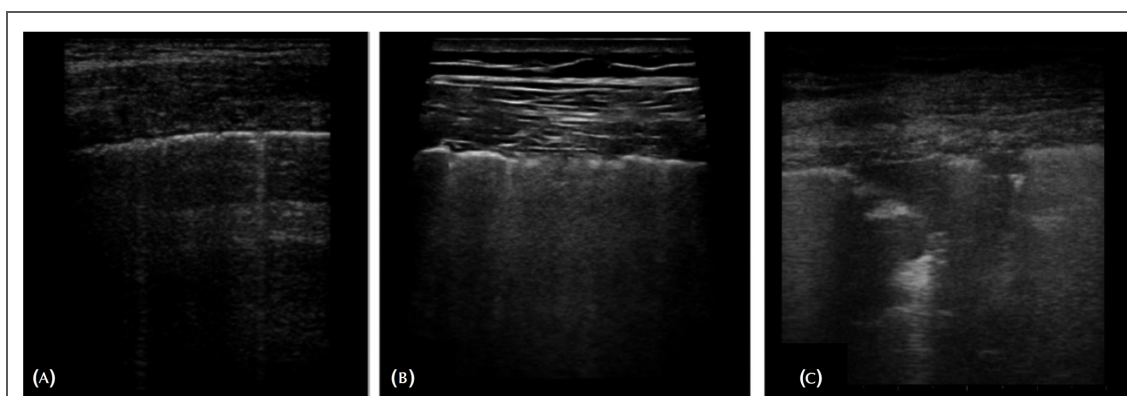
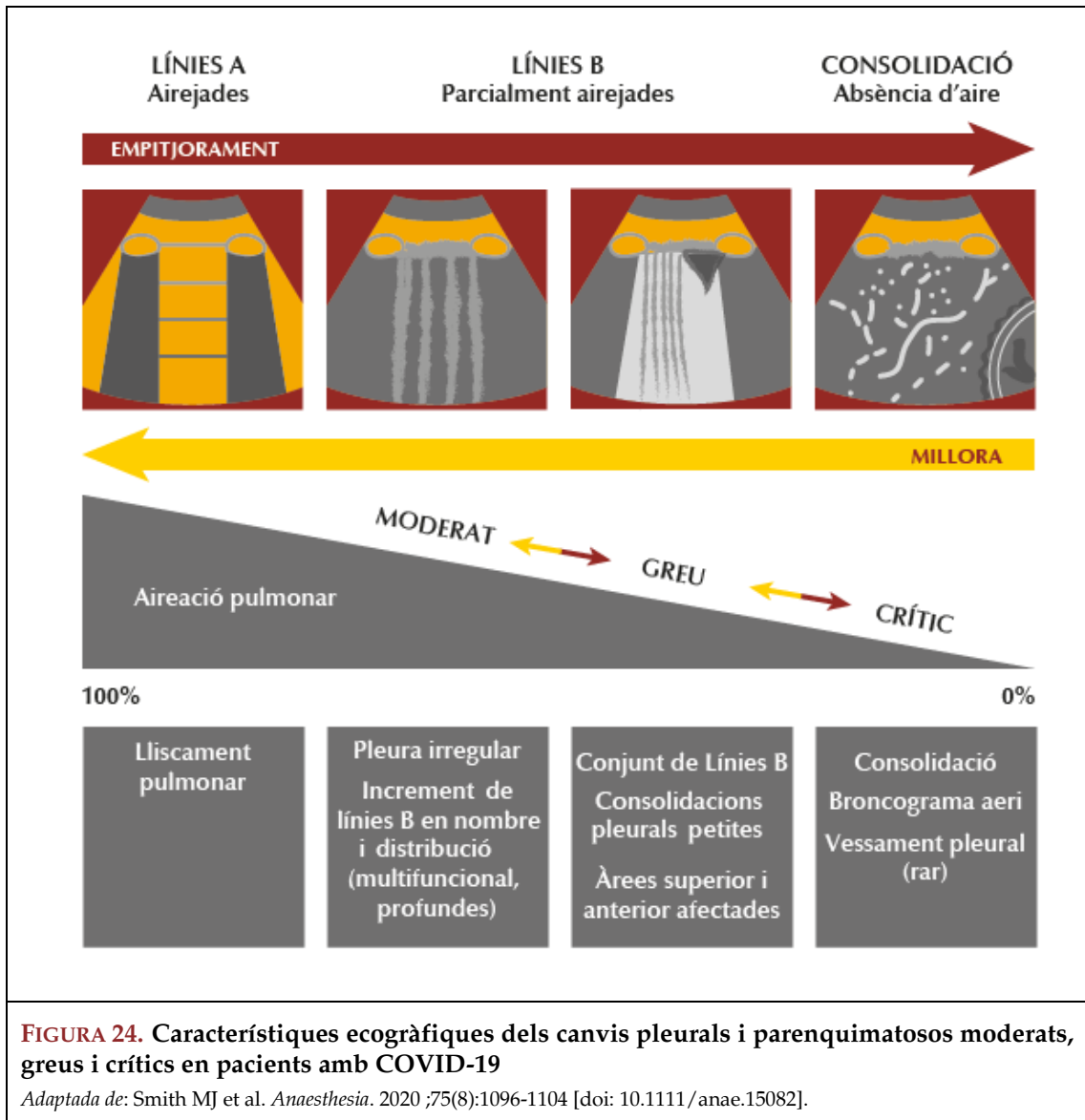


FIGURA 23. Patrons de COVID-19 en l'ecografia toràcica

(A) Àrees multifocals bilaterals inicials de la síndrome intersticial; (B) pneumònia intersticial caracteritzada per síndrome intersticial amb línies B i signe lliscant conservat; (C) pneumònia avançada i organitzada amb síndrome intersticial associada a múltiples consolidacions subpleurals i signe de lliscament reduït.

Font: Pascarella G et al. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206 [doi: 10.1111/joim.13091].



Les troballes de la TC i ecografia toràciques semblen ser complementàries; la TC és més precisa en la detecció de lesions intraparenquimatoses apicals, mentre que l'ecografia permet identificar les lesions subpleurals més petites i el vessament pleural [SALEHI, 2020; SHI, 2020].

1.1.7. Factors de risc

L'evidència disponible demostra que la proporció de pacients infectats amb SARS-CoV-2 que desenvolupen COVID-19 greu que requereix hospitalització varia àmpliament i depèn de diversos factors, incloses les diferències geogràfiques en els patrons d'ingrés i les característiques de la població [GRASSELLI, 2020; HUANG C, 2020; SAYED, 2021].

Una bona comprensió dels possibles factors de risc en combinació amb la immunopatologia de la malaltia associada a la gravetat de la COVID-19 és útil per identificar pacients amb alt risc de patir una malaltia greu i que requereixen un

tractament precoç per prevenir la progressió de la malaltia i resultats adversos [SOKOLOWSKA, 2020].

La proporció de casos ingressats a l'UCI sembla que ha anat disminuint amb el temps. Hi ha diverses raons subjacents per a aquesta tendència, com ara l'augment de l'experiència en la gestió de pacients amb necessitats elevades d'oxigen fora de l'UCI, millores en les opcions terapèutiques i, sobretot, la immunitat creixent de la població [KARAGIANNIDIS, 2021]. No obstant això, s'han descrit diversos factors intrínsecs del pacient que juguen un paper important en l'evolució de la malaltia.

S'han identificat com a factors de risc de progressió de la COVID-19 a una etapa greu i crítica l'edat avançada, el sexe masculí, algunes comorbiditats com la hipertensió arterial, la DM2, l'obesitat, les malalties pulmonars, cardíaques, hepàtiques i renals, les neoplàsies, les immunodeficiències clínicament aparents o les immunodeficiències locals, com la capacitat de secreció primerenca d'IFN tipus I, l'embaràs i el puerperi [LONG, 2022; ZHOU F, 2020]. La variant *Delta* també s'ha associat a pitjor pronòstic, inclosa la necessitat d'hospitalització, l'ingrés a l'UCI i la major mortalitat [SHEIKH, 2021]. Per contra, el risc de progressió a malaltia greu i crítica es redueix notablement en persones amb immunitat prèvia, especialment després de la vacunació [GAO, 2021]. Tanmateix, s'ha informat que també influeixen com a factors de risc l'estatus socioeconòmic, la dieta, l'estil de vida, les diferències geogràfiques, l'ètnia, la càrrega viral exposada, el moment d'inici del tractament i la qualitat de l'atenció sanitària [GAO, 2021]. La TAULA 5 recull els principals factors de risc i de vulnerabilitat front la COVID-19.

TAULA 5. Factors de risc i factors de vulnerabilitat front la COVID-19	
Edat i embaràs i puerperi	> 50 anys / embaràs / puerperi
Comorbiditats	Hipertensió arterial Diabetis mellitus tipus 2 Obesitat Malaltia cardiovascular crònica / Ictus Malaltia pulmonar crònica Malaltia renal crònica (Filtrat glomerular estadi 3-5) Hepatopatia crònica (cirrosi hepàtica) Tumor maligne sòlid o hematològic Immunosupressió
Factors socials	Convivent de risc (immunodeprimits, embaràs, edat avançada) Manca de condicions al domicili Problemàtica sociofamiliar
<i>Font:</i> Elaboració pròpia.	

Factors demogràfics

Determinades característiques demogràfiques s'han associat amb major gravetat de la malaltia COVID-19.

Edat i sexe

L'edat ha demostrat ser un factor de risc per a la COVID-19 greu [ZHANG W, 2020]. En diverses cohorts de pacients hospitalitzats amb COVID-19 confirmat, l'edat mitjana oscil·la entre els 49 i els 56 anys [CHEN N, 2020, HUANG C, 2020]. La taxa d'hospitalització per COVID-19 augmenta amb l'edat, sent d'un 1% per a les persones de 20 a 29 anys, del 4% per les de 50 a 59 anys i del 18% per a les majors de 80 anys [VERITY, 2020]. A més, l'edat mitjana dels pacients que reben cures intensives és superior a la dels no ingressats a l'UCI (66 front 51 anys, respectivament).

L'edat avançada també s'associa a l'augment de la mortalitat [SORENSEN, 2022]. A partir dels 65 anys s'observa un augment significatiu en el nombre de morts, que va augmentant amb l'edat. S'han descrit taxes de mortalitat del 8% entre les persones de 70 a 79 anys i del 15% per a les majors de 80 anys, respecte la taxa de mortalitat en la població general del voltant del 2,5% [WILLIAMSON, 2020].

Pel que fa al sexe, els homes han comptat amb un nombre desproporcionat de casos crítics i morts en múltiples cohorts a tot el món [PECKHAM, 2020]. La diferència de la gravetat de la COVID-19 entre homes i dones es pot atribuir a les diferències en les hormones sexuals implicades en processos inflamatoris, nivells d'expressió d'ECA2 i TMPRSS2 i a l'estil de vida.

Ètnia i condicionants socioeconòmics

Els individus de raça negra, hispans i del sud d'Àsia inclouen, també, un nombre desproporcionadament elevat d'infeccions i morts per COVID-19, sobretot als Estats Units i al Regne Unit, probablement relacionades amb les pitjors condicions socioeconòmiques i de salut [WILLIAMSON, 2020]. Alguns estudis que han controlat les comorbiditats i l'estat socioeconòmic no han trobat una associació entre l'origen afroamericà o l'ètnia hispana i els resultats adversos de COVID-19 en pacients hospitalitzats [MUÑOZ-PRICE, 2020].

També s'ha informat d'una mortalitat més elevada associada a la COVID-19 entre altres grups socioeconòmicament vulnerables, com la població que conviu en presons [GAO, 2021].

Malalties cardiovasculars i hipertensió arterial

Donat que el SARS-CoV-2 pot presentar complicacions cardiovasculars, amb dany cardíac i insuficiència cardíaca, els pacients amb malalties cardiovasculars i hipertensió arterial presenten major probabilitat de patir símptomes greus, hospitalització i mort per

COVID-19 [CDC, 2022B; LI X, 2020]. La pròpia disfunció pulmonar, la hipoxèmia, així com la resposta inflamatòria sistèmica poden provocar el dany agut a les cèl·lules cardíques [HUANG C, 2020; ZHENG, 2020]. La insuficiència cardíaca s'associa amb una estada hospitalària més llarga, una major necessitat d'intubació i VM i mortalitat [ALVAREZ-GARCIA, 2020].

A la FIGURA 25 es mostra la influència de l'edat, sexe i hipertensió arterial sobre la gravetat de la COVID-19. Es considera que l'edat avançada, i més comorbiditats i complicacions, la pressió arterial no controlada i el desequilibri en el SRAA contribueixen a augmentar la gravetat i la mortalitat en pacients hipertensos amb COVID-19.

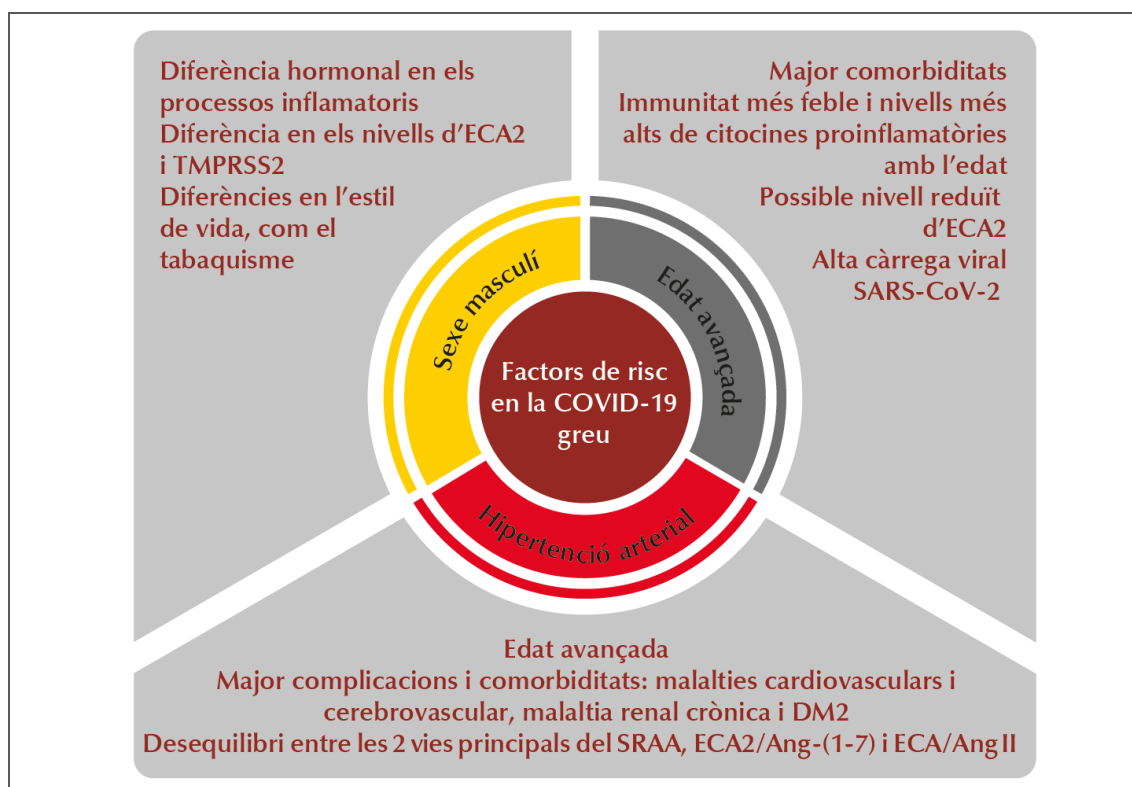


FIGURA 25. Influència de l'edat, el sexe i la hipertensió arterial sobre la gravetat de la COVID-19

La vellesa i el gènere masculí s'associen amb una major gravetat i mortalitat de COVID-19. L'edat avançada s'associa amb més comorbiditats, una immunitat més feble i nivells més alts de citocines proinflamatòries. La pressió arterial no controlada i el desequilibri en el SRAA contribueixen a augmentar la gravetat i la mortalitat en pacients hipertensos amb COVID-19.

ECA2, enzim convertidor d'angiotensina 2; TMPRSS2, sigles en anglès de *transmembrane serine protease 2* (serina proteasa transmembrana 2); SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; DM2, diabetis mellitus tipus 2; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; Ang, angiotensina.

Adaptada de: Gao YD et al. *Allergy*. 2021;76(2):428-455 [10.1111/all.14657].

Diabetis mellitus tipus 2

La DM2 és una de les comorbiditats més freqüents presents en els pacients amb una malaltia greu de COVID-19 o mort [ZHOU F, 2020]. S'ha demostrat que aquests pacients presenten un risc més elevat d'ingrés hospitalari i malaltia crítica [PETRILLI, 2020]. A més, s'ha descrit un major risc de mort en pacients amb DM2 amb un deficient control

glucèmic previ a la infecció per SARS-CoV-2 [HOLMAN, 2020; WILLIAMSON, 2020]. L'expressió de l'ECA2 augmenta als pulmons i altres teixits dels pacients amb DM2 [RAJPAL, 2020]. Aquesta regulació positiva s'associa amb una inflamació crònica, l'activació de les cèl·lules endotelials i la resistència a la insulina, que agreuja la resposta inflamatòria i condueix a la disfunció de la barrera alveolar-capil·lar [HAYDEN, 2020].

Tanmateix, l'obesitat, sovint associada a DM2, augmenta el risc d'hospitalització, de presentar una estada hospitalària més llarga, de gravetat de la malaltia i de mortalitat [SIMONNET, 2020]. Aquest factor de risc es tractarà de forma específica i amb més profunditat més endavant en un apartat específic.

En resum, els pacients COVID-19 amb DM2 i obesitat presenten un curs clínic i pronòstic més greu, tal i com s'il·lustra a la FIGURA 26.

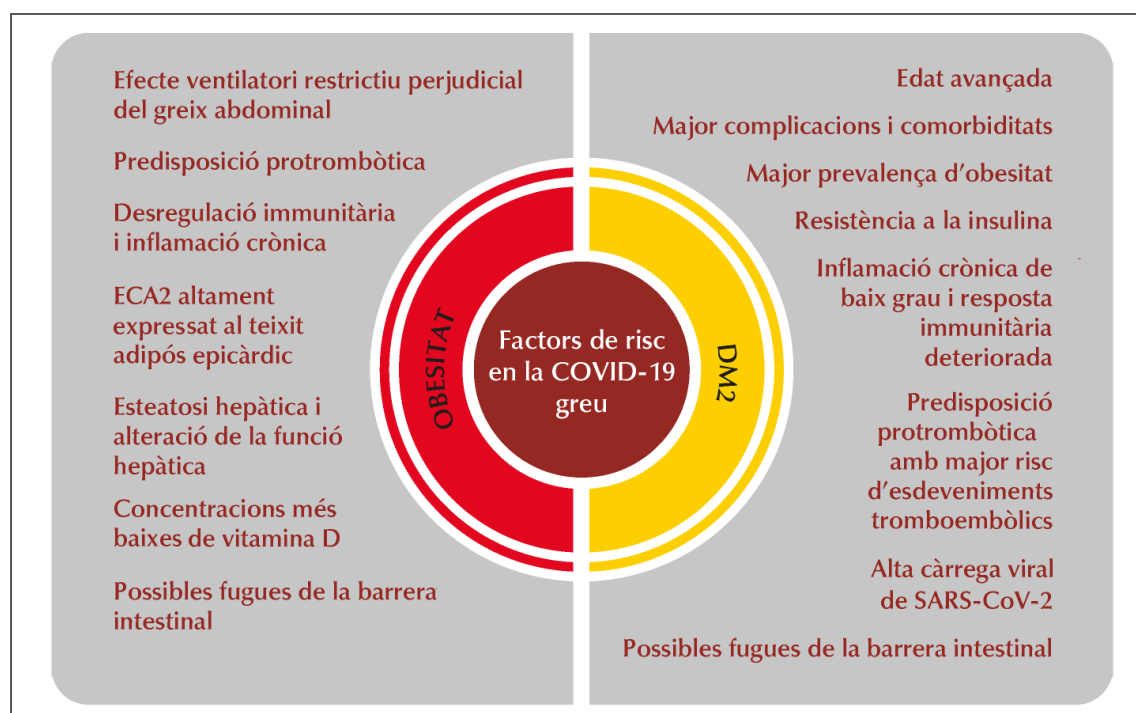


FIGURA 26. Mecanismes de la DM2 i l'obesitat en la gravetat de la COVID-19

La DM2 i l'obesitat són factors de risc de gravetat i pitjor pronòstic de la COVID-19. La DM2 és més freqüent en l'edat avançada i s'associa a més complicacions i comorbiditats. Ambdues entitats presenten una inflamació crònica de baix grau, una resposta immunitària compromesa i un estat protrombòtic. A més, en pacients amb obesitat, s'han indicat factors adversos, inclòs l'efecte ventilatori restrictiu perjudicial del greix abdominal, l'ECA2 altament expressat en el teixit adipós epicàrdic, esteatosi hepàtica, alteració de la funció hepàtica i nivells inadequats de vitamina D.

DM2, diabetis mellitus tipus 2; SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; ECA2, enzim convertidor d'angiotensina 2.

Adaptada de: Gao YD et al. *Allergy*. 2021;76(2):428-455 [10.1111/all.14657].

Malaltia pulmonar obstructiva crònica

Les sèries de casos de pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) mostren que no és un factor predisposant a la infecció per SARS-CoV-2. En aquest sentit, crida l'atenció que la prevalença poblacional d'MPOC del total de casos de COVID-19 sigui relativament baixa [HALPIN, 2020; LUPIA, 2020]. Amb tot, una vegada que el pacient

desenvolupa la malaltia, augmenta el risc d'hospitalització, d'ingrés a l'UCI, de precisar VM i de presentar una major mortalitat per COVID-19 [ATTAWAY, 2020].

Malaltia pulmonar intersticial

Els pacients amb COVID-19 i malaltia pulmonar intersticial (MPI) preexistent són més susceptibles de progressar a un cas greu o crític a causa d'una disfunció ventilatòria restrictiva i una reserva pulmonar limitada. A més, la infecció per SARS-CoV-2 pot desencadenar una exacerbació de la MPI subjacent i donar lloc a una malaltia crítica i un esdeveniment fatal [SOUTHERN, 2020]. Per tant, els pacients amb MPI preexistent tenen també pitjor pronòstic [ESPOSITO, 2020; HUANG C, 2020; SANTOS, 2020].

A la FIGURA 27 es mostren els mecanismes que podrien contribuir a augmentar la gravetat de la COVID-19 en pacients amb MPOC, MPI i TEP.

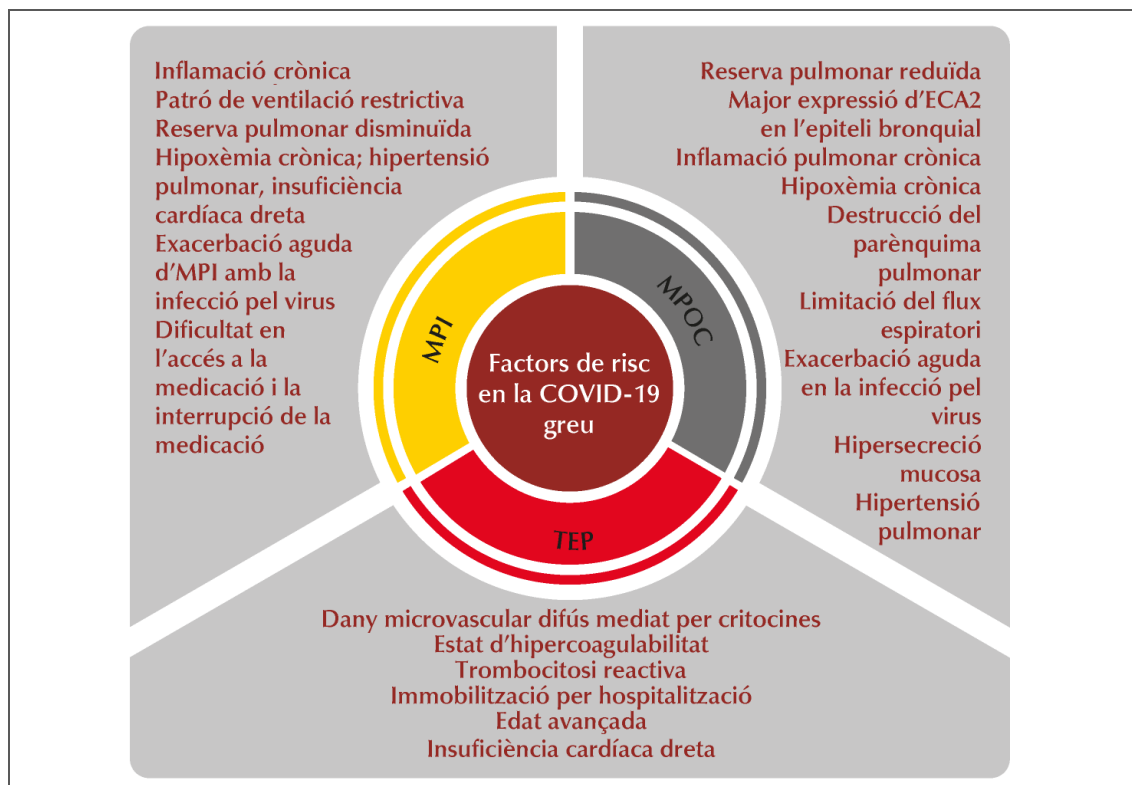


FIGURA 27. Mecanismes que contribueixen a augmentar la gravetat de la COVID-19 en pacients amb malalties pulmonars

L'augment del risc de gravetat i resultat advers en pacients amb COVID-19 amb MPOC coexistent es pot atribuir a una reserva pulmonar reduïda, augment de l'expressió d'ECA2 en l'epiteli bronquial, inflamació pulmonar crònica, hipoxèmia crònica, destrucció del parènquima pulmonar, limitació del flux espiratori, exacerbació aguda per infecció viral, hipersecreció de moc i hipertensió pulmonar. Els pacients amb comorbiditat de MPI es caracteritzen per inflamació crònica, disfunció de la ventilació restrictiva, disminució de la reserva pulmonar, hipoxèmia crònica que resulta en hipertensió pulmonar i insuficiència cardíaca dreta, exacerbació aguda de l'MPI per infecció viral, dificultats en l'accés a la medicació i interrupció de la medicació. Tots aquests factors poden contribuir a un major risc de resultats greus en pacients amb MPI amb COVID-19. El TEP és una complicació freqüent amb potencial fatal en pacients amb COVID-19 hospitalitzats. Hi ha diferents mecanismes subjacents al TEP: dany microvascular difús mediat per citocines, estat d'hipercoagulabilitat, trombocitosi reactiva, immobilització relacionada amb l'hospitalització, edat avançada i insuficiència cardíaca dreta.

MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; ECA2, enzim convertidor d'angiotensina 2; MPI, malaltia pulmonar intersticial; TEP, tromboembolisme pulmonar.

Adaptada de: Gao YD et al. *Allergy*. 2021;76(2):428-455 [10.1111/all.14657].

Malalties hepàtiques cròniques

Els pacients amb malalties hepàtiques cròniques com cirrosi, hepatitis B crònica, hepatopatia alcohòlica o altres tipus d'hepatitis crònica tenen un major risc d'infecció a causa de la seva funció immunitària alterada i són més susceptibles a la descompensació o al desenvolupament d'insuficiència hepàtica aguda sobre crònica amb infecció bacteriana, fúngica o viral. Els pacients amb malalties hepàtiques autoimmunes o pacients amb trasplantament hepàtic amb teràpia immunosupressora tenen un risc encara més elevat [GARRIDO, 2020].

Malaltia renal crònica

S'ha descrit que els pacients amb malaltia renal crònica tenen un risc més elevat de mort que els que no la presenten [WILLIAMSON, 2020]. Val a dir que aquests pacients acostumen a presentar, també, una alta prevalença de comorbiditats, com ara malalties cardiovasculars, hipertensió arterial i DM2, que poden contribuir a empitjorar la malaltia per SARS-CoV-2.

Càncer

Els pacients oncològics també presenten un pitjor pronòstic, amb major risc d'evolució a complicacions respiratòries greus que requereixin ingrés a l'UCI respecte les persones que no presenten càncer. A més, el risc és major en aquells pacients que han presentat una cirurgia o han rebut tractament quimioteràpic el mes previ a la infecció [LIANG, 2020]. Els pacients amb càncer i malalties hematològiques malignes són vulnerables a la infecció per SARS-CoV-2 a causa de la immunitat compromesa [LIANG, 2020]. A més, presenten un risc més elevat de patir malaltia greu [TIAN J, 2020]. Hi ha conclusions contradictòries en la literatura sobre l'impacte del càncer en la gravetat de la COVID-19, que poden derivar-se de factors de confusió com ara més comorbiditats i edat avançada en pacients amb càncer.

En resum, la comorbiditat del càncer podria estar associada amb un risc més elevat d'incidència i gravetat de COVID-19. El tipus de tumor, la durada i el tractament poden ser factors determinants relacionats amb la gravetat de la COVID-19 [GAO, 2021].

Immunodepressió

Els pacients amb immunodeficiències poden presentar major risc de patir COVID-19 greu. S'ha indicat que els factors de risc que predisposen a patir una malaltia greu i una major mortalitat en la població general també afecten pacients amb immunodepressió, inclosos pacients més joves. S'ha descrit una forta associació entre la baixa capacitat de producció d'IFN de tipus I i la gravetat de COVID-19 [BASTARD, 2020; BOST, 2020].

Pel que fa als pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), no hi ha evidència clara d'un risc més elevat d'infecció amb SARS-COV-2 en comparació amb la població general. No obstant això, aquells amb malaltia avançada pel VIH, aquells

amb un nombre baix de cèl·lules T CD4⁺ i una càrrega viral elevada i els que no estan prenent tractament antiretroviral, en general, tenen un major risc de complicacions de la COVID-19. En resum, el VIH no s'associa amb una major susceptibilitat de la infecció per SARS-CoV-2. Tot i així, hi ha una certa associació com a factor de risc de malaltia greu i mortalitat [WHO, 2022A].

Embaràs

Els canvis fisiològics en el sistema immunitari i respiratori poden fer que les dones embarassades siguin més susceptibles a la infecció per COVID-19 [DASHRAATH, 2020]. A més, s'ha descrit un risc augmentat de patir una malaltia greu per COVID-19, amb una taxa d'ingrés a l'UCI i necessitat de VM més elevada [ZAMBRANO, 2020]. És conegut que l'embaràs comporta un estat protrombòtic, que empitjora amb la infecció per COVID-19. Tot i així, no hi ha diferències pel que fa a mortalitat respecte dones no embarassades.

Alteracions de laboratori

Tal com s'ha descrit anteriorment en les característiques de laboratori dels pacients infectats per SARS-CoV-2, s'ha associat amb pitjors resultats la limfopènia, la trombocitopènia, l'elevació d'enzims hepàtics i d'LDH, l'elevació de paràmetres inflamatoris, com la PCR i la ferritina, l'elevació de citocines inflamatòries, com la IL-6 i el TNF- α , D-dímer elevat, temps de protrombina (TP) elevat, troponina I elevada, creatina fosfoquinasa elevada i lesió renal aguda [DEL VALLE, 2020; LIAO, 2020; ZHOU F, 2020].

1.1.8. Factors pronòstics

La identificació de potencials factors de risc que prediuen l'evolució de la malaltia pot ser de gran utilitat per als clínics per classificar els pacients de manera eficient, personalitzar el tractament, controlar el progrés clínic i assignar els recursos adequats a tots els nivells d'atenció per mitigar la morbiditat i la mortalitat.

Tot i així, la gran variabilitat clínica que pot presentar la malaltia i la possibilitat d'esdeveniments greus i/o fatals impredecibles ha motivat la recerca urgent de biomarcadors de la gravetat de la malaltia, per gestionar adequadament els pacients i prevenir complicacions mortals.

Donada la fisiopatologia de la COVID-19 greu, que implica una gran resposta inflamatòria amb la tempesta de citocines, la majoria de biomarcadors investigats pertanyen a les vies immunoinflamatòries i de coagulació. Aquests inclouen la PCR, la IL-6, la pro-calcitonina, el recompte de glòbuls blancs, neutròfils i limfòcits i les seves proporcions, el D-dímer, el TP i el temps de tromboplastina parcial activat (TTPA). Altres biomarcadors inespecífics de dany i inflamació cel·lular inclouen l'LDH i les transaminases [LIN, 2020; TANG, 2020]. A més, donada la complicació freqüent de la COVID-19 amb insuficiència cardíaca, hepàtica i renal, també s'han avaluat biomarcadors específics d'aquests òrgans. Finalment, s'han avaluat noves molècules, inclosos

biomarcadors de sèpsia i microARNs (miARN), com a biomarcadors potencials de COVID-19 [GUTERRES, 2020; LIN, 2020].

Entre aquests biomarcadors, només alguns prediuen de manera fiable un pitjor resultat en pacients amb COVID-19 i, encara menys molècules mostren la capacitat de predir respostes al tractament.

Biomarcadors no específics

Ja s'ha descrit anteriorment que una de les primeres respostes de l'hoste front la infecció del virus és l'activació de reactants de fase aguda inespecífics, inclosa la PCR, la ferritina, la proteïna amiloide A sèrica (SAA, per les sigles en anglès de *serum amyloid A*), l'albumina/prealbumina, la pro-calcitonina, la velocitat de sedimentació globular (VSG) i les citocines proinflamàtores [TJENDRA, 2020].

Nivells de proteïna C reactiva

Múltiples línies d'evidència mostren el valor pronòstic de la PCR [BIVONA, 2021; LIU F, 2020, TJENDRA, 2020, XIE, 2020]. Presenta una associació positiva entre la gravetat de la malaltia i els valors de referència. Hi ha estudis que demostren que associar els nivells de PCR i el recompte de limfòcits té un alt valor pronòstic per a predir un curs sever de COVID-19 en la fase inicial [YANG M, 2020]. A més, s'ha demostrat que els nivells de PCR en pacients morts per COVID-19 són 10 vegades més grans que els dels supervivents [LUO X, 2020].

També s'ha informat que el nivell de PCR és un biomarcador fiable per a les respostes al tractament en pacients amb COVID-19 [MONTESARCHIO, 2020; PONTI, 2020; ZHANG C, 2020]. En aquest sentit, hi ha evidència que es podria utilitzar per a identificar els pacients que es beneficien de certs tractaments, com el tocilizumab i el sarilumab, fàrmacs bloquejadors del receptor d'IL-6 [PONTI, 2020; ZHANG C, 2020].

Nivells de pro-calcitonina

S'ha descrit que el nivell de pro-calcitonina augmenta en pacients amb malaltia greu en comparació amb pacients amb COVID-19 no greus, fet que reflecteix sobreinfecció bacteriana. Com que els nivells de pro-calcitonina no pugen per sobre del rang normal en pacients amb COVID-19 no complicat, es considera un marcador de la progressió de la malaltia greu [CHEN T, 2020; GUAN & LIANG, 2020]. Tanmateix, el valor pronòstic de la pro-calcitonina en pacients amb COVID-19 està en qüestió, ja que es troba dins del rang normal en la majoria dels pacients en la presentació inicial [HUANG C, 2020].

Marcadors immunològics

El recompte de leucòcits, que inclou els neutròfils, limfòcits i les seves proporcions, juntament amb el perfil de citocines també són avaluades per a la gravetat de la COVID-19. La neutrofilia, limfopènia, la disminució de limfòcits T *helper* (Th/CD4⁺) i T citotòxics (Tc/CD8⁺) i l'augment de la proporció neutròfils/limfòcits estan fortament associats

amb gravetat de la malaltia [AKBARI, 2020; KERMAI, 2020; QIN, 2020; WU C, 2020]. Tot i així, aquests paràmetres tenen una precisió pronòstica més baixa que la PCR per diferenciar els casos de COVID-19 greus i no greus [AHNACH, 2020; VILLARD, 2020; YANG M, 2020]. La seva fiabilitat es pot veure afectada per molts factors, inclosa la teràpia amb glucocorticoides i altres infeccions virals o bacterianes dirigides als teixits limfoides [TAN, 2020; YIP, 2004].

Pel que fa a les citocines, les més freqüentment mesurades en pacients amb infecció per SARS-CoV-2 són la IL-2/2R, IL-6, IL-10, TNF- α i l'IFN- γ . Tal com s'ha descrit anteriorment, entre les citocines, la IL-6 ha rebut una atenció especial respecte a la COVID-19 donat que és la citocina més sensible. Diversos estudis han demostrat una associació entre els nivells d'IL-6 i la gravetat de la COVID-19 [CHEN N, 2020; LIU T, 2020]. Els nivells basals més alts d'IL-6 en pacients greus amb COVID-19 es correlacionen fortament amb l'augment d'altres paràmetres inflamatoris com la PCR, la ferritina i el D-dímer, dany pulmonar en la TC toràcica i la necessitat de VM [LIU T, 2020]. La utilitat de la IL-6 com a marcador de la resposta al tractament no està provada. Tot i així, s'ha descrit que els seus nivells són més baixos després de rebre tractament amb antibiòtics, antivirals i glucocorticoides, encara que no s'ha fixat si els nivells inicials podrien predir la resposta al tractament [NASONOV, 2020].

Biomarcadors de la via de la coagulació

Els nivells de D-dímer i TP s'han avaluat en pacients amb COVID-19 per a establir la seva capacitat per predir un pitjor curs de la malaltia, desenvolupament del SDRA, ingrés a l'UCI i mort [HUANG C, 2020; SUN D, 2020]. En aquest sentit, la seva determinació en la fase inicial és útil per a orientar el pronòstic de la malaltia (pitjor pronòstic quan estan elevats) [ZHANG L, 2020].

Recompte de plaquetes

El recompte de plaquetes es considera un biomarcador fiable de la gravetat de la malaltia. Es troben disminuïdes en pacients amb malaltia greu [KERMAI, 2020; LIU & SUN, 2020]. A més, s'ha proposat com a factor de risc independent de mortalitat en pacients amb COVID-19. No obstant això, també té un valor pronòstic menor en comparació amb la PCR [LUO W, 2021].

Altres biomarcadors no específics

L'LDH i la SAA també són candidates rellevants com a biomarcadors per a la COVID-19. Diversos estudis han demostrat que els pacients ingressats a l'UCI presenten nivells d'LDH significativament més alts i que aquests es correlacionen amb danys tissulars i amb les imatges patològiques en la TC toràcica, que reflecteixen la gravetat de la malaltia [GUAN & NI, 2020; XIONG, 2020]. A més, nivells alts d'LDH també es correlacionen amb la necessitat de VM i tractament addicional amb corticoides i antivirals [MO, 2021].

També s'ha avaluat altres marcadors inflamatoris, incloent la VSG, proteïna induïble IFN- γ (IP-10) i proteïna quimiotàctica de monòcits humans (MCP)-1 i MCP-3, que augmenten significativament en casos greus [HUANG C, 2020; YANG Y, 2020]. Tot i així, tal com passa amb molts altres biomarcadors inespecífics per a la predicció de la gravetat de la malaltia per infecció per SARS-CoV-2, no hi ha proves suficients per demostrar la seva utilitat clínica i de predicció.

Biomarcadors específics d'òrgan

Marcadors cardíacs

L'evidència epidemiològica suggereix que les comorbiditats cardiovasculars, inclosa la hipertensió arterial i la cardiopatia isquèmica, són associades freqüentment a la mortalitat per COVID-19 [KERMALI, 2020]. La troponina I s'ha proposat com a marcador de la gravetat dels símptomes i la mortalitat en pacients amb COVID-19 [ABOUGHDIR, 2020; ZHOU F, 2020]. La tempesta de citocines pot augmentar l'aparició de miocarditis viral i lesió cardíaca i pot agreujar la malaltia coronària [BANSAL, 2020; TERSALVI, 2020]. La malaltia cardiovascular es produeix amb freqüència en pacients amb COVID-19 ingressats a l'UCI. La troponina I és un bon predictor de mortalitat en moltes altres malalties respiratòries i sèpsia [VESTJENS, 2017]. Però la troponina I també es pot utilitzar com a predictor de gravetat en pacients amb COVID-19. En aquest sentit, ha mostrat superioritat enfront al D-dímer i el recompte de limfòcits en la predicció de la gravetat. Pacients amb nivells alts de troponina I a l'inici de la infecció precisen VM i/o VMNI, desenvolupen SDRA amb més freqüència i cursen amb increment de mortalitat [BARDAJÍ, 2021; PEIRÓ, 2021].

Marcadors hepàtics

Els nivells d'enzims hepàtics, incloses les transaminases i la gamma-glutamilttransferasa (GGT), solen augmentar en pacients amb COVID-19 [CHEN N, 2020; GUAN & NI, 2020; TIAN S, 2020]. L'elevació del nivell de GGT no va acompanyada d'un augment del nivell de fosfatasa alcalina (FA); per tant, la implicació hepàtica en COVID-19 sembla similar a la de la lesió induïda per fàrmacs [CAI, 2020]. Tot i així, no hi ha proves sòlides d'una correlació amb la gravetat de la malaltia [BOHN, 2020].

Marcadors renals

Els pacients amb COVID-19 amb malaltia renal tenen un major risc de mortalitat. La creatinina i urea sèriques inicials són factors de risc independents per a la mort intrahospitalària. A més, els nivells de creatinina són més alts en els pacients que requereixen ingrés a l'UCI i que precisen VM [CHENG Y, 2020].

S'han descrit nous biomarcadors com la pro-adrenomedulina de la regió mitjana (MR-pro-ADM, per les sigles en anglès de *mid regional pro-adrenomedullin*), l'amplada de

distribució monocitària i els miRNAs, dels que encara no es tenen dades en ferm per demostrar predicció de gravetat de COVID-19 [KAUFMANN, 2022; RIVA, 2022, YANG CY, 2022].

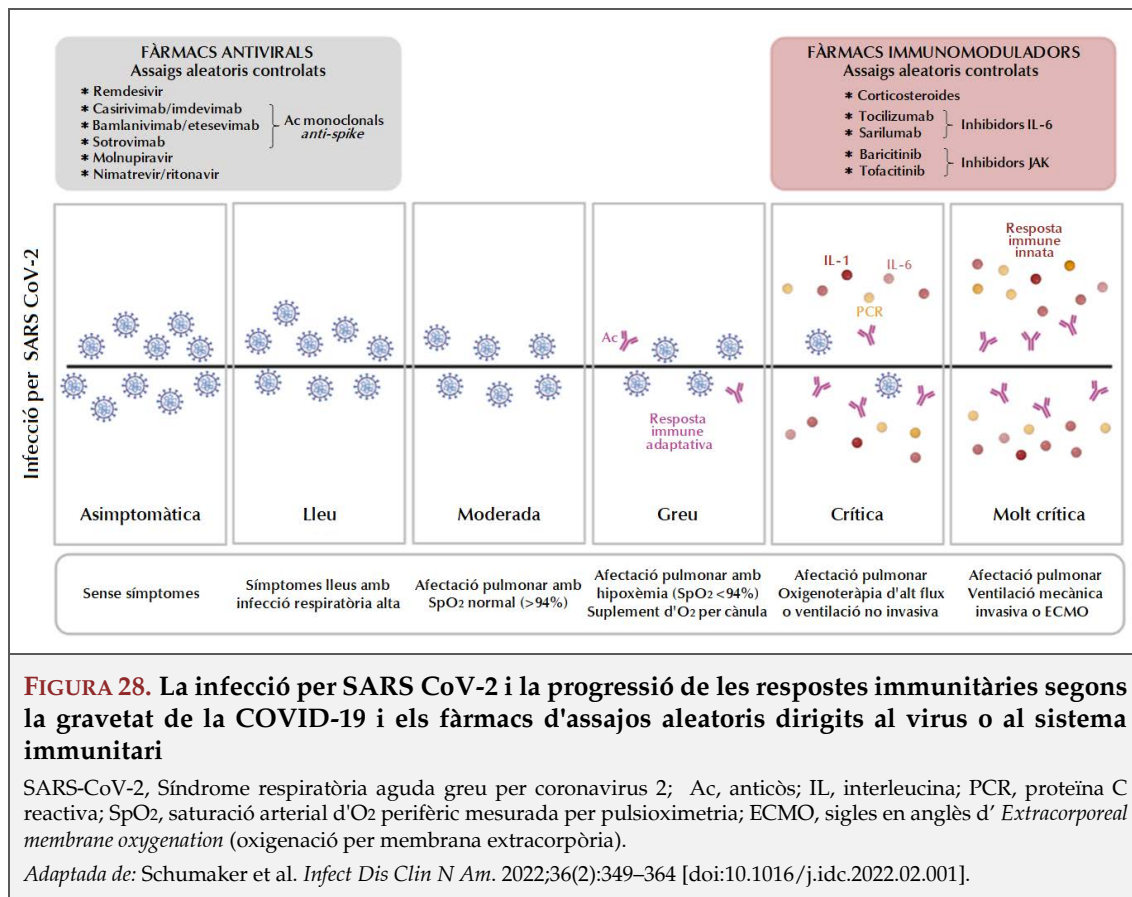
1.1.9. Tractament

A l'inici de la pandèmia, hi havia molta desconeixença envers tot el que comportava la infecció per SARS-CoV-2. Tenint en compte l'eficàcia desconeguda dels tractaments antivirals disponibles en aquell moment, el tractament es va centrar en la prevenció de la transmissió, especialment en els casos poc simptomàtics, de malaltia lleu i moderada. Quan el pacient romanía a casa seva, va fer-se indispensable fer una monitorització minuciosa per part d'Atenció Primària, per detectar evolucions no desitjades de forma precoç.

Des d'aleshores, s'han realitzat múltiples assaigs clínics controlats que han permès fer recomanacions basades en l'evidència per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 i que es troben en contínua actualització. D'altra banda, atesa l'evolució de l'epidèmia i la capacitat de mutació del virus, així com la variació del grau de cobertura de vacunació de la població, sovint l'evidència disponible no reflexa el context assistencial actual. Així doncs, la presa de decisions s'ha de basar en l'evidència disponible de millor qualitat, junt amb el context epidemiològic de la malaltia, el suport de les recomanacions de grups d'experts i en l'experiència clínica adquirida en el tractament de la malaltia.

Actualment, per aplicar el tractament als pacients amb COVID-19, és vital classificar la gravetat de la malaltia del pacient, ja que determinats tipus de tractaments poden ser més beneficiosos o perjudicials en una etapa determinada de la malaltia.

Al principi de la infecció, quan la càrrega viral és alta i el sistema immunitari adaptatiu de l'hoste no ha generat una resposta adequada, les teràpies dirigides a la replicació viral poden ser més efectives, com ara remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir i anticossos neutralitzants. Hi pot haver subgrups de pacients, com pacients immunodeprimits o pacients que no han tingut una resposta immunitària adaptativa, amb una càrrega viral elevada, fins i tot, més tard en el procés de la malaltia, que encara poden beneficiar-se dels tractaments antivirals. La decisió d'administrar tractaments antivirals o altres teràpies antiinflamatòries (glucocorticoides o tocilizumab) ha de ser presa de manera individualitzada [NICE, 2023]. Els tractaments com els glucocorticoides poden ser perjudicials a l'inici de la malaltia lleu o moderada. En etapes més avançades, on ja s'ha produït una resposta immunitària, de vegades exagerada, els fàrmacs immunomoduladors han mostrat beneficis (corticoesteroides, inhibidors de la IL-6 o inhibidors de la *Janus Kinase* (JAK) (FIGURA 28) [SHUMAKER, 2022].



Tractament simptomàtic

El tractament d'inici en pacients amb infecció per SARS-CoV-2 és simptomàtic, associat a la intensificació de les mesures d'higiene, la hidratació adequada i el repòs. És bàsic insistir en la prevenció de la transmissió de la malaltia. El tractament farmacològic d'ús preferent és el paracetamol, ja que presenta un perfil de seguretat millor que els antiinflamatoris no esteroïdals quant a risc cardiovascular, hemorràgic i renal, especialment en persones d'edat avançada o multimorbiditat [SALUT. GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022].

Cal realitzar educació sanitària a la població general, informant dels signes d'alarma de reconsulta urgent en un centre de salut o a les urgències hospitalàries, monitoritzar l'evolució de la malaltia i escalar el tractament precoçment en cas d'evolució desfavorable. Evidentment, en aquest punt també hi juga un paper clau l'Atenció Primària.

Oxigenoteràpia

Pel que fa a l'oxigenoteràpia, els pacients amb malaltia moderada o severa solen beneficiar-se de la suplementació d'oxigen mitjançant ulleres nasals o dispositiu *Ventimask*, mentre que aquells amb insuficiència respiratòria aguda requereixen sovint l'ús de ventilació mecànica no invasiva (VMNI), pressió positiva contínua de via aèria

(CPAP, per les sigles en anglès de *continuous positive airway pressure*) o pressió positiva en les vies respiratòries a dos nivells (BiPAP, per les sigles en anglès de *bilevel positive airway pressure*), alt flux, intubació amb VM o oxigenació per ECMO [SALIAN, 2021].

Mesures de suport en malaltia moderada-severa

Els pacients amb malaltia severa poden requerir, també, altres mesures de suport amb fàrmacs vasopressors i/o diàlisi [NIH, 2023].

En el cas dels pacients hospitalitzats, excepte si presenten contraindicacions específiques per fer-ho, sempre s'ha de dur a terme prevenció farmacològica per al tromboembolisme venós [SALIAN, 2021]. Per contra, la decisió d'administrar tractaments antivirals (remdesivir, favipiravir, interferons) o altres teràpies antiinflamatòries (glucocorticoides o tocilizumab) per la COVID-19 ha de ser presa considerant cada cas en particular, tot seguint les guies clíniques [NICE, 2023].

En cas que la infecció per COVID-19 s'associï a una sobreinfecció respiratòria, el pacient haurà de rebre un règim antibiòtic adequat (que es descriurà més endavant).

Tractament antiviral

Durant l'evolució de la pandèmia, donada la urgència per trobar nous tractaments útils per als casos greus, s'han utilitzat fàrmacs antiinflamatoris i antivirals com a part d'assajos clínics. El tractament ha anat variant en funció dels diferents estudis i segons les guies clíniques que s'han anat actualitzant periòdicament. A continuació, fem esment del tractament actualitzat de la infecció per SARS-CoV-2.

Una de les recomanacions d'ús dels agents antivirals és la de tractar pacients no hospitalitzats amb COVID-19 lleu a moderat que tenen un alt risc de progressió clínica. Es recomana l'ús de nirmatrelvir i remdesivir potenciats amb ritonavir com a millors opcions terapèutiques, ja que han reportat alta eficàcia clínica en pacients d'alt risc amb COVID-19 no vacunats [GOTTLIEB, 2022; HAMMOND, 2022].

Nirmatrelvir/ritonavir

Nirmatrelvir és un agent antiviral administrat per via oral dirigit a inhibir l'enzim cisteïna proteasa del SARS-CoV-2, una proteïna essencial en el cicle de replicació viral. El nirmatrelvir es metabolitza principalment pel citocrom P450 3A4 (CYP3A4) i l'administració conjunta amb una dosi baixa de ritonavir, un inhibidor del CYP3A4, augmenta les concentracions plasmàtiques i l'efecte antiviral del nirmatrelvir [PILLAIYAR, 2016].

El tractament en combinació nirmatrelvir/ritonavir ha demostrat beneficis clínics (disminució de la mortalitat, de la progressió de la malaltia i de la necessitat d'oxigen) i virològics (disminució de la càrrega viral) [FDA, 2022B; HAMMOND, 2022]. Aquesta combinació d'antivirals s'utilitza per al tractament de la COVID-19 en adults que no requereixen

oxigen i que tenen un risc elevat de progressió a COVID-19 greu [FDA, 2022A; NAJJAR-DEBBINY, 2022]. És l'únic tractament oral específic per a pacients amb SARS-CoV-2, motiu pel qual és de primera elecció en pacients ambulatoris amb elevat risc de progressió a gravetat de la malaltia.

Remdesivir

El remdesivir és un medicament antiviral anàleg de nucleòtid que bloqueja l'ARN polimerasa. Va ser desenvolupat per tractar les infeccions pel virus de l'Ebola i el virus de Marburg. També ha mostrat activitat enfront d'altres virus amb ARN monocatenari, com els coronavirus. El fàrmac ha demostrat reduir la mortalitat en pacients que presenten pneumònia i necessitat d'oxigenoteràpia d'alt o baix flux, sense VM [BEIGEL, 2020; GOTTLIEB, 2022; WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM, 2022]. Per tant, està indicat en pacients que presentin pneumònia i requereixin oxigen suplementari, excepte VM o ECMO.

D'altra banda, també s'ha avaluat l'eficàcia del remdesivir en pacients ambulatoris no vacunats amb infecció simptomàtica per SARS-CoV-2 en els 7 dies previs i que tenien almenys un factor de risc de progressió a COVID-19 greu. En aquests casos s'ha associat a una disminució dels ingressos hospitalaris. A la fitxa tècnica de remdesivir s'ha ampliat la seva indicació inicial i s'ha inclòs el tractament dels pacients adults que no requereixen oxigen suplementari i que presenten un risc més alt d'evolució a COVID-19 greu [SALUT. GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022]. S'utilitza de segona elecció, quan no hi ha disponibilitat del fàrmac nirmatrelvir/ritonavir [NIH, 2022].

Tractament amb anticossos monoclonals

S'han desenvolupat anticossos IgG1 humans neutralitzants dirigits cap al domini d'unió al receptor de la proteïna S del SARS-CoV-2. Aquests tenen l'objectiu d'evitar l'entrada del virus a les cèl·lules humanes a través de l'ECA2. S'han avaluat diferents anticossos monoclonals neutralitzadors del virus com bamlanivimab, la combinació bamlanivimab/etesevimab, la combinació casirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdanvimab i la combinació tixagevimab/cilgavimab. La combinació casirivimab/imdevimab redueix l'hospitalització en pacients amb COVID-19 no greu i pot reduir la mortalitat en pacients amb malaltia greu o crítica que no tenen anticossos detectables. El bamlanivimab, la combinació bamlanivimab/etesevimab i sotrovimab poden reduir l'hospitalització [SALUT. GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022].

L'Agència Europea de Medicaments (EMA, per les sigles en anglès d' *European Medicines Agency*) ha conclòs que el sotrovimab i regdanvimab i la combinació casirivimab/imdevimab es poden utilitzar per al tractament de pacients adults amb COVID-19 que no necessiten oxigen suplementari i que tenen un risc elevat de progressió a formes greus [AGGARWAL, 2022; EMA, 2022A, 2022B, 2022C]. Per altra banda, la combinació casirivimab/imdevimab també s'ha autoritzat en la indicació de profilaxi preexposició o postexposició [FDA, 2022B].

Tocilizumab

El tocilizumab és un anticòs monoclonal que actua a nivell del receptor de la IL-6. El seu ús es va suggerir donada la resposta immunològica desproporcionada i la tempesta de citocines que presenta la COVID-19. S'ha demostrat la reducció en la mortalitat de pacients amb COVID-19 greu o crítica utilitzant aquest tractament així com en associació amb dexametasona [THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021]. Per tant, es recomana l'associació de tocilizumab i dexametasona en pacients amb COVID-19 que necessiten oxigenoteràpia o VM, amb evolució no favorable.

Tractament amb corticoesteroides

Donat que l'increment de mediadors d'inflamació comporta un pitjor pronòstic en la malaltia per infecció per SARS-CoV-2, es va proposar que els corticoides sistèmics podrien tenir un benefici en la COVID-19. La dexametasona ha demostrat una reducció en la mortalitat dels pacients que precisen oxigenoteràpia i VM [THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021]. La guia de l'OMS sobre l'ús de corticoides en la COVID-19 recomana el seu ús en pacients crítics i greus [WHO, 2023]. L'EMA també ha autoritzat l'ús de dexametasona en pacients amb COVID-19 amb necessitats d'oxigen o de VM i amb més de 7 dies d'evolució clínica [SALUT. GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022].

A la TAULA 6 es mostra un resum dels tractaments específics indicats front el SARS-CoV-2 amb evidència científica.

TAULA 6. Tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2	
Fàrmacs per al tractament específic de pacients adults amb malaltia lleu-moderada per SARS-CoV-2 confirmada	Nirmatrelvir/ritonavir Remdesivir Casirivimab/imdevimab Sotrovimab
Fàrmacs per al tractament específic de pacients adults amb pneumònia moderada-greu per SARS-CoV-2 confirmada	Remdesivir Dexametasona Tocilizumab Casirivimab/imdevimab Sotrovimab
Fàrmacs per a la profilaxi preexposició de la malaltia per SARS-CoV-2 en adults	Tixagevimab/cilgavimab
SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2. <i>Adaptada de:</i> Salut. Generalitat de Catalunya. Tractament Farmacològic de la Infecció per SARS-CoV-2. Recomanacions de Tractament Farmacològic de Pacients Adults Amb Infecció per SARS-CoV-2 a l'àmbit Del SISCAT (17/09/2022) Versió 26. Disponible a: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4878/tractament_farmacologic_infeccio_sars_cov_2_2020.pdf?sequence=4] .	

Altres tractaments farmacològics

Durant la pandèmia, s'han provat i estudiat altres fàrmacs com la colchicina, la hidroxicloroquina, la ivermectina, l'anakinra o la vitamina D, entre d'altres, que no han obtingut resultats conclouents pel benefici d'aquests pacients.

Profilaxi preexposició

La vacunació segueix sent la forma més eficaç de prevenir la infecció per SARS-CoV-2 i s'ha de tenir en compte en la primera línia de prevenció. Tanmateix, algunes persones no poden vacunar-se, no adquireixen una protecció adequada després de la vacunació o no es troben vacunats completament per antecedents de reaccions adverses greus a una vacuna contra la COVID-19 o als seus components. En aquests casos, l'alternativa és el tractament profilàctic preexposició amb anticossos monoclonals anti-SARS-CoV-2 com la combinació tixagevimab/cilgavimab [LEVIN, 2022], que ofereix a una protecció potencial de la infecció per SARS-CoV-2 de fins a 6 mesos, segons la variant. La profilaxis preexposició està indicada en persones immunodeprimides sense resposta immunitària adequada o contraindicacions per a la vacunació.

Profilaxi antitrombòtica

En el cas dels pacients hospitalitzats, donat l'estat protrombòtic associat a la malaltia, cal instaurar prevenció farmacològica per al tromboembolisme venós, si no existeixen contraindicacions [SALIAN, 2021]. La majoria d'estudis donen suport a un efecte beneficiós de la teràpia anticoagulant en la reducció de la mortalitat de COVID-19 [SIVALOGANATHAN, 2020].

S'utilitza heparina de baix pes molecular (HBPM) a dosi profilàctica o intermèdia, en cas que existeixin factors de risc trombòtic, ajustant-la segons la funció renal i el pes del pacient. S'ha de mantenir durant tot l'ingrés i els 7 dies posteriors a l'alta del pacient.

En els pacients amb simptomatologia moderada o pneumònia, s'ha de considerar la profilaxi amb HBPM en funció de la valoració individual del pacient d'acord amb criteris clínics, factors de risc i antecedents trombòtics personals i familiars, tal com es fa amb altres situacions clíniques. En els pacients asimptomàtics o amb simptomatologia lleu, en general, no és necessària la profilaxi amb HBPM [SALUT. GENERALITAT DE CATALUNYA, 2022].

Un cas especial són les dones embarassades i en el període de puerperi. Aquestes dones presenten un major risc trombòtic que la població general. Quan s'afegeix infecció per SARS-CoV-2, la profilaxi antitrombòtica amb HBPM està condicionada per la gravetat i els factors de risc de progressió de la malaltia, així com els factors de risc propis de malaltia trombòtica venosa [SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA, 2022].

Antibioteràpia

En cas que la infecció per SARS-CoV-2 s'associï a una sobreinfecció respiratòria, el pacient haurà de rebre tractament antibiòtic adequat que cobreixi patògens causants de pneumònia adquirida a la comunitat i pneumònia nosocomial (azitromicina, amoxicil·lina, fluoroquinolones o doxiciclina) [SAYED, 2021].

Tractament rehabilitador

Durant la malaltia per SARS-CoV-2, el tractament rehabilitador ha esdevingut essencial en el procés de recuperació i tornada a l'activitat habitual.

La rehabilitació té un paper important en la fase aguda de la malaltia, sobretot en pacients greus que han precisat d'ingrés a l'UCI, per tal d'evitar la síndrome post-UCI, que inclou disfunció física però també mental i cognitiva. Per tant, cal un bon treball a nivell de mobilització del pacient, manteniment muscular i resistència cardiorespiratòria. L'atenció se centra en augmentar la independència en la mobilitat, incloent activitats cognitives, ocupacionals i de llenguatge i mantenint una bona nutrició [PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION, 2021].

Per altra banda, l'educació del pacient i la família, l'optimització de la salut mental i l'organització de recursos comunitaris és essencial per a una bona evolució.

A més, tal com s'ha descrit anteriorment, també l'entitat COVID-19 persistent pot comportar disfunció física, mental i cognitiva, així que l'abordatge rehabilitador a cadascun d'aquests nivells també pot aportar beneficis.

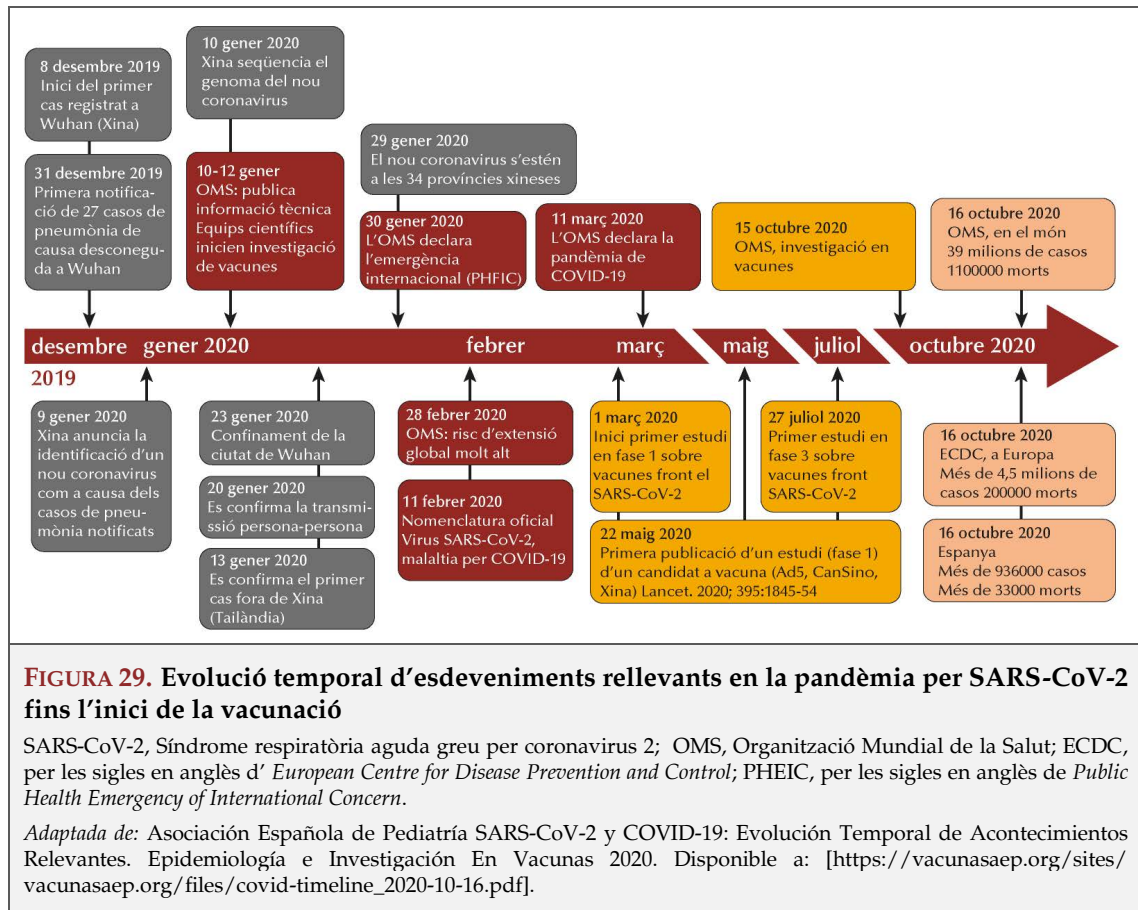
A la TAULA 7 es resumeix el tractament del SARS-CoV-2 que actualment recomana el Servei Català de Salut.

1.1.10. Vacunes

Davant la magnitud global de la pandèmia i les conseqüències a nivell sanitari, social i econòmic, el desenvolupament de vacunes efectives front el SARS-CoV-2 va esdevenir una urgència. Així, la comunitat científica va iniciar un procés a contrarellotge sense precedents, aconseguint resultats en temps rècord [ALI & SPINLER, 2021; BERLIN, 2020]. A finals de l'any 2020 ja es van començar les campanyes massives de vacunació prioritzant els pacients vulnerables i amb factors de risc (FIGURA 29).

La vacunació és la forma més eficaç de prevenir la infecció per SARS-CoV-2. En aquest sentit, es va recomanar la vacunació contra la COVID-19 tan aviat com fos possible per a tothom. Les fórmules que van ser aprovades inclouen vacunes d'ARNm de nova tecnologia, com ara BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) i mRNA1273 (Moderna), vacunes de vectors virals no replicants, com ara Ad26.COV2.S de Janssen (Johnson & Johnson), i vacunes tradicionals de virus sencers inactivats com CoronaVac (Sinovac Biotech) [FATHIZADEH, 2021].

TAULA 7. Resum de les recomanacions de tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2	
Població general	<p>Prevenició de la malaltia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesures de distància, mascareta i higiene de mans; són efectives, junt amb l'aïllament de persones infectades • Vacunació; redueix el risc d'ingrés o cures intensives i es recomana a la població < 5 anys • En cas de resposta inadequada a la vacunació o contraindicació i condicions de risc prioritàries: Tixagevimab/cilgavimab (2 dosis im 150 mg).
Pacients ambulatoris o brots nosocomials	<p>Tractament de la malaltia lleu – moderada (SpO₂ ≥ 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tractament simptomàtic amb paracetamol (500-1000 mg, cada 6-8 hores); alternativament ibuprofè i altres AINE • Mesures d'higiene i aïllament <p>En cas de factors d'alt risc de malaltia greu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'opció preferent si ≤ 5 dies d'evolució és nirmaltrevir/ritonavir (300/100 mg vo cada 12 hores, durant 5 dies) • Les opcions alternatives a nirmaltrevir/ritonavir són: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si immunosupressió greu (factors de risc grup 1) <ul style="list-style-type: none"> ≤ 5 dies d'evolució i serologia negativa: Sotrovimab (500 mg iv dosi única) ≤ 7 dies d'evolució i serologia negativa: Casirivimab/Imdevimab (600/600 mg iv o sc dosi única) ≤ 7 dies d'evolució i serologia positiva o no es disposa de serologia: Remdesivir (200 mg iv dia 1, 100 mg/dia iv dies 2 i 3) ▪ Si condicions d'alt risc segons els grups 2, 3, i 4: <ul style="list-style-type: none"> ≤ 7 dies d'evolució: remdesivir (200mg iv dia 1, 100mg/dia iv dies 2 i 3).
Pacients hospitalitzats per COVID-19	<p>Tractament de la malaltia greu o crítica (SpO₂ < 95% / suport ventilatori)</p> <p>Si ≤ 7 dies d'evolució</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amb oxigen (no alt flux, VM o ECMO) i amb 2 de: FR ≥ 24 rpm, SpO₂ ≤ 94% o PaO₂/FiO₂ < 300mmHg: Remdesivir (200 mg iv dia 1, 100 mg/dia iv dies 2 a 5) • Pacients seronegatius de > 40 Kg amb alt risc, considerar per ordre de prioritat segons disponibilitat: <ol style="list-style-type: none"> Casirivimab/Imdevimab (1200/1200 mg iv dosi única) Sotrovimab (500 mg iv dosi única) <p>Si > 7 dies d'evolució</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amb oxigen, VM o ECMO: Dexametasona base (6 mg/dia vo o iv, 10 dies) o corticoides equivalents • Si SpO₂ < 92% o necessitat d'oxigen i PCR ≥ 75mg/L, o < 48 hores d'inici de suport respiratori o vasopressors, afegir: Tocilizumab (en dosi única ajustada al pes). Es pot repetir si no millora en 12-24 hores. S'ha d'administrar associat a corticoides.
<p>Profilaxi antitrombòtica</p> <ul style="list-style-type: none"> • No indicada en pacients ambulatoris en absència d'indicació per altres causes. • En pacients hospitalitzats, indicar HBPM a dosi profilàctica, excepte contraindicació. Valorar HBPM a dosi intermèdia si alt risc trombòtic. • Limitar l'ús de dosis terapèutiques a la malaltia tromboembòlica 	
<p>SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; AINE: Antiinflamatoris no esteroidals; ECMO: per les sigles en anglès <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>; FiO₂: fracció inspirada d'oxigen; FR: freqüència respiratòria; HBPM: heparina de baix pes molecular; IM: intramuscular; IV: intravenós; PaO₂: pressió arterial d'oxigen; PCR: proteïna C reactiva; RPM: respiracions per minut; SC: subcutani; SpO₂: saturació perifèrica d'oxigen; VO: via oral; VM: ventilació mecànica.</p> <p>Font: Salut. Generalitat de Catalunya. Resum de les recomanacions de tractament farmacològic de la infecció per SARS-CoV-2 (14/12/2022) Versió 7. Disponible a: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4878/tractament_farmacologic_infeccio_sars_cov2_2022_resum.pdf?sequence=7&isAllowed=y].</p>	



En destaca l'alta eficàcia contra la infecció simptomàtica per SARSCoV-2, amb més del 50% d'eficàcia després de la primera dosi de BNT162b2 i del 90% després de la segona dosi [POLACK, 2020], mentre que Oxford-AstraZeneca presenta una eficàcia del 70% després de la segona dosi de la seva vacuna amb vector viral, AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) [VOYSEY, 2021]. S'han informat taxes de seroconversió elevades independentment del tipus de vacuna utilitzada o de la presència d'infecció prèvia [EYRE, 2021].

Les vacunes front la COVID-19 són molt efectives, redueixen substancialment el risc de COVID-19, especialment la malaltia greu o crítica, i s'han associat amb reduccions substancials d'hospitalitzacions i morts associades a COVID-19 [HAAS, 2021; IOANNOU, 2022; TENDORDE, 2022, THOMPSON, 2021], fins i tot en el context de variants que eludeixen parcialment les respostes immunitàries induïdes per la vacuna. Les taxes d'hospitalització i mortalitat per COVID-19 han estat constantment més altes entre les persones no vacunades en comparació amb les vacunades, amb o sense dosis de reforç [CDC, 2022c]. A més de les reduccions directes de la morbiditat i mortalitat associades a COVID-19, la vacunació s'ha associat amb taxes de mortalitat no COVID-19 més baixes, la qual cosa avala l'evidència que la vacunació contra la COVID-19 no augmenta el risc de mort [XUS, 2021].

Esdeveniments adversos

Les vacunes contra la COVID-19 han demostrat ser globalment segures, tot i que poden produir-se esdeveniments adversos locals i sistèmics, que són relativament freqüents.

No obstant això, la majoria dels casos reportats són lleus o de gravetat moderada (reacció local, inflamació dels ganglis axil·lars ipsilaterals, febre, fatiga, miàlgies i/o cefalea), es resolen en 1-2 dies i, habitualment, sense limitacions per realitzar les activitats diàries.

Amb tot, s'han descrit alguns casos de reaccions al·lèrgiques greus després de la vacunació contra la COVID-19. Les vacunes d'ARNm s'han associat a miocarditis i pericarditis, tot i que són esdeveniments adversos molt poc freqüents i, la majoria dels casos reportats, són lleus i autolimitats [OSTER, 2022]. Pel que fa a la vacuna Ad26.COVID. S'ha associat a un augment del risc de Síndrome de Guillain-Barré i de trombosi amb trombocitopènia [MUIR, 2021]. La trombocitopènia és una malaltia rara, però greu, que provoca trombosi en vasos sanguinis grans i plaquetopènia. En cas d'aparició, és necessari iniciar tractament anticoagulant no heparínic i d'immunoglobulina intravenosa. Donat el risc-benefici favorable de les vacunes d'ARNm, se'ls ha donat preferència respecte la vacunació amb l'Ad26.COVID.S.

1.2. L'obesitat i la síndrome metabòlica com a factors de risc de COVID-19

Obesitat

L'obesitat és una malaltia multifactorial complexa en què existeix un excés d'acumulació de greix corporal amb conseqüències negatives per la salut [LIN X, 2021]. Augmenta el risc de desenvolupar una gran varietat de malalties, incloent la DM2 i les malalties cardiovasculars, i s'associa amb un augment de la mortalitat [FLEGAL, 2013; PSC, 2009].

En els últims 50 anys, la incidència de l'obesitat ha augmentat de forma considerable arreu del món, excepte en algunes regions de l'Àfrica subsahariana i Àsia [AL KIBRIA, 2019]. Tot i que globalment la prevalença de l'obesitat es troba en augment, varia segons les regions, els països i les ètnies, ja que depèn, sobretot, de l'estatus socioeconòmic de la població [ABARCA-GÓMEZ, 2017]. L'elevada incidència de l'obesitat és un problema de salut pública de primer ordre en els països més desenvolupats i, de forma més localitzada, en les zones urbanitzades dels països menys desenvolupats [CHEN Y, 2019; JIA W, 2015]. Aquesta incidència s'ha incrementat de forma dràstica en tots els grups etaris d'ambdós sexes, tot i que és més prevalent en dones en edat adulta [HALES, 2020; TAUQEER, 2018].

L'OMS considera que una persona té obesitat quan aquesta presenta un IMC major o igual a 30 kg/m² [WHO, 2010]. La TAULA 8 mostra la classificació de l'estat nutricional de cada individu segons el seu IMC per l'OMS.

TAULA 8. Estat nutricional segons l'índex de massa corporal segons l'Organització Mundial de la Salut	
Índex de massa corporal (kg/m²)	Estat nutricional
< 18,5	Baix pes
18,5 – 24,9	Pes normal
25 – 29,9	Preobesitat o sobrepès
30 – 34,9	Obesitat classe I
35 – 39,9	Obesitat classe II
> 40	Obesitat classe III

Font: World Health Organization. "A Healthy Lifestyle - WHO recommendations" (06/05/2010). Disponible a: [https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations].

L'obesitat té un component genètic important. Amb tot, el component ambiental també té gran pes, molt influenciat per l'estil de vida de l'individu (FIGURA 30) [SHEIKH, 2017]. Per tant, si una persona amb una determinada predisposició genètica té un estil de vida caracteritzat per una excessiva ingesta d'aliments i baixa activitat física, entre d'altres

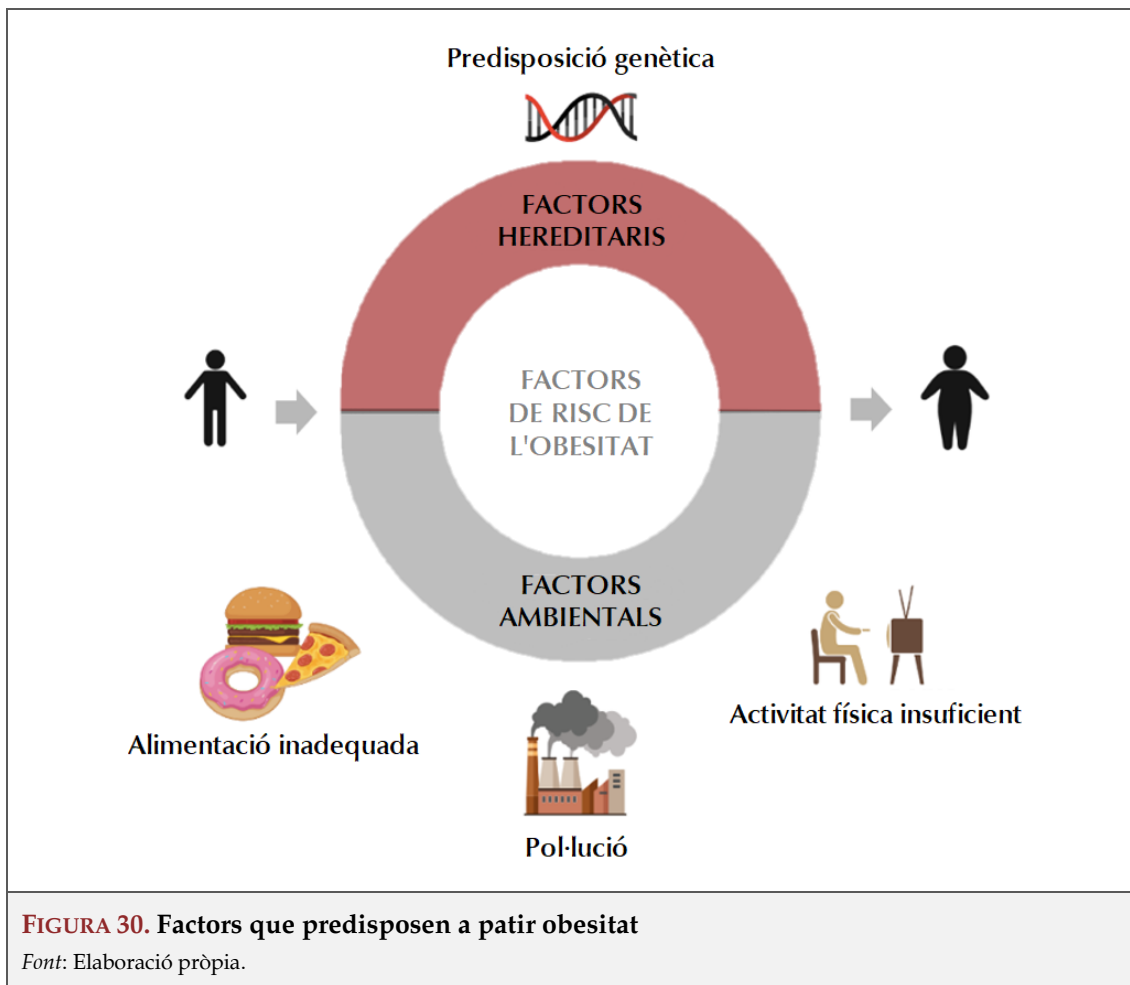


FIGURA 30. Factors que predisposen a patir obesitat

Font: Elaboració pròpia.

factors, fàcilment apareixerà el sobrepès i, posteriorment, si la situació es manté, l'obesitat [LIN X, 2021].

Síndrome metabòlica

La síndrome metabòlica (SM) és un trastorn complex que inclou diversos desordres metabòlics que comporten una pèrdua de l'homeòstasi del metabolisme global. L'any 1998, l'OMS va publicar una primera definició de SM. Posteriorment, diverses societats i entitats van proposar diferents criteris per al diagnòstic d'aquesta síndrome fins que, finalment, al 2009 la Federació Internacional de Diabetis va acordar una definició harmonitzada amb altres consorcis [ALBERTI, 2009], tal com es mostra en la TAULA 9. Segons aquest últim consens, per a diagnosticar SM, s'han de complir tres dels cinc criteris descrits.

Tot i que la fisiopatologia de la SM no es coneix completament, se sap que l'obesitat i la resistència a la insulina estan en la base de la seva etiopatogènia. La SM es considera una malaltia proinflamatòria i protrombòtica, sent el teixit adipós l'òrgan principalment implicat en la seva fisiopatologia [ROBERTS, 2013]. Tanmateix, l'obesitat i la resistència a la

TAULA 9. Components de la síndrome metabòlica	
Paràmetre	Criteri
Pressió arterial elevada	PAs \geq 130 mmHg i/o PAd \geq 85 mmHg (o tractament per hipertensió arterial)
Nivells plasmàtics de triglicèrids elevats	\geq 150 mg/dl (o el seu tractament)
Nivells plasmàtics de colesterol HDL reduïts	< 40 mg/dl (homes); < 50 mg/dl (dones) (o el seu tractament)
Nivells plasmàtics de glucosa elevats	\geq 100 mg/dl (en dejú) (o tractament per diabetis mellitus tipus 2)
Mesura de la circumferència de cintura elevada*	\geq 94 cm (homes); \geq 80 cm (dones) o rati cintura/malucs > 0,9
(*) Els seus criteris varien en funció de l'ètnia. A la taula es mostren els criteris per a població d'origen europeu. PAs: pressió arterial sistòlica; PAd: pressió arterial diastòlica; HDL: per les sigles en anglès de <i>high density lipoprotein</i> . Font: Alberti K et al. Circulation 2009; 120: 1640-5 [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644].	

insulina són components clau en l'origen de la DM2 [JOHNSON, 2013]. La inflamació crònica de baix grau en el teixit adipós induïda per l'obesitat pot causar resistència a la insulina i DM2 [LUMENG, 2011]. En condicions d'obesitat i de desequilibri metabòlic, es presenta una hiperplàsia i hipertròfia dels adipòcits i, per tant, el teixit adipós entra en un estadi d'hipòxia que desencadena l'alliberament d'adipoquines proinflamatòries i espècies reactives d'oxigen que acaben danyant el propi teixit i donen pas a la formació de teixit fibrós [HALBERG, 2008].

1.2.1. Mecanismes pels quals l'obesitat i la síndrome metabòlica poden ser factor de mal pronòstic per COVID-19

En relació a l'obesitat, des d'un inici de la pandèmia, ja es va descriure una excessiva proporció de pacients obesos que desenvolupaven sovint COVID-19 severa, amb disfunció respiratòria aguda i que requerien l'ús de VMNI o VM [BHATRAJU, 2020; CAUSSY, 2020; SIMONNET, 2020; XU, 2020].

Tot i que s'ha demostrat que l'edat és el factor pronòstic més important per l'evolució de la COVID-19, l'efecte de l'obesitat ha resultat ser altament significatiu, sobretot si aquesta és severa [WILLIAMSON, 2020]. Tal com s'ha descrit anteriorment, sembla clar que l'obesitat augmenta el risc d'hospitalització, de presentar una estada hospitalària més llarga i de gravetat de la malaltia amb necessitat d'intubació i d'ingrés a l'UCI, a més d'augmentar el risc de mortalitat. És factor independent d'altres variables, com ara la

raça, el sexe i altres comorbiditats [SIMONNET, 2020]. Aquest risc es correlaciona de manera positiva amb l'IMC i ha estat especialment significatiu en la població menor de 65 anys [ANDERSON, 2020; FRESÁN, 2021; LIGHTER, 2020; TARTOF, 2020]. S'ha suggerit que la mortalitat és quatre vegades més gran en pacients amb un IMC > 45 Kg/m² [TARTOF, 2020]. S'ha descrit que la prevalença d'obesitat en pacients morts per COVID-19 pot arribar a ser del 84%, sent una causa important d'agreujament els fenòmens tromboembòlics [MOVAHED, 2019]. No obstant això, no hi ha proves concloents que l'obesitat tingui un impacte significatiu en el risc d'infectar-se pel virus [WILLIAMSON, 2020]. Pel que fa al pronòstic, la possibilitat de supervivència s'ha descrit que és més gran en pacients amb IMC < 30 Kg/m².

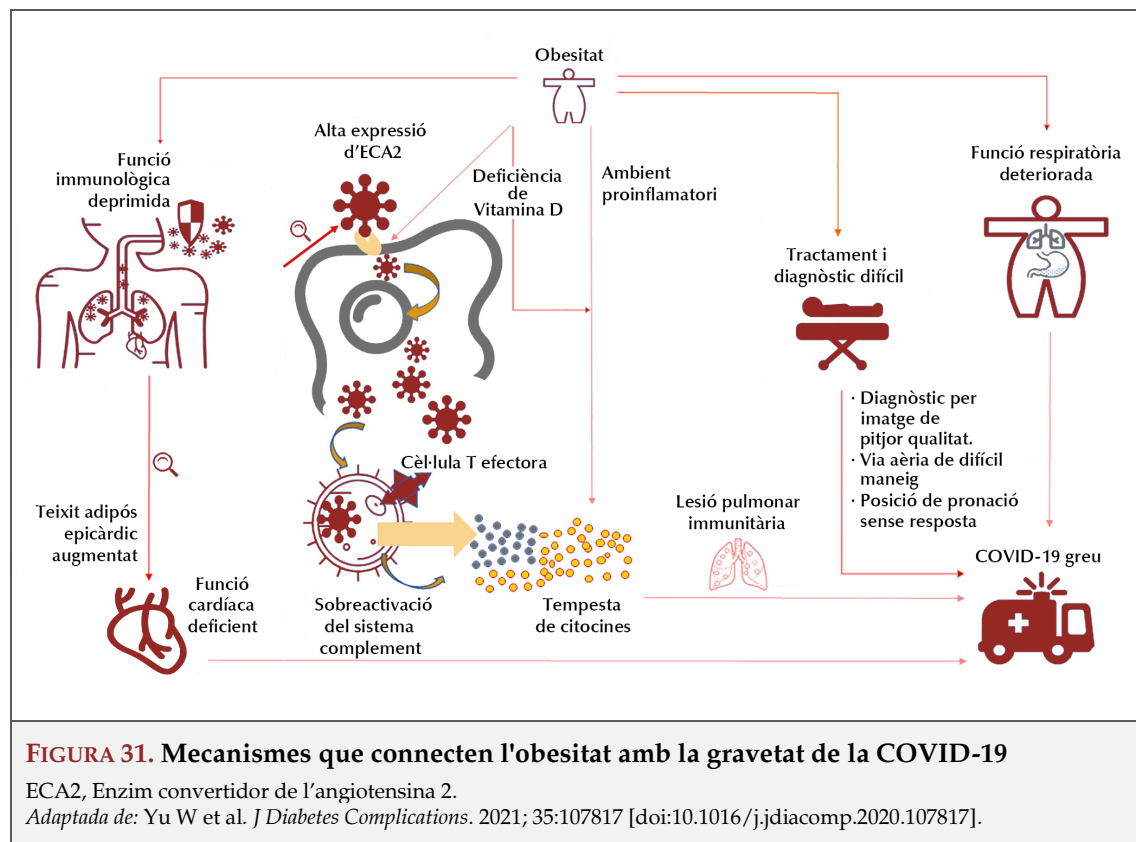
Pel que fa a la SM, no va ser fins al 2021, que es va associar a major gravetat en els pacients hospitalitzats amb COVID-19 [DENSON, 2021]. La SM també presenta un estat inflamatori crònic de baix grau caracteritzat per nivells elevats de reactants de fase aguda [SALMENNIEMI, 2004] i disfunció endotelial [TAHER, 2019]. Per tant, les característiques combinades de les comorbiditats associades a la SM poden tenir relació amb el risc de malaltia greu i mort per COVID-19, mitjançant la inflamació sistèmica i disfunció endotelial. S'ha descrit que els pacients que presenten SM tenen un augment significatiu de les probabilitats de mort i SDRA independentment de l'edat, el sexe, la raça, l'ètnia, el volum de casos hospitalaris i les comorbiditats [DENSON, 2021]. A més, presenten més complicacions, estada hospitalària més llarga, major necessitat de VM i d'ingrés a l'UCI [DENSON, 2021].

Hi ha diversos factors que podrien influir en el major risc de complicacions per COVID-19 en els pacients amb obesitat i/o SM. És evident que un dels més rellevants seria l'associació amb altres comorbiditats. També poden influir però, altres característiques d'aquests pacients com l'estat d'inflamació crònica subjacent, així com la major predisposició als fenòmens tromboembòlics respecte la població general [MOVAHED, 2019].

Els mecanismes pels quals l'obesitat i la SM poden amplificar els efectes fisiopatològics de la COVID-19 no són completament coneguts. Una de les vies implicades és la producció incrementada de citocines en el pacient obès i de determinades hormones que s'expressen en el teixit adipós, que afavoririen la desregulació metabòlica. La disminució de l'elasticitat de la paret toràcica, el dany pulmonar [JOSE, 2020], l'estat proinflamatori i els nivells elevats d'IL-6, i un major risc de trombosi contribueixen a augmentar el risc de COVID-19 greu en pacients obesos [SATTAR, 2020]. A més, l'activació de les cèl·lules endotelials i la resistència a la insulina també poden contribuir a la disfunció de la barrera alveolocapil·lar. La implicació de l'ECA2 en els lipofibroblasts pulmonars i altres cèl·lules semblants a les adiposes durant la infecció per SARS-CoV-2 segueix sent molt desconeguda [KRUGLIKOV, 2020]. Els pacients amb obesitat tenen una expressió més alta de diferents molècules relacionades amb el SARS-CoV-2, tant en mostres de rentat alveolar bronquial com en mostres de sang en comparació amb pacients sense obesitat,

correlacionades positivament amb l'IMC [RADZIKOWSKA, 2020]. Entre elles, destaquen grans quantitats de receptors d'ECA2 al teixit adipós, que estan incrementats en els pacients amb obesitat. A més, els nivells d'ECA2 solubles en plasma s'associen amb l'IMC i la leptina, un biomarcador de l'obesitat, l'hemoglobina glicosilada i el model homeostàtic d'avaluació de la resistència a la insulina (HOMA-IR), el biomarcador de la resistència a la insulina i la hiperglicèmia, suggerint un possible paper de la resistència a la insulina en la gravetat de la COVID-19 [KORNILOV, 2020].

A continuació, es descriuen els possibles mecanismes pels quals els pacients amb obesitat poden tenir major risc de patir malaltia per SARS-CoV-2 greu (FIGURA 31).



Funció respiratòria

L'efecte negatiu de l'obesitat en la funció respiratòria pot explicar el major risc d'insuficiència respiratòria i la necessitat de VM en pacients amb obesitat amb COVID-19 [BUSETTO, 2020; DENOVA-GUTIÉRREZ, 2020; FRIED, 2021; MUÑOZ-PRICE, 2020].

L'obesitat té efectes perjudicials sobre la mecànica respiratòria i la fisiologia i anatomia de les vies respiratòries superiors, afectant directament la funció respiratòria [DIXON A, 2018]. Comporta un augment de la resistència de les vies respiratòries, una disminució de la musculatura respiratòria, una reducció del volum pulmonar i un deteriorament de l'intercanvi de gasos en els pacients [YU W, 2021]. Tanmateix, com que el SARS-CoV-2 és

un virus que afecta principalment el sistema respiratori, unit a la disfunció respiratòria que poden presentar els pacients amb obesitat, el risc de complicacions pulmonars s'incrementa [HUANG JF, 2020], i això comporta un pitjor pronòstic [SATTAR, 2020].

A més, l'obesitat està molt associada a la síndrome d'apnea obstructiva del son [THAM, 2019], que pot provocar obstruccions repetides de les vies respiratòries en pacients amb COVID-19, empitjorant els processos proinflamatoris als pulmons [MEMTSOUDIS, 2020].

Funció immunitària i susceptibilitat

Anteriorment, ja s'havia descrit que l'obesitat és un factor de risc per a l'ingrés hospitalari per la grip A H1N1 i altres infeccions respiratòries [BADAWI, 2016; KASPERSEN, 2015]. Aquesta predisposició s'havia associat amb l'estat inflamatori crònic de baix grau inicial de l'obesitat que debilita la resposta del sistema immunitari front el virus, inclosos els canvis sistèmics en les respostes innates i adaptatives, mostrant una resposta antiviral retardada i lenta a la infecció viral [HONCE, 2019]. Els pacients amb obesitat tenen nivells crònicament més elevats de leptina i nivells més baixos d'adiponectina. Aquest entorn hormonal desfavorable també pot provocar un desajust en la resposta immunitària [KIM, 2020]. També s'ha observat que l'obesitat té un impacte substancial en la immunitat i la defensa dels patògens, inclosa la interrupció de la integritat del teixit limfoide i les alteracions del desenvolupament de leucòcits, els seus subtipus i la seva activitat [ANDERSEN, 2016] (FIGURA 32).

Pel que fa a la vacunació, algun estudi ha demostrat que la vacuna antigripal inactivada trivalent en adults presenta taxes inicials de conversió sèrica més altes en persones amb obesitat, però l'eficàcia de la vacuna disminueix més ràpidament que en persones sense obesitat [NEIDICH, 2017]. Aquesta pot ser deguda al fet que el sobrepès i l'obesitat perjudiquen la resposta de la vacuna als patògens, les respostes de les cèl·lules T específiques de la vacuna dels adults amb obesitat, necessàries per a la protecció i la recuperació de la infecció viral, es debiliten i es deterioren [PAICH, 2013].

Tempesta de citocines

La tempesta de citocines és una causa important de mort en els pacients amb COVID-19 [SUN, 2020]. Representa un fenomen d'hiperactivació immunitària i es caracteritza per augmentar els nivells de citocines inflamatòries com l'IFN- γ , IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 i TNF- α , associats també al SDRA greu o a la sèpsia [RITCHIE, 2020]. L'entorn proinflamatori de les persones amb obesitat pot exacerbar encara més la inflamació, exposant-los a nivells encara més elevats de molècules inflamatòries circulants [MUSCOGIURI, 2020]. Per tant, la desregulació immunitària i altres respostes relacionades amb la inflamació dels pacients amb obesitat poden agreujar la tempesta de citocines i poden comportar una major propagació viral i infeccions disseminades, que acceleren la gravetat de la COVID-19 en pacients amb obesitat.

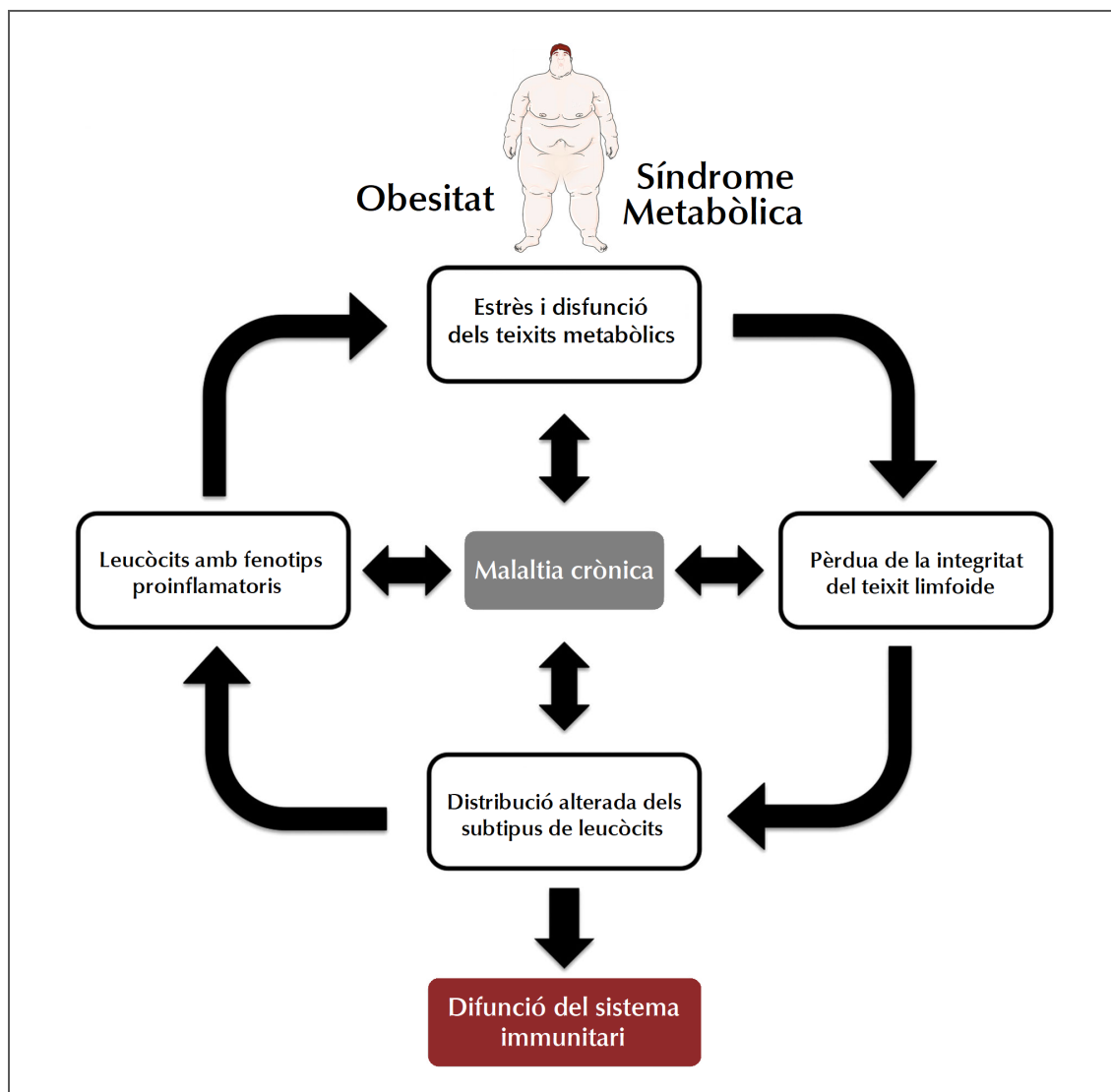


FIGURA 32. L'impacte de l'obesitat i la Síndrome Metabòlica en la funció del sistema immunitari

L'obesitat i la Síndrome Metabòlica s'associen amb l'estrès i la disfunció dels teixits metabòlics, inclòs el teixit adipós, el fetge, el teixit múscul esquelètic i el pàncrees. La disfunció fisiològica sistèmica que sorgeix de complicacions relacionades amb l'obesitat condueix a l'acumulació de greix als òrgans limfoides primaris (medul·la òssia i timus), donant lloc a una ruptura de l'arquitectura dels teixits i la seva integritat. Els canvis induïts per l'obesitat en els teixits limfoides associen una distribució alterada dels subtipus de leucòcits i un major nombre de leucòcits amb fenotips proinflamatoris. Les alteracions induïdes per l'obesitat en el sistema immunitari poden perjudicar la immunitat i contribuir a la progressió de la disfunció metabòlica i la malaltia crònica. Les malalties cròniques poden perpetuar, encara més, la disfunció del sistema immunitari.

Adaptada de: Andersen C et al. *Adv Nutr* 2016; 7: 66-75 [DOI:10.3945/an.115.010207].

Tal com s'ha comentat, l'obesitat comporta un estat d'inflamació crònica de baix grau amb nivells més elevats de TNF- α , IL-6 o PCR, augmentant el nivell circulant de citocines proinflamatòries [SATTAR, 2020]. En els pacients obesos, s'ha observat una correlació positiva entre nivells més alts de PCR amb la relació cintura-maluc [CHIAPPETTA, 2020]. L'excés de greix també s'associa amb la sobreactivació del sistema del complement, que

és un important mediador de l'hoste de les malalties induïdes pel virus i agreuja la inflamació [WATANABE, 2020].

Per altra banda, la prevalença de la deficiència de vitamina D és més alta en pacients amb obesitat. Nivells baixos de vitamina D s'han relacionat amb diverses inflamacions, infeccions i malalties pulmonars, fet que també pot augmentar el risc d'infeccions sistèmiques i modulació de la resposta immunitària. Per tant, la coexistència d'excés de greix i la deficiència de vitamina D pot convertir l'obesitat en un factor de risc per a la tempesta de citocines.

No hi ha cap medicament específic per prevenir la infecció per SARS-CoV-2 i la tempesta de citocines causada pel virus [NILE, 2020]. Un cop es desencadena, és difícil revertir els resultats adversos en els pacients. No obstant això, actualment existeixen medicaments immunomoduladors per tractar-la [ALI, 2020].

A més de l'estudi i investigació de fàrmacs existents i nous medicaments, s'ha de prestar més atenció en la detecció precoç d'aquells pacients de risc per a instaurar un tractament adequat al més aviat possible, si s'escau. És important suprimir la resposta inflamatòria i reforçar el tractament. Cal una monitorització estreta de l'evolució de la malaltia mitjançant la clínica, amb la funció respiratòria, proves de laboratori i proves d'imatge pulmonar i, en cas d'empitjorament, un ingrés immediat a l'UCI per intentar suprimir la tempesta de citocines, evitar un progrés de la malaltia i mantenir la funció ventilatòria [PETER, 2021].

Enzim convertidor de l'angiotensina 2

Les causes de la variació en la resposta inflamatòria en SARS-CoV-2 es desconeixen, però el teixit adipós podria contribuir a aquesta variació. Els adipòcits, la inflamació relacionada amb l'obesitat i el deteriorament del sistema immunitari poden tenir un paper important en la infecció per SARS-CoV-2 [BADIMON, 2017]. El teixit adipós, un dels que més s'expressa l'ECA2, fins i tot superior al dels pulmons, podria estar actuant com a reservori del virus [CHEN L, 2020]. Cal recordar que aquest receptor és clau en l'entrada del virus en les cèl·lules de l'hoste, cosa que suggereix que les persones amb obesitat són més susceptibles al nou coronavirus [JIA X, 2020]. A més, l'activació crònica del SRAA en pacients amb obesitat és un factor propici per a l'alta expressió d'ECA2 i la baixa disponibilitat d'angiotensina 1-7, que redueix la immunitat antiviral i augmenta la susceptibilitat al SARS-CoV-2 [PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, 2020].

Altres mecanismes potencials

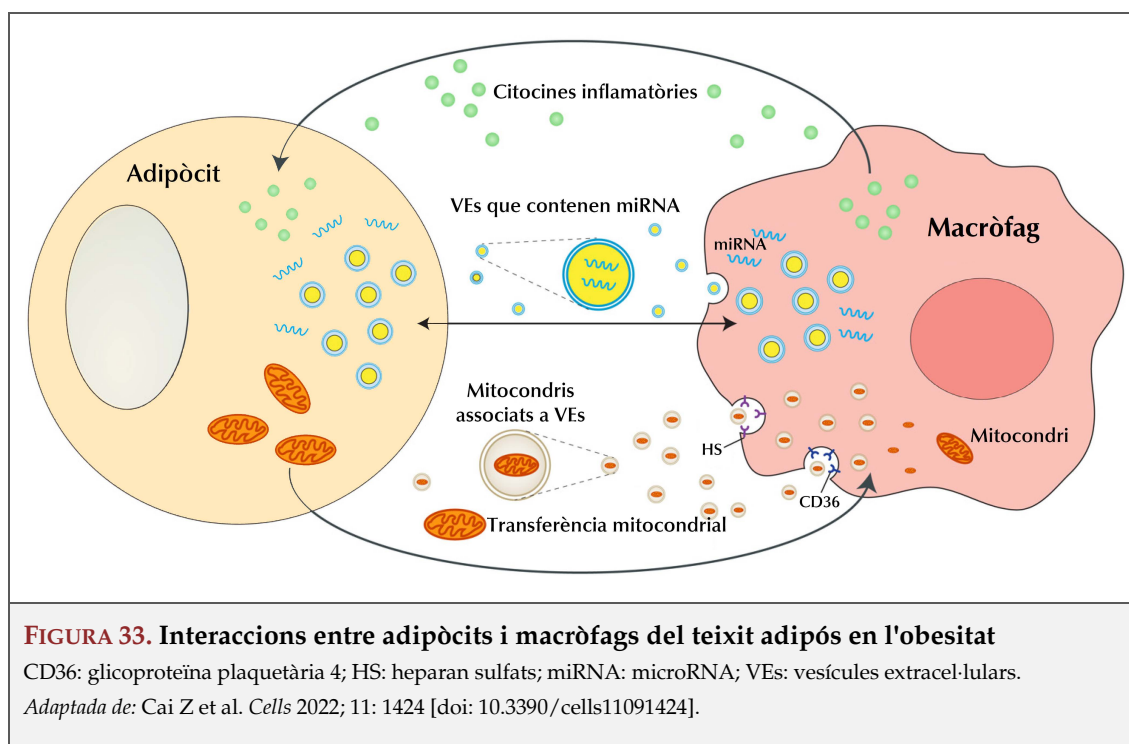
Les persones amb obesitat tenen augment del teixit adipós epicàrdic, que pot afectar la funció cardíaca en pacients amb COVID-19 en una fase inicial. A més, aquest teixit és

una font rica d'adipocines, incloent diversos mediadors proinflamatoris que contribueixen a les tempestes de citocines inflamatòries [ZHAO, 2020].

1.2.1.1. Inflamació crònica subjacent

Ja s'ha comentat àmpliament que l'obesitat és una malaltia metabòlica associada a un estat inflamatori crònic subjacent, que promou la insulín resistència i la DM2 [CAI, 2022].

En condicions d'obesitat, el teixit adipós experimenta una sèrie de remodelacions, incloses la hipertròfia dels adipòcits, l'apoptosi, la infiltració de cèl·lules immunitàries, l'extensa vascularització i la remodelació de la matriu extracel·lular [CHOE, 2016; MARCELIN, 2019]. Els macròfags del teixit adipós (ATM, per les sigles en anglès d'*adipose tissue macrophage*) són les principals cèl·lules immunitàries implicades en la inflamació associada a l'obesitat i, conjuntament amb els adipòcits, actuen com a reguladors de la inflamació i complicacions metabòliques [EMONT, 2022; JAITLIN, 2019; JOHNSON, 2013]. Els adipòcits i els macròfags poden interactuar entre si a través de diversos mecanismes, incloses les citocines i les quimiocines, exosomes o micro vesícules que contenen microARN i transferència mitocondrial (FIGURA 33).



Està ben establert que les citocines i les quimiocines secretades per les cèl·lules immunitàries comporten inflamació localitzada i sistèmica, que crea una connexió patògena entre obesitat i resistència a la insulina. A més, les citocines i les quimiocines són els principals mediadors del fenotip ATM i la relació entre els adipòcits i els ATM, que tenen un paper fonamental en la patogènesi de l'obesitat i les complicacions

metabòliques associades [CAI, 2022]. Tanmateix, les citocines i mediadors $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $MCP-1$ i el factor inhibidor dels macròfags estan implicats en la patogènesi de la resistència a la insulina [MCLAUGHLIN, 2017] i estan regulats per diverses vies [CAI, 2022].

Per altra banda, com ja s'ha comentat, el teixit adipós dels pacients amb obesitat i DM2 presenta una progressiva infiltració per limfòcits T que es relaciona amb un estat d'inflamació crònica de baix grau i que promou l'alteració de la resposta immunitària davant les infeccions [LUZI, 2020].

En relació a la infecció per SARS-CoV-2, el dany causat per la COVID-19 es produeix, principalment, per la resposta inflamatòria excessiva i perllongada de l'hoste front el virus, que culmina en una tempesta de citocines, així com per la coagulopatia disseminada que lesiona els pulmons i els vasos sanguinis [SIMONNET, 2020]. Precisament, la situació proinflamatòria present en pacients obesos podria facilitar aquesta resposta inflamatòria exagerada front el virus [PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, 2020] (FIGURA 34).

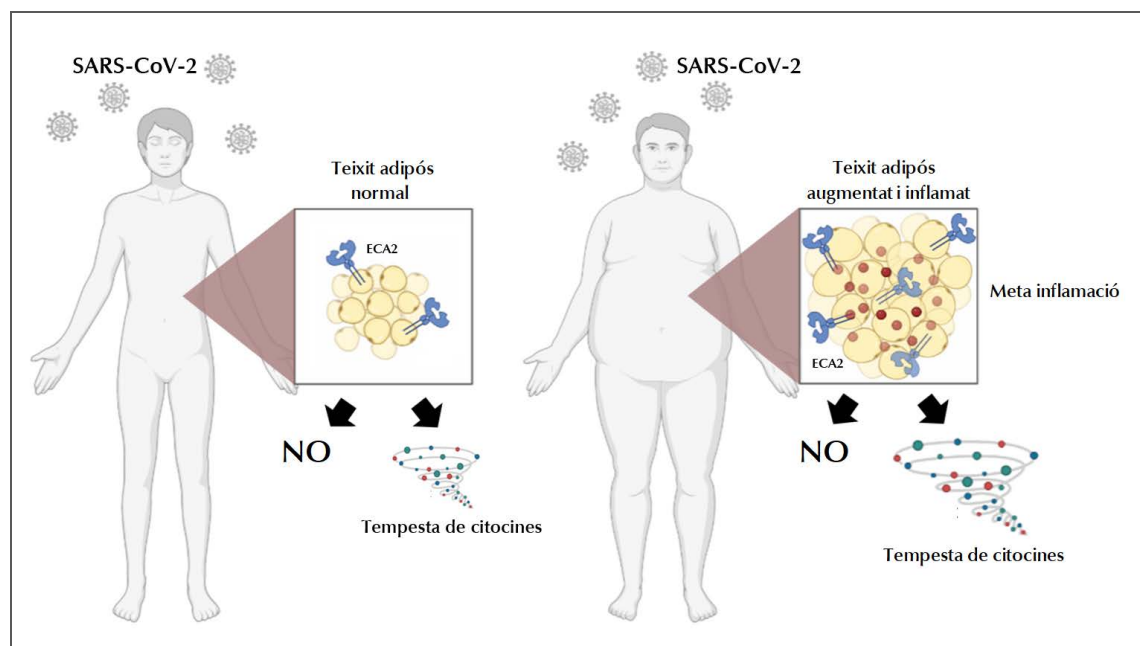


FIGURA 34. Impacte de la COVID-19 en subjectes amb o sense obesitat

Els subjectes amb obesitat, que tenen una expressió augmentada del receptor ECA2 i una meta-inflamació, presenten una susceptibilitat augmentada front la infecció viral, donant lloc a una major probabilitat de desencadenar una tempesta de citocines.

SARS-CoV-2, Síndrome respiratòria aguda greu per coronavirus 2; ECA2, enzim convertidor d'angiotensina 2.

Font: Elaboració pròpia.

1.2.1.2. Tromboembolisme

L'obesitat és un factor de risc independent conegut d'esdeveniments trombòtics i, especialment, de TEP en pacients hospitalitzats [BARBAR, 2010]. Així, alguns estudis han avaluat la possibilitat que l'obesitat pugui comportar un augment dels riscos de

desenvolupament de trombosi en pacients amb COVID-19. Una metanàlisi recent conclou que alguns factors de risc per TEP, inclosa l'obesitat, no estaven associats a TEP en pacients amb COVID-19. El desenvolupament de TEP s'atribueix, principalment, a l'augment de la gravetat de la COVID-19, però no a l'obesitat [LOBBES, 2021; OGIHARA, 2023].

La coagulopatia associada a la COVID-19 es caracteritza per nivells elevats de D-dímer per augment de trombosi, plaquetopènia, prolongació del TP i TTPA i nivells elevats de fibrinogen, factor de coagulació VIII i de factor von Willebrand [BOWLES, 2020; CHAN & WEITZ, 2020].

Hi ha evidències clíniques que els pacients amb COVID-19 tenen un risc més elevat de TEP que altres pneumònies víriques [BOMPARD, 2020], que pot ser deguda a una lesió endotelial i a la ruptura de les membranes cel·lulars produïda pel propi virus i a l'estat d'immobilització perllongat [ACKERMANN, 2020]. És probable que la prevalença del TEP en pacients amb COVID-19 estigui subestimada [PRICE, 2020]. S'ha descrit una incidència d'esdeveniments trombòtics diagnosticats del 16%, basant-se en l'atenció clínica habitual (TEP, TVP, infart de miocardi, ictus isquèmic i altres tromboembolismes) [BILALOGU, 2020]. La prevalença del TEP en pacients infectats per SARS-COV-2 és del voltant del 3,2%, però hi ha estudis que proposen que les imatges d'angiografia pulmonar per TC indiquen una incidència significativament més alta de fins al 24% [BOMPARD, 2020]. És evident que les complicacions del TEP s'associen a una malaltia greu i crítica de COVID-19 ja que es produeix una major tempesta de citocines i inflamació en aquests pacients. A més, el TEP progressa, inevitablement, cap a la hipoxèmia i un pitjor pronòstic [SIVALOGANATHAN, 2020]. De fet, els pacients amb TEP presenten més probabilitat d'ingrés a l'UCI i de requerir VM [BOMPARD, 2020], així com d'estades hospitalàries més llargues [BENITO, 2020]. S'ha observat que el D-dímer i la PCR poden ser biomarcadors associats amb el risc de tromboembolisme venós [BENITO, 2020; DUJARDIN, 2020] i, per tant, poden ser predictors potencials del desenvolupament de tromboembolisme venós i TEP. Els possibles mecanismes implicats en la formació del TEP es mostren a la FIGURA 27.

1.2.2. Maneig del pacient amb obesitat i pandèmia COVID-19

Tot i que la vacunació de la majoria de la població ha ajudat a controlar les infeccions per SARS-CoV-2 i a reduir els casos greus de la malaltia, és primordial reforçar la vigilància i el control de les malalties cròniques per tal de reduir el risc de patir una malaltia greu per COVID-19 en cas d'infecció.

Inicialment, les teràpies dirigides eren escasses, no hi havia un consens per un tractament eficaç ni vacunació front la COVID-19 i encara prenia més importància la prevenció i gestió de l'obesitat durant la pandèmia COVID-19. És evident que les mesures preventives generals van ser i, segueixen sent, bàsiques per una bona prevenció de la infecció per SARS-CoV-2 i el control de brots epidèmics. Però, per altra banda, cal de

base un bon control de pacients amb DM2 i hipertensió arterial [GUPTA, 2020], entitats molt associades amb l'obesitat. Per aconseguir-ho, és bàsic el control en la dieta, realitzar activitat física, un bon descans nocturn i mantenir una bona qualitat de la salut mental [FRÜHBECK, 2020]. Un seguiment estret des d'Atenció Primària ajuda a aconseguir un bon control d'aquestes comorbiditats, a més de detectar signes d'alarma en la infecció per SARS-CoV-2 en pacients de risc.

Tot i així, durant els mesos inicials de la pandèmia per SARS-CoV-2, molts països van adoptar mesures de confinament de la població, que van afavorir el sedentarisme i el distanciament social. L'aïllament i la ràpida propagació del SARS-CoV-2 van comportar nivells més alts d'ansietat, depressió i nivells més baixos de salut mental en la població [GUPTA, 2020] que, unit a altres factors com la dieta i la qualitat del son, poden influir en el pes [TOMIYAMA, 2019] mitjançant mecanismes biològics conductuals i psicològics [ABBAS, 2020].

JUSTIFICACIÓ DE LA INVESTIGACIÓ

El SARS-CoV-2 produeix la malaltia per COVID-19. Des del seu inici el desembre del 2019, es va convertir en una malaltia transmissible de ràpida propagació, comportant una pandèmia global, que va afectar considerablement les formes de vida i l'economia mundial amb conseqüències devastadores.

És important assenyalar que, la COVID-19, s'ha convertit en la quarta causa de mort a tot el món des de principis del 2020 fins a la immunització progressiva. Ha comportat una mortalitat global elevada respecte altres malalties víriques pandèmiques anteriors, amb variacions segons les característiques de cada país (piràmide de població, sistema sanitari, etc.), certes característiques personals (com grup d'edat o ètnia) i l'estat vacunal.

La pandèmia COVID-19 ha generat reptes importants sobre els sistemes sanitaris d'arreu del món, tant a nivell hospitalari com a nivell d'Atenció Primària. Totes les mesures realitzades al llarg del temps però, sobretot, el desenvolupament de les vacunes davant del SARS-CoV-2 en un temps rècord, han permès millorar la situació a nivell global, després de patir diferents onades de la malaltia.

En aquest context, l'obesitat, considerada la pandèmia del segle XXI fins l'arribada de la COVID-19, augmenta el risc de mortalitat dels pacients amb aquesta malaltia. Entre els possibles mecanismes fisiopatològics que s'hi han implicat hi ha la producció incrementada de citocines inflamatòries. Tot i que l'obesitat i la DM2 són reconeguts factors de risc per la COVID-19 i per desenvolupar una malaltia més greu, es desconeix si la presència de SM podria influir en l'evolució de la COVID-19. Per tant, és important desenvolupar models predictius de gravetat de la COVID-19 en diferents grups de risc que permetin definir les millors estratègies terapèutiques per tal d'actuar precoçment i individualitzar tractaments. Per altra banda, es desconeix si els biomarcadors de gravetat de la malaltia en població general poden ser útils, també, en pacients obesos i/o amb SM o si les citocines proinflamatòries poden ser biomarcadors pronòstics precoços de la malaltia.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

Hipòtesis

Els pacients amb obesitat i/o SM, que presenten una inflamació crònica de baix grau subjacent, cursen amb un pitjor pronòstic davant la COVID-19, on es pot desencadenar una tempesta de citocines.

Els biomarcadors pronòstics de COVID-19 per la població general són també útils per la predicció de la gravetat de la malaltia en pacients amb obesitat i/o SM.

Les citocines proinflamatòries són biomarcadors pronòstics precoços d'evolució greu de la COVID-19, sobretot en població obesa i/o amb SM.

Objectius

Objectiu general

Avaluar nous models predictius de gravetat de la COVID-19 en població general i en població amb obesitat i/o amb SM.

Objectius específics

1. Avaluar si la presència d'obesitat i/o SM s'associa amb criteris de gravetat de la COVID-19, segons la classificació de l'OMS de pneumònia per COVID-19.
2. Investigar si els biomarcadors pronòstics de COVID-19 descrits en població general són d'utilitat per a predir l'evolució de la malaltia (segons criteris de gravetat de l'OMS) en pacients amb obesitat i/o SM.
3. Caracteritzar el perfil de citocines inflamatòries en pacients amb COVID-19, en el moment de l'ingrés per pneumònia (classificada segons criteris de gravetat de l'OMS) i a les 4-6 setmanes d'evolució de la malaltia.
4. Estudiar si els nivells de citocines a l'ingrés són d'utilitat per a predir l'evolució de la COVID-19 (segons criteris de gravetat de l'OMS), tant en la població general com en els pacients amb obesitat i/o SM.

4.1. Disseny

Per a l'assoliment dels objectius generals i específics proposats es va dissenyar un estudi de cohorts de tipus longitudinal prospectiu en dues fases:

- a) En la primera, es va estudiar la resposta de fase aguda i d'evolució d'una cohort de pacients amb COVID-19 durant l'ingrés hospitalari per pneumònia.
- b) En la segona, es va estudiar l'evolució de la cohort en dos moments temporals durant el seguiment clínic de la pneumònia per COVID-19: en fase aguda, a l'ingrés hospitalari, i després de 4-6 setmanes d'evolució, ja persistissin ingressats o de forma ambulatoria.

L'estudi s'inclou dins d'un projecte més ampli que du per títol *Circulating and cellular prognostic biomarkers for COVID19 progression in patient with SARS-CoV-2 infection using multi omic science*, que s'ha dut a terme en el Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

4.2. Àmbit, població i període d'estudi

L'àmbit d'estudi és l'Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, centre hospitalari de referència de l'Institut Català de la Salut del Camp de Tarragona.

La Regió Sanitària Camp de Tarragona està situada al sudoest de Catalunya. Comprèn les comarques de l'Alt Camp, la Conca de Barberà, el Baix Camp, el Baix Penedès, el Tarragonès i el Priorat, amb un total de 123 municipis i una població de referència d'unes 600.000 persones.

En aquesta àrea geogràfica disposem de 4 centres hospitalaris més: Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Hospital del Vendrell i Hospital Pius de Valls.

La població d'estudi del present treball es va obtenir mitjançant un procediment d'inclusió consecutiu a partir dels pacients ingressats per COVID-19 al Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, amb diagnòstic confirmat d'infecció per SARS-CoV-2.

El període d'inclusió de l'estudi va ser durant els primers sis mesos de la pandèmia (01/03/2020 a 01/09/2020).

Criteris d'inclusió i exclusió

Es van incloure els pacients que van acceptar participar i van donar per escrit el seu consentiment informat, sempre que complissin els següents criteris: Pacients >18 anys, d'ambdós sexes, diagnosticats de pneumònia per COVID-19 amb una prova de RT-PCR positiva per SARS-CoV-2 en mostra nasofaríngia i classificats amb un grau de severitat ≥ 3 segons les guies de l'OMS [WHO, 2020c].

Es van excloure els pacients que en l'avaluació inicial estaven immunosuprimits crònicament, rebent tractament a llarg termini amb corticoides orals, antivirals, hidroxicloroquina, anti-IL-1, anti-IL-6 o teràpia anti-TNF, les pacients embarassades, en diàlisi per malaltia renal crònica, presència de neoplàsia activa, antecedents de vasculitis o malaltia del teixit connectiu o amb característiques que, a criteri dels investigadors, poguessin dificultar el seguiment.

4.3. Variables

Les variables principals recollides es detallen a continuació.

Dependents

- Gravetat en l'evolució de la COVID-19 segons la Classificació de l'OMS de la severitat pneumònia per COVID-19 [WHO, 2020c]:
 - WHO-3: Hospitalitzat sense oxigen (O₂)
 - WHO-4: Necessitat d'O₂ en VMK
 - WHO-5: Necessitat d'O₂ en VMNI, CPAP o pressió positiva a dos nivells (BiPAP) a alt flux
 - WHO-6: Necessitat d'intubació amb VM, O₂ amb reservori o *Optiflow*
 - WHO-7: VM o oxigenació per ECMO, suport amb vasopressors i/o diàlisi
 - WHO-8: Mort

Independents

- Presència d'obesitat: Segons els criteris de classificació de l'estat nutricional de l'OMS es considera el diagnòstic quan l'IMC és ≥ 30 kg/m² (veure TAULA 7).
- Presència de SM: Segons el consens internacional actual es consideren necessaris 3 dels 5 criteris següents [ALBERTI, 2009]:
 - Perímetre abdominal augmentat: ≥ 102 cm en homes i ≥ 88 cm en dones (per aquest estudi s'han considerat els punts de tall recomanats per la Societat Europea de Cardiologia) [MANCIA, 2007]
 - Glucosa basal alterada (o tractament farmacològic): ≥ 100 mg/dl
 - Hipertrigliceridèmia (o tractament farmacològic): ≥ 150 mg/dl
 - Disminució colesterol-HDL (o tractament farmacològic): < 40 mg/dl en homes i < 50 mg/dl en dones
 - Pressió arterial (PA) elevada: PA sistòlica ≥ 130 mmHg i/o PA diastòlica ≥ 85 mmHg
- Nivells circulants de citocines pro i antiinflamatòries: IFN-g, IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18, MCP-1, TNF- α i resistina.

Altres covariables d'estudi

- Dades sociodemogràfiques: edat i sexe
- Antecedents personals: hàbits tòxics (tabac, consum d'alcohol, altres drogues), estil de vida (dieta, activitat física)

- Antecedents patològics: hipertensió arterial, dislipèmia, DM2, malalties pulmonars, cardiovasculars, renals, hepàtiques, neoplàsiques, immunodeficiències
- Antecedents farmacològics
- Dades clíniques i radiològiques durant l'evolució de la malaltia per SARS-CoV-2
- Exploració física bàsica: Pes, alçada, IMC, PA sistòlica i diastòlica, saturació perifèrica d'O₂, temperatura axil·lar
- Paràmetres de laboratori: glucosa, insulina i grau de resistència perifèrica (segons índex HOMA-IR [calculat com: glucosa (mmol/l) x insulina (mU/l)/22.5]) [MATTHEWS, 1985], troponina I, ferritina, D-dímer, LDH, recompte de leucòcits (% de limfòcits)
- Tractament rebut durant l'ingrés
- Necessitats d'ús d'O₂ durant l'ingrés i dispositius bàsics i avançats per la seva administració

4.4. Recollida de dades i procediments addicionals derivats de l'estudi

Les dades clíniques referents al pacient i a l'evolució de la COVID-19 van ser recollides a partir dels registres del programari SAP d'història clínica informatitzada en l'entorn hospitalari a l'Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Fora de l'activitat clínica habitual, es van realitzar determinacions de biomarcadors d'inflamació al *Centre for Omics Sciences* (COS), que pertany al Centre d'Infraestructures Científiques i Tècniques Singulars (ICTS) i a la Universitat Rovira i Virgili (URV).

Totes les variables van ser registrades de forma estructurada mitjançant un qüestionari de recollida de dades en suport informàtic creat *ad hoc* per a aquest estudi [ANNEX 1]. Les dades van ser emmagatzemades de forma anonimitzada en una base centralitzada i segura, accessible des del Departament de Sistemes d'Informació de la Gerència Territorial de l'Institut Català de Salut. L'accés als registres era restringit mitjançant un usuari i contrasenya personal i únicament accessible a l'equip investigador de l'estudi. Un fitxer encriptat i allotjat al mateix servidor, només accessible a l'equip investigador mitjançant contrasenya, va emmagatzemar l'enllaç entre el codi i la identificació de cada pacient. El responsable del tractament i custòdia és el delegat de protecció de dades del Departament de Sistemes d'Informació de la Gerència Territorial del Camp de Tarragona de l'Institut Català de Salut.

4.5. Estratègia d'anàlisi

En primer lloc, es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables d'estudi. Les variables categòriques es van descriure com a freqüències absolutes i percentatges. La prova de Kolmogorov-Smirnov es va utilitzar per comprovar la normalitat de les variables contínues. Les distribuïdes normalment es van expressar com a mitjana i desviació estàndard i, per a les variables amb distribució no gaussiana, els valors es van expressar com a mediana i percentils (del 25 al 75).

En segon lloc, els pacients amb pneumònia per SARS-Cov-2 inclosos es van classificar en dos grups en relació al seu IMC (pacients sense obesitat ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) o pacients amb obesitat ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i, posteriorment, segons la presència o no de criteris de SM. Aquests grups es van comparar a nivell basal utilitzant la prova de χ^2 o la prova exacta de Fisher, per les variables categòriques, i la prova t d'Student o U de Mann-Whitney, per les contínues, segons la seva distribució. Les mostres aparellades es van comparar utilitzant els tests de Kruskal-Wallis o de Willcoxon. La força de l'associació entre variables es va calcular mitjançant la prova de correlació ρ de Spearman (variables aleatòries ordinals) o de correlació r de Pearson (per a variables aleatòries quantitatives) amb l'ajust de Bonferroni.

En tercer lloc, es va analitzar quines variables podrien predir l'evolució de la malaltia segons la classificació de gravetat proposada per l'OMS. Es va utilitzar el mètode de l'arbre de classificació i regressió. Les variables incloses per a generar l'arbre de regressió en la primera fase de l'estudi van ser: edat, gènere, IMC, PA sistòlica i diastòlica, recompte de leucòcits, recompte de limfòcits, D-dímer, VSG, IL-6, ferritina, glucosa, creatinina, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, troponina I i PCR. Les variables incloses en la segona fase de l'estudi van ser: edat, gènere, IMC, presència de DM2, resistina, IL-8, IL-15 i MCP-1.

Finalment, per a identificar els factors de risc independents d'evolució de la COVID-19, es va realitzar una anàlisi multivariant mitjançant regressió logística múltiple, ajustant per possibles factors de confusió, amb el mètode de la relació de màxima probabilitat ajustada (OR, per les sigles en anglès d'*odds ratio*) i el seu interval de confiança (IC) de 95%. Es va determinar la precisió de la predicció mitjançant l'àrea sota la corba (AUC, per les sigles en anglès d' *area under the ROC curve*) i l'índex de Youden.

Les proves es van realitzar amb el programari estadístic SPSS/PC+ per a Windows (versió 23.0; SPSS, Chicago, IL, USA) i el paquet pROC en R (versió 4.0.5; R Foundation for statistical computing, Viena, Àustria), considerant significatius els valors de $p < 0,05$.

4.6. Aspectes ètics, legals i de protecció de dades

Aquest estudi segueix els principis establerts a la Declaració de Hèlsinki i les directrius de Bona Pràctica Clínica de la Conferència Internacional d'Harmonització (ICH GCP). Tanmateix, compleix amb els requisits establerts en el marc legislatiu de l'àmbit de la recerca biomèdica, la protecció de dades de caràcter personal i la bioètica. Segueix la normativa vigent sobre l'ús i l'emmagatzematge de mostres biològiques (Llei 14/2007, d'investigació biomèdica; RD 1716/2011 de biobancs i ús de mostres biològiques). El tractament de dades personals compleix la Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal i garantia de drets digitals, a més del Reglament general de protecció de dades de la UE 2016/679.

El protocol d'estudi, el full d'informació als participants, el consentiment informat i tots els documents aplicables van ser presentats al Comitè d'Ètica d'Investigació amb Medicaments (CEIm) de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), que va emetre una avaluació favorable (ref. 079/2020) [ANNEX 2]. Tots els participants van ser informats dels objectius de l'estudi, de les activitats vinculades a la seva participació i de la traçabilitat de les dades i mostres mitjançant un full d'informació al pacient i van signar un consentiment informat abans de la seva inclusió [ANNEX 3]. En tot moment s'assegura la confidencialitat sobre la seva identitat, tal com està previst legalment.

RESULTATS PRINCIPALS I PUBLICACIONS DERIVADES

Article 1

Biomarcadors predictius de la gravetat de la COVID-19 en pacients infectats amb SARS-CoV-2 amb obesitat i síndrome metabòlica

Carles Perpiñan¹, Laia Bertran², Ximena Terra³, Carmen Aguilar², Miguel Lopez-Dupla⁴, Ajla Alibalic⁴, David Riesco^{2,4}, Javier Camaron⁴, Francesco Perrone⁴, Anna Rull⁵, Laia Reverté⁵, Elena Yeregui⁵, Anna Marti⁵, Francesc Vidal^{4,5}, Teresa Auguet^{2,4}.

¹ Institut Català de la Salut (ICS), CAP Sant Pere, Reus, Spain; ² GEMMAIR Research Group, Tarragona, Spain; ³ MoBioFood Research Group, Tarragona, Spain; ⁴ Institut Català de la Salut (ICS), Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain; ⁵ INIM Research Group, Tarragona, Spain.

Referència: *J Pers Med.* **2021**;11(3):227. doi: 10.3390/jpm11030227



Informació i mètriques de la revista

Journal of Personalized Medicine (JPM) és una revista d'accés obert, revisats per parells, publicada mensualment per MDPI (*Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, eISSN 1660-4601, Suïssa), està indexada, seguida i coberta per PubMed, EMBASE, Scopus, Google Scholar i Web of Science, entre d'altres. Publica articles d'investigació originals relacionats amb investigacions i tecnologies científiques relacionades amb la medicina personalitzada. JPM té com a objectiu integrar l'experiència de les ciències moleculars i translacionals, la teràpia i el diagnòstic, així com les discussions sobre els aspectes regulatoris, socials, ètics i polítics.

La seva mètrica segons JIF (*Journal Impact Factor*) és: 3,508 (2021).

Classificació SCIE (índex de citació científica ampliat) en les categories de "HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES" (42/109, quartil Q2, percentil 62) i "MEDICINE, GENERAL & INTERNAL" (69/172, quartil Q2, percentil 60).

Resum dels principals resultats

En pacients infectats per SARS-CoV-2, l'obesitat, la hipertensió i la DM2 són factors de risc de gravetat. En aquest grup de pacients, la predicció precoç de gravetat de COVID-19 és imprescindible.

Els objectius del primer estudi d'aquesta Tesi Doctoral van ser: a) avaluar si la presència d'obesitat i/o SM s'associa amb criteris de gravetat de pneumònia per COVID-19 (segons la classificació de l'OMS) i, per altra banda, b) investigar si els biomarcadors pronòstics de COVID-19 descrits en la població general són d'utilitat per a predir l'evolució de la malaltia (segons els criteris de gravetat de l'OMS) en pacients amb obesitat i/o SM.

Es tracta d'un estudi de cohorts prospectiu, en el qual es van estudiar paràmetres clínics, radiològics i analítics de 303 pacients hospitalitzats per COVID-19, inclosos de forma consecutiva. Els participants es van agrupar segons la presència d'obesitat ($IMC \geq 30$ kg/m²) i, també, segons la presència de SM.

L'anàlisi comparativa de les variables principals de la cohort general agrupada segons la presència o no d'obesitat es mostren a la TAULA 1 d'aquest article. Els pacients amb obesitat van representar un 27,6% i, en comparació amb els pacients sense obesitat (un 72,24%), feien menys exercici físic (30,4% *vs* 53,5%; $p = 0,003$), tenien amb major freqüència DM2 (22,4% *vs* 11,4%; $p = 0,029$) i hipertensió arterial (47,8% *vs* 31,3%; $p = 0,017$) i, en conseqüència, presentaven més prevalença de SM (35,8% *vs* 5,7%; $p < 0,001$).

Els pacients amb obesitat sovint van patir símptomes moderats de COVID-19 (58,2% *vs* 41,5%; $p = 0,020$) i característiques de pneumònia moderada (55,2% *vs* 38,6%; $p = 0,020$), mentre que els símptomes lleus van ser més freqüents en els pacients sense obesitat (17,9% *vs* 32,4%; $p = 0,026$). Quant a les característiques radiològiques, també van presentar amb més freqüència un patró intersticial bilateral (67,2% *vs* 51,1%; $p = 0,025$). No obstant això, no vam detectar diferències significatives en relació a la necessitat d'ingrés a l'UCI o en la taxa de mortalitat. Cal assenyalar que els pacients amb obesitat van necessitar tractament amb tocilizumab amb més freqüència que els pacients no obesos (7,5% *vs* 1,7%; $p = 0,025$). No es van observar diferències significatives respecte als valors de leucòcits, limfòcits, D-dímer, VSG, ferritina, PCR, IL-6, creatinina, GOT, GPT, GGT, FA i troponina I.

Els resultats de l'anàlisi comparativa en relació a la presència o no de SM es mostren a la TAULA 2. Els pacients amb SM representaven el 15,8% de la cohort general i, en comparació amb els pacients sense SM (un 84,2%), eren majoritàriament homes (68,8% *vs* 49,4%; $p < 0,001$), de més edat (72,5 *vs* 56,0 anys; $p < 0,001$), amb un IMC més alt (31,6

vs 26,1 kg/m²; $p < 0,001$), una PA sistòlica més alta (136,6 *vs* 127,2 mmHg; $p = 0,003$) i feien menys exercici (15,6% *vs* 46,6%; $p = 0,001$). Els subjectes amb SM presentaven més antecedents de malaltia cardiovascular o respiratòries (47,9% *vs* 11,4% i 22,9 *vs* 7,1, respectivament; $p < 0,001$).





Pel que fa al pronòstic de la COVID-19, els pacients amb SM van presentar més freqüentment símptomes moderats, com ara pneumònia severa o insuficiència respiratòria (60,4% *vs* 48,6%; $p = 0,014$). La taxa de mortalitat era significativament més elevada en els pacients amb SM (29,2% *vs* 8,6%; $p < 0,001$).

Quant a les variables predictives, la IL-6 es va mostrar com el millor predictor de la necessitat d'oxigen per dispositiu Ventimask o cànules nasals, la necessitat de VM o la mort, tant en la cohort general (FIGURA 1A), com en la de pacients amb obesitat (FIGURA 2). Quant a la cohort amb SM, la troponina I es va mostrar com un bon biomarcador per a predir la necessitat d'oxigenoteràpia i l'LDH de la necessitat de VM o cànules d'alt flux (FIGURA 3).

En conclusió, l'obesitat i la SM s'associen a una major gravetat de la COVID-19. En aquests pacients, la IL-6, la troponina I i l'LDH poden ser d'utilitat com a biomarcadors predictius de la gravetat de la pneumònia per COVID-19. En aquests casos, el tractament hauria d'intensificar-se i personalitzar-se.

Article

Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome

Carles Perpiñan ^{1,†}, Laia Bertran ^{2,†} , Ximena Terra ³ , Carmen Aguilar ², Miguel Lopez-Dupla ⁴ , Ajla Alibalic ⁴, David Riesco ^{2,4}, Javier Camaron ⁴, Francesco Perrone ⁴, Anna Rull ⁵, Laia Reverté ⁵, Elena Yeregui ⁵, Anna Marti ⁵, Francesc Vidal ^{4,5} and Teresa Auguet ^{2,4,*} 

- ¹ Institut Català de Salut (ICS), 43202 Reus, Spain; cperpinan.tgn.ics@gencat.cat
² Grup de Recerca GEMMAIR (AGAUR)-Medicina Aplicada, Departament de Medicina i Cirurgia, Universitat Rovira i Virgili (URV), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43007 Tarragona, Spain; laia.bertran@urv.cat (L.B.); caguilar.hj23.ics@gencat.cat (C.A.); driesco.hj23.ics@gencat.cat (D.R.)
³ Grup de Recerca MoBioFood, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili (URV), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43007 Tarragona, Spain; ximena.terra@urv.cat
⁴ Servei Medicina Interna, Hospital Universitari Joan XXIII Tarragona, 43005 Tarragona, Spain; jmlopezdupla.hj23.ics@gencat.cat (M.L.-D.); aalibalic.hj23.ics@gencat.cat (A.A.); javiercamaron93@gmail.com (J.C.); fgperrone.hj23.ics@gencat.cat (F.P.); fvidalmarsal.hj23.ics@gencat.cat (F.V.)
⁵ Grup de Recerca INIM, Departament de Medicina i Cirurgia, Universitat Rovira i Virgili (URV), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43005 Tarragona, Spain; anna.rull@iispv.cat (A.R.); laia.reverte@iispv.cat (L.R.); eyeregui.hj23.ics@gencat.cat (E.Y.); anna.marti@iispv.cat (A.M.)
* Correspondence: tauguet.hj23.ics@gencat.cat; Tel.: +34-97-729-5833
† These authors contributed equally to this work.



Citation: Perpiñan, C.; Bertran, L.; Terra, X.; Aguilar, C.; Lopez-Dupla, M.; Alibalic, A.; Riesco, D.; Camaron, J.; Perrone, F.; Rull, A.; et al. Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 227. <https://doi.org/10.3390/jpm11030227>

Academic Editor: Philip P. Foster

Received: 12 January 2021

Accepted: 17 March 2021

Published: 22 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: In SARS-CoV-2-infected patients, obesity, hypertension, and diabetes are dangerous factors that may result in death. Priority in detection and specific therapies for these patients are necessary. We wanted to investigate the impact of obesity and metabolic syndrome (MS) on the clinical course of COVID-19 and whether prognostic biomarkers described are useful to predict the evolution of COVID-19 in patients with obesity or MS. This prospective cohort study included 303 patients hospitalized for COVID-19. Participants were first classified according to the presence of obesity; then, they were classified according to the presence of MS. Clinical, radiologic, and analytical parameters were collected. We reported that patients with obesity presented moderate COVID-19 symptoms and pneumonia, bilateral pulmonary infiltrates, and needed tocilizumab more frequently. Meanwhile, patients with MS presented severe pneumonia and respiratory failure more frequently, they have a higher mortality rate, and they also showed higher creatinine and troponin levels. The main findings of this study are that IL-6 is a potential predictor of COVID-19 severity in patients with obesity, while troponin and LDH can be used as predictive biomarkers of COVID-19 severity in MS patients. Therefore, treatment for COVID-19 in patients with obesity or MS should probably be intensified and personalized.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; obesity; metabolic syndrome; pneumonia; prediction; personalized therapy

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has emerged as a rapidly spreading communicable disease, affecting more than 190 countries across the globe [1,2]. The lack of vaccines until now or effective treatments for the disease and the low immunity of the population to SARS-CoV-2 infection have led to the overgrowth of the pandemic, which has caused a social and economic crisis around the world [3]. The disease is primarily spread through large respiratory droplets, although the possibility of other routes of transmission cannot be ruled out, as the virus has been found in the stool and urine of affected individuals [4].

COVID-19 severity varies from mild self-limiting flu-like illness to fulminant pneumonia, respiratory failure, and death. Factors associated with severity and worse prognosis of COVID-19 are age, the presence of chronic diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) or arterial hypertension, and those with a compromised immune system [5]. In a published series, obesity was also associated with severe disease, especially in people under 65 years [6,7].

Obesity is a complex chronic metabolic and multifactorial disease that, associated with a chronic inflammatory state, has an essential role in the development of T2DM, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease (CVD), or cancer [8]. Obesity is associated with a worse immune response and a poor prognosis for respiratory infections, as evidenced during the influenza A (H1N1) epidemic in 2009 [9,10]. In this sense, people with obesity or T2DM are at risk of pneumonia infection, which can be reduced with good glycemic control [11,12]. Some analyses of fatal cases of coronavirus-related pneumonia have shown that comorbidities, such as obesity, hypertension, or T2DM (components of metabolic syndrome (MS)), are dangerous factors that may result in death [1,13,14].

The damage inflicted by COVID-19 is primarily mediated through an excessively exuberant host response to the virus, not directly by the virus itself, which consists of excessive and prolonged inflammation, culminating in a cytokine storm and disseminated coagulopathy, injuring the lungs and blood vessels [5].

Subjects with obesity and T2DM have disrupted innate and adaptive immune responses [15]. These patients have a chronic low-grade inflammation state due to metabolic dysfunction. Chronic inflammation causes decreased macrophage activity and increased production of proinflammatory cytokines, leading to enhanced susceptibility and a delay in resolution of the viral infection [14].

Moreover, it has been suggested that metabolic dysregulation is also the underlying cause of fibrosis, such as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Zank et al. suggested that metabolic changes in IPF have a potential impact on lung cell function, differentiation, and activation of fibrotic responses [16]. In this regard, adipocytokines, molecules secreted by adipocytes, macrophages, and other cell types dysregulated in obesity and MS are involved in the regulation and mediation of inflammatory response of IPF [17,18].

Obesity is a known risk factor for a worse prognosis in COVID-19 pneumonia. However, the relationship between MS and the disease evolution is unclear. In this sense, in the present study, we aimed to investigate the association of MS with severity criteria for COVID-19 pneumonia. Moreover, especially, we sought to study whether prognostic biomarkers described in patients with COVID-19 were capable of predicting the evolution of disease according to the World Health Organization (WHO) classification of severe pneumonia by COVID-19, in patients with this infection who have obesity or MS [19].

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

This is a single center cohort study. A total of 303 patients consecutively admitted to Internal Medicine Department in University Hospital of Tarragona Joan XXIII for SARS-CoV-2 were enrolled between 2 February and 26 September 2020. All patients were diagnosed with COVID-19 pneumonia according to WHO guidance [19]. Throat swab samples were obtained from all patients at admission and tested for COVID-19 using real-time reverse transcriptase–polymerase chain reaction (PCR) assays. The study was approved by the institutional review board (Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili CEIm; 079/2020), and all participants gave informed consent.

2.2. Data Collection

A trained team of physicians collected epidemiological data, past medical history, treatments, clinical data, and outcomes for all patients. Patient confidentiality was protected by assigning an anonymous identification code, and the electronic data were stored in a password-protected computer.

The following patient characteristics were analyzed: sex, age, body mass index (BMI), background, comorbidities, radiological findings, clinical characteristics, and biochemical parameters. On the one hand, the 303 study participants were first classified according to their BMI (the severity of the disease in these patients at the time of admission did not allow obtaining weight and height adequately only from 243 subjects): patients without obesity (BMI < 30 kg/m²; *n* = 176) and with obesity (BMI ≥ 30 kg/m²; *n* = 67). On the other hand, the whole cohort of patients were classified depending on the presence of MS (MS, *n* = 48; non-MS, *n* = 255) according to Alberti et al. criteria [20]. The severity of the disease will be classified according to the WHO eight-point classification of severe pneumonia by COVID-19 [19], namely: (0) no clinical or virological evidence of COVID-19 infection; (1) infected without limitations; (2) limitation of activity; (3) hospitalized without oxygen therapy; (4) oxygen by mask or nasal; (5) non-invasive ventilation (NIV) (continuous positive airway pressure (CPAP) or positive bipressure in the airways (BiPAP)) or high-flow oxygen (HFO); (6) intubation with mechanical ventilation (MV), mask with reservoir; (7) MV or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), support with vasopressors, or dialysis/renal replacement therapy; (8) death.

We collected all the data including clinical, laboratory parameters, the treatment established for COVID-19, comorbidities and background, chest computed tomography (CT), and anthropometrical evaluation.

2.3. Biochemical Analysis

At the time of admission, all patients were examined in the laboratory, including blood routine, blood biochemistry, coagulation function, infection-related biomarkers, and co-infection. Blood samples were obtained from all participants. Biochemical parameters were analyzed using a conventional automated analyzer after 12 h of fasting.

2.4. Statistical Analysis

The data were analyzed using the SPSS/PC+ for Windows statistical package (version 23.0; SPSS, Chicago, IL, USA). All results were expressed as mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQ) for continuous variables and as frequency (percentage) for categorical variables. Continuous variables were compared between groups with the Student *t*-test or Mann–Whitney U-test according to their distribution. Categorical variables were compared with the Chi squared or Fisher's exact test. The strength of the association between variables was calculated using the Spearman ρ correlation test (nonparametric variables). *p* values < 0.05 were statistically significant. To calculate whether certain variables could predict the evolution of the disease (according to the WHO classification), we used the Classification and Regression Tree (CRT) method. Variables included to generate the regression tree were age, gender, BMI, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), white blood cell count, lymphocyte count, D-dimer, erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin (IL)-6, ferritin, fasting glucose, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (AP), lactate dehydrogenase (LDH), and troponin. CRT analysis splits the data into segments that are as homogeneous as possible with respect to the dependent variable.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics of Participants

The main characteristics of the whole study cohort are described below. The median age was 62 years (IQR 45–74), BMI 26.55 kg/m² (IQR 23.92–30.37): (BMI < 30 kg/m²: 72.24%, BMI ≥ 30 kg/m²: 27.6%), and 52.5% of patients were male. Background: 42.2% of patients exercised regularly, 77.8% were non-smokers, 9.3% were active smokers and 12.9% former smokers, 17.2% had T2DM, 33% had dyslipidemia, 40.6% had arterial hypertension, 52% previous CVD, 9.6% had some previous respiratory disease, and 8.9% had a history of cancer.

Regarding clinical characteristics, 5.3% of patients were asymptomatic from the respiratory point of view (they had been admitted for other unrelated illnesses and were diagnosed through a pre-hospitalization screening program), 24.4% had mild symptoms, 50.5% had moderate symptoms, and 19.8% had critical symptoms; 43.6% of patients presented respiratory failure and 16.8% needed admission to the ICU. The mortality rate rose up to 11.9%.

Regarding radiologic characteristics, bilateral interstitial pattern was observed in chest x-ray or CT in 59.7% of cases, and pleural effusion in only 1%.

The treatment established for COVID-19 was hydroxychloroquine in 42.9% of cases, azithromycin in 40.7%, lopinavir–ritonavir in 31%, tocilizumab in 4.3%, interferon in 4.6%, corticosteroids in 29%, and remdesivir in 15.8%. This treatment has varied throughout the period studied, according to the clinical guidelines update.

In the regard of oxygen therapy, 50.2% of patients needed oxygen by mask or nasal, 15.2% high-flow nasal cannulas (HFO), 2.3% NIV-CPAP, and 0.7% NIV-BiPAP; 14.2% of patients needed MV by intubation, and 8.3% by mask with reservoir; 11.6% of patients needed vasopressors with ECMO and 2.6% dialysis.

3.2. Evaluation of Clinical Outcome of COVID-19 Regarding the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome

Obesity substudy: Data are summarized in Table 1. When we compared patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m², 27.6% of the general cohort) or without obesity (BMI < 30 kg/m², 72.24%), we observed they were comparable in terms of age and gender. However, patients with obesity did less physical exercise, had T2DM or hypertension more frequently, and, consequently, presented more MS. Patients with obesity often suffer from moderate COVID-19 symptoms and moderate pneumonia, while patients without obesity usually have mild symptoms.

On the other hand, patients with obesity presented bilateral interstitial pattern in chest x-ray or CT more frequently than patients without obesity. However, we did not find any significant differences regarding ICU admission or the mortality rate. Additionally, patients with obesity received tocilizumab more frequently than non-obese patients. We also found significant differences regarding fasting glucose, total cholesterol, and LDH levels. We did not observe any significant differences regarding the following analytical values (leukocytes, lymphocytes, D-dimer, ESR, ferritin, C-reactive protein (CRP), IL-6, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-c), triglycerides, creatinine, ALT, AST, GGT, AP and troponin).

MS substudy: Data are shown in Table 2. Patients with MS (15.8% of the general cohort) were older, more frequently male, with higher BMI and higher SBP, did exercise in a lower percentage, and were former smokers more frequently than non-MS patients. MS subjects had previous CVD or respiratory illnesses more frequently than those who did not have MS. Regarding the prognosis of COVID-19, patients with MS presented more frequently moderate symptoms than patients without MS such as severe pneumonia or respiratory failure. The mortality rate was markedly increased in MS patients. With regard to biochemical parameters, MS patients showed higher levels of fasting glucose, creatinine, and troponin levels compared to non-MS patients.

Table 1. Background, comorbidities, COVID-19 treatment, and anthropometric, clinical, and biochemical variables of the COVID-19 cohort classified according to the BMI (<30 and ≥30 kg/m²).

Variables		WOB (n = 176) Mean ± SD; N (%)	OB (n = 67) Mean + SD; N (%)	p-Value
Sex (%)	Age (years)	57 (41.25–72)	56 (44–68)	0.678
	Male	88 (50)	33 (49.3)	0.917
	Female	88 (50)	34 (50.7)	
	BMI (kg/m ²)	25.1 (22.92–27.34)	34.08 (31.25–37.70)	<0.001 *
	SBP (mmHg)	126.62 (20.13)	132.58 (20.19)	0.062
	DBP (mmHg)	77 (69–85)	80 (71–88.25)	0.085
Background (N (%))				
Smoking	Exercise	77 (53.5)	17 (30.4)	0.003 *
	Active	16 (9.4)	5 (7.7)	0.737
	Former	19 (11.2)	7 (10.8)	0.687
	Alcohol consumer	32 (19.2)	11 (17.5)	0.938
	MS	10 (5.7)	24 (35.8)	<0.001 *
	T2DM	20 (11.4)	15 (22.4)	0.029 *
	Dyslipidemia	51 (29)	20 (29.9)	0.849
	Hypertension	55 (31.3)	32 (47.8)	0.017 *
	CVD	30 (17)	8 (11.9)	0.329
	Respiratory diseases	13 (7.4)	7 (10.4)	0.439
	Cancer	15 (8.5)	6 (9)	0.915
Clinical Characteristics (N (%))				
Symptoms	Mild	57 (32.4)	12 (17.9)	0.026 *
	Moderate	73 (41.5)	39 (58.2)	0.020 *
	Critical	36 (20.5)	14 (22.8)	0.940
	ICU admission	33 (18.8)	13 (20.9)	0.908
	Mortality	13 (7.4)	8 (11.9)	0.260
Radiological characteristics	Bilateral interstitial pattern	90 (51.1)	45 (67.2)	0.025 *
	Pleural effusion	2 (1.1)	0 (0)	0.382
Pneumonia	Mild	17 (9.7)	4 (6)	0.361
	Moderate	68 (38.6)	37 (55.2)	0.020 *
	Severe	37 (21)	17 (25.4)	0.467
	Respiratory failure	66 (37.5)	34 (50.7)	0.061
	PTE	4 (2.3)	3 (4.5)	0.359
Treatment (N (%))				
	Hydroxychloroquine	73 (41.5)	30 (44.8)	0.643
	Azithromycin	63 (35.8)	29 (43.9)	0.246
	Lopinavir-ritonavir	59 (33.5)	22 (32.8)	0.919
	Tocilizumab	3 (1.7)	5 (7.5)	0.025 *
	Interferon	9 (5.1)	2 (3)	0.477
	Corticosteroids	44 (25)	23 (34.3)	0.147
	Remdesivir	21 (11.9)	13 (19.4)	0.134
	Other	101 (57.4)	47 (70.1)	0.069
Oxygen Therapy (N (%))				
	Oxygen mask or nasal	80 (45.5)	36 (53.7)	0.249
	High-flow nasal cannulas	27 (15.3)	10 (14.9)	0.936
NIV	CPAP	3 (1.7)	3 (4.5)	0.214
	BiPAP	1 (0.6)	1 (1.5)	0.477
MV	Intubation	29 (16.5)	9 (13.4)	0.560
	Mask with reservoir	9 (5.1)	8 (11.9)	0.063
MV/ECMO	Vasopressors	22 (12.5)	9 (13.4)	0.846
	Dialysis	5 (2.8)	2 (3)	0.312

Table 1. Cont.

Variables	WOB	OB	p-Value
	(n = 176)	(n = 67)	
	Mean ± SD; N (%)	Mean + SD; N (%)	
Biochemical Parameters (Mean (SD); Median (25th–75th Percentiles))			
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	6.61 (4.33–3.37)	6.37 (4.97–8.66)	0.727
Lymphocytes (%)	15.1 (9–25.4)	16.85 (11–23.02)	0.404
D-Dimer (ng/mL)	579 (366–1190)	591 (429–979)	0.559
ESR (mm)	64 (38–97.5)	54 (32–73.5)	0.120
IL-6 (pg/mL)	8.46 (4.52–29.17)	13.3 (6.7–38.5)	0.174
Ferritin (ng/mL)	400 (160.75–831.5)	414 (149.25–633)	0.836
CRP (mg/dL)	7.1 (2.6–14)	7.5 (3.35–14.8)	0.568
Glucose (mg/dL)	102.5 (86–125)	117 (99–141)	0.006 *
Total-cholesterol (mg/dL)	133.2 (37.37)	144.88 (32.30)	0.015 *
HDL-c (mg/dL)	31.5 (9.92)	31.25 (8.73)	0.999
LDL-c (mg/dL)	70.46 (27.52)	95.96 (27.95)	0.102
Triglycerides (mg/dL)	119 (89–224)	142.5 (97.25–156.75)	0.896
Creatinine (mg/dL)	0.79 (0.61–0.95)	0.74 (0.66–0.93)	0.714
AST (U/L)	31 (23–44)	33.5 (21.75–48)	0.347
ALT (U/L)	28 (19–52.75)	32.5 (21.25–58.5)	0.191
GGT (U/L)	49 (25–89)	57.5 (38.5–89.75)	0.157
AP (U/L)	69 (54–90)	68.5 (54.25–92.5)	0.600
LDH (U/L)	263 (221.25–315)	287 (237.5–344)	0.047 *
Troponin (ng/L)	8 (3.75–19.25)	6 (3–26)	0.666

WOB: patients without obesity; OB: patients with obesity; N: counts; SD: standard deviation; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MS: metabolic syndrome; T2DM: type 2 diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; ICU: intensive care unit; PTE: pulmonary thromboembolism; NIV: non-invasive ventilation; MV: mechanical ventilation; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL-6: interleukin-6; CRP: c-reactive protein; HDL-c: high density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: low density lipoprotein-cholesterol; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; AP: alkaline phosphatase; LDH: lactate dehydrogenase. Quantitative data are expressed as the mean (standard deviation) or median (IQR), depending on the distribution of the variables. Categorical variables are expressed as counts (percentage). * Significant differences between WOB group and OB group ($p < 0.05$).

Table 2. Background, comorbidities, COVID-19 treatment, and anthropometric, clinical, and biochemical variables of the COVID-19 cohort with and without MS classified according to the Alberti et al. criteria [20].

Variables	NMS	MS	p-Value	
	(n = 255)	(n = 48)		
	Mean ± SD; N (%)	Mean + SD; N (%)		
Age (years)	56 (41–72)	72.5 (64.25–78)	<0.001 *	
Sex (%)	Male	33 (68.8)	0.014 *	
	Female	15 (31.3)		
BMI (kg/m ²)	26.06 (23.61–29.31)	31.63 (27.27–35.12)	<0.001 *	
SBP (mmHg)	127.16 (20.03)	136.56 (18.27)	0.003 *	
DBP (mmHg)	78 (70.25–86)	75 (70.5–82.5)	0.161	
Background (N (%))				
Smoking	Exercise	89 (46.6)	5 (15.6)	0.001 *
	Active	20 (8.4)	6 (14.3)	0.291
		Former	25 (10.5)	11 (26.2)
Alcohol consumer	44 (18.9)	10 (25)	0.371	
Obesity	43 (20.6)	24 (70.6)	<0.001 *	
T2DM	15 (5.9)	37 (77.1)	<0.001 *	
Dyslipidemia	57 (22.4)	43 (89.6)	<0.001 *	
Hypertension	75 (29.4)	48 (100)	<0.001 *	
CVD	29 (11.4)	23 (47.9)	<0.001 *	
Respiratory diseases	18 (7.1)	11 (22.9)	0.001 *	
Cancer	21 (8.2)	6 (12.5)	0.342	

Table 2. Cont.

Variables		NMS (n = 255) Mean ± SD; N (%)	MS (n = 48) Mean + SD; N (%)	p-Value
Clinical Characteristics (N (%))				
Symptoms	Mild	69 (27.1)	5 (10.4)	0.707
	Moderate	124 (48.6)	29 (60.4)	0.014 *
	Critical	48 (18.8)	12 (25)	0.135
	ICU admission	42 (16.5)	9 (18.8)	0.699
	Mortality	22 (8.6)	14 (29.2)	<0.001 *
Radiological characteristics	Bilateral interstitial pattern	149 (58.4)	32 (66.7)	0.287
	Pleural effusion	3 (1.2)	1 (2.1)	0.451
Pneumonia	Mild	20 (7.8)	3 (6.3)	0.703
	Moderate	117 (45.9)	22 (45.8)	0.995
	Severe	54 (21.2)	18 (37.5)	0.015 *
	Respiratory failure	103 (40.4)	29 (60.4)	0.01 *
	PTE	6 (2.4)	2 (4.2)	0.473
Treatment (N (%))				
	Hydroxychloroquine	110 (43.1)	20 (41.7)	0.850
	Azithromycin	103 (40.4)	20 (42.6)	0.782
	Lopinavir-ritonavir	82 (32.2)	12 (25)	0.326
	Tocilizumab	9 (3.5)	4 (8.3)	0.133
	Interferon	13 (5.1)	1 (2.1)	0.362
	Corticosteroids	71 (27.8)	17 (35.4)	0.290
	Remdesivir	38 (14.9)	10 (20.8)	0.303
	Other	160 (62.7)	38 (79.2)	0.029 *
Oxygen Therapy (N (%))				
	Oxygen mask or nasal	122 (47.8)	30 (62.5)	0.063
	High-flow nasal cannulas	38 (14.9)	8 (16.7)	0.755
NIV	CPAP	5 (2)	2 (4.2)	0.351
	BiPAP	2 (0.8)	0 (0)	0.539
MV	Intubation	35 (13.7)	8 (16.7)	0.593
	Mask with reservoir	19 (7.5)	6 (12.5)	0.244
MV/ECMO	Vasopressors	28 (11)	7 (14.6)	0.474
	Dialysis	7 (2.7)	1 (2.1)	0.793
Biochemical Parameters (Mean (SD); Median (25th–75th Percentiles))				
	Leukocytes (x10 ⁹ /L)	6.62 (4.78–8.70)	75 (70.5)	0.870
	Lymphocytes (%)	16.8 (9.55–24)	6.47 (4.73–8.55)	0.219
	D-Dimer (ng/mL)	620 (395.5–1264.5)	764 (435.25–1329.25)	0.295
	ESR (mm)	60 (36–88.75)	60 (32.25–115.5)	0.745
	IL-6 (pg/mL)	12.55 (5.22–30.37)	16 (5.88–58.8)	0.349
	Ferritin (ng/mL)	418 (162–822)	396 (167–556)	0.310
	CRP (mg/dL)	7.7 (3.1–14)	7.9 (2.45–16.7)	0.725
	Glucose (mg/dL)	103 (85–124)	132 (107.25–157)	
	Total-cholesterol (mg/dL)	137.35 (34.45)	132.59 (35.43)	0.572
	HDL-c (mg/dL)	31.93 (8.94)	25.33 (10.11)	0.284
	LDL-c (mg/dL)	75.21 (28.72)	60.67 (23.48)	0.529
	Triglycerides (mg/dL)	121.5 (87.5–221.75)	142.5 (110–165)	0.734
	Creatinine (mg/dL)	0.78 (0.62–0.96)	0.92 (0.75–1.14)	<0.001 *
	AST (U/L)	31.5 (24–45)	23 (19–48)	0.098

Table 2. Cont.

Variables	NMS (n = 255)	MS (n = 48)	p-Value
	Mean ± SD; N (%)	Mean + SD; N (%)	
ALT (U/L)	28 (19–52)	28 (16.25–41.75)	0.538
GGT (U/L)	49 (25–89)	57.5 (38.5–89.75)	0.157
AP (U/L)	69 (54–90)	68.5 (54.25–92.5)	0.600
LDH (U/L)	263 (221.25–315)	287 (237.5–344)	0.047 *
Troponin (ng/L)	8 (3.75–19.25)	6 (3–26)	0.666

NMS: non-metabolic syndrome patients; MS: metabolic syndrome patients; N: counts; SD: standard deviation; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; T2DM: type 2 diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; ICU: intensive care unit; PTE: pulmonary thromboembolism; NIV: non-invasive ventilation; MV: mechanical ventilation; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL-6: interleukin-6; CRP: c-reactive protein; HDL-c: high density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: low density lipoprotein-cholesterol; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; AP: alkaline phosphatase; LDH: lactate dehydrogenase. Quantitative data are expressed as the mean (standard deviation) or median (IQR), depending on the distribution of the variables. Categorical variables are expressed as counts (percentage). * Significant differences between NMS group and MS group ($p < 0.05$).

Finally, we analyzed whether sex or age can differentially influence the development of the disease in hospitalized patients with obesity and MS. In this sense, we did not find significant differences between sexes when we analyzed COVID-19 severity variables such as symptomatology, ICU admission, respiratory failure, the necessity of a specific treatment, or the necessity of oxygen therapy, among others. On the other hand, when we analyzed differences in patients with obesity and MS younger than 65 years old and older, we found that older patients have a higher risk of presenting respiratory failure ($p = 0.024$), needing MV by intubation ($p = 0.049$), or having a fatal outcome ($p = 0.009$).

3.3. Correlation between Clinical and Biochemical Variables with COVID-19 Severity

We also wanted to analyze the relationship between general, clinical, and biochemical variables with the severity of COVID-19 according to the WHO eight-point classification of severe pneumonia by COVID-19 [19]. We elaborated a correlation table with the significant (p -value < 0.05) statistical data obtained from the Spearman association test as shown Table 3.

3.4. Predictive Value of Clinical and Biochemical Variables of COVID-19 Outcome

Our last goal was to analyze whether some variables were capable of predicting the evolution of the disease, according to the WHO classification of severe pneumonia by COVID-19. The CRT method was used to obtain the best cut-off values of each variable to predict the outcome. First, we created a tree of the whole cohort of study, entering, on one hand, clinical variables (WHO classification: 4, 5, 6, 7, 8) and, on the other hand, the white blood cell count, lymphocyte count, D-dimer, ESR, IL-6, ferritin, fasting glucose, creatinine, AST, ALT, GGT, AP, LDH, and troponin levels as independent variables. The main results are shown in Figure 1. In Figure 1A, the prediction was that 100% of patients with IL-6 levels higher than 58.75 pg/mL would need oxygen by mask or nasal (WHO 4). Figure 1B shows that it was expected that 88.5% of patients with a CRP lower than 19.15 mg/dL will not need NIV (WHO 5). Figure 1C shows on the one hand, that 87.5% of patients with IL-6 levels lower than 88.30 pg/mL would not need MV by intubation (WHO 6); meanwhile, 76.9% of patients with an IL-6 higher than 88.30 pg/mL would need it. On the other hand, if we analyzed GGT from patients with IL-6 levels lower than 88.30 pg/mL, we observed that 92.9% of patients with a GGT lower than 98.50 U/L would not need MV by intubation. In Figure 1D, the classification tree analysis revealed that 90.4% of patients with LDH levels lower than 527.5 U/L would not need MV, nor support by vasopressors or dialysis (WHO 7). Finally, in Figure 1E, we can observe that 92.3% of patients with IL-6 levels lower than 62.75 pg/mL would not die by COVID-19.

Table 3. Significant associations between different variables of COVID-19 patients (anthropometric data, background, treatment, and biochemical variables) and WHO eight-point classification of severe pneumonia by COVID-19 criteria.

Correlations	WHO 4	WHO 5	WHO 6	WHO 7	WHO 8
Anthropometric Data					
Age (years)	0.336 **	0.182 **	0.19 **	0.093	0.324 **
BMI (kg/m ²)	0.187 **	0.107	0.154 **	0.103	0.067
SBP (mmHg)	0.112	−0.017	0.052 *	0.038	0.097
DBP (mmHg)	−0.07	−0.094	−0.075	−0.143 *	−0.112
Background and Comorbidities					
Exercise	−0.308 **	−0.194 **	−0.287 **	−0.22 **	−0.275 **
MS	0.107	0.018	0.031	0.041	0.232 **
T2DM	0.191 **	0.125 *	0.148 *	0.021	0.212 **
Dyslipidemia	0.11	0.075	0.069	0.143 *	0.176 **
Hypertension	0.286 **	0.062	0.1	0.091	0.257 **
CVD	0.069	−0.046	−0.048	0.002	0.157 **
Respiratory diseases	−0.035	0.019	−0.003	−0.082	0.123 *
Cancer	0.103	0.126*	0.085	0.063	0.279 **
COVID-19 Treatment					
Hydroxychloroquine	0.664 **	0.284 **	0.496 **	0.336 **	0.218 **
Azithromycin	0.217 **	0.024	0.066	−0.04	0.049
Lopinavir—ritonavir	0.569 **	0.293 **	0.462 **	0.372 **	0.107
Tocilizumab	0.146 *	0.137 *	0.011	0.044	0.124 *
Interferon	0.219 **	0.214 **	0.329 **	0.416 **	0.065
Remdesivir	−0.038	0.043	−0.133 *	−0.042	−0.02
Biochemical Parameters					
Leukocytes (x10 ⁹ /L)	0.057	0.024	0.16 *	0.101	0.087
Lymphocytes (%)	−0.221 **	−0.217 **	−0.277 **	−0.204 **	−0.158 *
D-Dimer (ng/mL)	0.246 **	0.119	0.192 *	0.166 **	0.236 **
ESR (mm)	0.19 *	0.097	0.114	0.138	0.036
IL-6 (pg/mL)	0.285 **	0.114	0.32 **	0.222 **	0.262 **
Ferritin (ng/mL)	0.194 *	0.162 *	0.204 **	0.15 *	0.082
CRP (mg/dL)	0.334 **	0.223 **	0.323 **	0.177 **	0.085
Glucose (mg/dL)	0.129 *	0.038	0.116	0.106	0.165 **
Triglycerides (mg/dL)	0.501 **	0.122	0.289	0.188	0.074
Creatinine (mg/dL)	0.056	−0.026	0.065	0.091	0.212 **
AST (U/L)	0.104	0.106	0.137 *	0.111	0.02
GGT (U/L)	0.243 **	0.121	0.15 *	0.186 **	−0.054
AP (U/L)	0.092	0.021	0.146 *	0.117	0.09
LDH (U/L)	0.299 **	0.22 **	0.286 **	0.21 **	0.15 *
Troponin (ng/L)	0.281 **	0.124	0.27 **	0.244 **	0.319 **

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MS: metabolic syndrome; T2DM: type 2 diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL-6: interleukin-6; CRP: c-reactive protein; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; AP: alkaline phosphatase; LDH: lactate dehydrogenase; N: counts; WHO 4: oxygen by mask or nasal; WHO 5: non-invasive ventilation (continuous positive airway pressure [CPAP] or positive bipressure in the airways [BiPAP]) or high-flow oxygen; WHO 6: intubation with mechanical ventilation, mask with reservoir; WHO 7: mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation, support with vasopressors, or dialysis/renal replacement therapy. All correlations were expressed as Spearman rho correlation coefficient; WHO 8, death. * Significant association with a *p*-value < 0.05. ** Significant association with a *p*-value < 0.01.

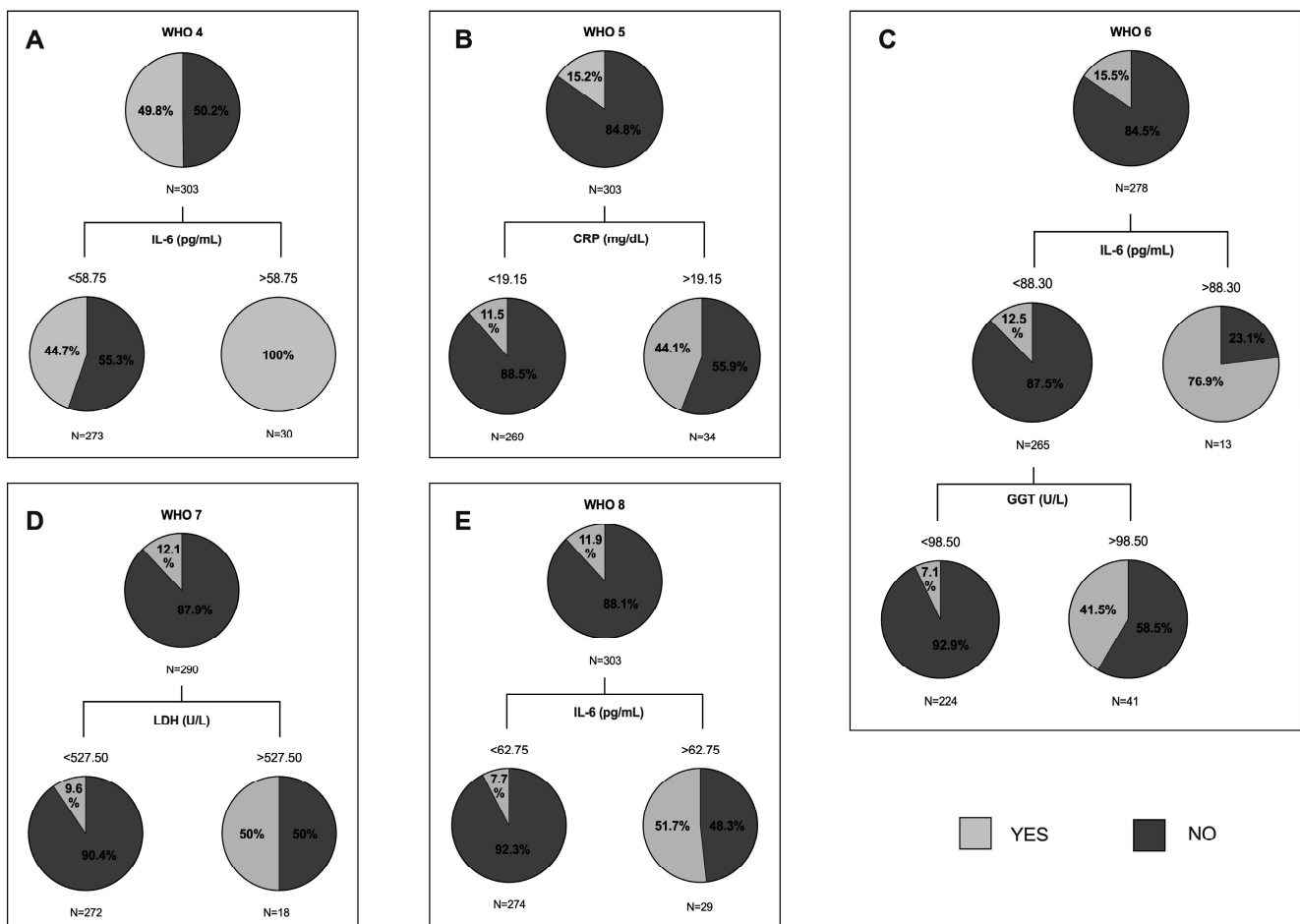


Figure 1. Classification and regression trees of the whole cohort of study were elaborated through CRT method for World Health Organization (WHO) eight-point classification of severe pneumonia by COVID-19 (namely: (0) no clinical or virological evidence of covid-19 infection; (1) infected without limitations; (2) limitation of activity; (3) hospitalized without oxygen therapy; (4) oxygen by mask or nasal; (5) non-invasive ventilation (NIV) (continuous positive airway pressure (CPAP) or positive bipressure in the airways (BiPAP)) or high-flow oxygen (HFO); (6) intubation with mechanical ventilation (MV) or mask with reservoir; (7) MV or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), support with vasopressors, dialysis/renal replacement therapy; and (8) death. (A) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 4 (light grey) or not (dark grey) at each node of the tree. IL-6: interleukin 6. (B) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 5. CRP: c-reactive protein. (C) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 6. IL-6: interleukin 6; GGT: gamma-glutamyl transferase. (D) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 7. LDH: lactate dehydrogenase. (E) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 8. IL-6: interleukin 6.

Second, we created another decision tree with patients with obesity using CRT method. As shown in Figure 2, it was expected that 97.9% of patients with IL-6 levels lower than 51.75 pg/mL would not die by COVID-19.

Finally, we created the last decision tree with MS cohort of patients, and we found significant classifications regarding WHO 4 (oxygen therapy) and WHO 6 (MV). As we can see in Figure 3A, the 92.6% of patients with troponin levels higher than 11.5 ng/L would need oxygen by mask or nasal. In Figure 3B, we can observe that 85.7% of patients with LDH levels lower than 311.5 U/L would not need MV, while 72.7% of patients with LDH levels higher than 311.5 U/L would need it.

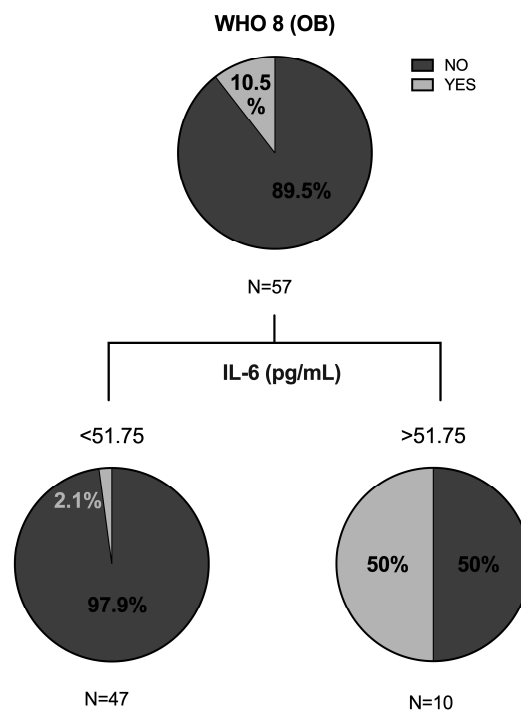


Figure 2. Classification and regression tree of the cohort with obesity were elaborated through CRT method for variable WHO 8 of severe pneumonia by COVID-19, namely: death. OB: obesity; IL-6: interleukin 6.

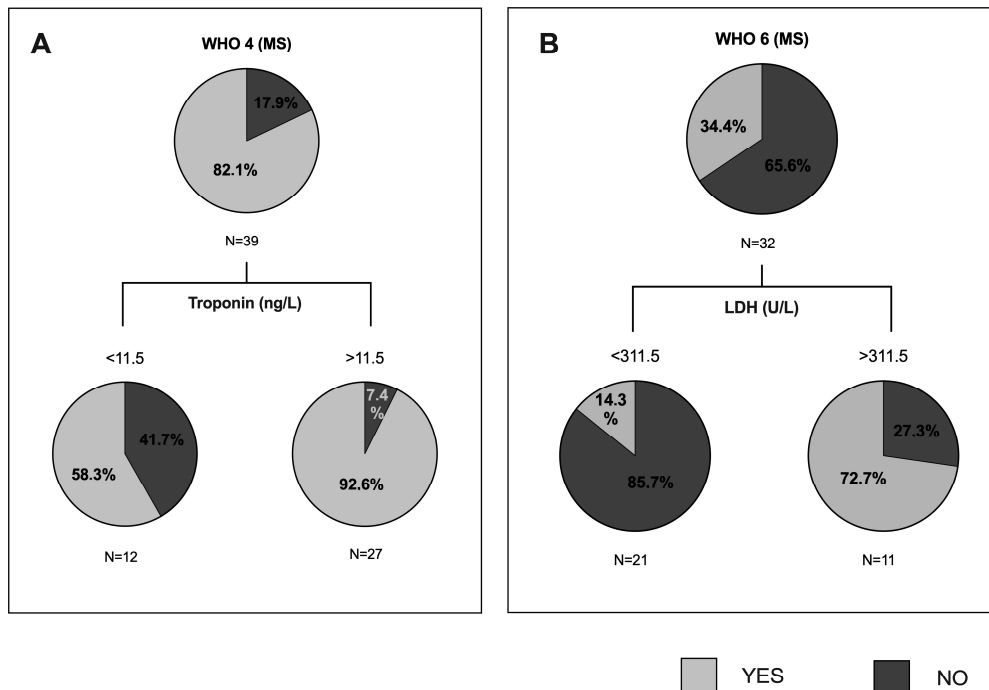


Figure 3. Classification and regression trees of the cohort with metabolic syndrome were elaborated through CRT method for WHO 4 and WHO 6 variables of severe pneumonia by COVID-19, namely: (4) oxygen by mask or nasal; (6) intubation with mechanical ventilation (MV), mask with reservoir. MS: metabolic syndrome. (A) Pie charts represent the proportion of patients with MS who met the WHO 4 (light grey) or not (dark grey) at each node of the tree. MS: metabolic syndrome. (B) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 6. MS: metabolic syndrome; LDH: lactate dehydrogenase.

4. Discussion

The novelty of this work lies in the fact that we aimed to study, in a well-characterized cohort of SARS-CoV-2-infected patients, the association between MS-related parameters and the clinical course of COVID-19. Moreover, we wondered whether any of the clinical and biochemical variables were capable of predicting the evolution of the disease, according to the WHO classification in the whole cohort, but especially in the population with obesity or MS.

First, we analyzed the impact of obesity on COVID-19 pneumonia evolution in our cohort. The main findings regarding obesity are that our patients with obesity presented moderate COVID-19 symptoms and bilateral interstitial patterns and received tocilizumab more frequently. A French study reported a significant association between the prevalence of obesity and severe COVID-19, including critical COVID-19, suggesting that obesity might be a risk factor for pejorative evolution of COVID-19, increasing the risk of ICU admission [21]. Additionally, mortality was higher among those who had obesity [22] or poor prognosis in this group of patients [5,23–25]. However, in our study, patients with obesity did not enter the ICU more frequently than patients without obesity, nor did they have higher mortality, perhaps because this cohort did not have severe obesity. Similarly, other authors, in a meta-analysis, concluded that obesity was associated with increased mortality only in studies with fewer chronic or critical patients [26].

To achieve the main objective of our study, we explored the influence of MS on the COVID-19 clinical course. Patients with MS were older and more frequently had previous comorbidities, such as CVD or respiratory illnesses. Moreover, they presented with a higher frequency of severe pneumonia or respiratory failure than patients without MS. Interestingly, the mortality rate was increased in MS patients, according to Cunningham et al., who described higher mortality among patients with obesity and hypertension [22], two MS components. Consistently, studies from Chinese cohorts of patients with COVID-19 have identified several risk factors for severe COVID-19, including obesity-related complications, such as T2DM and hypertension [27]. Consistent with our results, Marhl et al. reported that MS and T2DM are two relevant risk factors for COVID-19 [28].

Regarding pathophysiology, it has been suggested that people with obesity and MS display a higher risk of mortality and morbidity to COVID-19, especially due to exacerbated inflammatory status and hypercoagulation tendency [29]. All these observations call for increased vigilance, priority in detection and testing, and specific therapies for patients with obesity-MS and COVID-19 infection [5,11].

Additionally, other variables were related to poor prognosis. First, age correlated with some WHO severity criteria, including the need for oxygen therapy, NIV, and MV until death, as previously described. Age is the most common risk factor for COVID-19 severity, and older age has consistently been associated with higher mortality in patients with COVID-19 [30,31].

In contrast, the habitual practice of physical activities showed a negative correlation with WHO 4 (the need of oxygen by mask or nasal) and WHO 8 (death), which reinforces the fact that the practice of physical exercise seems to strengthen the immune system, suggesting a benefit in the COVID-19 clinical course [32].

Regarding comorbidities, such as T2DM, hypertension, CVD, respiratory illness, or oncological diseases, these were positively correlated with different WHO criteria of COVID-19 severity, according to a recent comprehensive systematic review and meta-analysis including 60 studies conducted in hospitals of 13 countries [26]. These findings reinforce the fact that chronic comorbidities are important risk factors for worse COVID-19 prognosis [33].

Although the use of specific pharmacologic treatments for COVID-19 has also been associated with different severity states of the disease, we cannot draw conclusions in this regard, since these treatments varied throughout the period studied, according to clinical guideline updates. Therefore, the lack of samples precluded such an analysis. However,

it is worth noting that patients with obesity needed tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody [34], more frequently than patients without obesity when PaO₂/FiO₂ worsened.

According to what was described in previous studies [35,36], in our cohort of patients, analytical parameters such as lymphocyte count, D-dimer, IL-6, CRP, GGT, LDH, and troponin had a positive association with worse prognosis (severity range between WHO 4 and 8).

The last objective of the present work was to assess a prediction of disease evolution through the CRT method. We found that the best predictor of necessity of oxygen by mask or nasal, the need of MV, or death was IL-6. Other studies have also described IL-6 as a predictor of mortality associated with COVID-19 [37,38] or of morbidity [39,40]. When we assessed the CRT method only in the patients with obesity, we also found that the best predictor of mortality was IL-6. Therefore, IL-6 is a biomarker to predict COVID-19 severity, and also fatal outcomes both in the general SARS-CoV-2 infected population and in COVID-19 patients with obesity. Additionally, we also assessed the CRT method in the MS cohort of study, and, as a novelty, we found that troponin is a good biomarker to predict the need of oxygen therapy; an LDH is a good predictor of MV or HFO necessity in COVID-19 patients. Determination of these predictive biomarkers of COVID-19 severity is very important to develop an intensified and personalized treatment for COVID-19 in patients with obesity and/or MS.

Further studies investigating the potential therapeutic effect of specific anti-inflammatories, such as anti-IL-6 antibodies, anti-diabetic drugs or, perhaps, anti-coagulant drugs, in COVID-19 treatment of patients with obesity or MS may be crucial.

This study has potential limitations that should be addressed. The main limitation of the work was the relatively small number of patients, and that there is only one center involved in the study, which may have limited the statistical power of our analysis. Additionally, the treatment carried out for COVID-19 has varied throughout the months of inclusion, according to protocol updates.

5. Conclusions

Considering all of our results, the presence of obesity, and especially MS, increases the morbidity and mortality of patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Therefore, in these situations, treatment for COVID-19 should likely be intensified and personalized. To monitor the disease, IL-6 can be used as predictive biomarker of fatal outcome in the patients with obesity. Moreover, troponin and LDH are good predictive biomarkers for the oxygen therapy/high-flow nasal cannulas/ MV need in COVID-19 patients with MS.

Author Contributions: Conceptualization: T.A., C.P. and L.B.; methodology: T.A., C.P., M.L.-D., A.A., D.R., J.C., F.P., E.Y., A.M. and F.V.; software: C.A., L.B. and L.R.; validation: T.A., C.P., M.L.-D., A.A., D.R., J.C., F.P., E.Y., A.M. and F.V.; formal analysis: C.P., L.B., X.T. and A.R.; investigation: T.A., C.P. and L.B.; resources: T.A., C.P., M.L.-D., A.A., D.R., J.C., F.P., E.Y., A.M., C.A., A.R., L.R. and F.V. data curation: T.A., C.P., L.B. and X.T.; writing—original draft preparation: T.A. and L.B.; writing—review and editing: T.A., C.P. and L.B.; visualization: T.A., C.P., L.B., X.T., A.R. and C.A.; supervision: T.A. project administration: T.A. and F.V.; funding acquisition: T.A. and F.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was partially funded by the grant COVID19_6_17 (to Francesc Vidal), Direcció General de Recerca i Innovació en Salut (Departament de Salut) and BIOCAT, Generalitat de Catalunya. Moreover, this project was also funded by a donation from the city Council of Perafort (to Teresa Auguet).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Institut Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) CEIm (protocol code 079/2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Deng, S.-Q.; Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 575. [[CrossRef](#)]
2. Gupta, R.; Ghosh, A.; Singh, A.K.; Misra, A. Clinical Considerations for Patients with Diabetes in Times of COVID-19 Epidemic. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2020**, *14*, 211–212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ryan, D.H.; Ravussin, E.; Heymsfield, S. COVID 19 and the Patient with Obesity—The Editors Speak Out. *Obesity* **2020**, *28*, 847. [[CrossRef](#)]
4. del Rio, C.; Malani, P.N. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*, 1092–1093. [[CrossRef](#)]
5. Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; Labreuche, J.; Mathieu, D.; Pattou, F.; Jourdain, M.; et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* **2020**, *28*, 1195–1199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Cai, Q.; Chen, F.; Wang, T.; Luo, F.; Liu, X.; Wu, Q.; He, Q.; Wang, Z.; Liu, Y.; Liu, L.; et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* **2020**, *43*, 1392–1398. [[CrossRef](#)]
7. Lighter, J.; Phillips, M.; Hochman, S.; Sterling, S.; Johnson, D.; Francois, F.; Stachel, A. Obesity in Patients Younger than 60 Years Is a Risk Factor for Covid-19 Hospital Admission. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 896–897. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Bhaskaran, K.; Dos-Santos-Silva, I.; Leon, D.A.; Douglas, I.J.; Smeeth, L. Association of BMI with Overall and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort Study of 3.6 Million Adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2018**, *6*, 944–953. [[CrossRef](#)]
9. Morgan, O.W.; Bramley, A.; Fowlkes, A.; Freedman, D.S.; Taylor, T.H.; Gargiullo, P.; Belay, B.; Jain, S.; Cox, C.; Kamimoto, L.; et al. Morbid Obesity as a Risk Factor for Hospitalization and Death Due to 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) Disease. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e9694. [[CrossRef](#)]
10. Huttunen, R.; Syrjänen, J. Obesity and the Risk and Outcome of Infection. *Int. J. Obes.* **2013**, *37*, 333–340. [[CrossRef](#)]
11. Yang, J.K.; Feng, Y.; Yuan, M.Y.; Yuan, S.Y.; Fu, H.J.; Wu, B.Y.; Sun, G.Z.; Yang, G.R.; Zhang, X.L.; Wang, L.; et al. Plasma Glucose Levels and Diabetes Are Independent Predictors for Mortality and Morbidity in Patients with SARS. *Diabet. Med.* **2006**, *23*, 623–628. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Chen, Q.; Zheng, Z.; Zhang, C.; Zhang, X.; Wu, H.; Wang, J.; Wang, S.; Zheng, C. Clinical Characteristics of 145 Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection* **2020**, *48*, 543–551. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Wu, Z.; McGoogan, J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **2020**, *323*, 1239–1242. [[CrossRef](#)]
14. Luzi, L.; Radaelli, M.G. Influenza and Obesity: Its Odd Relationship and the Lessons for COVID-19 Pandemic. *Acta Diabetol.* **2020**, *57*, 759–764. [[CrossRef](#)]
15. Benetti, E.; Giliberti, A.; Emiliozzi, A.; Valentino, F.; Bergantini, L.; Fallerini, C.; Anedda, F.; Amitrano, S.; Conticini, E.; Tita, R.; et al. Clinical and Molecular Characterization of COVID-19 Hospitalized Patients. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0242534. [[CrossRef](#)]
16. Zank, D.C.; Bueno, M.; Mora, A.L.; Rojas, M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Aging, Mitochondrial Dysfunction, and Cellular Bioenergetics. *Front. Med.* **2018**, *5*, 10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Enomoto, N.; Oyama, Y.; Yasui, H.; Karayama, M.; Hozumi, H.; Suzuki, Y.; Kono, M.; Furuhashi, K.; Fujisawa, T.; Inui, N.; et al. Analysis of Serum Adiponectin and Leptin in Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 10484. [[CrossRef](#)]
18. d’Alessandro, M.; Bergantini, L.; Cameli, P.; Lanzarone, N.; Perillo, F.; Perrone, A.; Bargagli, E. BAL and Serum Multiplex Lipid Profiling in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. *Life Sci.* **2020**, *256*, 117995. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. World Health Organization. *WHO R&D Blueprint Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020; pp. 1–9.
20. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* **2009**, *120*, 1640–1645. [[CrossRef](#)]
21. Caussy, C.; Pattou, F.; Wallet, F.; Simon, C.; Chalopin, S.; Telliam, C.; Mathieu, D.; Subtil, F.; Frobert, E.; Alligier, M.; et al. Prevalence of Obesity among Adult Inpatients with COVID-19 in France. *Lancet* **2020**, 1–3. [[CrossRef](#)]
22. Cunningham, J.W.; Vaduganathan, M.; Claggett, B.L.; Jering, K.S.; Bhatt, A.S.; Rosenthal, N.; Solomon, S.D. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* **2020**, 8–10. [[CrossRef](#)]
23. Tamara, A.; Tahapary, D.L. Obesity as a Predictor for a Poor Prognosis of COVID-19: A Systematic Review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2020**, *14*, 655–659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Palaiodimos, L.; Kokkinidis, D.G.; Li, W.; Karamanis, D.; Ognibene, J.; Arora, S.; Southern, W.N.; Mantzoros, C.S. Severe Obesity Is Associated with Higher In-Hospital Mortality in a Cohort of Patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metab. Clin. Exp.* **2020**, *108*, 154262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Kalligeros, M.; Shehadeh, F.; Mylona, E.K.; Benitez, G.; Beckwith, C.G.; Chan, P.A.; Mylonakis, E. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity* **2020**, *28*, 1200–1204. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Mesas, A.E.; Caverro-Redondo, I.; Álvarez-Bueno, C.; Cabrera, M.A.S.; de Andrade, S.M.; Sequí-Dominguez, I.; Martínez-Vizcaíno, V. Predictors of In-Hospital COVID-19 Mortality: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis Exploring Differences by Age, Sex and Health Conditions. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0241742. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Shi, Y.; Yu, X.; Zhao, H.; Wang, H.; Zhao, R.; Sheng, J. Host Susceptibility to Severe COVID-19 and Establishment of a Host Risk Score: Findings of 487 Cases Outside Wuhan. *Crit. Care* **2020**, *24*, 2–5. [[CrossRef](#)]
28. Marhl, M.; Grubelnik, V. Diabetes and Metabolic Syndrome as Risk Factors for COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2020**, *14*, 671–677. [[CrossRef](#)]
29. Pasquarelli-do-Nascimento, G.; Braz-de-Melo, H.A.; Faria, S.S.; Santos, I.D.O.; Kobinger, G.P.; Magalhães, K.G. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 1–16. [[CrossRef](#)]
30. Grasselli, G.; Greco, M.; Zanella, A.; Albano, G.; Antonelli, M.; Bellani, G.; Bonanomi, E.; Cabrini, L.; Carlesso, E.; Castelli, G.; et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1345–1355. [[CrossRef](#)]
31. Gupta, S.; Hayek, S.S.; Wang, W.; Chan, L.; Mathews, K.S.; Melamed, M.L.; Brenner, S.K.; Leonberg-Yoo, A.; Schenck, E.J.; Radbel, J.; et al. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern. Med.* **2020**. [[CrossRef](#)]
32. da Silveira, M.P.; da Silva Fagundes, K.K.; Bizuti, M.R.; Starck, É.; Rossi, R.C.; de Resende e Silva, D.T. Physical Exercise as a Tool to Help the Immune System against COVID-19: An Integrative Review of the Current Literature. *Clin. Exp. Med.* **2020**, 1–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Farias, F.; Reis, W.; Ribeiro, A.C.; Guimaraes, R.; Duarte, R.-S.; Assunção, W. Metabolic Syndrome and COVID-19: An Update on the Associated Comorbidities and Proposed Therapies. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2020**, *14*, 809–814. [[CrossRef](#)]
34. Samaee, H.; Mohsenzadegan, M.; Ala, S.; Sedigh, S. Tocilizumab for Treatment Patients with COVID-19: Recommended Medication for Novel Disease. *Int. Immunopharmacol.* **2020**, *89*, 107018. [[CrossRef](#)]
35. Qiu, P.; Zhou, Y.; Wang, F.; Wang, H.; Zhang, M.; Pan, X.; Zhao, Q.; Liu, J. Clinical Characteristics, Laboratory Outcome Characteristics, Comorbidities, and Complications of Related COVID-19 Deceased: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Clin. Exp. Res.* **2020**, *32*, 1869–1878. [[CrossRef](#)]
36. Martins-Filho, P.R.; Tavares, C.S.S.; Santos, V.S. Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19. A Quantitative Evidence Synthesis of Clinical and Laboratory Data. *Eur. J. Intern. Med.* **2020**, *76*, 97–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Trecarichi, E.M.; Mazzitelli, M.; Serapide, F.; Pelle, M.C.; Tassone, B.; Arrighi, E.; Perri, G.; Fusco, P.; Scaglione, V.; Davoli, C.; et al. Clinical Characteristics and Predictors of Mortality Associated with COVID-19 in Elderly Patients from a Long-Term Care Facility. *Sci. Rep.* **2020**, *10*. [[CrossRef](#)]
38. Liu, Q.Q.; Cheng, A.; Wang, Y.; Li, H.; Hu, L.; Zhao, X.; Wang, T.; He, F. Cytokines and Their Relationship with the Severity and Prognosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open* **2020**, *10*, 1–10. [[CrossRef](#)]
39. Grifoni, E.; Valoriani, A.; Cei, F.; Lamanna, R.; Gelli, A.M.G.; Ciambotti, B.; Vannucchi, V.; Moroni, F.; Pelagatti, L.; Tarquini, R.; et al. Interleukin-6 as Prognosticator in Patients with COVID-19. *J. Infect.* **2020**, *81*, 452–482. [[CrossRef](#)]
40. Liu, F.; Li, L.; Xu, M.; Wu, J.; Luo, D.; Zhu, Y.; Li, B.; Song, X. Prognostic Value of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Patients. *J. Clin. Virol.* **2020**, *127*, 104370. [[CrossRef](#)]

Article 2

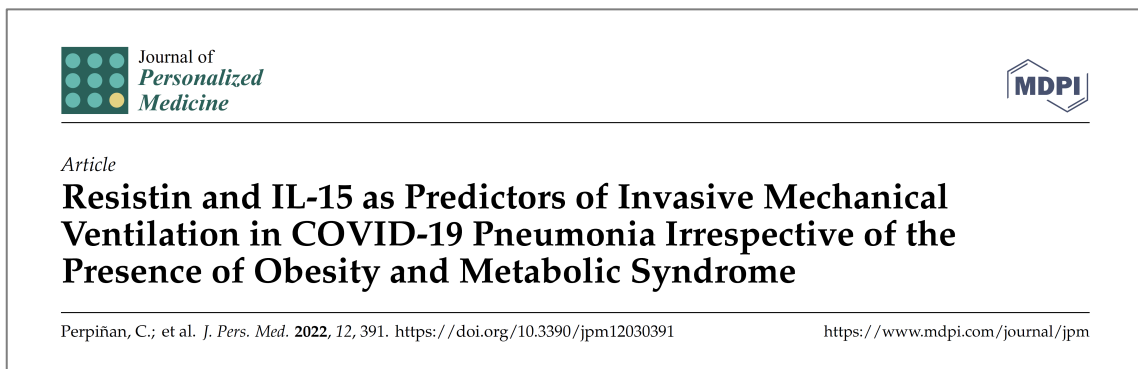
Resistina i IL-15 com a predictors de la ventilació mecànica invasiva en la pneumònia COVID-19 independentment de la presència d'obesitat i síndrome metabòlica

Carles Perpiñan^{1,6}, Laia Bertran^{2,5,6,7}, Ximena Terra^{3,6,7}, Carmen Aguilar^{2,5,6,7}, Jessica Binetti^{2,5,6}, Miguel Lopez-Dupla⁵, Anna Rull^{4,5,6,7,8}, Laia Reverté^{4,5,6,7,8}, Elena Yeregui^{4,5,6,7}, Frederic Gómez-Bertomeu^{5,6}, Joaquim Peraire^{4,5,6,7,8}, Teresa Auguet^{2,5,6,7}; en nom del grup d'estudi COVID-19[†].

¹ Institut Català de la Salut (ICS), CAP Sant Pere, Reus, Spain; ² GEMMAIR Research Group, Tarragona, Spain; ³ MoBioFood Research Group, Tarragona, Spain; ⁴ INIM Research Group, Tarragona, Spain; ⁵ Institut Català de la Salut (ICS), Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain; ⁶ Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, Spain. ⁷ Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, Spain; ⁸ CIBER Enfermedades Infecciosas, Madrid, Spain.

† Col·laboradors: Jose Antonio Porras, David Riesco i Marta Portillo-Carrasquer del GEMMAIR Research Group; Jenifer Masip, Verónica Alba, Sergio Veloso, Anna Martí, Montserrat Vargas, Consuelo Viladés, Montserrat Olona i Francesc Vidal de l'INIM Research Group; Ajla Alibalic, Mónica Real, Judit Poblet, Graciano Garcia-Pardo i Rosaura Reig del Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Referència: *J Pers Med.* **2022**;12(3):391. doi: 10.3390/jpm12030391



Informació i mètriques de la revista

Journal of Personalized Medicine (JPM) és una revista d'accés obert, revisats per parells, publicada mensualment per MDPI (*Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, eISSN 1660-4601, Suïssa), està indexada, seguida i coberta per PubMed, EMBASE, Scopus, Google Scholar i Web of Science, entre d'altres. Publica articles d'investigació originals relacionats amb investigacions i tecnologies científiques relacionades amb la medicina personalitzada. JPM té com a objectiu integrar l'experiència de les ciències moleculars i translacionals, la teràpia i el diagnòstic, així com les discussions sobre els aspectes regulatoris, socials, ètics i polítics.

La seva mètrica segons JIF (*Journal Impact Factor*) és: 3,508 (2021).

Classificació SCIE (índex de citació científica ampliat) en les categories de "HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES" (42/109, quartil Q2, percentil 62) i "MEDICINE, GENERAL & INTERNAL" (69/172, quartil Q2, percentil 60).

Resum dels principals resultats

En la COVID-19 es produeix una tempesta de citocines per una resposta hiperinflamatòria de l'hoste, que participa en la patogènia de la malaltia. L'estudi de les principals citocines implicades podria identificar possibles biomarcadors pronòstics precoços de gravetat de la COVID-19.

Els principals objectius del segon estudi d'aquesta Tesi Doctoral van ser: a) caracteritzar el perfil de citocines inflamatòries en pacients amb COVID-19, en el moment de l'ingrés per pneumònia (classificada segons criteris de gravetat de l'OMS) i a les 4-6 setmanes d'evolució de la malaltia i, per altra banda, b) estudiar si els nivells de citocines a l'ingrés poden ser d'utilitat per a predir l'evolució de la COVID-19 (segons criteris de gravetat de l'OMS), tant en la població general, com en pacients amb obesitat i/o SM.

Es tracta d'un estudi de cohort prospectiu, en el qual es van estudiar paràmetres clínics, bioquímics i nivells circulants de citocines de 146 pacients amb COVID-19, en el moment de l'ingrés i a les 4-6 setmanes d'evolució.

Els principals resultats mostren que els nivells de les citocines resistina, INF- γ , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18 i TNF- α van disminuir significativament després de 4-6 setmanes d'evolució, en comparació amb els nivells inicials de la fase aguda de la malaltia. En canvi, els nivells d'IL-1 β van augmentar significativament a les 4-6 setmanes (TAULA 2).

Els pacients amb obesitat van representar el 25,5% de la cohort general i, comparats amb els pacients sense obesitat (un 74,5%), van mostrar, a l'analítica inicial, nivells de limfòcits més alts (1,31 *vs* 1,02 $\times 10^9/L$; $p = 0,009$). No es van trobar diferències significatives respecte altres valors bioquímics ni en els nivells de citocines. Tampoc es van observar diferències significatives al comparar el risc de necessitat de suport ventilatori invasiu, d'ingrés a l'UCI o de mortalitat entre aquests dos grups (TAULA 3).

L'anàlisi comparativa de les característiques dels pacients amb SM (12,1% de la cohort general), respecte als subjectes sense SM, va fer aflorar algunes diferències significatives, com ara major edat (68,80 *vs* 55,60 anys; $p = 0,003$) i un IMC més elevat (30,93 *vs* 27,20 kg/m^2 ; $p = 0,002$). L'única citocina que va mostrar diferències estadístiques en els nivells inicials entre ambdós subgrups van ser d'IL-1 β , més baixos en pacients amb SM (2,49 *vs* 5,89 pg/mL ; $p = 0,035$). En comparar el risc de necessitar suport ventilatori invasiu, ingrés a l'UCI o mortalitat no vam trobar diferències significatives (TAULA 4).

És important assenyalar que els nivells de citocines es van mostrar independents de la presència d'obesitat o SM. Entre les citocines analitzades, les que es van correlacionar

amb un pitjor pronòstic de COVID-19 van ser la resistina, IL-6, IL-8, IL-15, MCP-1 i TNF- α . Per a avaluar adequadament el paper potencial d'aquestes citocines en l'elaboració d'un model de decisió per la gravetat de la COVID-19, es va fer una anàlisi mitjançant corbes ROC (FIGURA 3). Els resultats van mostrar que la resistina, la IL-8 i la IL-15 podien predir de forma independent la gravetat dels pacients amb COVID-19 pel que fa a la necessitat de VM (FIGURES 3A, 3B I 3C), amb un valor elevat d'AUC en combinar els tres paràmetres (0,739; $p < 0,001$).

En conclusió, diverses citocines es correlacionen amb un pitjor pronòstic de COVID-19. En general, els seus nivells disminueixen de forma significativa després de 4-6 setmanes d'evolució de la malaltia. La resistina i la IL-15 són els millors predictors precoços de la necessitat de VM, tant en població general com en pacients amb obesitat i/o SM. Per tant, aquestes citocines s'haurien d'incloure en els algorismes de decisió de tractament personalitzat dels pacients amb COVID-19.

Article

Resistin and IL-15 as Predictors of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Pneumonia Irrespective of the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome

Carles Perpiñan ^{1,†}, Laia Bertran ^{2,†}, Ximena Terra ³, Carmen Aguilar ², Jessica Binetti ^{2,4}, Miguel Lopez-Dupla ⁴, Anna Rull ^{5,6}, Laia Reverté ^{5,6}, Elena Yeregui ⁵, Frederic Gómez-Bertomeu ⁷, Joaquim Peraire ^{4,5,6}, Teresa August ^{2,4,*} and on behalf of COVID-19 Study Group [‡]

- ¹ Centre d'Atenció Primària (CAP) Sant Pere, Institut Català de la Salut (ICS), 43202 Reus, Spain; cperpinan.tgn.ics@gencat.cat
- ² GEMMAIR Research Group, Department of Medicine and Surgery, Faculty of Medicine, Universitat Rovira i Virgili (URV), Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43007 Tarragona, Spain; laia.bertran@urv.cat (L.B.); caguilar.hj23.ics@gencat.cat (C.A.); jessica.binetti@gmail.com (J.B.)
- ³ MoBioFood Research Group, Department of Biochemistry and Biotechnology, Faculty of Chemistry, URV, IISPV, 43007 Tarragona, Spain; ximena.terra@urv.cat
- ⁴ Internal Medicine Unit, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII (HJ23), ICS, 43007 Tarragona, Spain; jmlopezdupla.hj23.ics@gencat.cat (M.L.-D.); jjperaire.hj23.ics@gencat.cat (J.P.)
- ⁵ INIM Research Group, Department of Medicine and Surgery, Faculty of Medicine, URV, IISPV, 43007 Tarragona, Spain; anna.rull@iispv.cat (A.R.); laia.reverte@iispv.cat (L.R.); eyeregui.hj23.ics@gencat.cat (E.Y.)
- ⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), 28029 Madrid, Spain
- ⁷ Microbiology Unit, Laboratori Clínic Camp de Tarragona, HJ23, ICS, 43007 Tarragona, Spain; ffgomez.hj23.ics@gencat.cat
- * Correspondence: tauguet.hj23.ics@gencat.cat; Tel.: +34-977-295-833
- † These authors contributed equally to this work.
- ‡ COVID-19 Study Group collaborators and contributors: Jose Antonio Porras, David Riesco and Marta Portillo-Carrasquer from GEMMAIR Research Group; Jenifer Masip, Verónica Alba, Sergio Veloso, Anna Martí, Montserrat Vargas, Consuelo Viladés, Montserrat Olona and Francesc Vidal (F.V.) from INIM Research Group; Ajla Alibalic, Mónica Real, Judit Poblet, Graciano Garcia-Pardo and Rosaura Reig from Internal Medicine Unit.



Citation: Perpiñan, C.; Bertran, L.; Terra, X.; Aguilar, C.; Binetti, J.; Lopez-Dupla, M.; Rull, A.; Reverté, L.; Yeregui, E.; Gómez-Bertomeu, F.; et al. Resistin and IL-15 as Predictors of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Pneumonia Irrespective of the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 391. <https://doi.org/10.3390/jpm12030391>

Academic Editors: Weikuan Gu and Lotfi Aleya

Received: 9 December 2021

Accepted: 1 March 2022

Published: 3 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The cytokine signature present in COVID-19 could provide information on the pathogenic mechanisms of the disease and could identify possible prognostic biomarkers and possible therapeutic targets. In this longitudinal work, we studied the clinical and biochemical parameters and circulating cytokine levels of 146 patients at the time of admission for COVID-19 and 4–6 weeks later. The main objective of this study was to determine whether basal cytokines could be early prognostic biomarkers of COVID-19, and also to analyze the impact of comorbidities, such as obesity or metabolic syndrome (MS), in the cytokine profile. The levels of most inflammatory cytokines were elevated on admission in relation to the level that was reached 4–6 weeks later, except for IL-1 β , which was lower on admission; these levels were irrespective of the presence of obesity or MS since the cytokine storm masks these inflammatory processes. Among the cytokines analyzed, those that correlated with a worse prognosis of COVID-19 were resistin, IL-6, IL-8, IL-15, MCP-1 and TNF- α . Specifically, resistin and IL-15 are the best early predictors of requiring invasive ventilation. Therefore, resistin and IL-15 should be included in the personalized treatment decision algorithm of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; obesity; metabolic syndrome; cytokines; prediction

1. Introduction

People infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) present mild to severe symptoms depending on viral load and individual characteris-

tics [1,2]. Factors associated with the severity and worse prognosis of the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic are age, a compromised immune system and the presence of chronic diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and arterial hypertension [3]. Indeed, a growing number of clinical reports indicate that obesity is a risk factor for COVID-19 severity [3–9], especially if the obesity is morbid or severe. In addition, obesity increases the risk of admission to intensive care units (ICUs) and of mortality [10]. The potential molecular mechanisms whereby obesity contributes to the pathogenesis of COVID-19, in addition to the obesity-related deregulated immune response, are chronic inflammation, endothelial imbalance, metabolic dysfunction and its associated comorbidities, and dysfunctional mesenchymal stem cells/adipose-derived mesenchymal stem cells [11]. In addition to obesity, the components of metabolic syndrome (MS) also seem to be associated with severe COVID-19 [12–15]. It has been suggested that enhanced angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression, pre-existing endothelial dysfunction and a procoagulant state induced by adipocytokine deregulation in MS may play a crucial role in the development of severe COVID-19 [16].

Regarding adipocytokine deregulation, accumulating evidence suggests that in addition to direct viral damage, uncontrolled inflammation contributes to disease severity in COVID-19 [17]. This is characterized by a deep cytokine response in the host with elevated levels of inflammatory mediators, which culminates in a “cytokine storm” that leads to tissue damage and multiorgan failure [18–20]. Several cytokines have been strongly involved in this “cytokine storm”. However, IL-15, a key cytokine involved in lymphocyte activation and homeostasis [21], and resistin, an adipocytokine linked to obesity, insulin resistance, and inflammation [22], have been poorly studied in this regard. Additionally, a combined cytokine panel may improve the accuracy of the predictive value for adverse outcomes beyond standard clinical data alone [23]. Therefore, it would be important to identify specific cytokines that can predict the prognosis of patients affected by COVID-19, especially those suffering from obesity and/or MS. In addition, knowing the fluctuation of these cytokine levels at the beginning of the infection and at the time of convalescence can increase our understanding of the pathogenesis, and it could facilitate the transition towards a precision medicine approach to COVID-19. Highlighting the phenotypes of subgroups that may benefit from targeted immunomodulatory treatments earlier could improve outcomes for these patients and could even be important for developing more effective treatments.

In this sense, the present study aims to characterize the inflammatory cytokine profile at the time of admission and after 4–6 weeks in a cohort of patients with the SARS-CoV-2 infection, confirmed by a polymerase chain reaction (PCR) test and classified according to the World Health Organization (WHO) classification of COVID-19 pneumonia severity to find prognostic biomarkers of COVID-19 severity [24]. Moreover, we aimed to study the impact of comorbidities, such as obesity and MS, on the cytokine profile.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

The study was approved by the institutional review board (Institut d’Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) CEIm; 079/2020), and all participants gave informed consent. All patients enrolled in this study ($n = 146$) were diagnosed with SARS-CoV-2 infection and admitted to Internal Medicine Department in University Hospital of Tarragona Joan XXIII between 2 February and 26 September 2020. Throat swab samples were obtained from all patients at admission and tested for SARS-CoV-2 using reverse transcriptase-PCR and real-time quantitative PCR assays.

Patients were admitted by pneumonia ($n = 126$) or by other non-respiratory symptoms with positive SARS-CoV-2 infection ($n = 20$). The severity of the pneumonia will be classified according to the WHO 8-point classification of severe pneumonia by COVID-19 [24] namely: (0) No clinical or virological evidence of COVID-19 infection; (1) Infected without limitations; (2) Limitation of activity; (3) Hospitalized without oxygen therapy;

(4) Oxygen by mask or nasal; (5) Non-invasive ventilation (NIV) (continuous positive airway pressure [CPAP] or positive bipressure in the airways [BiPAP]) or high-flow oxygen (HFO)/high-flow nasal cannulas (HFNC); (6) Intubation with mechanical ventilation (MV), mask with reservoir or oxygen with high flow nasal goggles; (7) MV or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), support with vasopressors, dialysis/renal replacement therapy; (8) Death. In order to facilitate understanding, we categorized patients with pneumonia in mild (WHO-3 (presenting pneumonia)), moderate (WHO-4 and 5) and severe (WHO-6, 7 and 8) disease.

Due to the role of obesity and metabolic syndrome in the prognosis of COVID-19 and the underlying inflammatory process in these two metabolic diseases, we also conducted two sub-studies:

- Obesity sub-study: the study participants were classified according to their BMI: patients without obesity (BMI < 30 kg/m²; *n* = 109) or with obesity (BMI ≥ 30 kg/m²; *n* = 37).
- Metabolic syndrome sub-study: 124 patients of the whole cohort, which had enough clinical information available, were classified depending on the presence of MS (MS, *n* = 15; non-MS, *n* = 109) according to Alberti et al. criteria [25].

Patients were excluded at initial assessment if they were chronically immunosuppressed, receiving long-term oral corticosteroids, antivirals, hydroxychloroquine, anti-interleukin (IL)-1, anti-IL-6 or anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy, known to be pregnant, on dialysis for chronic kidney disease, had active neoplasia, or had a history of vasculitis or connective tissue disease.

2.2. Data Collection

Clinical data were recorded prospectively daily. A trained team of physicians collected epidemiological data, past medical history, clinical data, treatments, the treatment established for COVID-19, comorbidities, chest computed tomography (CT) or X-ray results, anthropometrical evaluation (measure of weight, height and BMI calculation) and outcomes for all subjects. Patient confidentiality was protected by assigning an anonymous identification code, and the electronic data were stored in a password-protected computer.

The following patient characteristics were analyzed: sex, age, BMI, background, comorbidities, radiological findings, clinical characteristics and biochemical parameters.

Additionally, the whole cohort was enrolled into a longitudinal study, and 4–6 weeks after admission, they were reassessed from the clinical, analytical and radiological point of view if considered, so that each patient was control of himself.

2.3. Biochemical Analyses

At the time of admission, all patients were examined in the laboratory, including routine blood cell count and biochemistry, coagulation parameters, c reactive protein and procalcitonin. Blood samples were obtained from all participants. Biochemical parameters were analyzed using a conventional automated analyzer after 12 h of fasting. All serum samples to carry out the present study were collected immediately after hospital admission and 4–6 weeks after admission.

2.4. Plasma Measurements

We determined the circulating levels of different molecules related to inflammation, including interleukines such as IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17A and IL-18, and other adipo/cytokines such as TNF-α, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), resistin, interferon (INF)-β and IFN-γ. Circulating levels of IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18, TNF-α and IFN-γ were determined using multiplex sandwich immunoassays and the MILLIPLEX MAP Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel (HSTCMAG-28SK-07, Millipore, Billerica, MA, USA). Circulating levels of resistin and MCP-1 were measured using MILLIPLEX MAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 (HADK1MAG-61K-04, Millipore, Billerica, MA, USA) and MILLIPLEX MAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2 (HADK2MAG-61K-02, Millipore, Billerica, MA, USA).

Circulating levels of IFN- β were measured using Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel IV (HCYP4MAG-64K, Millipore, Billerica, MA, USA). The whole assay was performed using the Bio-Plex 200 instrument, according to the manufacturer's instructions.

2.5. Statistical Analysis

The data were analyzed using the SPSS/PC+ for Windows statistical package (version 23.0; SPSS, Chicago, IL, USA). All results were expressed as mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR) for continuous variables and as counts (percentage) for categorical variables. Continuous variables were compared between groups with the Student t-test or Mann–Whitney U-test, according to their distribution. Paired samples were compared using Kruskal–Wallis or Wilcoxon tests. Categorical variables were compared with the Chi squared or Fisher's exact test. The strength of the association between variables was calculated using the Spearman ρ correlation test (nonparametric variables).

To calculate whether certain variables could predict the evolution of the disease (according to the WHO classification), we used the Classification and Regression Tree (CRT) method. Variables included to generate the regression tree were age, gender, BMI, T2DM presence, resistin, IL-8, IL-15 and MCP-1. CRT analysis splits the data into segments that are as homogeneous as possible with respect to the dependent variable. A multivariate analysis was performed to obtain significant and independent risk factors for disease evolution according to the WHO classification. Once the possible confounding factors had been adjusted, a multiple logistic regression analysis was performed, and the adjusted odds ratio (OR) was found with maximum likelihood ratio method and its 95 confident interval (CI)%. For the elaboration of the multivariate model, plausibility due to the current scientific evidence and the level of statistical significance in the bivariate analysis were taken into account. Finally, prediction accuracy was determined using area under the curve (AUC, using the pROC package in R) and Youden index. A *p*-value lower than 0.05 was considered statistically significant. Graphics were elaborated using GraphPad Prism v7.04.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics of Whole Cohort

The main characteristics of the whole studied cohort are described below. The median age was 58 years (interquartile range; IQR 46.75–71.00), BMI 24.31 kg/m² (IQR 26.71–30.30): (BMI < 30 kg/m²: 74.5%, BMI \geq 30 kg/m²: 25.5%) and 53.4% were male. The background of the cohort was: 46.4% of patients exercised regularly, 73.9% were non-smokers, 8.5% were active smokers and 17.6% former smokers; 17.1% of patients consumed alcohol significantly.

The 14.4% of subjects had T2DM, 29.5% presented dyslipidemia, 39.7% had arterial hypertension, 10.3% showed previous cardiovascular diseases, 8.9% previous respiratory disease and 4.1% had a previous history of cancer. Regarding clinical characteristics, 1.4% of patients were asymptomatic from the respiratory point of view (they had been admitted for other unrelated illnesses and were diagnosed through a pre-hospitalization screening program), 21.2% had mild, 56.8% had moderate and 20.5% had critical symptoms. The 86.30% of the patients presented pneumonia, the 54.1% of patients had respiratory failure and 20.5% were admitted to the ICU. The global mortality rate raised up to 4.1%.

Regarding radiologic characteristics, a bilateral interstitial pattern was observed in chest X-ray or CT in 69.2% of cases, and pleural effusion in only 0.7%. A concomitant pulmonary embolism was present in 1.4% of patients.

The treatment established for COVID-19 was hydroxychloroquine in 38.4% of cases, azithromycin in 43.8%, lopinavir-ritonavir in 34.2%, tozilizumab in 2.7%, INF in 5.5%, corticosteroids in 43.8% and remdesivir in 18.5%. This treatment was changed throughout the period studied, according to the clinical guidelines, which were frequently updated.

In regard to oxygen therapy, 54.1% of patients needed oxygen by mask or nasal, 13% HFO or HFNC, 0.7% non-invasive ventilation and continuous positive airway pressure (NIV–CPAP), and 0.7% non-invasive ventilation and bilevel positive airway pressure (NIV–

BiPAP); 17.8% of patients needed MV by intubation, and 4.8% by mask with reservoir; 12.3% of patients needed vasopressors with MV and 3.4% dialysis.

3.2. Baseline Cytokine Storm Related to COVID-19 Pneumonia Severity

First, we evaluated the clinical characteristics of the whole cohort according to the presence of mild, moderate or severe pneumonia (Table 1). We have classified in mild pneumonia when WHO was 3, moderate in WHO 4–5 and severe in WHO 6–7–8. The groups were comparable in terms of age and gender. To note, we have not found differences in pneumonia severity depending on the presence of obesity or metabolic syndrome.

Table 1. Clinical characteristics according to pneumonia severity.

Variables	Pneumonia Severity			p-Value
	Mild (WHO 3) n = 47	Moderate (WHO 4–5) n = 43	Severe (WHO 6–7–8) n = 36	
Gender—n (%):				
Male	21 (44.70)	22 (51.20)	25 (69.40)	0.074
Age—mean (SD):				
	57.70 (18.16)	62.19 (13.33)	60.64 (11.49)	0.478
Admission stay—mean (SD):				
	7.83 (9.73)	8.79 (5.40)	34.47 (23.83)	<0.001 *
Comorbidities—n (%):				
Obesity	10 (23.80)	13 (31.70)	9 (26.50)	0.717
Metabolic syndrome	7 (15.90)	2 (8.30)	4 (11.10)	0.637
Diabetes mellitus	7 (14.90)	5 (11.60)	9 (25.00)	0.263
Hypertension	16 (34.00)	26 (60.50)	11 (30.60)	0.011 *
Dyslipemia	15 (31.90)	12 (27.90)	12 (33.30)	0.861
Cardiovascular disease	5 (10.60)	4 (9.30)	3 (8.30)	0.936
Death—n (%)				
	0 (0)	0 (0)	6 (16.70)	<0.001 *

SD, standard deviation. Quantitative data are expressed as the mean (SD). Categorical variables are expressed as counts (valid percentage). p values were calculated by Kruskal–Wallis test, * Significant differences between different groups of pneumonia severity ($p < 0.05$).

Then, we evaluated the baseline circulating levels of cytokines of these patients, and we observed that resistin, IL-6, IL-8, IL-15, MCP-1 and TNF- α levels were significant different between groups. These differences were graphically represented in Figure 1, where we can see that circulating levels of these cytokines were increased between mild and moderate–severe pneumonia.

3.3. Biochemical Parameters and Cytokine Levels of the Whole Cohort, at Baseline and 4–6 Weeks after Admission and Clinical Residual Manifestations at 4–6 Weeks

Then, in the longitudinal study, we compared clinical characteristics, biochemical parameters and cytokine levels at the moment of admission, and at 4–6 weeks later, in order to assess the level of cytokines during the recovery from the disease. At 4–6 weeks of enrolment, 65.1% of patients were asymptomatic and the rest of the 34.9% of patients presented as main clinical symptoms: respiratory symptomatology (13.0%), neurological symptomatology (6.8%) and asthenia or fatigue (15.1%).

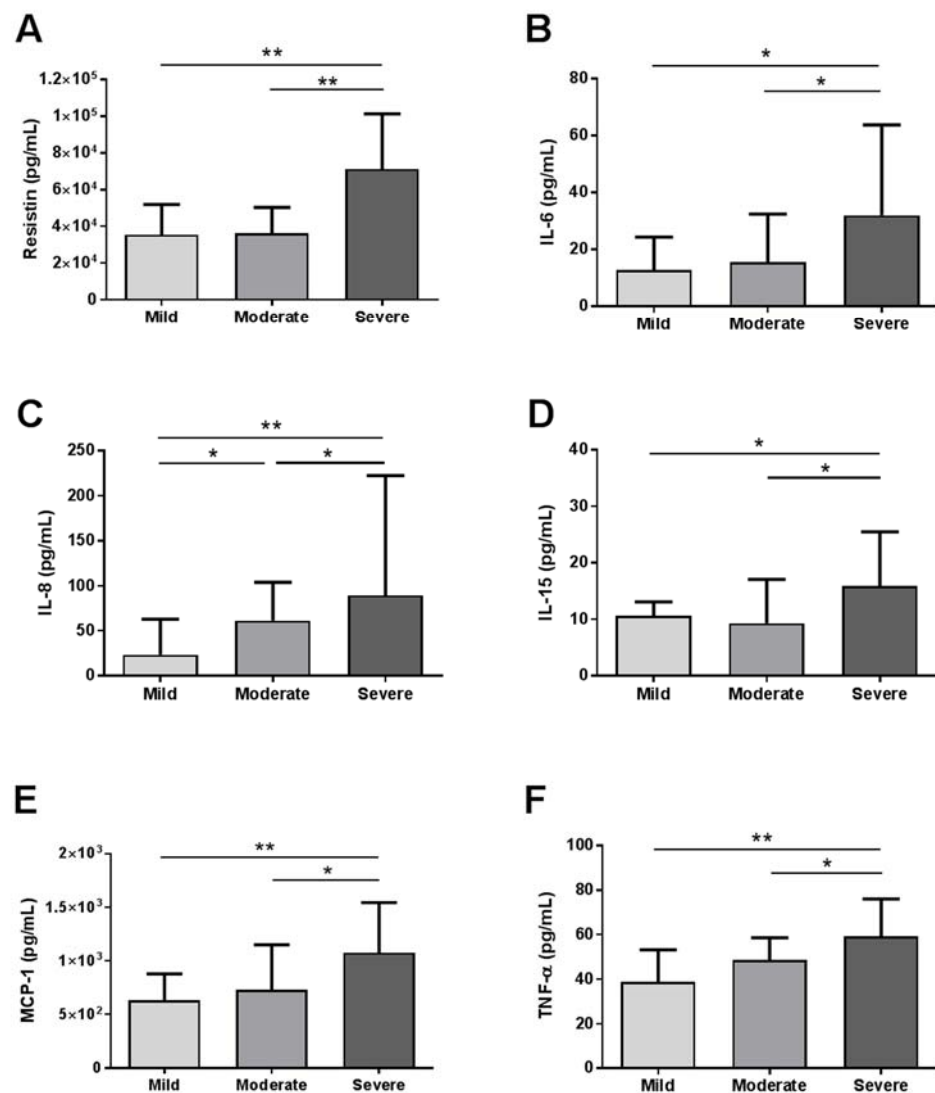


Figure 1. Baseline circulating levels of cytokines of the whole cohort according to COVID-19 pneumonia severity. Serum levels of (A) resistin, (B) IL-6, (C) IL-8, (D) IL-15, (E) MCP-1 and (F) TNF- α in patients with mild, moderate or severe COVID-19 pneumonia. IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor alpha; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1. Data were presented as Median and IQR. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.001$ were considered statistically significant by Mann–Whitney.

In Table 2, biochemical parameters and cytokine levels of the whole cohort at the baseline and at 4–6 weeks after admission are shown. Of note, the lymphocyte count, total-cholesterol and alkaline phosphatase (AP) were lower at the baseline, whereas ferritin, C-reactive protein (CRP), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT) and lactate dehydrogenase (LDH) were significantly higher at the baseline compared to 4–6 weeks after admission.

Table 2. Biochemical parameters and cytokine levels of the whole cohort at baseline and at 4–6 weeks after hospital admission.

Variables	FOLLOW-UP				p-Value
	Baseline		4–6 Weeks		
	Mean (SD) or Median (IQR)		Mean (SD) or Median (IQR)		
		<i>n</i> = 146		<i>n</i> = 146	
Leukocytes ($\times 10^9$ /L)	6.49	(4.89–8.19)	6.14	(4.95–7.49)	0.734
Lymphocytes ($\times 10^9$ /L)	1.10	(0.59)	1.92	(0.76)	<0.001 *
Hemoglobin (g/dL)	12.95	(11.62–13.9)	12.70	(11.60–13.62)	0.139
D-Dimer (ng/mL)	540.00	(382.75–888.25)	434.00	(294.00–683.00)	0.070
ESR (mm)	65.15	(37.22)	48.83	(53.89)	0.655
Ferritin (ng/mL)	385.00	(160.00–606.00)	153.00	(58.00–248.25)	<0.001 *
CRP (mg/dL)	7.00	(3.00–14.00)	0.40	(0–0.70)	<0.001 *
Glucose (mg/dL)	103.00	(87.00–128.00)	93.00	(85.00–110.25)	0.054
Total-cholesterol (mg/dL)	140.61	(35.39)	173.51	(50.64)	0.005 *
Creatinine (mg/dL)	0.75	(0.59–0.89)	0.79	(0.62–0.89)	0.160
AST (U/L)	31.00	(23.25–44.00)	23.00	(18.00–30.00)	<0.001 *
ALT (U/L)	28.00	(19.25–51.75)	26.00	(19.00–46.00)	0.332
GGT (U/L)	45.00	(26.00–79.00)	31.00	(20.00–56.00)	0.003 *
AP (U/L)	66.00	(51.75–89.25)	70.00	(59.00–84.00)	0.005 *
LDH (U/L)	285.60	(80.14)	197.35	(42.70)	<0.001 *
Cytokines—Median (IQR):					
Resistin ($\times 10^3$ pg/mL)	38.86	(25.67–67.69)	23.69	(17.73–35.68)	<0.001 *
INF- β (pg/mL)	889.50	(333.14–2230.71)	1080.17	(435.38–2289.21)	0.779
INF- γ (pg/mL)	11.83	(5.50–23.86)	5.95	(3.05–14.99)	<0.001 *
IL-1 β (pg/mL)	4.91	(2.22–12.50)	4.94	(2.03–15.49)	<0.001 *
IL-6 (pg/mL)	11.70	(4.90–26.42)	2.90	(2.10–5.30)	<0.001 *
IL-7 (pg/mL)	7.38	(3.93–13.50)	3.61	(1.98–6.95)	<0.001 *
IL-8 (pg/mL)	40.68	(15.88–94.56)	11.14	(7.03–23.40)	<0.001 *
IL-10 (pg/mL)	31.12	(8.97–57.53)	22.23	(9.61–92.33)	0.109
IL-13 (pg/mL)	14.93	(9.45–28.17)	12.86	(7.56–22.19)	<0.001 *
IL-15 (pg/mL)	10.19	(6.28–17.20)	6.42	(4.17–10.34)	<0.001 *
IL-17A (pg/mL)	11.16	(2.90–25.53)	9.73	(3.48–27.97)	0.013 *
IL-18 (pg/mL)	58.06	(33.41–89.35)	27.52	(14.36–43.54)	<0.001 *
MCP-1 (pg/mL)	731.42	(528.77–1047.76)	775.77	(605.63–932.75)	0.826
TNF- α (pg/mL)	46.42	(27.22–61.52)	30.77	(18.33–47.89)	<0.001 *

SD, standard deviation. Quantitative data are expressed as the mean (SD). Categorical variables are expressed as counts (percentage). *p* values were calculated by Kruskal–Wallis test, * Significant differences between different groups of pneumonia severity (*p* < 0.05). ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, c-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; AP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; INF, interferon; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; TNF- α , tumor necrosis factor alpha. Quantitative data are expressed as the mean (SD) or median (interquartile range, IQR) depending on the distribution of the variables. * Significant differences between baseline and 4–6 weeks determined by Wilcoxon test (*p* < 0.05).

Regarding cytokines, resistin, INF- γ , IL-6, IL-7, IL-8, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18 and TNF- α decreased significantly after 4–6 weeks compared to baseline levels at the acute phase of the disease. Meanwhile, IL-1 β levels increased significantly after 4–6 weeks (Table 2).

3.4. Correlations between Baseline Biochemical Parameters and Cytokine Levels and the Clinical Residual Manifestations at 4–6 Weeks of the COVID-19 Cohort

To analyze the possible predictive potential of biochemical parameters and the cytokine profile, we assessed Spearman correlations between baseline levels of some biochemical parameters and cytokine levels with clinical manifestations at 4–6 weeks after the admission. We found that D-dimer levels negatively correlate and AST levels positively correlate with the persistence of COVID-19 respiratory symptoms one month later. Moreover, we found that lymphocytes and ALT levels correlate positively with the presence of asthenia or

fatigue at 4–6 weeks; meanwhile CRP, troponin, resistin, IL-8 and MCP-1 levels correlate negatively (data not shown).

3.5. Biochemical Parameters and Cytokine Levels of the COVID-19 Cohort Classified according to the BMI (<30 and ≥ 30 kg/m²) and according to the Presence of MS

Table 3 shows differences in baseline characteristics, biochemical variables and cytokine levels between patients with or without obesity. Patients with obesity (BMI ≥ 30 kg/m², 25.5% of the general cohort) or without obesity (BMI < 30 kg/m², 74.5%) were comparable in terms of age and gender. At the baseline, lymphocyte levels were lower in patients without obesity compared to patients with obesity, but we could not find significant differences regarding other biochemical values, and neither for cytokine levels. When we compared the risk of needing invasive ventilatory support, ICU admission or mortality between groups, we did not find significant differences.

Then, we studied the differences in the baseline characteristics, biochemical variables and cytokine levels between patients with or without MS (Table 4). Patients with MS (12.1% of the general cohort) were older, with a higher BMI than non-MS patients. With regard to biochemical parameters, MS patients showed higher levels of fasting glucose, compared to non-MS patients. The only cytokine that showed significant differences between both subgroups was the baseline IL-1 β levels, that were lower in MS than non-MS patients. When we compared the risk of needing invasive ventilatory support, ICU admission or mortality between non-MS subjects and MS patients, we did not find significant differences.

3.6. Correlations between the Baseline Levels of Cytokines with Clinical Characteristics of Patients with COVID-19

Then, we wanted to analyze the relationship between the baseline cytokine concentrations with general characteristics, and clinical and biochemical variables at the time of hospital admission. These results are described in the Supplementary Material (Table S1). The most relevant results are that resistin, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, MCP-1 and TNF- α are the main cytokines associated to COVID-19 symptomatology; meanwhile resistin, IL-8, IL-15, MCP-1 and TNF- α used to be associated with oxygen therapy necessity.

3.7. Predictive Value of Cytokine Levels for COVID-19 Outcome

COVID-19 can be conspicuously phasic, with major deteriorations in some patients occurring between 7–12 days post-symptom onset. In this sense, there is intense interest in early patient stratification [26]. Therefore, the last objective of the present work was to study whether baseline cytokine levels were capable of predicting the evolution of disease according to the WHO classification of severe pneumonia by COVID-19. First, we used the CRT method to obtain the best cut-off values of each cytokine to predict COVID-19 pneumonia severity. We created a decision tree with the general cohort of the study, entering, on the one hand, clinical variables regarding pneumonia categorization (mild, moderate and severe) and, on the other hand, the baseline cytokine levels as independent variables. The main results are shown in Figure 2.

Figure 2 showed that patients that presented IL-8 levels lower than 20.55 pg/mL would not develop severe pneumonia (WHO 6, 7 and 8). When patients have higher levels of IL-8, we need to observe resistin: on the one hand, the 73.1% of patients with resistin levels higher than 70.378×10^3 pg/mL would present severe pneumonia; on the other hand, to evaluate patients with resistin levels lower than the cut-off, we need to observe IL-15. In this sense, the 75% of patients with IL-15 levels lower than 5.845 pg/mL would need non-invasive ventilatory support, and the 25% would not need oxygen therapy, which means that the 100% of patients would not need invasive ventilatory support.

Table 3. Characteristics, baseline biochemical variables and cytokine levels of the COVID-19 cohort for the obesity sub-study.

Variables		WOB	OB	p-Value
		Mean (SD); n (%) n = 109	Mean (SD); n (%) n = 37	
Age (years)		58.43 (15.65)	53.46 (15.17)	0.091
Sex N (%)	Male	57 (55.9)	14 (40.0)	0.106
BMI (kg/m ²)		25.27 (2.90)	34.99 (4.65)	<0.001 *
SBP (mmHg)		128.75 (19.90)	131.37 (18.04)	0.409
DBP (mmHg)		78.82 (9.96)	80 (71–88.25)	0.104
Admission stay—mean (SD)		15.26 (17.16)	12.70 (16.43)	0.502
ICU admission N (%)		21 (20.60)	7 (20.00)	0.941
Invasive ventilatory support need N (%)		25 (24.5)	9 (25.7)	0.402
Mortality N (%)		5 (4.90)	1 (2.90)	0.611
Biochemical parameters—Mean (SD) or Median (IQR):				
Leukocytes (×10 ⁹ /L)		6.51 (4.70–8.19)	6.09 (5.20–7.68)	0.998
Lymphocytes (×10 ⁹ /L)		1.02 (0.56)	1.31 (0.63)	0.009 *
Hemoglobin (g/dL)		13.00 (11.55–13.80)	12.80 (12.00–14.05)	0.437
D-Dimer (ng/mL)		541 (367.00–1047.00)	554.5 (411.00–746.00)	0.751
ESR (mm)		68.05 (36.56)	54.23 (35.88)	0.083
Ferritin (ng/mL)		396 (154.00–701.00)	351.5 (154.50–457.50)	0.317
CRP (mg/dL)		6.65 (2.82–13.42)	6.95 (3.10–14.72)	0.681
Glucose (mg/dL)		103.5 (88.00–128.75)	103 (84.00–130.00)	0.954
Total-cholesterol (mg/dL)		141.44 (38.50)	140.35 (29.27)	0.718
Creatinine (mg/dL)		0.77 (0.58–0.89)	0.70 (0.61–0.88)	0.685
AST (U/L)		30 (23.50–43.50)	31 (23.50–44.50)	0.583
ALT (U/L)		28 (19.00–53.00)	33 (23.50–51.50)	0.271
GGT (U/L)		44 (24.00–76.00)	54 (33.00–87.00)	0.058
AP (U/L)		66 (49.00–90.00)	67 (53.00–90.75)	0.666
LDH (U/L)		280.25 (86.97)	293.64 (55.43)	0.138
Troponin (ng/L)		6 (2.00–14.25)	4 (3.00–14.00)	0.675
Cytokines—Median (IQR):				
Resistin (×10 ³ pg/mL)		36.62 (21.37–54.32)	35.43 (29.26–69.95)	0.225
INF-β (pg/mL)		1386.98 (568.33–2230.71)	299.07 (228.25–2497.14)	0.184
INF-γ (pg/mL)		11.69 (5.20–23.83)	8.78 (5.87–20.56)	0.846
IL-1β (pg/mL)		5.80 (2.63–13.17)	4.50 (1.88–14.98)	0.645
IL-6 (pg/mL)		8.90 (4.78–23.65)	11.70 (5.22–16.52)	0.957
IL-7 (pg/mL)		8.12 (3.56–14.13)	6.61 (3.91–11.96)	0.828
IL-8 (pg/mL)		37.81 (13.25–86.42)	68.61 (21.73–127.80)	0.076
IL-10 (pg/mL)		50.30 (28.72–90.48)	35.88 (7.66–55.53)	0.979
IL-13 (pg/mL)		14.79 (8.96–27.36)	16.44 (11.75–34.77)	0.462
IL-15 (pg/mL)		10.83 (6.30–19.71)	7.73 (5.49–14.27)	0.137
IL-17A (pg/mL)		11.04 (2.29–30.41)	11.16 (3.48–20.52)	0.797
IL-18 (pg/mL)		50.30 (28.72–90.48)	60.94 (40.4–79.69)	0.302
MCP-1 (pg/mL)		725.81 (505.47–1021.62)	751.19 (514.62–1077.91)	0.642
TNF-α (pg/mL)		43.85 (25.42–58.66)	53.20 (27.49–70.01)	0.132

WOB, patients without obesity; OB, patients with obesity; SD, standard deviation; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, c-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; AP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; TNF-α, tumor necrosis factor alpha. Quantitative data are expressed as the mean (SD) or median (interquartile range, IQR), depending on the distribution of the variables. Categorical variables are expressed as counts (percentage). * Significant differences between WOB group and OB group ($p < 0.05$) by Mann–Whitney.

Table 4. Characteristics, baseline biochemical variables and cytokine levels of the COVID-19 cohort used for the sub-study of MS classified according to the Alberti et al. criteria [25].

Variables	Non-MS		p-value
	Mean (SD); n (%)	MS Mean (SD); n (%)	
	n = 109	n = 15	
Age (years)	55.60 (16.63)	68.80 (9.26)	0.003 *
Sex N (%)	Male	9.00 (60.00)	0.670
BMI (kg/m ²)	27.20 (5.49)	30.93 (4.48)	0.002 *
SBP (mmHg)	128.64 (20.56)	134.20 (15.38)	0.212
DBP (mmHg)	79.45 (10.35)	78.53 (10.22)	0.615
Admission stay—mean (SD)	17.51 (19.43)	13.71 (20.67)	0.432
ICU admission N (%)	28 (25.70)	2 (13.30)	0.297
Invasive ventilatory support need N (%)	32 (29.40)	4 (26.70)	0.579
Mortality N (%)	5 (4.60)	1 (6.70)	0.726
Biochemical parameters—Mean (SD) or Median (IQR):			
Leukocytes (×10 ⁹ /L)	6.55 (4.85–8.56)	6.68 (5.59–7.60)	0.981
Lymphocytes (×10 ⁹ /L)	1.07 (0.60)	1.14 (0.61)	0.631
Hemoglobin (g/dL)	12.95 (11.62–13.90)	12.40 (10.75–14.25)	0.456
D-Dimer (ng/mL)	545.50 (389.50–888.25)	554.50 (313.00–813.75)	0.634
ESR (mm)	66.91 (36.78)	59.33 (48.37)	0.402
Ferritin (ng/mL)	391.50 (147.25–685.75)	396.00 (142.00–492.50)	0.855
CRP (mg/dL)	7.10 (3.00–14.00)	6.45 (2.12–17.75)	0.748
Glucose (mg/dL)	103.00 (86.00–123.00)	130.00 (102.75–150.75)	<0.001 *
Total-cholesterol (mg/dL)	135.23 (33.97)	141.90 (33.83)	0.462
Creatinine (mg/dL)	0.75 (0.58–0.89)	0.86 (0.73–0.98)	0.054
AST (U/L)	31.50 (25.00–44.75)	22.50 (19.50–53.75)	0.272
ALT (U/L)	30.50 (20.25–54.00)	25.50 (16.00–63.75)	0.484
GGT (U/L)	44.00 (27.00–79.00)	55.00 (23.75–129.50)	0.406
AP (U/L)	67.00 (53.00–89.00)	64.00 (48.00–115.50)	0.682
LDH (U/L)	192.90 (42.02)	212.08 (59.68)	0.835
Troponin (ng/L)	6.00 (2–14.25)	10.50 (4.25–27.75)	0.094
Cytokines—Median (IQR):			
Resistin (×10 ³ pg/mL)	41.22 (23.52–71.23)	39.76 (32.58–69.95)	0.878
INF-β (pg/mL)	889.50 (333.15–2466.04)	996.43 (299.07–)	0.565
INF-γ (pg/mL)	11.40 (5.35–21.77)	15.35 (5.37–25.69)	0.825
IL-1β (pg/mL)	5.89 (2.43–13.17)	2.49 (1.09–5.47)	0.035 *
IL-6 (pg/mL)	11.8 (5.10–28.15)	15.60 (3.00–29.10)	0.905
IL-7 (pg/mL)	7.43 (3.36–14.12)	6.03 (3.95–10.07)	0.712
IL-8 (pg/mL)	40.55 (14.41–98.12)	68.61 (27.97–94.56)	0.338
IL-10 (pg/mL)	35.03 (8.19–65.49)	24.42 (4.98–50.54)	0.474
IL-13 (pg/mL)	15.48 (8.96–30.80)	12.03 (5.15–19.05)	0.141
IL-15 (pg/mL)	10.73 (6.88–17.52)	9.90 (6.57–15.88)	0.594
IL-17A (pg/mL)	11.39 (2.44–25.53)	3.48 (2.29–11.40)	0.103
IL-18 (pg/mL)	52.50 (24.62–81.20)	68.81 (47.18–103.74)	0.203
MCP-1 (pg/mL)	753.29 (559.36–1071.87)	829.87 (392.41–954.92)	0.449
TNF-α (pg/mL)	44.96 (26.33–65.54)	44.96 (36.10–57.63)	0.837

Non-MS, non-metabolic syndrome patients; MS, metabolic syndrome patients; SD, standard deviation; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, c-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; AP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; TNF-α, tumor necrosis factor alpha. Quantitative data are expressed as the mean (SD) or median (interquartile range, IQR) depending on the distribution of the variables. * Significant differences between non-MS group and MS group ($p < 0.05$) by Mann–Whitney.

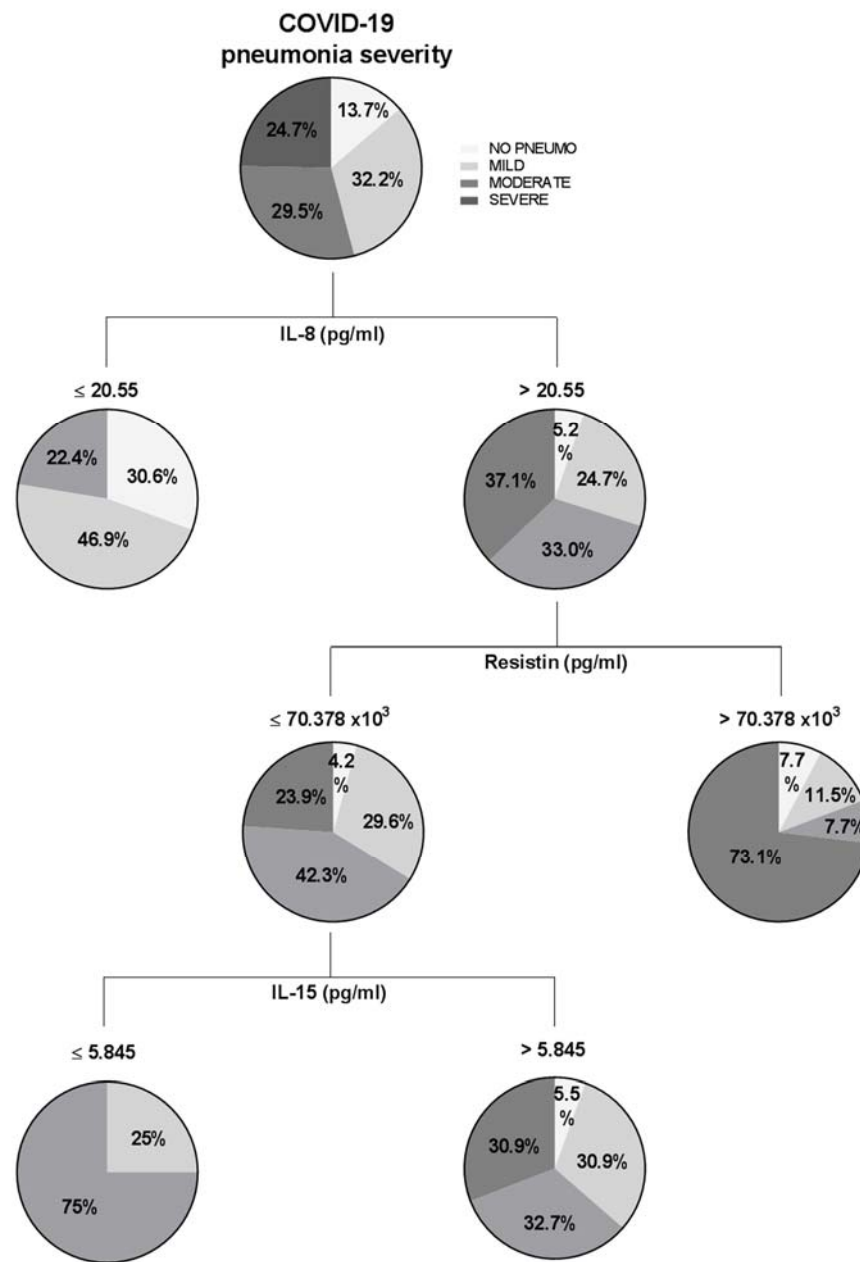


Figure 2. Classification and regression trees of the whole cohort of study were elaborated through CRT method for pneumonia categorization (no pneumonia, mild, moderate and severe). IL, interleukin.

Additionally, we wanted to perform another decision tree to evaluate the prediction of the studied cytokines according to concrete WHO classification (WHO-3, 4, 5, 6, 7 and 8). Results were represented graphically in Figure S1. Figure S1A showed that it was expected that 96.6% of patients with a resistin level lower than 33.294×10^3 pg/mL would not need NIV (WHO-5). Figure 2 reported, on the one hand, that 91.8% of patients with resistin levels lower than 54.2278×10^3 pg/mL would not need MV by intubation (WHO-6) and, also, 100% of these patients with an IL-8 level lower than 25.1 pg/mL would not need it. In Figure 2, the classification tree analysis revealed that 98.6% of patients with resistin levels lower than 51.9693×10^3 pg/mL and MCP1 lower than 830.87 pg/mL would not need MV, nor support by vasopressors or dialysis (WHO-7). Finally, in Figure 2, we observed that 100% of patients with resistin levels lower than 54.22784×10^3 pg/mL would not die by COVID-19. We did not find a relevant prediction for WHO-4.

Then, to perform a logistic regression analysis for risk evaluation, we categorized the continuous variables resistin, IL-8 and IL-15 into high or low levels of each cytokine according to the cut-off values obtained in the regression tree. For this analysis, we also classified patients according to COVID-19 severity in a binary variable: non-invasive ventilation (WHO-4 and WHO-5) vs. invasive ventilation (WHO-6 and WHO-7). The analysis revealed that patients with high levels of resistin and IL-15 were at a high risk of suffering more severe COVID-19 symptoms; in concrete, they would more probably require invasive ventilation. In this sense, high resistin levels increased 4.4 times the risk of requiring MV compared with those patients who presented low resistin levels ($p = 0.005$, IC 95% = 1.565–12.409). Regarding IL-15, high levels of this IL increased 2.7 times such risk ($p = 0.048$, IC 95% = 1.008–7.710).

Additionally, we classified patients according to another binary variable: ICU admission or not. The analysis showed that patients with high levels of resistin and IL-8 were at high risk of ICU admission. In this sense, high resistin levels increased 3.8 times the risk of requiring ICU admission compared with those patients who presented low levels ($p = 0.004$, IC 95% = 1.5–9.5). With regard to IL-8, high levels of this cytokine increased 17.2 times such risk ($p = 0.006$, IC 95% = 2.2–133.4).

To further evaluate the potential of these cytokines to be useful in a decision model to assess the COVID severity (according to the need for oxygen therapy or not), we performed ROC curves, as shown in Figure 3. The results indicated that resistin could predict the clinical outcome of COVID-19 patients regarding the need of MV (Figure 3A, $p < 0.001$). Moreover, IL-8 and IL-15 presented high AUC values (Figure 3B, $p = 0.002$ and Figure 3C, $p = 0.009$; respectively). Then, we also aimed to analyze the potential of a model including all these cytokines. For this purpose, we created a combined predictive variable using a logistic regression. It included resistin, IL-15 and IL-8 as independent variables and non-invasive ventilation (WHO-4 and WHO-5) vs. invasive ventilation (WHO-6 and WHO-7) as a binary dependent variable (Figure 3D, $p < 0.001$). The results indicated that the performance of these cytokines as a combined model was lower than resistin alone. Finally, we also included in the combined predictive variable the age, gender and MS presence (AUC: 0.718, $p < 0.001$), however, resistin alone was still the better predictor.

In order to give more relevant clinical results, we have calculated the predetermined Youden index, which represents the best ratio sensitivity/specificity (shown in Figure 3). However, as a false negative is worse and more costly than a false positive in this disease, a responsible clinical decision about the trade-offs is necessary. Therefore, a lower cut-off has to be chosen to increase the sensitivity. Regarding resistin, the best cut-off was 33.403×10^3 pg/mL (37.7% Youden index) with a sensitivity of 88.9% and a specificity of 48.8%. The best cut-off of IL-15 was 6.62 pg/mL (35.5% Youden index) with a sensitivity of 94.3% and a specificity of 41.5%.

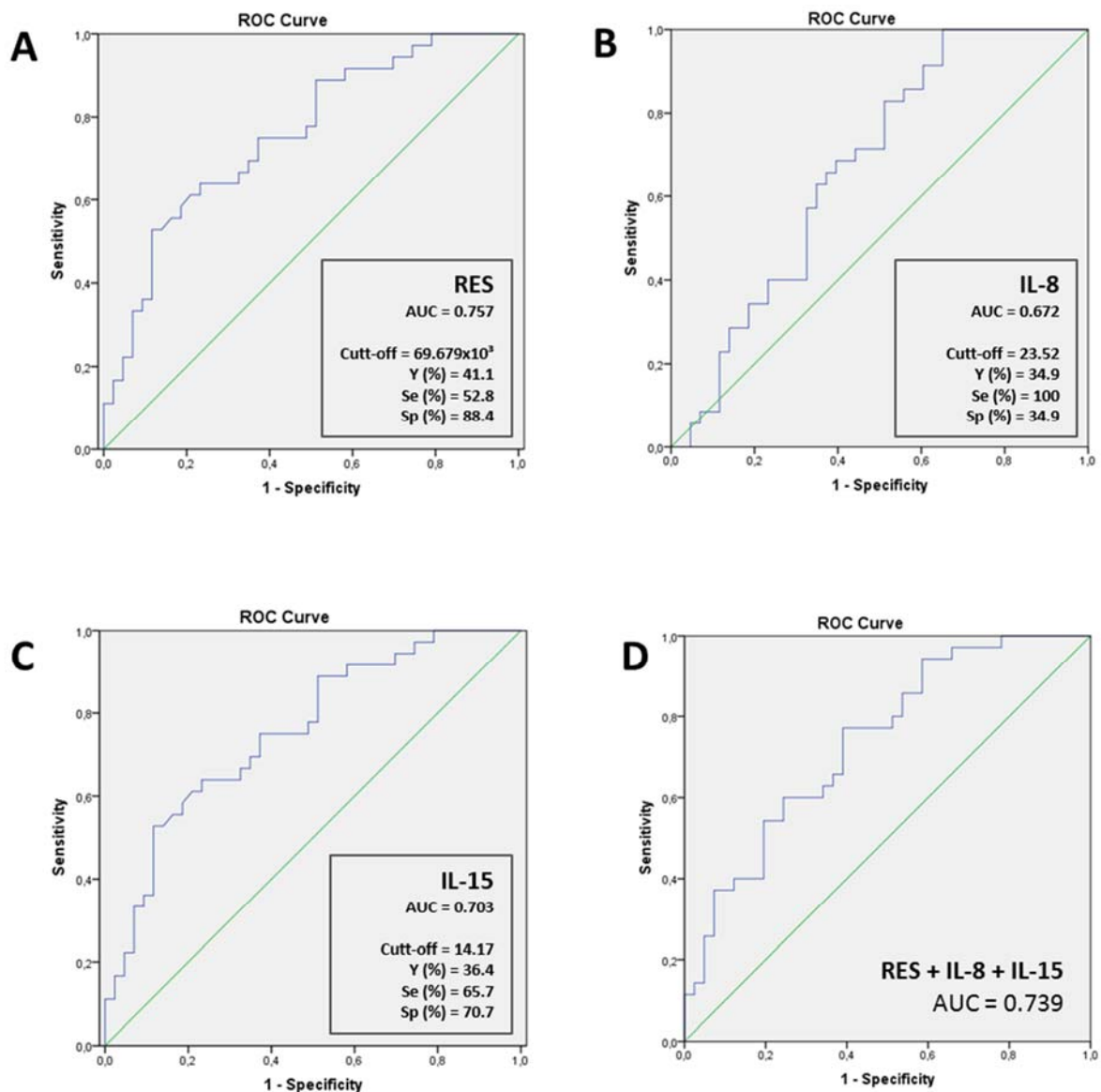


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve and Youden index for (A) resistin ($n = 79$, AUC CI95%: 0.64–0.85), (B) IL-8 ($n = 78$, AUC CI95%: 0.56–0.77), (C) IL-15 ($n = 78$, AUC CI95%: 0.59–0.80) and (D) combination of resistin, IL-8 and IL15 ($n = 70$, AUC CI95%: 0.60–0.82) for the prognosis of COVID-19 severity outcomes (need for mechanical ventilation). AUC, area under the curve; IL, interleukin; Y, Youden index; Se, sensitivity; Sp, Specificity.

4. Discussion

The novelty of this work lies in the fact that it is a longitudinal study, by which we could analyze the clinical and biochemical parameters and cytokine levels of patients at the time of admission for COVID-19 and 4–6 weeks later, and we could also use the levels of baseline cytokines to predict COVID-19 pneumonia evolution. The main results are that the levels of inflammatory cytokines decreased considerably at 4–6 weeks compared to at the time of admission in the acute phase of COVID-19, except for IL-1 β , which increased at 4–6 weeks after admission. Of note, these levels were not modified by the presence of obesity or MS. The cytokine levels that correlated with a worse prognosis of COVID-19 pneumonia were resistin, IL-6, IL-8, IL-15, MCP-1 and TNF- α . Finally, regarding the prediction of COVID-19 evolution, IL-15 was the best predictor of the necessity of MV and of MV or ECMO plus support with vasopressors and dialysis/renal replacement therapy. Additionally, patients with high levels of resistin and IL-15 are at high risk of requiring

invasive ventilation. Moreover, ROC curves revealed that resistin was the best predictor of MV necessity in COVID-19 patients.

In our longitudinal study, as expected, the cytokine levels decreased significantly after 4–6 weeks compared to the baseline levels in the acute phase of the disease, except for IL-1 β , which increased at 4–6 weeks after admission. In this sense, the presence of a “cytokine storm” in the COVID-19 acute phase has been described thoroughly in the literature. Its pathology is plausibly linked to the hyperinflammatory response of the body characterized by pathological cytokine levels, and its presence is associated with a greater severity of the disease [27]. The concept of an uncontrolled, cytokine-mediated response was first described in relation to malaria and sepsis [28,29] and subsequently in other diseases, either infectious and noninfectious [30–35], or even triggered by certain drugs [36–38]. In addition, cytokines and chemokines have long been thought to play an important role in immunity and immunopathology during virus infections. A rapid and well-coordinated innate immune response is the first line of defense against viral infections, but dysregulated and excessive immune responses may cause immunopathology [39,40]. Specifically, in COVID-19, the viral infection is able to trigger an excessive immune response in predisposed individuals, that presents a hyperinflammation state, able to determine tissue and vascular damage. An explosive production of proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β and others occurs, greatly exaggerating the generation of molecule-damaging reactive oxygen species [27]. Infected cells activate large numbers of leucocytes, including B and T cells, natural killer cells, macrophages, dendritic cells and monocytes, releasing inflammatory cytokines, which activate more white blood cells, perpetuating the cycle and spreading systemically [41]. With regard to IL-1 β , a proinflammatory cytokine that is activated and secreted upon the activation of the inflammasome [42], it has been observed in the peripheral blood of patients with COVID-19-induced pneumonia [17,27]. However, we obtained an unexpected result: IL-1 β , tended to be higher at the follow-up. These results probably can be explained because IL-1 β has a short half-life in serum and is rarely isolated in peripheral blood [43]. So, our results could not be reliable enough for this reason.

We also described the correlation of inflammatory cytokine levels (resistin, IL-6, IL-8, IL-15, MCP-1 and TNF- α) with clinical variables related to a worse COVID-19 prognosis. In this sense, other authors reported that critically ill patients admitted to the ICU had higher systemic levels of IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte-colony-stimulating factor, INF- γ -inducible protein 10 (IP-10), MCP-1, macrophage inflammatory protein-1A (MIP-1A) and TNF- α [44]. Moreover, it has been suggested that there is a significant association between severe uncontrolled inflammation and mortality [45].

Regarding the prediction of the COVID-19 outcome, using different methods, we found that IL-15 and resistin were the best predictors of the requirement of invasive ventilation. In this sense, it has been extensively described that IL-6 levels, along with TNF- α and IL-10, were a reliable indicator of disease severity and predictive in terms of ventilation support [30,46]. Additionally, Lucas et al. showed that IL-7, IL-15 and IL-2 were increased in COVID-19 and correlated with disease severity [47] and may promote IFN- γ production in an antigen-independent manner [48]. Specifically, in two recent studies, it was found that circulating levels of IL-15 have been implicated as a contributory factor to hospitalization time, disease severity, and mortality in some settings [21,49].

Finally, Dorgham K et al. recently described that distinct cytokine profiles were differentially predictive of mortality according to oxygen support modalities. Thus, increased levels of IFN- α and IFN- β predicted no need for MV; increased TNF- α , IL-10, and INF- α levels predicted the need for MV; and increased IL-10 and decreased IL-17 and IL-18 levels predicted the need for ECMO [50]. With regard to resistin, Meizlish et al. described elevated levels of this molecule in COVID-19 patients with a fatal evolution. They stated that the detection of this protein, in addition to lipocalin 2 and matrix metalloproteinase 8, at high concentrations, in the circulation of critically ill COVID-19 patients strongly suggests neutrophil activation and degranulation. They hypothesized that components of the neutrophil activation signature described had effector functions that might be detrimental to patients

with COVID-19 [22]. In addition, Sundén-Cullberg et al. showed that resistin was a marker of the severity of disease and possibly a mediator of the prolonged inflammatory state in septic shock/severe sepsis [51].

Moreover, in our work, since obesity and MS are associated with a certain degree of chronic underlying inflammation, we wanted to study the relationship between the baseline cytokine levels and the presence of obesity and/or MS in this cohort of COVID-19 patients. However, we did not find any relationship in this regard. Therefore, based on our results, we hypothesize that the poor prognosis presented by obese or MS patients when suffering from COVID-19 pneumonia would be further explained by factors other than the “cytokine storm” that is common to all patients, such as a defective immune response, chronic inflammation, dysfunctional adipose tissue, compromised ciliated airway epithelial cells, mechanical defects, and pulmonary arterial hypertension that impair the lung defense system against the SARS-CoV-2 infection [9].

It must be considered that this work was conducted on a relatively small number of patients in specific groups, such as MS. Additionally, as patients of our study were treated in accordance with current guidelines, they could receive at most one dose of dexamethasone and/or remdesivir prior to admission analysis, therefore, small variations in basal cytokine levels cannot be ruled out. Hence, further studies would be useful to validate these findings.

5. Conclusions

Resistin and IL-15 are the best early predictors of invasive ventilation in COVID-19 pneumonia. Therefore, this cytokine profile should be included in the personalized treatment decision algorithm of patients with COVID-19. On the other hand, COVID-19 produces such a severe cytokine storm at the acute phase of the disease that it overshadows the underlying chronic inflammation present in obesity and metabolic syndrome.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jpm12030391/s1>, Table S1: Correlations between the baseline levels of cytokines with clinical characteristics of the COVID-19 patients. Figure S1: Classification and regression trees of the whole cohort of study were elaborated through CRT method for World Health Organization (WHO) eight-point classification of severe pneumonia by COVID-19 (namely: (5) non-invasive ventilation (NIV) (continuous positive airway pressure (CPAP) or positive bipressure in the airways (BiPAP)) or high-flow oxygen (HFO); (6) intubation with mechanical ventilation (MV) or mask with reservoir; (7) MV or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), support with vasopressors, dialysis/renal replacement therapy; and (8) death. (A) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 5. (B) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 6. (C) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 7. (D) Pie charts represent the proportion of patients who met the WHO 8. IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1.

Author Contributions: Conceptualization: T.A., C.P. and L.B.; methodology: T.A., C.P., L.B., C.A., J.B., M.L.-D., E.Y., F.G.-B. and J.P.; software: C.A., L.B., A.R., L.R. and E.Y.; validation: T.A., C.P., M.L.-D., A.R. and J.P.; formal analysis: T.A., L.B., X.T. and M.L.-D.; investigation: T.A., C.P. and L.B.; resources: T.A., C.P., L.B., C.A., J.B., M.L.-D., A.R., L.R., E.Y., F.G.-B., J.P. and on behalf of COVID-19 Study Group; data curation: T.A., L.B., M.L.-D. and X.T.; writing—original draft preparation: T.A. and C.P.; writing—review and editing: T.A., C.P., L.B. and A.R.; visualization: T.A., C.P., L.B., C.A. and A.R.; supervision: T.A.; project administration: T.A.; funding acquisition: T.A. and A.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work has been developed in the framework of the COVIDOMICS’ project supported by Direcció General de Recerca i Innovació en Salut (DGRIS) of Generalitat de Catalunya [PoC-6-17]. The research has also been funded by the Programa de Suport als Grups de Recerca AGAUR (2017SGR948), the SPANISH AIDS Research Network [RD16/0025/0006]-ISCIII-FEDER (Spain) and the Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Infecciosas-ISCIII [CB21/13/00020], Madrid, Spain. Additionally, it was funded by the Agència de Gestió d’Ajuts Universitaris de Recerca [AGAUR 2017 SGR 354 to T.A.]. L.B. is supported by Universitat Rovira i Virgili (URV) under grant agreement [2019PMF-PIPF-53] through the program “Martí Franquès

Research Fellowship Program Predoctoral staff". E.Y. is supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) under grant agreement [FI20/00118] through the program "Contratos Predoctorales de Formación en Investigación en Salud". L.R. is supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) under grant agreement [CD20/00105] through the program "Contratos Sara Borrell". A.R. is supported by a grant from IISPV through the project [2019/IISPV/05] (Boosting Young Talent), by GeSIDA through the "III Premio para Jóvenes Investigadores 2019" and by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) under grant agreement [CP19/00146] through the Miguel Servet Program. F.V. from the COVID-19 study group is supported by grants from the Programa de Intensificación de Investigadores [INT20/00031]-ISCIII and the Premi a la Trajectòria Investigadora als Hospitals de l'ICS 2018.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Institut d'Investigació sanitària Pere Virgili (IISPV) CEIm (protocol code 079/2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: We thank the city Council of Perafort and Puigdelfí and the F.C. Perafort for their donation (to T.A.).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ware, L.B. Physiological and Biological Heterogeneity in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 1163–1165. [[CrossRef](#)]
2. Hue, S.; Beldi-Ferchiou, A.; Frapard, T.; Rivoal, S.; Razazi, K.; Carreaux, G.; Mekontso-Dessap, A.; Audureau, E.; de Prost, N. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; Labreuche, J.; Mathieu, D.; Pattou, F.; Jourdain, M.; et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* **2020**, *28*, 1195–1199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [[CrossRef](#)]
5. Lighter, J.; Phillips, M.; Hochman, S.; Sterling, S.; Johnson, D.; Francois, F.; Stachel, A. Obesity in Patients Younger than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 896–897. [[CrossRef](#)]
6. Bhatraju, P.K.; Ghassemieh, B.J.; Nichols, M.; Kim, R.; Jerome, K.R.; Nalla, A.K.; Greninger, A.L.; Pipavath, S.; Wurfel, M.M.; Evans, L.; et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2012–2022. [[CrossRef](#)]
7. Caussy, C.; Wallet, F.; Laville, M.; Disse, E. Obesity Is Associated with Severe Forms of COVID-19. *Obesity* **2020**, *28*, 1175. [[CrossRef](#)]
8. Mahase, E. China Coronavirus: WHO Declares International Emergency as Death Toll Exceeds 200. *BMJ* **2020**, *368*, m408. [[CrossRef](#)]
9. Ritter, A.; Kreis, N.-N.; Louwen, F.; Yuan, J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *IJMS* **2020**, *21*, 5793. [[CrossRef](#)]
10. Williamson, E.J.; Walker, A.J.; Bhaskaran, K.; Bacon, S.; Bates, C.; Morton, C.E.; Curtis, H.J.; Mehrkar, A.; Evans, D.; Inglesby, P.; et al. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY. *Nature* **2020**, *584*, 430–436. [[CrossRef](#)]
11. Tay, M.Z.; Poh, C.M.; Renia, L.; MacAry, P.A.; Ng, L.F.P. The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 363–374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Deng, S.-Q.; Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *JCM* **2020**, *9*, 575. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Wu, Z.; McGoogan, J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* **2020**, *323*, 1239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Perpiñan, C.; Bertran, L.; Terra, X.; Aguilar, C.; Lopez-Dupla, M.; Alibalic, A.; Riesco, D.; Camaron, J.; Perrone, F.; Rull, A.; et al. Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *JPM* **2021**, *11*, 227. [[CrossRef](#)]
15. Luzi, L.; Radaelli, M.G. Influenza and Obesity: Its Odd Relationship and the Lessons for COVID-19 Pandemic. *Acta Diabetol.* **2020**, *57*, 759–764. [[CrossRef](#)]
16. Yanai, H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res.* **2020**, *11*, 360–365. [[CrossRef](#)]

17. Mehta, P.; McAuley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet* **2020**, *395*, 1033–1034. [[CrossRef](#)]
18. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [[CrossRef](#)]
19. Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 762–768. [[CrossRef](#)]
20. Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; Liu, S.; Zhao, P.; Liu, H.; Zhu, L.; et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 420–422. [[CrossRef](#)]
21. Abers, M.S.; Delmonte, O.M.; Ricotta, E.E.; Fintzi, J.; Fink, D.L.; de Jesus, A.A.A.; Zarembek, K.A.; Alehashemi, S.; Oikonomou, V.; Desai, J.V.; et al. An Immune-Based Biomarker Signature Is Associated with Mortality in COVID-19 Patients. *JCI Insight* **2021**, *6*, e144455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Meizlish, M.L.; Pine, A.B.; Bishai, J.D.; Goshua, G.; Nadelmann, E.R.; Simonov, M.; Chang, C.-H.; Zhang, H.; Shallow, M.; Bahel, P.; et al. A Neutrophil Activation Signature Predicts Critical Illness and Mortality in COVID-19. *Blood Adv.* **2021**, *5*, 1164–1177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. on behalf of the REACT COVID investigators; Burke, H.; Freeman, A.; Cellura, D.C.; Stuart, B.L.; Brendish, N.J.; Poole, S.; Borca, F.; Phan, H.T.T.; Sheard, N.; et al. Inflammatory Phenotyping Predicts Clinical Outcome in COVID-19. *Respir. Res.* **2020**, *21*, 245. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. World Health Organization. *WHO R&D Blueprint Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020; Volume 2020, pp. 1–9.
25. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.-C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **2009**, *120*, 1640–1645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Steinberg, E.; Balakrishna, A.; Habboushe, J.; Shawl, A.; Lee, J. Calculated Decisions: COVID-19 Calculators during Extreme Resource-Limited Situations. *Emerg. Med. Pract.* **2020**, *6*, 1–5.
27. Soy, M.; Keser, G.; Atagündüz, P.; Tabak, F.; Atagündüz, I.; Kayhan, S. Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment. *Clin. Rheumatol.* **2020**, *39*, 2085–2094. [[CrossRef](#)]
28. Clark, I.A.; Virelizier, J.L.; Carswell, E.A.; Wood, P.R. Possible Importance of Macrophage-Derived Mediators in Acute Malaria. *Infect. Immun.* **1981**, *32*, 1058–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Clark, I.A. Suggested Importance of Monokines in Pathophysiology of Endotoxin Shock and Malaria. *Klin. Wochenschr.* **1982**, *60*, 756–758. [[CrossRef](#)]
30. Makhija, R.; Kingsnorth, A.N. Cytokine Storm in Acute Pancreatitis. *J. Hep. Bil. Pancr. Surg.* **2002**, *9*, 401–410. [[CrossRef](#)]
31. Jahrling, P.B.; Hensley, L.E.; Martinez, M.J.; LeDuc, J.W.; Rubins, K.H. Exploring the Potential of Variola Virus Infection of Cynomolgus Macaques as a Model for Human Smallpox. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 15196–15200. [[CrossRef](#)]
32. Yuen, K.; Wong, S. Human Infection by Avian Influenza A H5N1. *Hong Kong Med. J.* **2005**, *11*, 189–199. [[PubMed](#)]
33. Tisoncik, J.R.; Korth, M.J.; Simmons, C.P.; Farrar, J.; Martin, T.R.; Katze, M.G. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2012**, *76*, 16–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Zhang, Y.; Li, J.; Zhan, Y.; Wu, L.; Yu, X.; Zhang, W.; Ye, L.; Xu, S.; Sun, R.; Wang, Y.; et al. Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infect. Immun.* **2004**, *72*, 4410–4415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Min, C.-K.; Cheon, S.; Ha, N.-Y.; Sohn, K.M.; Kim, Y.; Aigerim, A.; Shin, H.M.; Choi, J.-Y.; Inn, K.-S.; Kim, J.-H.; et al. Comparative and Kinetic Analysis of Viral Shedding and Immunological Responses in MERS Patients Representing a Broad Spectrum of Disease Severity. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25359. [[CrossRef](#)]
36. Suntharalingam, G.; Ward, S.; Brunner, M.D. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1018–1028. [[CrossRef](#)]
37. Hansel, T.T.; Kropshofer, H.; Singer, T.; Mitchell, J.A.; George, A.J.T. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 325–338. [[CrossRef](#)]
38. Ceschi, A.; Nosedà, R.; Palin, K.; Verhamme, K. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 557. [[CrossRef](#)]
39. Channappanavar, R.; Fehr, A.R.; Vijay, R.; Mack, M.; Zhao, J.; Meyerholz, D.K.; Perlman, S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* **2016**, *19*, 181–193. [[CrossRef](#)]
40. Channappanavar, R.; Perlman, S. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Semin. Immunopathol.* **2017**, *39*, 529–539. [[CrossRef](#)]
41. Moore, J.B.; June, C.H. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. *Science* **2020**, *368*, 473–474. [[CrossRef](#)]
42. Golonka, R.M.; Saha, P.; Yeoh, B.S.; Chattopadhyay, S.; Gewirtz, A.T.; Joe, B.; Vijay-Kumar, M. Harnessing Innate Immunity to Eliminate SARS-CoV-2 and Ameliorate COVID-19 Disease. *Physiol. Genom.* **2020**, *52*, 217–221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Xu, X.; Han, M.; Li, T.; Sun, W.; Wang, D.; Fu, B.; Zhou, Y.; Zheng, X.; Yang, Y.; Li, X.; et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 10970–10975. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

44. Ruan, Q.; Yang, K.; Wang, W.; Jiang, L.; Song, J. Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 846–848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Simmons, E.M.; Himmelfarb, J.; Sezer, M.T.; Chertow, G.M.; Mehta, R.L.; Paganini, E.P.; Soroko, S.; Freedman, S.; Becker, K.; Spratt, D.; et al. Plasma Cytokine Levels Predict Mortality in Patients with Acute Renal Failure. *Kidney Int.* **2004**, *65*, 1357–1365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Chen, C.-C.; Wang, S.-S.; Lu, R.-H.; Chang, F.-Y.; Lee, S.-D. Serum Interleukin 10 and Interleukin 11 in Patients with Acute Pancreatitis. *Gut* **1999**, *45*, 895–899. [[CrossRef](#)]
47. Lucas, C.; Wong, P.; Klein, J.; Castro, T.B.R.; Silva, J.; Sundaram, M.; Ellingson, M.K.; Mao, T.; Oh, J.E.; Israelow, B.; et al. Longitudinal Analyses Reveal Immunological Misfiring in Severe COVID-19. *Nature* **2020**, *584*, 463–469. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Arenas-Ramirez, N.; Zou, C.; Popp, S.; Zingg, D.; Brannetti, B.; Wirth, E.; Calzascia, T.; Kovarik, J.; Sommer, L.; Zenke, G.; et al. Improved Cancer Immunotherapy by a CD25-Mimobody Conferring Selectivity to Human Interleukin-2. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 367ra166. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Angioni, R.; Sánchez-Rodríguez, R.; Munari, F.; Bertoldi, N.; Arcidiacono, D.; Cavinato, S.; Marturano, D.; Zaramella, A.; Realdon, S.; Cattelan, A.; et al. Age-Severity Matched Cytokine Profiling Reveals Specific Signatures in Covid-19 Patients. *Cell Death Dis.* **2020**, *11*, 957. [[CrossRef](#)]
50. Dorgham, K.; Quentric, P.; Gökkaya, M.; Marot, S.; Parizot, C.; Sauce, D.; Guihot, A.; Luyt, C.-E.; Schmidt, M.; Mayaux, J.; et al. Distinct Cytokine Profiles Associated with COVID-19 Severity and Mortality. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2021**, *147*, 2098–2107. [[CrossRef](#)]
51. Sundén-Cullberg, J.; Nyström, T.; Lee, M.L.; Mullins, G.E.; Tokics, L.; Andersson, J.; Norrby-Teglund, A.; Treutiger, C.J. Pronounced Elevation of Resistin Correlates with Severity of Disease in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit. Care Med.* **2007**, *35*, 1536–1542. [[CrossRef](#)]

La present tesi s'emmarca dins del projecte COVID-19 del grup d'investigació GEMMAIR (Grup d'Estudi de Malalties Metabòliques Associades a Insulin-Resistència), acreditat per l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (registre AGAUR 2017-SGR-00354) i l'Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili, referent pel que fa a l'estudi de la fisiopatologia de l'obesitat i les malalties associades. Està constituïda per dos estudis d'una cohort de pacients ingressats per COVID-19 realitzats amb l'objectiu general d'avaluar nous models predictius d'evolucions no desitjades en pacients amb obesitat i/o amb SM, per tal de poder realitzar un tractament precoç i personalitzat.

Els principals resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral mostren que:

- Els pacients COVID-19 amb SM presentaven una pitjor evolució, amb una major freqüència de pneumònia greu o insuficiència respiratòria, mentre que els pacients amb obesitat no presentaven pitjor pronòstic ni major mortalitat.
- El sexe no va influir de forma significativa sobre la gravetat de la COVID-19, mentre que l'edat (>65 anys) es va correlacionar amb alguns criteris de gravetat de l'OMS, inclosa la insuficiència respiratòria, necessitat de VM o tenir un desenllaç fatal.
- Els nivells d'IL-6 van ser el millor predictor de gravetat de la malaltia en la població general i en pacients amb obesitat, mentre que els de troponina I i d'LDH ho van ser en pacients amb SM.
- Els nivells de citocines inflamatòries van disminuir considerablement a les 4-6 setmanes en comparació amb el moment de l'ingrés en la fase aguda de COVID-19, a excepció de la IL-1 β , que va augmentar en el seguiment.
- Diverses citocines (resistina, IL-6, IL-8, IL-15, MCP-1 y TNF- α) es van correlacionar amb un pitjor pronòstic de COVID-19. En particular, la resistina i la IL-15 van ser les citocines que millor van predir la necessitat de VM.

Associació entre la gravetat de la COVID-19, l'obesitat i la síndrome metabòlica

En el primer estudi es va avaluar una cohort ben caracteritzada de pacients infectats per SARS-CoV-2, amb pneumònia COVID-19 que van precisar ingressos. L'interès d'aquest treball rau en el fet d'estudiar si la presència de la SM influència el curs clínic de la COVID-19, ja que en el moment d'iniciar l'estudi no era encara coneguda aquesta associació.

Prèviament, donat que s'havia descrit l'obesitat com un factor de mal pronòstic, vam analitzar el seu impacte en l'evolució de la pneumònia per COVID-19 en la nostra cohort. En aquest sentit, les principals troballes van ser que els pacients amb obesitat van presentar símptomes moderats de la COVID-19, patrons intersticials bilaterals i van rebre tractament amb tocilizumab, més freqüentment que els pacients no obesos. En aquell moment, un estudi francès va informar d'una associació significativa entre la presència d'obesitat i la COVID-19 greu, inclosa la COVID-19 crítica, que suggereix que l'obesitat podria ser un factor de pitjor evolució de la COVID-19, augmentant el risc d'ingrés a l'UCI [CAUSSY, 2020]. També en altres estudis s'havia descrit que els pacients obesos amb COVID-19 presentaven una mortalitat més elevada [CUNNINGHAM, 2021] i pitjor pronòstic [KALLIGEROS, 2020; PALAIODIMOS, 2020; SIMONNET, 2020; TAMARA, 2020]. No obstant això, en el nostre estudi, els pacients amb obesitat no van ingressar a l'UCI amb més freqüència ni van presentar una mortalitat més elevada que els pacients sense obesitat, potser perquè l'obesitat severa no va estar suficientment representada a la nostra cohort. De la mateixa manera, els autors d'una metaanàlisi, que va incloure més de 60 estudis i 51.000 pacients, van concloure que l'obesitat estava associada a un augment de mortalitat només en aquells estudis amb menys pacients crònics o crítics [MESAS, 2020].

Quant a la influència de la SM en el curs clínic de la COVID-19, vam observar que els pacients amb SM eren de més edat i presentaven comorbiditats amb més freqüència, com ara malaltia cardiovascular o malalties respiratòries. Tanmateix, van presentar amb major freqüència pneumònia greu o insuficiència respiratòria, amb una taxa de mortalitat elevada. Aquests resultats concorden amb els comunicats per Cunningham et al., que van descriure una mortalitat més alta entre pacients amb obesitat i hipertensió arterial, dos dels components de la SM [CUNNINGHAM, 2021]. També Marhl et al. han reportat que la SM i la DM2 són dos factors de risc rellevants per a la COVID-19 [MARHL, 2020]. Els estudis de cohorts xineses han identificat, de manera consistent, diversos factors de risc per a la COVID-19 greu, incloses les complicacions relacionades amb l'obesitat, com la DM2 i la hipertensió arterial [SHI, 2020].

Des del punt de vista fisiopatològic, s'ha suggerit que les persones amb obesitat i SM mostren un major risc de mortalitat i morbiditat per COVID-19, especialment a causa de l'exacerbació de l'estat inflamatori i la tendència a la hipercoagulabilitat [PASQUARELLI, 2020]. Concretament, l'obesitat s'ha relacionat amb disfunció respiratòria, predisposició a complicacions trombotiques i dificultats de tractament a l'UCI. També exerciria un paper rellevant un sistema immunitari alterat [GLEESON, 2021]. En aquest sentit, els pacients amb obesitat i DM2 presenten respostes immunitàries innates i adaptatives alterades [McLAUGHLIN, 2017]. És conegut que l'obesitat s'associa a un estat inflamatori crònic de baix grau a causa de la disfunció metabòlica [PIGEYRE, 2016]. La inflamació crònica provoca una disminució de l'activitat dels macròfags i un augment de la producció de citocines proinflamatòries, el que condueix a una major susceptibilitat i un retard en la resolució de la infecció viral [LUZI, 2020]. La inflamació deguda a una infecció viral induïx canvis en el metabolisme, mentre que les alteracions en el metabolisme poden causar inflamació. Per tant, el metabolisme i la inflamació poden combinar-se en una mena de "metainflamació", que és una característica distintiva de l'edat avançada, l'obesitat, la DM2 i altres factors de risc de COVID-19 greu. La metainflamació crea l'entorn perfecte per a una reacció exagerada del sistema immunitari en forma de "tempesta de citocines" [MAUVAIS, 2020], amb nivells elevats de mediadors inflamatoris, que condueixen a danys tissulars i insuficiències multiorgàniques [MCGONAGLE, 2020]. A més, s'ha suggerit que l'augment de l'expressió de l'ECA2, la disfunció endotelial preexistent i un estat procoagulant induït per la desregulació de les adipocitocines poden tenir un paper crucial en el desenvolupament de COVID-19 [MAKHOUL, 2022]. En aquest sentit, la major expressió del receptor ECA2 en el teixit adipós dels individus amb sobrepès o obesitat, proporciona un major nombre de punts de fixació per a que el SARS-CoV-2 infecti l'hoste [SANCHIS, 2020].

També la SM pot tenir un efecte significatiu en la fisiopatologia de la COVID-19. Tant la hipertensió arterial com la DM2 s'han relacionat amb una expressió alterada del receptor ECA2, que conduiria a una major afinitat i susceptibilitat a la infecció per SARS-CoV-2 [VERDECCHIA, 2020]. També la DM2 pot contribuir a l'estat inflamatori crònic, amb inflamació tissular i una activació ineficaç de les respostes immunitàries i l'eliminació de patògens [MUNIYAPPA, 2020]. Finalment, la desregulació metabòlica també sembla ser la causa subjacent de la fibrosi, com la FPI. S'ha suggerit que els canvis metabòlics en la FPI tenen un impacte potencial en la funció de les cèl·lules pulmonars, la diferenciació i l'activació de les respostes fibròtiques. En aquest sentit, les adipocitocines, molècules secretades per adipòcits, macròfags i altres tipus de cèl·lules desregulades en l'obesitat i

la SM estan implicades en la regulació i mediació de la resposta inflamatòria de la FPI [D'ALESSANDRO, 2020].

En conjunt, aquests resultats assenyalen la importància d'un seguiment més estret en aquests grups poblacionals, tot prioritant la detecció i, possiblement, la necessitat de plantejar teràpies específiques [SIMONNET, 2020; YANG, 2006].

Factors sociodemogràfics i clínics associats amb el pronòstic de la COVID-19

Diverses variables sociodemogràfiques i clíniques incloses en el primer estudi es van relacionar amb un mal pronòstic.

Mentre que el **sexe** no va influir de forma significativa sobre la gravetat de la COVID-19, l'**edat** es va correlacionar amb alguns criteris de l'OMS, inclosa la necessitat d'oxigenoteràpia, VM i VMNI, així com la mort. S'ha descrit anteriorment que l'edat és el factor de risc més freqüentment associat a la gravetat de la COVID-19 i l'edat avançada s'ha relacionat constantment amb una mortalitat més elevada en els pacients amb COVID-19 [GRASSELLI, 2020; GUPTA, 2020].

L'**activitat física** va mostrar una correlació negativa amb la gravetat en l'evolució de la COVID-19 segons la classificació de l'OMS: WHO-4 (necessitat d'oxigen per mascareta o nasal) i WHO-8 (mort). Aquests resultats reforcen la idea que l'exercici físic sembla enfortir el sistema immunitari i suggereixen el benefici que la pràctica d'activitat regular pot tenir en el curs clínic de la COVID-19 [DA SILVEIRA, 2021].

Pel que fa a les **comorbiditats**, com ara la DM2, la hipertensió arterial, les malalties cardiovasculars, les malalties respiratòries o les malalties oncològiques es van correlacionar positivament amb diferents criteris de l'OMS sobre la gravetat de la COVID-19. Aquestes troballes reforcen el fet que les comorbiditats cròniques són factors de risc importants per un pitjor pronòstic de la COVID-19 [COSTA, 2020], tal com mostra una revisió sistemàtica i una metaanàlisi recents que inclouen 60 estudis realitzats a hospitals de 13 països [MESAS, 2020].

Encara que l'ús de **tractaments farmacològics** específics per a la COVID-19 també ha estat associat a diferents estats de gravetat de la malaltia, el disseny del present estudi no permet extreure conclusions en aquest aspecte, ja que aquests tractaments van variar al llarg del període estudiat, en funció de les recomanacions de les guies clíniques, que van anar variant successivament. No obstant això, val la pena assenyalar que els pacients amb obesitat van necessitar tocilizumab amb més freqüència que els pacients sense

obesitat quan la PaO_2/FiO_2 empitjorava, tal com alguns estudis han assenyalat prèviament [SAMAE, 2020].

Estudi dels paràmetres analítics com a factors pronòstics en la COVID-19

Ja s'ha descrit anteriorment que, com a objectiu específic d'aquest estudi, es va analitzar si els biomarcadors descrits com factors pronòstics de la COVID-19 en població general també eren d'utilitat per a predir l'evolució de la malaltia (segons la classificació de l'OMS), tant en el global de la mostra estudiada com en el subgrup de pacients amb obesitat i/o SM.

Tal com s'havia descrit en estudis anteriors, també a la nostra cohort, alguns paràmetres analítics com el recompte de limfòcits, D-dímer, IL-6, PCR, GGT, LDH i la troponina I van presentar una associació positiva amb pitjor pronòstic de la COVID-19 (interval de gravetat entre WHO 4 i 8) [MARTINS, 2020; QIU, 2020].

Per a avaluar la seva capacitat predictiva sobre l'evolució de la malaltia en la població amb obesitat i/o amb SM es va fer una anàlisi estadística mitjançant el mètode de l'Arbre de Classificació i Regressió (CRT, per les seves sigles en anglès *Classification and Regression Tree*). Així, vam evidenciar que la IL-6 era el millor biomarcador per predir la necessitat d'oxigen amb cànules nasals o Ventimask, la necessitat de VM o la mort, tant en el total de la població general infectada per SARS-CoV-2 com en els pacients amb obesitat. En la mateixa línia, altres estudis també han descrit la IL-6 com a predictor de morbiditat [LIU-QQ, 2020; GRIFONI, 2020] i mortalitat associada a COVID-19 [LIU-QQ, 2020; TRECARCHI, 2020].

Adicionalment, es va utilitzar el mateix mètode CRT per a avaluar la subpoblació amb SM. Com a novetat, vam observar que la troponina I és un bon biomarcador per a predir la necessitat d'oxigenoteràpia i que l'LDH és un bon predictor de la necessitat de VM o oxigen a alt flux en pacients amb COVID-19. Estudis previs ja han descrit com a biomarcadors de gravetat de la malaltia tant la troponina I [BARDAJÍ, 2021; PEIRÓ, 2021], com l'LDH [MESAS, 2020; RODRIGUEZ-MORALES, 2020].

Caracterització del perfil de citocines inflamatòries en pacients amb COVID-19

El segon estudi que inclou aquesta tesi doctoral tenia com a primer objectiu descriure les variacions dels nivells de citocines proinflamatòries associades a la COVID-19, en el

moment de l'ingrés per pneumònia (classificada segons criteris de gravetat de l'OMS) i 4-6 setmanes després.

Com era d'esperar, l'anàlisi longitudinal va mostrar que, en comparació amb els nivells en el moment d'ingrés (en la fase aguda de la COVID-19), els nivells de citocines inflamatòries van disminuir significativament a les 4-6 setmanes, excepte pel que fa la IL-1 β , que va augmentar al final del seguiment. Cal destacar que aquests nivells no es van veure modificats per la presència d'obesitat o SM.

La presència de la "tempesta de citocines" en la fase aguda de la COVID-19 ha estat abastament descrita a la literatura [HU, 2021]. La seva patogènia està lligada de manera plausible a la resposta hiperinflamatòria de l'organisme, caracteritzada per nivells patològics de citocines, i la seva presència s'associa amb una major gravetat de la malaltia [SOY, 2020]. El concepte de resposta no controlada mediada per citocines es va descriure per primera vegada en relació amb la malària i la sèpsia [CLARK, 1981; CLARK, 1982] i posteriorment en altres malalties, tant infeccioses com no infeccioses [JAHRLING, 2004; MAKHIJA, 2002; MIN, 2016; TISONCIK, 2012; ZHANG, 2004] o, fins i tot, provocades per certs fàrmacs [CESCHI, 2020; HANSEL, 2010; SUNTHARALINGAM, 2006]. Durant un temps es va pensar que les citocines i les quimiocines desenvolupaven un paper important en la immunitat i la immunopatologia durant les infeccions per virus. Una resposta immunitària innata ràpida i ben coordinada és la primera línia de defensa contra les infeccions víriques, però les respostes immunitàries desregulades i excessives poden causar la immunopatologia [CHANNAPPANAVAR, 2016; CHANNAPPANAVAR, 2017]. Concretament, en la COVID-19, la infecció viral és capaç de desencadenar una resposta immunitària excessiva en individus predisposats, que presenten un estat d'hiperinflamació, capaç de provocar dany tissular i vascular [MOORE, 2020]. Es produeix una tempesta de citocines proinflamatòries, com ara TNF- α , IL-1 β i altres, donant lloc a grans quantitats de molècules reactives d'oxigen perjudicials [SOY, 2020]. Les cèl·lules infectades activen un gran nombre de leucòcits, inclosos limfòcits B i T, cèl·lules *Natural Killer*, macròfags, cèl·lules dendrítiques i monòcits, que alliberen citocines inflamatòries que perpetuen el cicle i el propaguen sistèmicament [MOORE, 2020].

Pel que fa a la IL-1 β , una citocina proinflamatòria que s'activa i se secreta després de l'activació de l'inflamasoma [GOLONKA, 2020], s'ha observat a la sang perifèrica de pacients amb pneumònia induïda per COVID-19 [MEHTA, 2020]. No obstant això, en el nostre estudi vam obtenir un resultat inesperat: la IL-1 β tendia a ser més alta en el seguiment a les 4-6 setmanes. Aquests resultats, probablement, es podrien explicar perquè la IL-1 β té una vida mitjana curta en sèrum i, rarament, s'aïlla a la sang perifèrica [XU, 2020]. Per tant, els

nostres resultats podrien haver subestimat el valor real d'IL-1 β i, per aquest motiu, no ser prou fiables.

Citocines inflamatòries predictores de l'evolució de la COVID-19

Diverses citocines inflamatòries es van correlacionar amb variables clíniques relacionades d'un pitjor pronòstic de COVID-19: van ser la resistina, la IL-6, la IL-8, la IL-15, l'MCP-1 i el TNF- α .

En aquest sentit, altres autors també han informat que els pacients crítics, ingressats a l'UCI, tenen nivells sistèmics més elevats d'IL-2, IL-7, IL-10, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP1A i TNF- α [RUAN, 2020]. Des de fa anys, s'ha suggerit una associació significativa entre la inflamació greu descontrolada i el risc de mortalitat [SIMMONS, 2004].

Finalment, vam analitzar els factors predictors de l'evolució de COVID-19 mitjançant diferents mètodes. L'anàlisi estadística va mostrar que la IL-15 va ser el millor predictor de la necessitat de VM i de VM o ECMO més suport amb vasopressors i/o diàlisi/teràpia de substitució renal. A més, els pacients amb nivells elevats de resistina i IL-15 van mostrar un alt risc de requerir ventilació invasiva.

En aquest sentit, a la literatura s'ha descrit àmpliament que els nivells d'IL-6, juntament amb TNF- α i IL-10, són indicadors fiables de la gravetat de la malaltia i predictius en termes de suport ventilatori [CHEN, 1999; MAKHIJA, 2002]. A més, Lucas et al. van demostrar que la IL-2, IL-7 i IL-15 es troben augmentades en la COVID-19, es correlacionen amb la gravetat de la malaltia [LUCAS, 2020] i poden promoure la producció d'IFN- γ de manera independent de l'antigen [ARENAS, 2016]. Més concretament, en dos estudis recents, s'han implicat els nivells circulants d'IL-15, citocina clau involucrada en l'activació i homeòstasi dels limfòcits, com a factor contributiu del temps d'hospitalització, la gravetat de la malaltia i la mortalitat en certs entorns [ABERS, 2021; ANGIONI, 2020]. Dorgham et al., recentment, també han descrit que els diferents perfils de citocines són predictius de la mortalitat segons les modalitats de suport d'oxigen precisats [DORGHAM, 2021]. Així, nivells augmentats d'IFN- α i IFN- β prediuen la no necessitat de VM, mentre que l'augment de TNF- α , IL-10 i INF- α prediuen la necessitat de VM; tanmateix, un augment dels nivells d'IL-10 i la disminució d'IL-17 i IL-18 prediuen la necessitat d'ECMO.

Pel que fa a la resistina, Meizlish et al. han descrit nivells elevats d'aquesta molècula en pacients amb COVID-19 amb una evolució fatal: la detecció d'aquesta proteïna, a més de la lipocalina 2 i la metalopeptidasa de matriu 8, en altes concentracions en la circulació de pacients crítics amb COVID-19 suggereix fortament l'activació i la desgranulació dels neutròfils [MEIZLISH, 2021]. L'estudi planteja la hipòtesi que els components de l'activació

dels neutròfils tenen funcions efectores que podrien ser perjudicials per als pacients amb COVID-19. En aquest sentit, com en el present estudi, Sundén-Cullberg et al. van demostrar que la resistina és un marcador de la gravetat de la malaltia i, possiblement, un mediador de l'estat inflamatori prolongat en el xoc sèptic/sèpsia severa [SUNDÉN, 2007].

Fortaleses i limitacions dels estudis

Els resultats de la present tesi doctoral tenen algunes limitacions potencials, que també cal abordar i discutir.

Probablement, una de les més importants sinó la principal, va ser la mida mostral. El nombre relativament reduït de pacients inclosos per l'únic centre participant en l'estudi probablement pot haver limitat la potència de l'anàlisi estadística. Aquesta limitació pot haver estat important a l'hora d'analitzar alguns grups específics, com ara el de SM.

Per altra banda, el tractament realitzat front la COVID-19 ha variat al llarg dels mesos d'inclusió, tot seguint actualitzacions periòdiques dels protocols. No obstant això, plantejar estudis longitudinals, com és el cas, té diversos avantatges sobre els estudis transversals ja que exclou possibles biaixos derivats del reclutament d'un nombre limitat de participants i permet el seguiment dels canvis individuals dins d'una cohort. Aquesta última qüestió es considera essencial per a proposar biomarcadors.

Addicionalment, com que els pacients en aquest estudi van ser tractats en cada moment d'acord amb les guies clíniques, podrien haver rebut una dosi de dexametasona i/o remdesivir (com a màxim) abans de l'anàlisi sanguínia que es realitzava a l'ingrés. Per tant, no es poden descartar petites variacions en els nivells basals de citocines. En aquest sentit, per validar els presents resultats serien necessaris nous estudis que tinguessin en compte aquesta limitació.

Implicacions en la pràctica clínica i perspectives futures de la investigació

En base als resultats obtinguts, en la mateixa línia que proposen altres autors [RITTER, 2020], és plausible formular una nova hipòtesi: el mal pronòstic que presenten els pacients obesos i/o amb SM quan pateixen pneumònia per COVID-19 s'explicaria més per factors diferents a la "tempesta de citocines" com són una resposta immunitària defectuosa, la inflamació crònica subjacent, un teixit adipós disfuncional, el compromís de les cèl·lules ciliades de l'epiteli de les vies respiratòries, defectes mecànics i hipertensió arterial pulmonar que perjudiquen el sistema de defensa pulmonar contra la infecció per SARS-CoV-2.

Des d'un punt de vista clínic, la detecció de biomarcadors predictius de gravetat de la COVID-19 pot ser molt rellevant, ja que permet plantejar un tractament per a la COVID-19 intensificat i personalitzat, sobretot en el cas dels pacients amb obesitat i/o SM. Estudis posteriors que investiguin el potencial efecte terapèutic d'antiinflamatoris específics, com ara anticossos anti-IL-6, fàrmacs antidiabètics o, potser, fàrmacs anticoagulants, en el tractament de la COVID-19 en pacients amb obesitat i/o SM poden ser crucials.

CONCLUSIONS

En conclusió, els resultats de la present tesi doctoral mostren que:

En relació a la gravetat de la COVID-19 i l'**obesitat** i la **SM**:

1. La presència d'obesitat i SM incrementa la morbiditat i mortalitat dels pacients amb pneumònia per SARS-CoV-2.

En relació al **perfil de citocines inflamatòries** en pacients amb COVID-19, obesitat i SM:

2. La COVID-19 produeix una tempesta de citocines tan severa en la fase aguda de la malaltia que eclipsa la inflamació crònica de baix grau subjacent present en pacients amb obesitat i SM.

En relació als **biomarcadors pronòstics** de gravetat de la COVID-19:

3. La IL-6 és el millor factor predictor de l'oxigenoteràpia, la VM i els esdeveniments fatals per COVID-19 en la població general.
4. La IL-6 és un bon predictor d'esdeveniments fatals en pacients amb COVID-19 i obesitat.
5. Els nivells de troponina I i LDH són bons predictors de la necessitat d'oxigenoteràpia / alt flux / VM en pacients amb COVID-19 i SM.
6. La resistina i IL-15 són les citocines que millor prediuen de forma precoç la necessitat de ventilació invasiva en pneumònia per COVID-19.

Globalment, els resultats de la present tesi doctoral permeten afirmar que la presència d'obesitat i SM incrementa la morbimortalitat dels pacients amb pneumònia SARS-CoV-2. En aquests pacients, el tractament per la COVID-19 s'hauria d'intensificar i individualitzar. En aquest sentit, sembla adequat incloure els nivells de resistina i IL-15 com a biomarcadors pronòstics en l'algoritme personalitzat de decisió de tractament dels pacients amb COVID-19.

En relació a la literatura, la detecció precoç dels casos de SARS-CoV-2, l'avaluació clínica del risc d'evolucions desfavorables, l'ús correcte de fàrmacs antivirals o amb anticossos monoclonals en pacients de risc i el control clínic per part d'Atenció Primària són fonamentals. Els pacients amb malaltia moderada-severa i greu s'han d'atendre en els dispositius hospitalaris adequats. Es tindrà cura especial en grups de risc com pacients amb obesitat i/o SM.

BIBLIOGRAFIA

- Abarca-Gómez, L.; Abdeen, Z.A.; Hamid, Z.A.; Abu-Rmeileh, N.M.; Acosta-Cazares, B.; Acuin, C.; Adams, R.J.; et al. Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128.9 Million Children, Adolescents, and Adults. *The Lancet* **2017**, 390, 2627–2642, doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Abbas, A.M.; Fathy, S.K.; Fawzy, A.T.; Salem, A.S.; Shawky, M.S. The Mutual Effects of COVID-19 and Obesity. *Obesity Medicine* **2020**, 19, 100250, doi:10.1016/j.obmed.2020.100250.
- Abers, M.S.; Delmonte, O.M.; Ricotta, E.E.; Fintzi, J.; Fink, D.L.; de Jesus, A.A.A.; et al. An Immune-Based Biomarker Signature Is Associated with Mortality in COVID-19 Patients. *JCI Insight* **2021**, 6, e144455, doi:10.1172/jci.insight.144455.
- Aboughdir, M.; Kirwin, T.; Abdul Khader, A.; Wang, B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses* **2020**, 12, 527, doi:10.3390/v12050527.
- Ackermann, M.; Verleden, S.E.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* **2020**, 383, 120–128, doi:10.1056/NEJMoa2015432.
- Aggarwal, N.R.; Beaty, L.E.; Bennett, T.D.; Carlson, N.E.; Davis, C.B.; Kwan, B.M.; et al. Real-World Evidence of the Neutralizing Monoclonal Antibody Sotrovimab for Preventing Hospitalization and Mortality in COVID-19 Outpatients. *J Infect Dis* **2022**, 226, 2129–2136, doi:10.1093/infdis/jiac206.
- Ahmed, O.F.; Kakamad, F.H.; Hama Amin, B.J.; Abdullah, B.A.; Hassan, M.N.; Salih, R.Q.; et al. Post COVID-19 Pulmonary Complications; a Single Center Experience. *Ann Med Surg* **2021**, 72, 103052, doi:10.1016/j.amsu.2021.103052.
- Ahnach, M.; Zbiri, S.; Nejari, S.; Ousti, F.; Elkettani, C. C. Reactive Protein as an Early Predictor of COVID-19 Severity. *J Med Biochemistry* **2020**, 39, 500–507, doi:10.5937/jomb0-27554.
- Akbari, H.; Tabrizi, R.; Lankarani, K.B.; Aria, H.; Vakili, S.; Asadian, F.; et al. The Role of Cytokine Profile and Lymphocyte Subsets in the Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life Sci* **2020**, 258, 118167, doi:10.1016/j.lfs.2020.118167.
- Al Kibria, G.M.; Swasey, K.; Hasan, M.Z.; Sharmeen, A.; Day, B. Prevalence and Factors Associated with Underweight, Overweight and Obesity among Women of Reproductive Age in India. *Glob Health Res Policy* **2019**, 4, 24, doi:10.1186/s41256-019-0117-z.
- Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **2009**, 120, 1640–1645, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Ali, A.; Kamjani, M.H.; Kesselman, M.M. The Role of Tocilizumab in Cytokine Storm and Improving Outcomes in COVID-19. *PRI* **2020**, 15, 104–112, doi:10.2174/1574891X15666200922155712.
- Ali, M.A.M.; Spinler, S.A. COVID-19 and Thrombosis: From Bench to Bedside. *Trends in Cardiovasc Med* **2021**, 31, 143–160, doi:10.1016/j.tcm.2020.12.004.

- Allan-Blitz, L.-T.; Goldbeck, C.; Hertlein, F.; Turner, I.; Klausner, J.D. Association of Lower Socioeconomic Status and SARS-CoV-2 Positivity in Los Angeles, California. *J Prev Med Public Health* **2021**, *54*, 161–165, doi:10.3961/jpmph.21.126.
- Alvarez-Garcia, J.; Lee, S.; Gupta, A.; Cagliostro, M.; Joshi, A.A.; Rivas-Lasarte, M.; et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* **2020**, *76*, 2334–2348, doi:10.1016/j.jacc.2020.09.549.
- Andersen, C.J.; Murphy, K.E.; Fernandez, M.L. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr* **2016**, *7*, 66–75, doi:10.3945/an.115.010207.
- Anderson, M.R.; Geleris, J.; Anderson, D.R.; Zucker, J.; Nobel, Y.R.; Freedberg, D.; et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* **2020**, *173*, 782–790, doi:10.7326/M20-3214.
- Angioni, R.; Sánchez-Rodríguez, R.; Munari, F.; Bertoldi, N.; Arcidiacono, D.; Cavinato, S.; et al. Age-Severity Matched Cytokine Profiling Reveals Specific Signatures in Covid-19 Patients. *Cell Death Dis* **2020**, *11*, 957, doi:10.1038/s41419-020-03151-z.
- Arenas-Ramirez, N.; Zou, C.; Popp, S.; Zingg, D.; Brannetti, B.; Wirth, E.; et al. Improved Cancer Immunotherapy by a CD25-Mimobody Conferring Selectivity to Human Interleukin-2. *Sci Transl Med* **2016**, *8*, doi:10.1126/scitranslmed.aag3187.
- Artifoni, M.; Danic, G.; Gautier, G.; Gicquel, P.; Boutoille, D.; Raffi, F.; et al. Lecomte, R. Systematic Assessment of Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients Receiving Thromboprophylaxis: Incidence and Role of D-Dimer as Predictive Factors. *J Thromb Thrombolysis* **2020**, *50*, 211–216, doi:10.1007/s11239-020-02146-z.
- Asociación Española de Pediatría SARS-CoV-2 y COVID-19: Evolución Temporal de Acontecimientos Relevantes. *Epidemiología e Investigación En Vacunas* **2020**. Disponible a [https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/covid-timeline_2020-10-16.pdf]
- Attaway, A.A.; Zein, J.; Hatipoğlu, U.S. SARS-CoV-2 Infection in the COPD Population Is Associated with Increased Healthcare Utilization: An Analysis of Cleveland Clinic's COVID-19 Registry. *E Clinical Medicine* **2020**, *26*, 100515, doi:10.1016/j.eclinm.2020.100515.
- Atzrodt, C.L.; Maknoja, I.; McCarthy, R.D.P.; Oldfield, T.M.; Po, J.; Ta, K.T.L.; et al. A Guide to COVID-19: A Global Pandemic Caused by the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J* **2020**, *287*, 3633–3650, doi:10.1111/febs.15375.
- Avila, J.; Long, B.; Holladay, D.; Gottlieb, M. Thrombotic Complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* **2021**, *39*, 213–218, doi:10.1016/j.ajem.2020.09.065.
- Azkur, A.K.; Akdis, M.; Azkur, D.; Sokolowska, M.; Veen, W.; Brügggen, M.; et al. Immune Response to SARS-CoV-2 and Mechanisms of Immunopathological Changes in COVID-19. *Allergy* **2020**, *75*, 1564–1581, doi:10.1111/all.14364.
- Badawi, A.; Ryoo, S.G. Prevalence of Diabetes in the 2009 Influenza A (H1N1) and the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Public Health Res* **2016**, *5*, jphr.2016.733, doi:10.4081/jphr.2016.733.
- Badimon, L.; Bugiardini, R.; Cenko, E.; Cubedo, J.; Dorobantu, M.; Duncker, D.J.; et al. Position Paper of the European Society of Cardiology–Working Group of Coronary Pathophysiology and Microcirculation: Obesity and Heart Disease. *Eur Heart J* **2017**, *38*, 1951–1958, doi:10.1093/eurheartj/ehx181.

- Bansal, M. Cardiovascular Disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* **2020**, *14*, 247–250, doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013.
- Barbar, S.; Noventa, F.; Rossetto, V.; Ferrari, A.; Brandolin, B.; Perlati, M.; et al. A Risk Assessment Model for the Identification of Hospitalized Medical Patients at Risk for Venous Thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* **2010**, *8*, 2450–2457, doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- Bardají, A.; Carrasquer, A.; Sánchez-Giménez, R.; Lal-Trehan, N.; del-Moral-Ronda, V.; Peiró, Ó.M.; et al. Prognostic Implications of Myocardial Injury in Patients with and without COVID-19 Infection Treated in a University Hospital. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **2021**, *74*, 24–32, doi:10.1016/j.rec.2020.08.027.
- Barlow, G.; Nathwani, D.; Davey, P. The CURB65 Pneumonia Severity Score Outperforms Generic Sepsis and Early Warning Scores in Predicting Mortality in Community-Acquired Pneumonia. *Thorax* **2007**, *62*, 253–259, doi:10.1136/thx.2006.067371.
- Bastard, P.; Rosen, L.B.; Zhang, Q.; Michailidis, E.; Hoffmann, H.-H.; Zhang, Y.; Dorgham, K.; Philippot, Q.; Rosain, J.; Béziat, V.; et al. Autoantibodies against Type I IFNs in Patients with Life-Threatening COVID-19. *Science* **2020**, *370*, eabd4585, doi:10.1126/science.abd4585.
- a Beccara, L.; Pacioni, C.; Ponton, S.; Francavilla S.; Cuzzoli A. Arterial Mesenteric Thrombosis as a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med* **2020**, *10*, doi:10.12890/2020_001690.
- Beigel, J.H.; Tomashek, K.M.; Dodd, L.E.; Mehta, A.K.; Zingman, B.S.; Kalil, A.C.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med* **2020**, *383*, 1813–1826, doi:10.1056/NEJMoa2007764.
- Benito, N.; Filella, D.; Mateo, J.; Fortuna, A.M.; Gutierrez-Alliende, J.E.; Hernandez, N.; et al. Pulmonary Thrombosis or Embolism in a Large Cohort of Hospitalized Patients With Covid-19. *Front Med* **2020**, *7*, 557, doi:10.3389/fmed.2020.00557.
- Berlin, D.A.; Gulick, R.M.; Martinez, F.J. Severe Covid-19. *N Engl J Med* **2020**, *383*, 2451–2460, doi:10.1056/NEJMcp2009575.
- Bernheim, A.; Mei, X.; Huang, M.; Yang, Y.; Fayad, Z.A.; Zhang, N.; et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* **2020**, *295*, 200463, doi:10.1148/radiol.2020200463.
- Bhatraju, P.K.; Ghassemieh, B.J.; Nichols, M.; Kim, R.; Jerome, K.R.; Nalla, A.K.; et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 2012–2022, doi:10.1056/NEJMoa2004500.
- Bilaloglu, S.; Aphinyanaphongs, Y.; Jones, S.; Iturrate, E.; Hochman, J.; Berger, J.S. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* **2020**, *324*, 799, doi:10.1001/jama.2020.13372.
- Billah, A.; Miah, M.; Khan, N. Reproductive Number of Coronavirus: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Global Level Evidence. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0242128, doi:10.1371/journal.pone.0242128.
- Bivona, G.; Agnello, L.; Ciaccio, M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med* **2021**, *41*, 540–548, doi:10.3343/alm.2021.41.6.540.

- Bo, H.; Li, Y.; Liu, G.; Ma, Y.; Li, Z.; Cao, J.; et al. Assessing the Risk for Development of Deep Vein Thrombosis among Chinese Patients Using the 2010 Caprini Risk Assessment Model: A Prospective Multicenter Study. *JAT* **2020**, *27*, 801–808, doi:10.5551/jat.51359.
- Bohn, M.K.; Lippi, G.; Horvath, A.; Sethi, S.; Koch, D.; Ferrari, M.; Wang, C.-B.; et al. Molecular, Serological, and Biochemical Diagnosis and Monitoring of COVID-19: IFCC Taskforce Evaluation of the Latest Evidence. *Clin Chem Lab Med* **2020**, *58*, 1037–1052, doi:10.1515/cclm-2020-0722.
- Bompard, F.; Monnier, H.; Saab, I.; Tordjman, M.; Abdoul, H.; Fournier, L.; et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Eur Respir J* **2020**, *56*, 2001365, doi:10.1183/13993003.01365-2020.
- Borghesi, A.; Maroldi, R. COVID-19 Outbreak in Italy: Experimental Chest X-Ray Scoring System for Quantifying and Monitoring Disease Progression. *Radiol Med* **2020**, *125*, 509–513, doi:10.1007/s11547-020-01200-3.
- Bost, P.; Giladi, A.; Liu, Y.; Bendjelal, Y.; Xu, G.; David, E.; et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell* **2020**, *181*, 1475-1488.e12, doi:10.1016/j.cell.2020.05.006.
- Bowles, L.; Platton, S.; Yartey, N.; Dave, M.; Lee, K.; Hart, D.P.; et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **2020**, *383*, 288–290, doi:10.1056/NEJMc2013656.
- Branchford, B.R.; Jaffray, J.; Croteau, S.E.; Silvey, M.; Bakeer, N.; Cooper, J.D.; et al. Risk Factors for Hospital-Acquired Venous Thromboembolism in Children: Findings from the Children's Hospital-Acquired Thrombosis (CHAT) Registry. *Blood* **2018**, *132*, 142–142, doi:10.1182/blood-2018-99-119968.
- Buitrago-Garcia, D.; Egli-Gany, D.; Counotte, M.J.; Hossmann, S.; Imeri, H.; Ipekci, A.M.; et al. Occurrence and Transmission Potential of Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* **2020**, *17*, e1003346, doi:10.1371/journal.pmed.1003346.
- Burki, T.K. Coronavirus in China. *Lancet Respir Med* **2020**, *8*, 238, doi:10.1016/S2213-2600(20)30056-4.
- Busetto, L.; Bettini, S.; Fabris, R.; Serra, R.; Dal Pra, C.; Maffei, P.; et al. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity* **2020**, *28*, 1600–1605, doi:10.1002/oby.22918.
- Cai, Q.; Huang, D.; Yu, H.; Zhu, Z.; Xia, Z.; Su, Y.; et al. COVID-19: Abnormal Liver Function Tests. *J Hepatol* **2020**, *73*, 566–574, doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- Cai, Z.; Huang, Y.; He, B. New Insights into Adipose Tissue Macrophages in Obesity and Insulin Resistance. *Cells* **2022**, *11*, 1424, doi:10.3390/cells11091424.
- Carty, M.; Guy, C.; Bowie, A.G. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochem Pharmacol* **2021**, *183*, 114316, doi:10.1016/j.bcp.2020.114316.
- Català Forteza, J. Tutorial de RX de Torax En Contexto COVID-19 **2020**. Disponible a [<https://sostelemecina.ucv.ve/covid19/manuales/Tutorial%20de%20RX%20de%20torax%20en%20contexto%20COVID-19.pdf>]
- Caussey, C.; Pattou, F.; Wallet, F.; Simon, C.; Chalopin, S.; Telliam, C.; et al. Prevalence of Obesity among Adult Inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2020**, *8*, 562–564, doi:10.1016/S2213-8587(20)30160-1.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2 for Healthcare Providers Testing Individuals in the Community **2022**. Disponible a [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html] Data d'accés: 14/03/2023

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals **2022**. Disponible a [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html] Data d'accés: 14/03/2023

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updates on COVID-19 Vaccine Effectiveness during Omicron **2022**. Disponible a: [https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/04-covid-link-gelles-508.pdf]

Ceschi, A.; Nosedà, R.; Palin, K.; Verhamme, K. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cytokine Release Syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol* **2020**, *11*, 557, doi:10.3389/fphar.2020.00557.

Cevik, M.; Kuppalli, K.; Kindrachuk, J.; Peiris, M. Virology, Transmission, and Pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* **2020**, m3862, doi:10.1136/bmj.m3862.

Cevik, M.; Marcus, J.L.; Buckee, C.; Smith, T.C. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy. *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, S170–S176, doi:10.1093/cid/ciaa1442.

Chan, J.F.W.; Lau, S.K.P.; To, K.K.W.; Cheng, V.C.C.; Woo, P.C.Y.; Yuen, K.-Y. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev* **2015**, *28*, 465–522, doi:10.1128/CMR.00102-14.

Chan, J.F.-W.; Yuan, S.; Kok, K.-H.; To, K.K.-W.; Chu, H.; Yang, J.; et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *The Lancet* **2020**, *395*, 514–523, doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

Chan, N.C.; Weitz, J.I. COVID-19 Coagulopathy, Thrombosis, and Bleeding. *Blood* **2020**, *136*, 381–383, doi:10.1182/blood.2020007335.

Channappanavar, R.; Fehr, A.R.; Vijay, R.; Mack, M.; Zhao, J.; Meyerholz, D.K.; et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* **2016**, *19*, 181–193, doi:10.1016/j.chom.2016.01.007.

Channappanavar, R.; Perlman, S. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Semin Immunopathol* **2017**, *39*, 529–539, doi:10.1007/s00281-017-0629-x.

Chen, C.-C.; Wang, S.-S.; Lu, R.-H.; Chang, F.-Y.; Lee, S.-D. Serum Interleukin 10 and Interleukin 11 in Patients with Acute Pancreatitis. *Gut* **1999**, *45*, 895–899, doi:10.1136/gut.45.6.895.

Chen, L.; Li, X.; Chen, M.; Feng, Y.; Xiong, C. The ACE2 Expression in Human Heart Indicates New Potential Mechanism of Heart Injury among Patients Infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* **2020**, *116*, 1097–1100, doi:10.1093/cvr/cvaa078.

Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet* **2020**, *395*, 507–513, doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

- Chen, T.; Dai, Z.; Mo, P.; Li, X.; Ma, Z.; Song, S.; et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol* **2020**, *75*, 1788–1795, doi:10.1093/gerona/glaa089.
- Chen, Y.; Peng, Q.; Yang, Y.; Zheng, S.; Wang, Y.; Lu, W. The Prevalence and Increasing Trends of Overweight, General Obesity, and Abdominal Obesity among Chinese Adults: A Repeated Cross-Sectional Study. *BMC Public Health* **2019**, *19*, 1293, doi:10.1186/s12889-019-7633-0.
- Cheng, H.-Y.; Jian, S.-W.; Liu, D.-P.; Ng, T.-C.; Huang, W.-T.; Lin, H.-H.; for the Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* **2020**, *180*, 1156, doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020.
- Cheng, V.C.-C.; Wong, S.-C.; Chuang, V.W.-M.; So, S.Y.-C.; Chen, J.H.-K.; Sridhar, S.; et al. The Role of Community-Wide Wearing of Face Mask for Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemic Due to SARS-CoV-2. *J Infect* **2020**, *81*, 107–114, doi:10.1016/j.jinf.2020.04.024.
- Cheng, Y.; Luo, R.; Wang, K.; Zhang, M.; Wang, Z.; Dong, L.; et al. Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19. *Kidney Int* **2020**, *97*, 829–838, doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Chiappetta, S.; Sharma, A.M.; Bottino, V.; Stier, C. COVID-19 and the Role of Chronic Inflammation in Patients with Obesity. *Int J Obes* **2020**, *44*, 1790–1792, doi:10.1038/s41366-020-0597-4.
- Choe, S.S.; Huh, J.Y.; Hwang, I.J.; Kim, J.I.; Kim, J.B. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol* **2016**, *7*, doi:10.3389/fendo.2016.00030.
- Choi, B.; Choudhary, M.C.; Regan, J.; Sparks, J.A.; Padera, R.F.; Qiu, X.; et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* **2020**, *383*, 2291–2293, doi:10.1056/NEJMc2031364.
- Christensen, B.B.; Azar, M.M.; Turbett, S.E. Laboratory Diagnosis for SARS-CoV-2 Infection. *Infect Dis Clin North Am* **2022**, *36*, 327–347, doi:10.1016/j.idc.2022.02.002.
- Chu, D.K.W.; Pan, Y.; Cheng, S.M.S.; Hui, K.P.Y.; Krishnan, P.; Liu, Y.; et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-NCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem* **2020**, *66*, 549–555, doi:10.1093/clinchem/hvaa029.
- Cirulli, E.T.; Schiabor Barrett, K.M.; Riffle, S.; Bolze, A.; Neveux, I.; Dabe, S.; et al. Long-Term COVID-19 Symptoms in a Large Unselected Population. *medRxiv* **2020**; doi:10.1101/2020.10.07.20208702
- Clark, I.A. Suggested Importance of Monokines in Pathophysiology of Endotoxin Shock and Malaria. *Klin Wochenschr* **1982**, *60*, 756–758, doi:10.1007/BF01716573.
- Clark, I.A.; Virelizier, J.L.; Carswell, E.A.; Wood, P.R. Possible Importance of Macrophage-Derived Mediators in Acute Malaria. *Infect Immun* **1981**, *32*, 1058–1066, doi:10.1128/iai.32.3.1058-1066.1981.
- Comas-Garcia, M. Packaging of Genomic RNA in Positive-Sense Single-Stranded RNA Viruses: A Complex Story. *Viruses* **2019**, *11*, 253, doi:10.3390/v11030253.

- Corman, V.M.; Landt, O.; Kaiser, M.; Molenkamp, R.; Meijer, A.; Chu, D.K.; et al. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV) by Real-Time RT-PCR. *Eurosurveillance* **2020**, *25*, doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- Costa, F.F.; Rosário, W.R.; Ribeiro Farias, A.C.; de Souza, R.G.; Duarte Gondim, R.S.; Barroso, W.A. Metabolic Syndrome and COVID-19: An Update on the Associated Comorbidities and Proposed Therapies. *Diabetes Metab Syndr* **2020**, *14*, 809–814, doi:10.1016/j.dsx.2020.06.016.
- Cunningham, J.W.; Vaduganathan, M.; Claggett, B.L.; Jering, K.S.; Bhatt, A.S.; Rosenthal, N.; et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med* **2021**, *181*, 379, doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313.
- d'Alessandro, M.; Bergantini, L.; Cameli, P.; Lanzarone, N.; Perillo, F.; Perrone, A.; et al. BAL and Serum Multiplex Lipid Profiling in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis. *Life Sciences* **2020**, *256*, 117995, doi:10.1016/j.lfs.2020.117995.
- da Silveira, M.P.; da Silva Fagundes, K.K.; Bizuti, M.R.; Starck, É.; Rossi, R.C.; de Resende e Silva, D.T. Physical Exercise as a Tool to Help the Immune System against COVID-19: An Integrative Review of the Current Literature. *Clin Exp Med* **2021**, *21*, 15–28, doi:10.1007/s10238-020-00650-3.
- Dagan, N.; Barda, N.; Kepten, E.; Miron, O.; Perchik, S.; Katz, M.A.; et al. BNT162b2 MRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 1412–1423, doi:10.1056/NEJMoa2101765.
- Dagpunar, J. Interim Estimates of Increased Transmissibility, Growth Rate, and Reproduction Number of the Covid-19 B.1.617.2 Variant of Concern in the United Kingdom. *medRxiv* **2021**; doi: 10.1101/2021.06.03.21258293
- Das, K.M.; Lee, E.Y.; Singh, R.; Enani, M.A.; Al Dossari, K.; Van Gorkom, K.; et al. Follow-up Chest Radiographic Findings in Patients with MERS-CoV after Recovery. *Indian J Radiol Imaging* **2017**, *27*, 342–349, doi:10.4103/ijri.IJRI_469_16.
- Dashraath, P.; Wong, J.L.J.; Lim, M.X.K.; Lim, L.M.; Li, S.; Biswas, A.; et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J of Obstet Gynecol* **2020**, *222*, 521–531, doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021.
- del Rio, C.; Malani, P.N. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA* **2020**, *323*, 1339, doi:10.1001/jama.2020.3072.
- Del Valle, D.M.; Kim-Schulze, S.; Huang, H.-H.; Beckmann, N.D.; Nirenberg, S.; Wang, B.; et al. An Inflammatory Cytokine Signature Predicts COVID-19 Severity and Survival. *Nat Med* **2020**, *26*, 1636–1643, doi:10.1038/s41591-020-1051-9.
- Delamater, P.L.; Street, E.J.; Leslie, T.F.; Yang, Y.T.; Jacobsen, K.H. Complexity of the Basic Reproduction Number (R_0). *Emerg Infect Dis* **2019**, *25*, 1–4, doi:10.3201/eid2501.171901.
- Dennis, J.M.; McGovern, A.P.; Vollmer, S.J.; Mateen, B.A. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020*. *Crit Care Med* **2021**, *49*, 209–214, doi:10.1097/CCM.0000000000004747.
- Denova-Gutiérrez, E.; Lopez-Gatell, H.; Alomia-Zegarra, J.L.; López-Ridaura, R.; Zaragoza-Jimenez, C.A.; Dyer-Leal, D.D.; et al. The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients. *Obesity* **2020**, *28*, 1826–1832, doi:10.1002/oby.22946.

- Denson, J.L.; Gillet, A.S.; Zu, Y.; Brown, M.; Pham, T.; Yoshida, Y.; et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* **2021**, *4*, e2140568, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40568.
- Dinnes, J.; Deeks, J.J.; Berhane, S.; Taylor, M.; Adriano, A.; Davenport, C.; et al. Rapid, Point-of-Care Antigen Tests for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. *Cochrane Database Syst Rev* **2021**, doi:10.1002/14651858.CD013705.pub2.
- Dixon, A.E.; Peters, U. The Effect of Obesity on Lung Function. *Expert Rev Resp Med* **2018**, *12*, 755–767, doi:10.1080/17476348.2018.1506331.
- Dixon, B.C.; Fischer, R.S.B.; Zhao, H.; O’Neal, C.S.; Clugston, J.R.; Gibbs, S.G. Contact and SARS-CoV-2 Infections Among College Football Athletes in the Southeastern Conference During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* **2021**, *4*, e2135566, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35566.
- Dorgham, K.; Quentric, P.; Gökkaya, M.; Marot, S.; Parizot, C.; Sauce, D.; et al. Distinct Cytokine Profiles Associated with COVID-19 Severity and Mortality. *J Allergy Clin Immunol* **2021**, *147*, 2098–2107, doi:10.1016/j.jaci.2021.03.047.
- Dujardin, R.W.G.; Hilderink, B.N.; Haksteen, W.E.; Middeldorp, S.; Vlaar, A.P.J.; Thachil, J.; et al. Biomarkers for the Prediction of Venous Thromboembolism in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thromb Res* **2020**, *196*, 308–312, doi:10.1016/j.thromres.2020.09.017.
- Emont, M.P.; Jacobs, C.; Essene, A.L.; Pant, D.; Tenen, D.; Colleluori, G.; et al. A Single-Cell Atlas of Human and Mouse White Adipose Tissue. *Nature* **2022**, *603*, 926–933, doi:10.1038/s41586-022-04518-2.
- Esakandari, H.; Nabi-Afjadi, M.; Fakkari-Afjadi, J.; Farahmandian, N.; Miresmaeili, S.-M.; Bahreini, E. A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics. *Biol Proced Online* **2020**, *22*, 19, doi:10.1186/s12575-020-00128-2.
- Esaryk, E.E.; Wesson, P.; Fields, J.; Rios-Fetchko, F.; Lindan, C.; Bern, C.; et al. Variation in SARS-CoV-2 Infection Risk and Socioeconomic Disadvantage Among a Mayan-Latinx Population in Oakland, California. *JAMA Netw Open* **2021**, *4*, e2110789, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.10789.
- Esposito, A.J.; Menon, A.A.; Ghosh, A.J.; Putman, R.K.; Fredenburgh, L.E.; El-Chemaly, S.Y.; et al. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* **2020**, *202*, 1710–1713, doi:10.1164/rccm.202006-2441LE.
- European Medicines Agency. Regkirona **2022**. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/regkirona] Data d’accés: 15/03/2023
- European Medicines Agency. Ronapreve **2022**. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve] Data d’accés: 15/03/2023
- European Medicines Agency. Xevudy **2022**. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy] Data d’accés: 15/03/2023
- Eyre, D.W.; Lumley, S.F.; Wei, J.; Cox, S.; James, T.; Justice, A.; et al. Quantitative SARS-CoV-2 Anti-Spike Responses to Pfizer–BioNTech and Oxford–AstraZeneca Vaccines by Previous Infection Status. *Clin Microb Infect* **2021**, *27*, 1516.e7-1516.e14, doi:10.1016/j.cmi.2021.05.041.

- Fang, Y.; Zhang, H.; Xie, J.; Lin, M.; Ying, L.; Pang, P.; et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* **2020**, *296*, E115–E117, doi:10.1148/radiol.2020200432.
- Fathizadeh, H.; Afshar, S.; Masoudi, M.R.; Gholizadeh, P.; Asgharzadeh, M.; Ganbarov, K.; et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) Vaccines Structure, Mechanisms and Effectiveness: A Review. *Int J Biol Macromol* **2021**, *188*, 740–750, doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076.
- Fernandez, I.E.; Eickelberg, O. New Cellular and Molecular Mechanisms of Lung Injury and Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The Lancet* **2012**, *380*, 680–688, doi:10.1016/S0140-6736(12)61144-1.
- Flegal, K.M.; Kit, B.K.; Orpana, H.; Graubard, B.I. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* **2013**, *309*, 71, doi:10.1001/jama.2012.113905.
- Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers. Emergency use authorization (EUA) of Sotrovimab **2022**. Disponible a: [<https://www.fda.gov/media/149534/download>] Data d'accés: 15/03/2023
- Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization (EUA) for Paxlovid **2022**. Disponible a: [<https://www.fda.gov/media/155050/download>] Data d'accés: 15/03/2023
- Fresán, U.; Guevara, M.; Elía, F.; Albéniz, E.; Burgui, C.; Castilla, J.; et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity* **2021**, *29*, 29–37, doi:10.1002/oby.23029.
- Fried, M.W.; Crawford, J.M.; Mospan, A.R.; Watkins, S.E.; Munoz, B.; Zink, R.C.; et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis* **2021**, *72*, e558–e565, doi:10.1093/cid/ciaa1268.
- Frühbeck, G.; Baker, J.L.; Busetto, L.; Dicker, D.; Goossens, G.H.; Halford, J.C.G.; et al. European Association for the Study of Obesity Position Statement on the Global COVID-19 Pandemic. *Obes Facts* **2020**, *13*, 292–296, doi:10.1159/000508082.
- Gao, Y.; Ding, M.; Dong, X.; Zhang, J.; Kursat Azkur, A.; Azkur, D.; et al. Risk Factors for Severe and Critically Ill COVID-19 Patients: A Review. *Allergy* **2021**, *76*, 428–455, doi:10.1111/all.14657.
- Garrido, I.; Liberal, R.; Macedo, G. Review Article: COVID-19 and Liver Disease-What We Know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther* **2020**, *52*, 267–275, doi:10.1111/apt.15813.
- Genovese, G.; Moltrasio, C.; Berti, E.; Marzano, A.V. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology* **2021**, *237*, 1–12, doi:10.1159/000512932.
- George, P.M.; Wells, A.U.; Jenkins, R.G. Pulmonary Fibrosis and COVID-19: The Potential Role for Antifibrotic Therapy. *Lancet Resp Med* **2020**, *8*, 807–815, doi:10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
- Gibson, P.G.; Qin, L.; Pua, S.H. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Clinical Features and Differences from Typical Pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* **2020**, *213*, 54, doi:10.5694/mja2.50674.
- Gitman, M.R.; Shaban, M.V.; Paniz-Mondolfi, A.E.; Sordillo, E.M. Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1270, doi:10.3390/diagnostics11071270.
- Gleeson, L.E.; Roche, H.M.; Sheedy, F.J. Obesity, COVID-19 and Innate Immunometabolism. *Br J Nutr* **2021**, *125*, 628–632, doi:10.1017/S0007114520003529.

- Golonka, R.M.; Saha, P.; Yeoh, B.S.; Chattopadhyay, S.; Gewirtz, A.T.; Joe, B.; et al. Harnessing Innate Immunity to Eliminate SARS-CoV-2 and Ameliorate COVID-19 Disease. *Physiol Genomics* **2020**, *52*, 217–221, doi:10.1152/physiolgenomics.00033.2020.
- Gottlieb, R.L.; Vaca, C.E.; Paredes, R.; Mera, J.; Webb, B.J.; Perez, G.; et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* **2022**, *386*, 305–315, doi:10.1056/NEJMoa2116846.
- Grasselli, G.; Pesenti, A.; Cecconi, M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* **2020**, *323*, 1545, doi:10.1001/jama.2020.4031.
- Greninger, A.L.; Dien Bard, J.; Colgrove, R.C.; Graf, E.H.; Hanson, K.E.; Hayden, M.K.; et al. Clinical and Infection Prevention Applications of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Genotyping: An Infectious Diseases Society of America/American Society for Microbiology Consensus Review Document. *J Clin Microbiol* **2022**, *60*, e01659-21, doi:10.1128/JCM.01659-21.
- Grifoni, E.; Valoriani, A.; Cei, F.; Lamanna, R.; Gelli, A.M.G.; Ciambotti, B.; Vannucchi, V.; et al. Interleukin-6 as Prognosticator in Patients with COVID-19. *J Infect* **2020**, *81*, 452–482, doi:10.1016/j.jinf.2020.06.008.
- Grillet, F.; Behr, J.; Calame, P.; Aubry, S.; Delabrousse, E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology* **2020**, *296*, E186–E188, doi:10.1148/radiol.2020201544.
- Guan, W.; Liang, W.; Zhao, Y.; Liang, H.; Chen, Z.; Li, Y.; et al. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* **2020**, *55*, 2000547, doi:10.1183/13993003.00547-2020.
- Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 1708–1720, doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Revista Española de Cardiología* **2007**, *60*, 968.e1-968.e94, doi:10.1157/13109650.
- Gulholm, T.; Basile, K.; Kok, J.; Chen, S.C.-A.; Rawlinson, W. Laboratory Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Pathology* **2020**, *52*, 745–753, doi:10.1016/j.pathol.2020.09.011.
- Güner, R.; Hasanoğlu, İ.; Aktaş, F. COVID-19: Prevention and Control Measures in Community. *Turk J Med Sci* **2020**, *50*, 571–577, doi:10.3906/sag-2004-146.
- Gupta, R.; Ghosh, A.; Singh, A.K.; Misra, A. Clinical Considerations for Patients with Diabetes in Times of COVID-19 Epidemic. *Diabetes Metabol Syndr* **2020**, *14*, 211–212, doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002.
- Guterres, A.; de Azeredo Lima, C.H.; Miranda, R.L.; Gadelha, M.R. What Is the Potential Function of MicroRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in COVID-19? *Infect Genet Evol* **2020**, *85*, 104417, doi:10.1016/j.meegid.2020.104417.
- Haas, E.J.; Angulo, F.J.; McLaughlin, J.M.; Anis, E.; Singer, S.R.; Khan, F.; et al. Impact and Effectiveness of mRNA BNT162b2 Vaccine against SARS-CoV-2 Infections and COVID-19 Cases, Hospitalisations, and Deaths Following a Nationwide Vaccination Campaign in Israel: An Observational Study Using National Surveillance Data. *The Lancet* **2021**, *397*, 1819–1829, doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8.

- Halberg, N.; Wernstedt-Asterholm, I.; Scherer, P.E. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin N Am* **2008**, *37*, 753–768, doi:10.1016/j.ecl.2008.07.002.
- Hales, C.M.; Carroll, M.D.; Fryar, C.D.; Ogden, C.L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* **2020**, 1–8.
- Halpin, D.M.G.; Faner, R.; Sibila, O.; Badia, J.R.; Agusti, A. Do Chronic Respiratory Diseases or Their Treatment Affect the Risk of SARS-CoV-2 Infection? *Lancet Resp Med* **2020**, *8*, 436–438, doi:10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
- Hama Amin, B.J.; Kakamad, F.H.; Ahmed, G.S.; Ahmed, S.F.; Abdulla, B.A.; mohammed, S.H.; et al. Post COVID-19 Pulmonary Fibrosis; a Meta-Analysis Study. *Ann Med Surg* **2022**, *77*, 103590, doi:10.1016/j.amsu.2022.103590.
- Hammond, J.; Leister-Tebbe, H.; Gardner, A.; Abreu, P.; Bao, W.; Wisemandle, W.; et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* **2022**, *386*, 1397–1408, doi:10.1056/NEJMoa2118542.
- Hansel, T.T.; Kropshofer, H.; Singer, T.; Mitchell, J.A.; George, A.J.T. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nat Rev Drug Discov* **2010**, *9*, 325–338, doi:10.1038/nrd3003.
- Hansen, C.H.; Michlmayr, D.; Gubbels, S.M.; Mølbak, K.; Ethelberg, S. Assessment of Protection against Reinfection with SARS-CoV-2 among 4 Million PCR-Tested Individuals in Denmark in 2020: A Population-Level Observational Study. *The Lancet* **2021**, *397*, 1204–1212, doi:10.1016/S0140-6736(21)00575-4.
- Hanson, K.E.; Altayar, O.; Caliendo, A.M.; Arias, C.A.; Englund, J.A.; Hayden, M.K.; et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Antigen Testing. *Clin Infect Dis* **2021**, ciab557, doi:10.1093/cid/ciab557.
- Harrison, A.G.; Lin, T.; Wang, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* **2020**, *41*, 1100–1115, doi:10.1016/j.it.2020.10.004.
- Harvey, A.P.; Fuhrmeister, E.R.; Cantrell, M.E.; Pitol, A.K.; Swarthout, J.M.; Powers, J.E.; et al. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 RNA on High-Touch Surfaces in a Community Setting. *Environ Sci Technol Lett* **2021**, *8*, 168–175, doi:10.1021/acs.estlett.0c00875.
- Hassett, C.E.; Gedansky, A.; Migdady, I.; Bhimraj, A.; Uchino, K.; Cho, S.-M. Neurologic Complications of COVID-19. *CCJM* **2020**, *87*, 729–734, doi:10.3949/ccjm.87a.ccc058.
- Hayden, M.R. Endothelial Activation and Dysfunction in Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Coronavirus Disease 2019. *J Int Med Res* **2020**, *48*, 030006052093974, doi:10.1177/0300060520939746.
- He, F.; Deng, Y.; Li, W. Coronavirus Disease 2019: What We Know? *J Med Virol* **2020**, *92*, 719–725, doi:10.1002/jmv.25766.
- He, X.; Lau, E.H.Y.; Wu, P.; Deng, X.; Wang, J.; Hao, X.; et al. Temporal Dynamics in Viral Shedding and Transmissibility of COVID-19. *Nat Med* **2020**, *26*, 672–675, doi:10.1038/s41591-020-0869-5.
- Hernandez Acosta, R.A.; Esquer Garrigos, Z.; Marcelin, J.R.; Vijayvargiya, P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin N Am* **2022**, *36*, 231–249, doi:10.1016/j.idc.2022.01.003.
- Holman, N.; Knighton, P.; Kar, P.; O’Keefe, J.; Curley, M.; Weaver, A.; et al. Risk Factors for COVID-19-Related Mortality in People with Type 1 and Type 2 Diabetes in England: A

- Population-Based Cohort Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2020**, 8, 823–833, doi:10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
- Honce, R.; Schultz-Cherry, S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol* **2019**, 10, 1071, doi:10.3389/fimmu.2019.01071.
- Hou, H.; Wang, T.; Zhang, B.; Luo, Y.; Mao, L.; Wang, F.; et al. Detection of IgM and IgG Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Transl Immunol* **2020**, 9, doi:10.1002/cti2.1136.
- Hu, B.; Huang, S.; Yin, L. The Cytokine Storm and COVID-19. *J Med Virol* **2021**, 93, 250–256, doi:10.1002/jmv.26232.
- Hu, M.; Lin, H.; Wang, J.; Xu, C.; Tatem, A.J.; Meng, B.; et al. Risk of Coronavirus Disease 2019 Transmission in Train Passengers: An Epidemiological and Modeling Study. *Clin Infect Dis* **2021**, 72, 604–610, doi:10.1093/cid/ciaa1057.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* **2020**, 395, 497–506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Huang, J.-F.; Wang, X.-B.; Zheng, K.I.; Liu, W.-Y.; Chen, J.-J.; George, J.; et al. Letter to the Editor: Obesity Hypoventilation Syndrome and Severe COVID-19. *Metabolism* **2020**, 108, 154249, doi:10.1016/j.metabol.2020.154249.
- Huang, Y.; Wang, S.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Zheng, C.; Zheng, Y.; et al. A Preliminary Study on the Ultrasonic Manifestations of Peripulmonary Lesions of Non-Critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *SSRN; In Review*, **2020**; doi:10.2139/ssrn.3544750.
- Hui, D.S.; Memish, Z.A.; Zumla, A. Severe Acute Respiratory Syndrome vs. the Middle East Respiratory Syndrome. *Curr Opin Pulm Med* **2014**, 20, 233–241, doi:10.1097/MCP.0000000000000046.
- Ignacio López-Goñi. Test, Test, Test: Los Tres Test Del Coronavirus. **2020**. Disponible a: [https://microbioblog.es/test-diagnostico-coronavirus] Data d'accés: 02/02/2023
- Ioannou, G.N.; Locke, E.R.; O'Hare, A.M.; Bohnert, A.S.B.; Boyko, E.J.; Hynes, D.M.; et al. COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System: A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* **2022**, 175, 352–361, doi:10.7326/M21-3256.
- Iyer, A.S.; Jones, F.K.; Nodoushani, A.; Kelly, M.; Becker, M.; Slater, D.; et al. Persistence and Decay of Human Antibody Responses to the Receptor Binding Domain of SARS-CoV-2 Spike Protein in COVID-19 Patients. *Sci Immunol* **2020**, 5, eabe0367, doi:10.1126/sciimmunol.abe0367.
- Jacofsky, D.; Jacofsky, E.M.; Jacofsky, M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J Arthroplasty* **2020**, 35, S74–S81, doi:10.1016/j.arth.2020.04.055.
- Jahriling, P.B.; Hensley, L.E.; Martinez, M.J.; LeDuc, J.W.; Rubins, K.H.; Relman, D.A.; et al. Exploring the Potential of Variola Virus Infection of Cynomolgus Macaques as a Model for Human Smallpox. *Proc Natl Acad Sci USA* **2004**, 101, 15196–15200, doi:10.1073/pnas.0405954101.
- Jaitin, D.A.; Adlung, L.; Thaïss, C.A.; Weiner, A.; Li, B.; Descamps, H.; Lundgren, P.; et al. Lipid-Associated Macrophages Control Metabolic Homeostasis in a Trem2-Dependent Manner. *Cell* **2019**, 178, 686–698.e14, doi:10.1016/j.cell.2019.05.054.
- Jayamohan, H.; Lambert, C.J.; Sant, H.J.; Jafek, A.; Patel, D.; Feng, H.; et al. SARS-CoV-2 Pandemic: A Review of Molecular Diagnostic Tools Including Sample Collection and

- Commercial Response with Associated Advantages and Limitations. *Anal Bioanal Chem* **2021**, 413, 49–71, doi:10.1007/s00216-020-02958-1.
- Jia, W. Obesity in China: Its Characteristics, Diagnostic Criteria, and Implications. *Front Med* **2015**, 9, 129–133, doi:10.1007/s11684-015-0387-x.
- Jia, X.; Yin, C.; Lu, S.; Chen, Y.; Liu, Q.; Bai, J.; et al. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. Preprints **2020**, doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1.
- Johnson, A.M.F.; Olefsky, J.M. The Origins and Drivers of Insulin Resistance. *Cell* **2013**, 152, 673–684, doi:10.1016/j.cell.2013.01.041.
- Jones, T.C.; Biele, G.; Mühlemann, B.; Veith, T.; Schneider, J.; Beheim-Schwarzbach, J.; et al. Estimating Infectiousness throughout SARS-CoV-2 Infection Course. *Science* **2021**, 373, eabi5273, doi:10.1126/science.abi5273.
- Jose, R.J.; Manuel, A. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome?. *Obesity* **2020**, 28, 1007–1007, doi:10.1002/oby.22835.
- Kalligeros, M.; Shehadeh, F.; Mylona, E.K.; Benitez, G.; Beckwith, C.G.; Chan, P.A.; et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity* **2020**, 28, 1200–1204, doi:10.1002/oby.22859.
- Kampf, G.; Todt, D.; Pfaender, S.; Steinmann, E. Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation with Biocidal Agents. *J Hosp Infect* **2020**, 104, 246–251, doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022.
- Kang, M.; Xin, H.; Yuan, J.; Ali, S.T.; Liang, Z.; Zhang, J.; et al. Transmission Dynamics and Epidemiological Characteristics of SARS-CoV-2 Delta Variant Infections in Guangdong, China, May to June 2021. *Eurosurveillance* **2022**, 27, doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.10.2100815.
- Karagiannidis, C.; Windisch, W.; McAuley, D.F.; Welte, T.; Busse, R. Major Differences in ICU Admissions during the First and Second COVID-19 Wave in Germany. *Lancet Resp Med* **2021**, 9, e47–e48, doi:10.1016/S2213-2600(21)00101-6.
- Kashi, M.; Jacquin, A.; Dakhil, B.; Zaimi, R.; Mahé, E.; Tella, E.; et al. Severe Arterial Thrombosis Associated with Covid-19 Infection. *Thromb Res* **2020**, 192, 75–77, doi:10.1016/j.thromres.2020.05.025.
- Kaspersen, K.A.; Pedersen, O.B.; Petersen, M.S.; Hjalgrim, H.; Rostgaard, K.; Møller, B.K.; et al. Obesity and Risk of Infection: Results from the Danish Blood Donor Study. *Epidemiology* **2015**, 26, 580–589, doi:10.1097/EDE.0000000000000301.
- Kaufmann, C.C.; Ahmed, A.; Burger, A.L.; Muthspiel, M.; Jäger, B.; Wojta, J.; et al. Biomarkers Associated with Cardiovascular Disease in COVID-19. *Cells* **2022**, 11, 922, doi:10.3390/cells11060922.
- Kermali, M.; Khalsa, R.K.; Pillai, K.; Ismail, Z.; Harky, A. The Role of Biomarkers in Diagnosis of COVID-19 – A Systematic Review. *Life Sci* **2020**, 254, 117788, doi:10.1016/j.lfs.2020.117788.
- Kim, J.; Nam, J.-H. Insight into the Relationship between Obesity-Induced Low-Level Chronic Inflammation and COVID-19 Infection. *Int J Obes* **2020**, 44, 1541–1542, doi:10.1038/s41366-020-0602-y.
- Kojima, N.; Shrestha, N.K.; Klausner, J.D. A Systematic Review of the Protective Effect of Prior SARS-CoV-2 Infection on Repeat Infection. *Eval Health Prof* **2021**, 44, 327–332, doi:10.1177/01632787211047932.

- Kornilov, S.A.; Lucas, I.; Jade, K.; Dai, C.L.; Lovejoy, J.C.; Magis, A.T. Plasma Levels of Soluble ACE2 are Associated with Sex, Metabolic Syndrome, and Its Biomarkers in a Large Cohort, Pointing to a Possible Mechanism for Increased Severity in COVID-19. *Crit Care* **2020**, *24*, 452, doi:10.1186/s13054-020-03141-9.
- Kruglikov, I.L.; Scherer, P.E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity* **2020**, *28*, 1187–1190, doi:10.1002/oby.22856.
- Kuri-Cervantes, L.; Pampera, M.B.; Meng, W.; Rosenfeld, A.M.; Ittner, C.A.G.; Weisman, A.R.; et al. Comprehensive Mapping of Immune Perturbations Associated with Severe COVID-19. *Sci Immunol* **2020**, *5*, eabd7114, doi:10.1126/sciimmunol.abd7114.
- La Marca, A.; Capuzzo, M.; Paglia, T.; Roli, L.; Trenti, T.; Nelson, S.M. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): A Systematic Review and Clinical Guide to Molecular and Serological in-Vitro Diagnostic Assays. *Reprod BioMed Online* **2020**, *41*, 483–499, doi:10.1016/j.rbmo.2020.06.001.
- Lai, C.-C.; Shih, T.-P.; Ko, W.-C.; Tang, H.-J.; Hsueh, P.-R. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges. *Int J Antimicrob Agents* **2020**, *55*, 105924, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- Langa, L.S.; Sallent, L.V.; Díez, S.R. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* **2021**, *28*, 167–173, doi:10.1016/j.fmc.2021.01.005.
- Lauer, S.A.; Grantz, K.H.; Bi, Q.; Jones, F.K.; Zheng, Q.; Meredith, H.R.; et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* **2020**, *172*, 577–582, doi:10.7326/M20-0504.
- Lee, C.Y.-P.; Lin, R.T.P.; Renia, L.; Ng, L.F.P. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Front Immunol* **2020**, *11*, 879, doi:10.3389/fimmu.2020.00879.
- Letko, M.; Munster, V. Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for Lineage B β -Coronaviruses, Including 2019-NCoV. *Nat Microbiol* **2020**, *5*, 562–569, doi:10.1038/s41564-020-0688-y.
- Levin, M.J.; Ustianowski, A.; De Wit, S.; Launay, O.; Avila, M.; Templeton, A.; et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* **2022**, *386*, 2188–2200, doi:10.1056/NEJMoa2116620.
- Li, C.; He, Q.; Qian, H.; Liu, J. Overview of the Pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med* **2021**, *22*, 1011, doi:10.3892/etm.2021.10444.
- Li, F.; Li, Y.-Y.; Liu, M.-J.; Fang, L.-Q.; Dean, N.E.; Wong, G.W.K.; et al. Household Transmission of SARS-CoV-2 and Risk Factors for Susceptibility and Infectivity in Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Lancet Infect Dis* **2021**, *21*, 617–628, doi:10.1016/S1473-3099(20)30981-6.
- Li, H.; Liu, S.-M.; Yu, X.-H.; Tang, S.-L.; Tang, C.-K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current Status and Future Perspectives. *Int J Antimicrob Agents* **2020**, *55*, 105951, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
- Li, L.; Huang, T.; Wang, Y.; Wang, Z.; Liang, Y.; Huang, T.; et al. COVID-19 Patients' Clinical Characteristics, Discharge Rate, and Fatality Rate of Meta-analysis. *J Med Virol* **2020**, *92*, 577–583, doi:10.1002/jmv.25757.

- Li, Q.; Guan, X.; Wu, P.; Wang, X.; Zhou, L.; Tong, Y.; et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 1199–1207, doi:10.1056/NEJMoa2001316.
- Li, W.; Moore, M.J.; Vasilieva, N.; Sui, J.; Wong, S.K.; Berne, M.A.; et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus. *Nature* **2003**, *426*, 450–454, doi:10.1038/nature02145.
- Li, X.; Xu, S.; Yu, M.; Wang, K.; Tao, Y.; Zhou, Y.; et al. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* **2020**, *146*, 110–118, doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Li, Y.; Li, J.Z. SARS-CoV-2 Virology. *Infect Dis Clin N Am* **2022**, *36*, 251–265, doi:10.1016/j.idc.2022.01.004.
- Liang, W.; Guan, W.; Chen, R.; Wang, W.; Li, J.; Xu, K.; et al. Cancer Patients in SARS-CoV-2 Infection: A Nationwide Analysis in China. *Lancet Oncol* **2020**, *21*, 335–337, doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Liao, D.; Zhou, F.; Luo, L.; Xu, M.; Wang, H.; Xia, J.; et al. Haematological Characteristics and Risk Factors in the Classification and Prognosis Evaluation of COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Haematol* **2020**, *7*, e671–e678, doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9.
- Lighter, J.; Phillips, M.; Hochman, S.; Sterling, S.; Johnson, D.; Francois, F.; et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis* **2020**, *71*, 896–897, doi:10.1093/cid/ciaa415.
- Lin, L.; Lu, L.; Cao, W.; Li, T. Hypothesis for Potential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Infection—a Review of Immune Changes in Patients with Viral Pneumonia. *Emerg Microbes Infect* **2020**, *9*, 727–732, doi:10.1080/22221751.2020.1746199.
- Lin, X.; Li, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol* **2021**, *12*, 706978, doi:10.3389/fendo.2021.706978.
- Lippi, G.; Plebani, M. Laboratory Abnormalities in Patients with COVID-2019 Infection. *Clin Chem Lab Med* **2020**, *58*, 1131–1134, doi:10.1515/cclm-2020-0198.
- Litmanovich, D.E.; Chung, M.; Kirkbride, R.; Kicska, G.; Kanne, J. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. *J Thorac Imaging* **2020**, Publish Ahead of Print, doi:10.1097/RTI.0000000000000541.
- Liu, F.; Li, L.; Xu, M.; Wu, J.; Luo, D.; Zhu, Y.; et al. Prognostic Value of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Patients with COVID-19. *J Clin Virol* **2020**, *127*, 104370, doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Liu, Q.Q.; Cheng, A.; Wang, Y.; Li, H.; Hu, L.; Zhao, X.; et al. Cytokines and Their Relationship with the Severity and Prognosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open* **2020**, *10*, e041471, doi:10.1136/bmjopen-2020-041471.
- Liu, T.; Zhang, J.; Yang, Y.; Ma, H.; Li, Z.; Zhang, J.; et al. The Role of Interleukin-6 in Monitoring Severe Case of Coronavirus Disease 2019. *EMBO Mol Med* **2020**, *12*, doi:10.15252/emmm.202012421.
- Liu, Y.; Sun, W.; Guo, Y.; Chen, L.; Zhang, L.; Zhao, S.; et al. Association between Platelet Parameters and Mortality in Coronavirus Disease 2019: Retrospective Cohort Study. *Platelets* **2020**, *31*, 490–496, doi:10.1080/09537104.2020.1754383.

- Liu, Y.; Yan, L.-M.; Wan, L.; Xiang, T.-X.; Le, A.; Liu, J.-M.; et al. Viral Dynamics in Mild and Severe Cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* **2020**, *20*, 656–657, doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
- Lobbès, H.; Mainbourg, S.; Mai, V.; Douplat, M.; Provencher, S.; Lega, J.-C. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Severe COVID-19: A Study-Level Meta-Analysis of 21 Studies. *IJERPH* **2021**, *18*, 12944, doi:10.3390/ijerph182412944.
- Long, B.; Carius, B.M.; Chavez, S.; Liang, S.Y.; Brady, W.J.; Koyfman, A.; et al. Clinical Update on COVID-19 for the Emergency Clinician: Presentation and Evaluation. *Am J of Emerg Med* **2022**, *54*, 46–57, doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028.
- Lotfi, M.; Hamblin, M.R.; Rezaei, N. COVID-19: Transmission, Prevention, and Potential Therapeutic Opportunities. *Clin Chim Acta* **2020**, *508*, 254–266, doi:10.1016/j.cca.2020.05.044.
- Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; et al. Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding. *The Lancet* **2020**, *395*, 565–574, doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Lucas, C.; Wong, P.; Klein, J.; Castro, T.B.R.; Silva, J.; Sundaram, M.; et al. Longitudinal Analyses Reveal Immunological Misfiring in Severe COVID-19. *Nature* **2020**, *584*, 463–469, doi:10.1038/s41586-020-2588-y.
- Lumeng, C.N.; Saltiel, A.R. Inflammatory Links between Obesity and Metabolic Disease. *J Clin Invest* **2011**, *121*, 2111–2117, doi:10.1172/JCI57132.
- Luo, N.; Zhang, H.; Zhou, Y.; Kong, Z.; Sun, W.; Huang, N.; et al. Utility of Chest CT in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. *Diagn Interv Radiol* **2020**, *26*, 437–442, doi:10.5152/dir.2020.20144.
- Luo, W.; Zhang, J.; Zhang, W.; Lin, Y.; Wang, Q. Circulating Levels of IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ , and C-reactive Protein Are Not Associated with Severity of COVID-19 Symptoms. *J Med Virol* **2021**, *93*, 89–91, doi:10.1002/jmv.26156.
- Luo, X.; Zhou, W.; Yan, X.; Guo, T.; Wang, B.; Xia, H.; et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* **2020**, *71*, 2174–2179, doi:10.1093/cid/ciaa641.
- Lupia, T.; Scabini, S.; Mornese Pinna, S.; Di Perri, G.; De Rosa, F.G.; Corcione, S. 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV) Outbreak: A New Challenge. *J Glob Antimicrob Resist* **2020**, *21*, 22–27, doi:10.1016/j.jgar.2020.02.021.
- Luzi, L.; Radaelli, M.G. Influenza and Obesity: Its Odd Relationship and the Lessons for COVID-19 Pandemic. *Acta Diabetol* **2020**, *57*, 759–764, doi:10.1007/s00592-020-01522-8.
- Makhija, R.; Kingsnorth, A.N. Cytokine Storm in Acute Pancreatitis. *J Hep Bil Pancr Surg* **2002**, *9*, 401–410, doi:10.1007/s005340200049.
- Makhoul, E.; Aklinski, J.L.; Miller, J.; Leonard, C.; Backer, S.; Kahar, P.; et al. A Review of COVID-19 in Relation to Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia. *Cureus* **2022**, doi:10.7759/cureus.27438.
- Marcelin, G.; Silveira, A.L.M.; Martins, L.B.; Ferreira, A.V.M.; Clément, K. Deciphering the Cellular Interplays Underlying Obesity-Induced Adipose Tissue Fibrosis. *J Clin Invest* **2019**, *129*, 4032–4040, doi:10.1172/JCI129192.
- Marhl, M.; Grubelnik, V.; Magdič, M.; Markovič, R. Diabetes and Metabolic Syndrome as Risk Factors for COVID-19. *Diabetes Metabol Syndr: Clin Res Rev* **2020**, *14*, 671–677, doi:10.1016/j.dsx.2020.05.013.

- Marks, M.; Millat-Martinez, P.; Ouchi, D.; Roberts, C. h; Alemany, A.; Corbacho-Monné, M.; et al. Transmission of COVID-19 in 282 Clusters in Catalonia, Spain: A Cohort Study. *Lancet Infect Dis* **2021**, *21*, 629–636, doi:10.1016/S1473-3099(20)30985-3.
- Martínez Chamorro, E.; Díez Tascón, A.; Ibáñez Sanz, L.; Ossaba Vélez, S.; Borrueal Nacenta, S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología* **2021**, *63*, 56–73, doi:10.1016/j.rx.2020.11.001.
- Martins-Filho, P.R.; Tavares, C.S.S.; Santos, V.S. Factors Associated with Mortality in Patients with COVID-19. A Quantitative Evidence Synthesis of Clinical and Laboratory Data. *Eur J Intern Med* **2020**, *76*, 97–99, doi:10.1016/j.ejim.2020.04.043.
- Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and β -Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia* **1985**, *28*, 412–419, doi:10.1007/BF00280883.
- Mauvais-Jarvis, F. Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19. *Diabetes* **2020**, *69*, 1857–1863, doi:10.2337/dbi19-0023.
- Mauvais-Jarvis, F.; Bairey Merz, N.; Barnes, P.J.; Brinton, R.D.; Carrero, J.-J.; DeMeo, D.L.; et al. Sex and Gender: Modifiers of Health, Disease, and Medicine. *The Lancet* **2020**, *396*, 565–582, doi:10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
- Mazzilli, S.; Chieti, A.; Casigliani, V.; Forni, S.; Nannavecchia, A.; Bisceglia, L.; et al. Risk of Sars-CoV-2 Infection and Disease Severity in People at Socioeconomic Disadvantage in Italy. *Eur J Public Health* **2021**, *31*, ckab164.552, doi:10.1093/eurpub/ckab164.552.
- McDonald, I.; Murray, S.M.; Reynolds, C.J.; Altmann, D.M.; Boyton, R.J. Comparative Systematic Review and Meta-Analysis of Reactogenicity, Immunogenicity and Efficacy of Vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines* **2021**, *6*, 74, doi:10.1038/s41541-021-00336-1.
- McGonagle, D.; Sharif, K.; O'Regan, A.; Bridgwood, C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* **2020**, *19*, 102537, doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.
- McLaughlin, T.; Ackerman, S.E.; Shen, L.; Engleman, E. Role of Innate and Adaptive Immunity in Obesity-Associated Metabolic Disease. *J Clin Invest* **2017**, *127*, 5–13, doi:10.1172/JCI88876.
- Meeting the Challenge of Long COVID. *Nat Med* **2020**, *26*, 1803–1803, doi:10.1038/s41591-020-01177-6.
- Mehta, P.; McAuley, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *The Lancet* **2020**, *395*, 1033–1034, doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Meizlish, M.L.; Pine, A.B.; Bishai, J.D.; Goshua, G.; Nadelmann, E.R.; Simonov, M.; et al. A Neutrophil Activation Signature Predicts Critical Illness and Mortality in COVID-19. *Blood Advances* **2021**, *5*, 1164–1177, doi:10.1182/bloodadvances.2020003568.
- Memtsoudis, S.G.; Ivascu, N.S.; Pryor, K.O.; Goldstein, P.A. Obesity as a Risk Factor for Poor Outcome in COVID-19-Induced Lung Injury: The Potential Role of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnoea. *Br J Anaesth* **2020**, *125*, e262–e263, doi:10.1016/j.bja.2020.04.078.
- Meng, H.; Xiong, R.; He, R.; Lin, W.; Hao, B.; Zhang, L.; et al. CT Imaging and Clinical Course of Asymptomatic Cases with COVID-19 Pneumonia at Admission in Wuhan, China. *J Infect* **2020**, *81*, e33–e39, doi:10.1016/j.jinf.2020.04.004.

- Mesas, A.E.; Cavero-Redondo, I.; Álvarez-Bueno, C.; Sarriá Cabrera, M.A.; Maffei de Andrade, S.; Sequí-Dominguez, I.; et al. Predictors of In-Hospital COVID-19 Mortality: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis Exploring Differences by Age, Sex and Health Conditions. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0241742, doi:10.1371/journal.pone.0241742.
- Meyerowitz, E.A.; Richterman, A. SARS-CoV-2 Transmission and Prevention in the Era of the Delta Variant. *Infect Dis Clin N Am* **2022**, *36*, 267–293, doi:10.1016/j.idc.2022.01.007.
- Meyerowitz, E.A.; Richterman, A.; Gandhi, R.T.; Sax, P.E. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* **2021**, *174*, 69–79, doi:10.7326/M20-5008.
- Millet, J.K.; Kien, F.; Cheung, C.-Y.; Siu, Y.-L.; Chan, W.-L.; Li, H.; et al. Ezrin Interacts with the SARS Coronavirus Spike Protein and Restrains Infection at the Entry Stage. *PLoS One* **2012**, *7*, e49566, doi:10.1371/journal.pone.0049566.
- Min, C.-K.; Cheon, S.; Ha, N.-Y.; Sohn, K.M.; Kim, Y.; Aigerim, A.; et al. Comparative and Kinetic Analysis of Viral Shedding and Immunological Responses in MERS Patients Representing a Broad Spectrum of Disease Severity. *Sci Rep* **2016**, *6*, 25359, doi:10.1038/srep25359.
- Ministerio de Sanidad Información Científica-Técnica. Información Microbiológica Acerca de SARS-CoV-2 **2022**. Disponible a [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113_MICROBIOLOGIA.pdf]
- Ministerio de Sanidad Interpretación de Las Pruebas Diagnósticas Frente a SARS-CoV-2 **2020**. Disponible a [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf]
- Ministerio de Sanidad Manejo Clínico Del COVID-19: Atención Hospitalaria **2020**. Disponible a [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf]
- Mo, P.; Xing, Y.; Xiao, Y.; Deng, L.; Zhao, Q.; Wang, H.; et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, e4208–e4213, doi:10.1093/cid/ciaa270.
- Montesarchio, V.; Parella, R.; Iommelli, C.; Bianco, A.; Manzillo, E.; Fraganza, F.; et al. Outcomes and Biomarker Analyses among Patients with COVID-19 Treated with Interleukin 6 (IL-6) Receptor Antagonist Sarilumab at a Single Institution in Italy. *J Immunother Cancer* **2020**, *8*, e001089, doi:10.1136/jitc-2020-001089.
- Moore, J.B.; June, C.H. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. *Science* **2020**, *368*, 473–474, doi:10.1126/science.abb8925.
- Mousavizadeh, L.; Ghasemi, S. Genotype and Phenotype of COVID-19: Their Roles in Pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* **2021**, *54*, 159–163, doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
- Movahed, M.R.; Khoubyari, R.; Hashemzadeh, M.; Hashemzadeh, M. Obesity Is Strongly and Independently Associated with a Higher Prevalence of Pulmonary Embolism. *Respir Investig* **2019**, *57*, 376–379, doi:10.1016/j.resinv.2019.01.003.
- Muir, K.-L.; Kallam, A.; Koepsell, S.A.; Gundabolu, K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS Vaccination. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 1964–1965, doi:10.1056/NEJMc2105869.
- Muniyappa, R.; Gubbi, S. COVID-19 Pandemic, Coronaviruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2020**, *318*, E736–E741, doi:10.1152/ajpendo.00124.2020.

- Muñoz-Price, L.S.; Nattinger, A.B.; Rivera, F.; Hanson, R.; Gmehlin, C.G.; Perez, A.; et al. Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* **2020**, *3*, e2021892, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.21892.
- Muscogiuri, G.; Pugliese, G.; Barrea, L.; Savastano, S.; Colao, A. Commentary: Obesity: The “Achilles Heel” for COVID-19? *Metabolism* **2020**, *108*, 154251, doi:10.1016/j.metabol.2020.154251.
- Nadim, M.K.; Forni, L.G.; Mehta, R.L.; Connor, M.J.; Liu, K.D.; Ostermann, M.; et al. COVID-19-Associated Acute Kidney Injury: Consensus Report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* **2020**, *16*, 747–764, doi:10.1038/s41581-020-00356-5.
- Nahum, J.; Morichau-Beauchant, T.; Daviaud, F.; Echegut, P.; Fichet, J.; Maillet, J.-M.; et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* **2020**, *3*, e2010478, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10478.
- Najjar-Debbiny, R.; Gronich, N.; Weber, G.; Khoury, J.; Amar, M.; Stein, N.; et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis* **2022**, ciac443, doi:10.1093/cid/ciac443.
- Nalla, A.K.; Casto, A.M.; Huang, M.-L.W.; Perchetti, G.A.; Sampoleo, R.; Shrestha, L.; et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol* **2020**, *58*, e00557-20, doi:10.1128/JCM.00557-20.
- Nasonov, E.; Samsonov, M. The Role of Interleukin 6 Inhibitors in Therapy of Severe COVID-19. *Biomed Pharmacother* **2020**, *131*, 110698, doi:10.1016/j.biopha.2020.110698.
- National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **2022**. Disponible a: [https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf]
- Neidich, S.D.; Green, W.D.; Rebeles, J.; Karlsson, E.A.; Schultz-Cherry, S.; Noah, T.L.; et al. Increased Risk of Influenza among Vaccinated Adults Who Are Obese. *Int J Obes* **2017**, *41*, 1324–1330, doi:10.1038/ijo.2017.131.
- Ni, L.; Ye, F.; Cheng, M.-L.; Feng, Y.; Deng, Y.-Q.; Zhao, H.; Wei, P.; et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity* **2020**, *52*, 971-977.e3, doi:10.1016/j.immuni.2020.04.023.
- Nile, S.H.; Nile, A.; Qiu, J.; Li, L.; Jia, X.; Kai, G. COVID-19: Pathogenesis, Cytokine Storm and Therapeutic Potential of Interferons. *Cytokine Growth Factor Rev* **2020**, *53*, 66–70, doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.002.
- Nussenblatt, V.; Roder, A.E.; Das, S.; de Wit, E.; Youn, J.-H.; Banakis, S.; et al. Yearlong COVID-19 Infection Reveals Within-Host Evolution of SARS-CoV-2 in a Patient With B-Cell Depletion. *J Infect Dis* **2022**, *225*, 1118–1123, doi:10.1093/infdis/jiab622.
- Ogihara, Y.; Yachi, S.; Takeyama, M.; Nishimoto, Y.; Tsujino, I.; Nakamura, J.; et al. Influence of Obesity on Incidence of Thrombosis and Disease Severity in Patients with COVID-19: From the CLOT-COVID Study. *J Cardiol* **2023**, *81*, 105–110, doi:10.1016/j.jjcc.2022.08.011.
- Ojha, V.; Mani, A.; Pandey, N.N.; Sharma, S.; Kumar, S. CT in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Chest CT Findings in 4410 Adult Patients. *Eur Radiol* **2020**, *30*, 6129–6138, doi:10.1007/s00330-020-06975-7.
- Oster, M.E.; Shay, D.K.; Su, J.R.; Gee, J.; Creech, C.B.; Broder, K.R.; et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA* **2022**, *327*, 331, doi:10.1001/jama.2021.24110.

- Oxley, T.J.; Mocco, J.; Majidi, S.; Kellner, C.P.; Shoirah, H.; Singh, I.P.; et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* **2020**, *382*, e60, doi:10.1056/NEJMc2009787.
- Paich, H.A.; Sheridan, P.A.; Handy, J.; Karlsson, E.A.; Schultz-Cherry, S.; Hudgens, M.G.; et al. Overweight and Obese Adult Humans Have a Defective Cellular Immune Response to Pandemic H1N1 Influenza a Virus: Obese/Overweight Response to Influenza. *Obesity* **2013**, *21*, 2377–2386, doi:10.1002/oby.20383.
- Palaiodimos, L.; Kokkinidis, D.G.; Li, W.; Karamanis, D.; Ognibene, J.; Arora, S.; et al. Severe Obesity, Increasing Age and Male Sex Are Independently Associated with Worse in-Hospital Outcomes, and Higher in-Hospital Mortality, in a Cohort of Patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* **2020**, *108*, 154262, doi:10.1016/j.metabol.2020.154262.
- Pan, Y.; Guan, H.; Zhou, S.; Wang, Y.; Li, Q.; Zhu, T.; et al. Initial CT Findings and Temporal Changes in Patients with the Novel Coronavirus Pneumonia (2019-NCov): A Study of 63 Patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* **2020**, *30*, 3306–3309, doi:10.1007/s00330-020-06731-x.
- Pan, Y.; Zhang, D.; Yang, P.; Poon, L.L.M.; Wang, Q. Viral Load of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. *Lancet Infect Dis* **2020**, *20*, 411–412, doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
- Paranjpe, I.; Russak, A.J.; De Freitas, J.K.; Lala, A.; Miotto, R.; Vaid, A.; et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *BMJ Open* **2020**, *10*:e040736. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040736
- Pascarella, G.; Strumia, A.; Piliago, C.; Bruno, F.; Del Buono, R.; Costa, F.; et al. COVID-19 Diagnosis and Management: A Comprehensive Review. *J Intern Med* **2020**, *288*, 192–206, doi:10.1111/joim.13091.
- Pasquarelli-do-Nascimento, G.; Braz-de-Melo, H.A.; Faria, S.S.; Santos, I. de O.; Kobinger, G.P.; Magalhães, K.G. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Front Endocrinol* **2020**, *11*, 530, doi:10.3389/fendo.2020.00530.
- Peckham, H.; de Gruijter, N.M.; Raine, C.; Radziszewska, A.; Ciurtin, C.; Wedderburn, L.R.; et al. Male Sex Identified by Global COVID-19 Meta-Analysis as a Risk Factor for Death and ITU Admission. *Nat Commun* **2020**, *11*, 6317, doi:10.1038/s41467-020-19741-6.
- Peiró, Ó.M.; Carrasquer, A.; Sánchez-Gimenez, R.; Lal-Trehan, N.; del-Moral-Ronda, V.; Bonet, G.; et al. Biomarkers and Short-Term Prognosis in COVID-19. *Biomarkers* **2021**, *26*, 119–126, doi:10.1080/1354750X.2021.1874052.
- Pellegrini, D.; Kawakami, R.; Guagliumi, G.; Sakamoto, A.; Kawai, K.; Gianatti, A.; et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation* **2021**, *143*, 1031–1042, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828.
- Peng, P.W.H.; Ho, P.-L.; Hota, S.S. Outbreak of a New Coronavirus: What Anaesthetists Should Know. *Br J Anaesth* **2020**, *124*, 497–501, doi:10.1016/j.bja.2020.02.008.
- Perico, L.; Benigni, A.; Casiraghi, F.; Ng, L.F.P.; Renia, L.; Remuzzi, G. Immunity, Endothelial Injury and Complement-Induced Coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* **2021**, *17*, 46–64, doi:10.1038/s41581-020-00357-4.
- Peter, A.E.; Sandeep, B.V.; Rao, B.G.; Kalpana, V.L. Calming the Storm: Natural Immunosuppressants as Adjuvants to Target the Cytokine Storm in COVID-19. *Front Pharmacol* **2021**, *11*, 583777, doi:10.3389/fphar.2020.583777.

Petrilli, C.M.; Jones, S.A.; Yang, J.; Rajagopalan, H.; O'Donnell, L.; Chernyak, Y.; et al. Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness among 5279 People with Coronavirus Disease 2019 in New York City: Prospective Cohort Study. *BMJ* **2020**, m1966, doi:10.1136/bmj.m1966.

Phua, J.; Weng, L.; Ling, L.; Egi, M.; Lim, C.-M.; Divatia, J.V.; et al. Intensive Care Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Challenges and Recommendations. *Lancet Respir Med* **2020**, 8, 506–517, doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.

Physical Medicine and Rehabilitation by the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. COVID-19 Rehabilitation **2021**. Disponible a: [<https://www.aapmr.org/about-physiatry/conditions-treatments/medical-rehabilitation/covid-19-rehabilitation>] Data d'accés: 15/03/2023

Pigeyre, M.; Yazdi, F.T.; Kaur, Y.; Meyre, D. Recent Progress in Genetics, Epigenetics and Metagenomics Unveils the Pathophysiology of Human Obesity. *Clin Sci* **2016**, 130, 943–986, doi:10.1042/CS20160136.

Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Namasivayam, V.; Hayashi, Y.; Jung, S.-H. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *J Med Chem* **2016**, 59, 6595–6628, doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01461.

Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **2020**, 383, 2603–2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577.

Ponti, G.; Maccaferri, M.; Ruini, C.; Tomasi, A.; Ozben, T. Biomarkers Associated with COVID-19 Disease Progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2020**, 57, 389–399, doi:10.1080/10408363.2020.1770685.

Price, L.C.; McCabe, C.; Garfield, B.; Wort, S.J. Thrombosis and COVID-19 Pneumonia: The Clot Thickens! *Eur Respir J* **2020**, 56, 2001608, doi:10.1183/13993003.01608-2020.

Prokop, M.; van Everdingen, W.; van Rees Vellinga, T.; Quarles van Ufford, H.; Stöger, L.; Beenen, L.; et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology* **2020**, 296, E97–E104, doi:10.1148/radiol.2020201473.

Prospective Studies Collaboration Body-Mass Index and Cause-Specific Mortality in 900 000 Adults: Collaborative Analyses of 57 Prospective Studies. *The Lancet* **2009**, 373, 1083–1096, doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.

Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* **2020**, 71, 762–768, doi:10.1093/cid/ciaa248.

Qiu, P.; Zhou, Y.; Wang, F.; Wang, H.; Zhang, M.; Pan, X.; et al. Clinical Characteristics, Laboratory Outcome Characteristics, Comorbidities, and Complications of Related COVID-19 Deceased: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Clin Exp Res* **2020**, 32, 1869–1878, doi:10.1007/s40520-020-01664-3.

Qureshi, A.I.; Abd-Allah, F.; Al-Senani, F.; Aytac, E.; Borhani-Haghighi, A.; Ciccone, A.; et al. Management of Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19 Infection: Report of an International Panel. *Int J Stroke* **2020**, 15, 540–554, doi:10.1177/1747493020923234.

Radzikowska, U.; Ding, M.; Tan, G.; Zhakparov, D.; Peng, Y.; Wawrzyniak, P.; et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and Other SARS-CoV-2 Associated Molecules in Tissues and Immune

- Cells in Health and in Asthma, COPD, Obesity, Hypertension, and COVID-19 Risk Factors. *Allergy* **2020**, *75*, 2829–2845, doi:10.1111/all.14429.
- Raines, K.S.; Doniach, S.; Bhanot, G. The Transmission of SARS-CoV-2 Is Likely Comodulated by Temperature and by Relative Humidity. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0255212, doi:10.1371/journal.pone.0255212.
- Rajpal, A.; Rahimi, L.; Ismail-Beigi, F. Factors Leading to High Morbidity and Mortality of COVID-19 in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes* **2020**, *12*, 895–908, doi:10.1111/1753-0407.13085.
- Remdesivir and Three Other Drugs for Hospitalised Patients with COVID-19: Final Results of the WHO Solidarity Randomised Trial and Updated Meta-Analyses. *The Lancet* **2022**, *399*, 1941–1953, doi:10.1016/S0140-6736(22)00519-0.
- Ren, X.; Zhou, J.; Guo, J.; Hao, C.; Zheng, M.; Zhang, R.; et al. Reinfection in Patients with COVID-19: A Systematic Review. *Glob Health Res Policy* **2022**, *7*, 12, doi:10.1186/s41256-022-00245-3.
- Richterman, A.; Meyerowitz, E.A.; Cevik, M. Indirect Protection by Reducing Transmission: Ending the Pandemic With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination. *Open Forum Infect Dis* **2022**, *9*, ofab259, doi:10.1093/ofid/ofab259.
- Ritchie, A.I.; Singanayagam, A. Immunosuppression for Hyperinflammation in COVID-19: A Double-Edged Sword? *The Lancet* **2020**, *395*, 1111, doi:10.1016/S0140-6736(20)30691-7.
- Ritter, A.; Kreis, N.-N.; Louwen, F.; Yuan, J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *IJMS* **2020**, *21*, 5793, doi:10.3390/ijms21165793.
- Riva, G.; Nasillo, V.; Luppi, M.; Tagliafico, E.; Trenti, T. Linking COVID-19, Monocyte Activation and Sepsis: MDW, a Novel Biomarker from Cytometry. *eBioMedicine* **2022**, *75*, 103754, doi:10.1016/j.ebiom.2021.103754.
- Roberts, C.K.; Hevener, A.L.; Barnard, R.J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Compr Physiol* **2013**; *3*, 1-58 doi:10.1002/cphy.c110062.
- Rocha, A.L.S.; Pinheiro, J.R.; Nakamura, T.C.; da Silva, J.D.S.; Rocha, B.G.S.; Klein, R.C.; et al. Fomites and the Environment Did Not Have an Important Role in COVID-19 Transmission in a Brazilian Mid-Sized City. *Sci Rep* **2021**, *11*, 15960, doi:10.1038/s41598-021-95479-5.
- Rodrigues, T.S.; de Sá, K.S.G.; Ishimoto, A.Y.; Becerra, A.; Oliveira, S.; Almeida, L.; et al. Inflammasomes Are Activated in Response to SARS-CoV-2 Infection and Are Associated with COVID-19 Severity in Patients. *J Exp Med* **2021**, *218*, e20201707, doi:10.1084/jem.20201707.
- Rodriguez-Morales, A.J.; Cardona-Ospina, J.A.; Gutiérrez-Ocampo, E.; Villamizar-Peña, R.; Holguin-Rivera, Y.; Escalera-Antezana, J.P.; et al. Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis* **2020**, *34*, 101623, doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Rothe, C.; Schunk, M.; Sothmann, P.; Bretzel, G.; Froeschl, G.; Wallrauch, C.; et al. Transmission of 2019-NCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 970–971, doi:10.1056/NEJMc2001468.
- Ruan, Q.; Yang, K.; Wang, W.; Jiang, L.; Song, J. Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* **2020**, *46*, 846–848, doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- Ryan, D.H.; Ravussin, E.; Heymsfield, S. COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obesity* **2020**, *28*, 847–847, doi:10.1002/oby.22808.

Rydyznski Moderbacher, C.; Ramirez, S.I.; Dan, J.M.; Grifoni, A.; Hastie, K.M.; Weiskopf, D.; et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* **2020**, 183, 996-1012.e19, doi:10.1016/j.cell.2020.09.038.

Salehi, S.; Abedi, A.; Balakrishnan, S.; Gholamrezanezhad, A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol* **2020**, 215, 87-93, doi:10.2214/AJR.20.23034.

Salian, V.S.; Wright, J.A.; Vedell, P.T.; Nair, S.; Li, C.; Kandimalla, M.; et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol. Pharmaceutics* **2021**, 18, 754-771, doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608.

Salmenniemi, U.; Ruotsalainen, E.; Pihlajamäki, J.; Vauhkonen, I.; Kainulainen, S.; Punnonen, K.; et al. Multiple Abnormalities in Glucose and Energy Metabolism and Coordinated Changes in Levels of Adiponectin, Cytokines, and Adhesion Molecules in Subjects With Metabolic Syndrome. *Circulation* **2004**, 110, 3842-3848, doi:10.1161/01.CIR.0000150391.38660.9B.

Salut. Generalitat de Catalunya Salut. Dades COVID **2023**. Disponible a: [<https://dadescovid.cat/>] Data d'accés 15/02/2023

Salut. Generalitat de Catalunya. Tractament Farmacològic de La Infecció per SARS-CoV-2. Recomanacions de Tractament Farmacològic de Pacients Adults Amb Infecció per SARS-CoV-2 a l'àmbit Del SISCAT. Versió 26. **2022**. Disponible a: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4878/tractament_farmacologic_infeccio_sars_cov_2_2020.pdf?sequence=4] Data d'accés 15/03/2023

Salut. Generalitat de Catalunya. Resum de Les Recomanacions de Tractament Farmacològic de La Infecció per SARS-CoV-2. Versió 7. **2022** Disponible a: [https://Scientiasalut.Gencat.Cat/Bitstream/Handle/11351/4878/Tractament_farmacologic_infeccio_sars_cov2_2022_resum.Pdf?Sequence=7&isAllowed=y]. Data d'accés 15/02/2023

Samaee, H.; Mohsenzadegan, M.; Ala, S.; Maroufi, S.S.; Moradimajd, P. Tocilizumab for Treatment Patients with COVID-19: Recommended Medication for Novel Disease. *Int Immunopharmacol* **2020**, 89, 107018, doi:10.1016/j.intimp.2020.107018.

Sanchis-Gomar, F.; Lavie, C.J.; Mehra, M.R.; Henry, B.M.; Lippi, G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc* **2020**, 95, 1445-1453, doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.006.

Santos, C.S.; Morales, C.M.; Álvarez, E.D.; Castro, C.Á.; Robles, A.L.; Sandoval, T.P. Determinants of COVID-19 Disease Severity in Patients with Underlying Rheumatic Disease. *Clin Rheumatol* **2020**, 39, 2789-2796, doi:10.1007/s10067-020-05301-2.

Sattar, N.; McInnes, I.B.; McMurray, J.J.V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* **2020**, 142, 4-6, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.

Sayampanathan, A.A.; Heng, C.S.; Pin, P.H.; Pang, J.; Leong, T.Y.; Lee, V.J. Infectivity of Asymptomatic versus Symptomatic COVID-19. *The Lancet* **2021**, 397, 93-94, doi:10.1016/S0140-6736(20)32651-9.

Sayed, A.M.; Khalaf, A.M.; Abdelrahim, M.E.A.; Elgendy, M.O. Repurposing of Some Anti-infective Drugs for COVID-19 Treatment: A Surveillance Study Supported by an in Silico Investigation. *Int J Clin Pract* **2021**, 75, doi:10.1111/ijcp.13877.

Schett, G.; Sticherling, M.; Neurath, M.F. COVID-19: Risk for Cytokine Targeting in Chronic Inflammatory Diseases? *Nat Rev Immunol* **2020**, 20, 271-272, doi:10.1038/s41577-020-0312-7.

- Sette, A.; Crotty, S. Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* **2021**, 184, 861–880, doi:10.1016/j.cell.2021.01.007.
- Sheikh, A.; McMenamin, J.; Taylor, B.; Robertson, C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: Demographics, Risk of Hospital Admission, and Vaccine Effectiveness. *The Lancet* **2021**, 397, 2461–2462, doi:10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
- Sheikh, A.B.; Nasrullah, A.; Haq, S.; Akhtar, A.; Ghazanfar, H.; Nasir, A.; et al. The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus* **2017**, doi:10.7759/cureus.1435.
- Shi, H.; Han, X.; Jiang, N.; Cao, Y.; Alwalid, O.; Gu, J.; et al. Radiological Findings from 81 Patients with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet Infect Dis* **2020**, 20, 425–434, doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- Shi, Y.; Yu, X.; Zhao, H.; Wang, H.; Zhao, R.; Sheng, J. Host Susceptibility to Severe COVID-19 and Establishment of a Host Risk Score: Findings of 487 Cases Outside Wuhan. *Crit Care* **2020**, 24, 108, doi:10.1186/s13054-020-2833-7.
- Shumaker, A.H.; Bhimraj, A. Pharmacologic Treatment and Management of Coronavirus Disease 2019. *Infect Dis Clin N Am* **2022**, 36, 349–364, doi:10.1016/j.idc.2022.02.001.
- Simmons, E.M.; Himmelfarb, J.; Sezer, M.T.; Chertow, G.M.; Mehta, R.L.; Paganini, E.P.; et al. Plasma Cytokine Levels Predict Mortality in Patients with Acute Renal Failure. *Kidney Int* **2004**, 65, 1357–1365, doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00512.x.
- Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* **2020**, 28, 1195–1199, doi:10.1002/oby.22831.
- Simpson, S.; Kay, F.U.; Abbara, S.; Bhalla, S.; Chung, J.H.; Chung, M.; et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging* **2020**, 2, e200152, doi:10.1148/ryct.2020200152.
- Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* **2020**, 87, 281–286, doi:10.1007/s12098-020-03263-6.
- Sivaloganathan, H.; Ladikou, E.E.; Chevassut, T. COVID-19 Mortality in Patients on Anticoagulants and Antiplatelet Agents. *Br J Haematol* **2020**, 190, doi:10.1111/bjh.16968.
- Smith, M.J.; Hayward, S.A.; Innes, S.M.; Miller, A.S.C. Point-of-care Lung Ultrasound in Patients with COVID -19 – a Narrative Review. *Anaesthesia* **2020**, 75, 1096–1104, doi:10.1111/anae.15082.
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia Recomendaciones Sobre Profilaxis de Enfermedad Tromboembólica (ETV) En El Embarazo y Puerperio Durante La Pandemia COVID-19. **2022**, Disponible a: [<https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-sobre-profilaxis-de-enfermedad-tromboembolica-etv-en-el-embarazo-y-puerperio-durante-la-pandemia-covid-19/>] Data d'accés 15/02/2023
- Sokolowska, M.; Lukasik, Z.M.; Agache, I.; Akdis, C.A.; Akdis, D.; Akdis, M.; et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, Clinical Outcome, Diagnostics, and Perspectives—A Report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* **2020**, 75, 2445–2476, doi:10.1111/all.14462.

- Song, W.; Gui, M.; Wang, X.; Xiang, Y. Cryo-EM Structure of the SARS Coronavirus Spike Glycoprotein in Complex with Its Host Cell Receptor ACE2. *PLoS Pathog* **2018**, *14*, e1007236, doi:10.1371/journal.ppat.1007236.
- Soriano, J.B.; Murthy, S.; Marshall, J.C.; Relan, P.; Diaz, J.V. A Clinical Case Definition of Post-COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. *The Lancet Infect Dis* **2022**, *22*, e102–e107, doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
- Southern, B.D. Patients with Interstitial Lung Disease and Pulmonary Sarcoidosis Are at High Risk for Severe Illness Related to COVID-19. *Cleve Clin J Med* **2020**, doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
- Soy, M.; Keser, G.; Atagündüz, P.; Tabak, F.; Atagündüz, I.; Kayhan, S. Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment. *Clin Rheumatol* **2020**, *39*, 2085–2094, doi:10.1007/s10067-020-05190-5.
- Stefano, G.B.; Ptacek, R.; Ptackova, H.; Martin, A.; Kream, R.M. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce ‘Brain Fog’ and Results in Behavioral Changes That Favor Viral Survival. *Med Sci Monit* **2021**, *27*, doi:10.12659/MSM.930886.
- Stokes, E.K.; Zambrano, L.D.; Anderson, K.N.; Marder, E.P.; Raz, K.M.; El Burai Felix, S.; et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2020**, *69*, 759–765, doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.
- Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; Salut Procediment d’actuació Enfront de Casos d’infecció Pel Nou Coronavirus SARS-CoV-2. **2020**, Disponible a: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/4919/procediment_actuacio_enfront_casos_infeccio_nou_coronavirus_sars_cov2_fase_desconfinament_indicadors_seguiment_2020.pdf?sequence=4&isAllowed=y] Data d’accés 15/02/2023
- Sun, D.; Li, H.; Lu, X.-X.; Xiao, H.; Ren, J.; Zhang, F.-R.; et al. Clinical Features of Severe Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan: A Single Center’s Observational Study. *World J Pediatr* **2020**, *16*, 251–259, doi:10.1007/s12519-020-00354-4.
- Sun, P.; Lu, X.; Xu, C.; Sun, W.; Pan, B. Understanding of COVID-19 Based on Current Evidence. *J Med Virol* **2020**, *92*, 548–551, doi:10.1002/jmv.25722.
- Sun, X.; Wang, T.; Cai, D.; Hu, Z.; Chen, J.; Liao, H.; et al. Cytokine Storm Intervention in the Early Stages of COVID-19 Pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* **2020**, *53*, 38–42, doi:10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
- Sundén-Cullberg, J.; Nyström, T.; Lee, M.L.; Mullins, G.E.; Tokics, L.; Andersson, J.; et al. Pronounced Elevation of Resistin Correlates with Severity of Disease in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* **2007**, *35*, 1536–1542, doi:10.1097/01.CCM.0000266536.14736.03.
- Suntharalingam, G.; Perry, M.R.; Ward, S.; Brett, S.J.; Castello-Cortes, A.; Brunner, M.D.; et al. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med* **2006**, *355*, 1018–1028, doi:10.1056/NEJMoa063842.
- Taher, R.; Sara, J.D.; Heidari, B.; Toya, T.; Lerman, L.O.; Lerman, A. Metabolic Syndrome Is Associated with Peripheral Endothelial Dysfunction amongst Men. *Diabetes Metab Syndr Obes* **2019**, *12*, 1035-1045. doi: 10.2147/DMSO.S204666.
- Tajbakhsh, A.; Gheibi Hayat, S.M.; Taghizadeh, H.; Akbari, A.; Inabadi, M.; Savardashtaki, A.; et al. COVID-19 and Cardiac Injury: Clinical Manifestations, Biomarkers, Mechanisms, Diagnosis, Treatment, and Follow Up. *Expert Rev Anti-infect Ther* **2021**, *19*, 345–357, doi:10.1080/14787210.2020.1822737.

- Tamara, A.; Tahapary, D.L. Obesity as a Predictor for a Poor Prognosis of COVID-19: A Systematic Review. *Diabetes Metabol Syndr: Clin Res Rev* **2020**, *14*, 655–659, doi:10.1016/j.dsx.2020.05.020.
- Tan, L.; Wang, Q.; Zhang, D.; Ding, J.; Huang, Q.; Tang, Y.-Q.; et al. Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: A Descriptive and Predictive Study. *Sig Transduct Target Ther* **2020**, *5*, 33, doi:10.1038/s41392-020-0148-4.
- Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost* **2020**, *18*, 844–847, doi:10.1111/jth.14768.
- Tartof, S.Y.; Qian, L.; Hong, V.; Wei, R.; Nadjafi, R.F.; Fischer, H.; et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* **2020**, *173*, 773–781, doi:10.7326/M20-3742.
- Tauqeer, Z.; Gomez, G.; Stanford, F.C. Obesity in Women: Insights for the Clinician. *J Women's Health* **2018**, *27*, 444–457, doi:10.1089/jwh.2016.6196.
- Tegally, H.; Wilkinson, E.; Giovanetti, M.; Iranzadeh, A.; Fonseca, V.; Giandhari, J.; et al. Detection of a SARS-CoV-2 Variant of Concern in South Africa. *Nature* **2021**, *592*, 438–443, doi:10.1038/s41586-021-03402-9.
- Tenforde, M.W.; Self, W.H.; Gaglani, M.; Ginde, A.A.; Douin, D.J.; Talbot, H.K.; et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19–Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death — United States, March 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2022**, *71*, 459–465, doi:10.15585/mmwr.mm7112e1.
- Tersalvi, G.; Vicenzi, M.; Calabretta, D.; Biasco, L.; Pedrazzini, G.; Winterton, D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail* **2020**, *26*, 470–475, doi:10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
- Tham, K.W.; Lee, P.C.; Lim, C.H. Weight Management in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* **2019**, *14*, 143–153, doi:10.1016/j.jsmc.2018.10.002.
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) COVID-19 Rapid Guideline: Managing COVID-19 **2023**. Disponible a: [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>]
- The RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 693–704, doi:10.1056/NEJMoa2021436.
- Thompson, M.G.; Stenehjem, E.; Grannis, S.; Ball, S.W.; Naleway, A.L.; Ong, T.C.; et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* **2021**, *385*, 1355–1371, doi:10.1056/NEJMoa2110362.
- Tian, J.; Yuan, X.; Xiao, J.; Zhong, Q.; Yang, C.; Liu, B.; et al. Clinical Characteristics and Risk Factors Associated with COVID-19 Disease Severity in Patients with Cancer in Wuhan, China: A Multicentre, Retrospective, Cohort Study. *Lancet Oncol* **2020**, *21*, 893–903, doi:10.1016/S1470-2045(20)30309-0.
- Tian, S.; Hu, N.; Lou, J.; Chen, K.; Kang, X.; Xiang, Z.; et al. Characteristics of COVID-19 Infection in Beijing. *J Infect* **2020**, *80*, 401–406, doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018.
- Tillett, R.L.; Sevinsky, J.R.; Hartley, P.D.; Kerwin, H.; Crawford, N.; Gorzalski, A.; et al. Genomic Evidence for Reinfection with SARS-CoV-2: A Case Study. *Lancet Infect Dis* **2021**, *21*, 52–58, doi:10.1016/S1473-3099(20)30764-7.

- Tisoncik, J.R.; Korth, M.J.; Simmons, C.P.; Farrar, J.; Martin, T.R.; Katze, M.G. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev* **2012**, *76*, 16–32, doi:10.1128/MMBR.05015-11.
- Tjendra, Y.; Al Mana, A.F.; Espejo, A.P.; Akgun, Y.; Millan, N.C.; Gomez-Fernandez, C.; et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med* **2020**, *144*, 1465–1474, doi:10.5858/arpa.2020-0471-SA.
- To, K.K.-W.; Hung, I.F.-N.; Ip, J.D.; Chu, A.W.-H.; Chan, W.-M.; Tam, A.R.; Fong, C.H.-Y.; Yuan, S.; Tsoi, H.-W.; Ng, A.C.-K.; et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-Infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, e2946–e2951, doi:10.1093/cid/ciaa1275.
- To, K.K.-W.; Tsang, O.T.-Y.; Leung, W.-S.; Tam, A.R.; Wu, T.-C.; Lung, D.C.; et al. Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses during Infection by SARS-CoV-2: An Observational Cohort Study. *Lancet Infect Dis* **2020**, *20*, 565–574, doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Tomiya, A.J. Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol* **2019**, *70*, 703–718, doi:10.1146/annurev-psych-010418-102936.
- Treccarichi, E.M.; Mazzitelli, M.; Serapide, F.; Pelle, M.C.; Tassone, B.; Arrighi, E.; et al. Clinical Characteristics and Predictors of Mortality Associated with COVID-19 in Elderly Patients from a Long-Term Care Facility. *Sci Rep* **2020**, *10*, 20834, doi:10.1038/s41598-020-77641-7.
- Ujike, M.; Taguchi, F. Incorporation of Spike and Membrane Glycoproteins into Coronavirus Virions. *Viruses* **2015**, *7*, 1700–1725, doi:10.3390/v7041700.
- van den Borst, B.; Peters, J.B.; Brink, M.; Schoon, Y.; Bleeker-Rovers, C.P.; Schers, H.; et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, e1089–e1098, doi:10.1093/cid/ciaa1750.
- van Doremalen, N.; Bushmaker, T.; Morris, D.H.; Holbrook, M.G.; Gamble, A.; Williamson, B.N.; Tamin, A.; Harcourt, J.L.; Thornburg, N.J.; Gerber, S.I.; et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 1564–1567, doi:10.1056/NEJMc2004973.
- Van Elslande, J.; Vermeersch, P.; Vandervoort, K.; Wawina-Bokalanga, T.; Vanmechelen, B.; Wollants, E.; et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clin Infect Dis* **2021**, *73*, 354–356, doi:10.1093/cid/ciaa1330.
- Varghese, P.M.; Tsolaki, A.G.; Yasmin, H.; Shastri, A.; Ferluga, J.; Vatish, M.; et al. Host-Pathogen Interaction in COVID-19: Pathogenesis, Potential Therapeutics and Vaccination Strategies. *Immunobiology* **2020**, *225*, 152008, doi:10.1016/j.imbio.2020.152008.
- Variation in the COVID-19 Infection–Fatality Ratio by Age, Time, and Geography during the Pre-Vaccine Era: A Systematic Analysis. *The Lancet* **2022**, *399*, 1469–1488, doi:10.1016/S0140-6736(21)02867-1.
- Velavan, T.P.; Meyer, C.G. The COVID-19 Epidemic. *Trop Med Int Health* **2020**, *25*, 278–280, doi:10.1111/tmi.13383.
- Verdecchia, P.; Cavallini, C.; Spanevello, A.; Angeli, F. The Pivotal Link between ACE2 Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *Eur J Intern Med* **2020**, *76*, 14–20, doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037.

- Verity, R.; Okell, L.C.; Dorigatti, I.; Winskill, P.; Whittaker, C.; Imai, N.; et al. Estimates of the Severity of Coronavirus Disease 2019: A Model-Based Analysis. *Lancet Infect Dis* **2020**, *20*, 669–677, doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- Vestjens, S.M.T.; Spoorenberg, S.M.C.; Rijkers, G.T.; Grutters, J.C.; Ten Berg, J.M.; Noordzij, P.G.; et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T Predicts Mortality after Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: Troponin T Predicts Mortality in CAP. *Respirology* **2017**, *22*, 1000–1006, doi:10.1111/resp.12996.
- Vijayvargiya, P.; Esquer Garrigos, Z.; Castillo Almeida, N.E.; Gurrarn, P.R.; Stevens, R.W.; Razonable, R.R. Treatment Considerations for COVID-19. *Mayo Clin Proc* **2020**, *95*, 1454–1466, doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.027.
- Villard, O.; Morquin, D.; Molinari, N.; Raingeard, I.; Nagot, N.; Cristol, J.-P.; et al. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *JCM* **2020**, *9*, 2315, doi:10.3390/jcm9072315.
- Voysey, M.; Clemens, S.A.C.; Madhi, S.A.; Weckx, L.Y.; Folegatti, P.M.; Aley, P.K.; et al. Safety and Efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An Interim Analysis of Four Randomised Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* **2021**, *397*, 99–111, doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* **2020**, *94*, e00127-20, doi:10.1128/JVI.00127-20.
- Wang, P.; Casner, R.G.; Nair, M.S.; Wang, M.; Yu, J.; Cerutti, G.; et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *Cell Host Microb* **2021**, *29*, 747-751.e4, doi:10.1016/j.chom.2021.04.007.
- Wang, Q.; Yao, Y.; Song, J.; Wang, Q.; Xu, L.; Bao, Z.; et al. Kinetic Changes in Virology, Specific Antibody Response and Imaging during the Clinical Course of COVID-19: A Descriptive Study. *BMC Infect Dis* **2020**, *20*, 818, doi:10.1186/s12879-020-05549-8.
- Wang, W.; Xu, Y.; Gao, R.; Lu, R.; Han, K.; Wu, G.; et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* **2020**, doi:10.1001/jama.2020.3786.
- Wang, Y.; Dong, C.; Hu, Y.; Li, C.; Ren, Q.; Zhang, X.; et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* **2020**, *296*, E55–E64, doi:10.1148/radiol.2020200843.
- Wang, Y.; Liu, Y.; Liu, L.; Wang, X.; Luo, N.; Li, L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* **2020**, *221*, 1770–1774, doi:10.1093/infdis/jiaa119.
- Watanabe, M.; Risi, R.; Tuccinardi, D.; Baquero, C.J.; Manfrini, S.; Gnessi, L. Obesity and SARS-COV -2: A Population to Safeguard. *Diabetes Metab Res Rev* **2020**, *36*, doi:10.1002/dmrr.3325.
- Wax, R.S.; Christian, M.D. Practical Recommendations for Critical Care and Anesthesiology Teams Caring for Novel Coronavirus (2019-NCoV) Patients. *Can J Anesth* **2020**, *67*, 568–576, doi:10.1007/s12630-020-01591-x.
- Williamson, E.J.; Walker, A.J.; Bhaskaran, K.; Bacon, S.; Bates, C.; Morton, C.E.; Curtis, H.J.; Mehrkar, A.; Evans, D.; Inglesby, P.; et al. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY. *Nature* **2020**, *584*, 430–436, doi:10.1038/s41586-020-2521-4.

Wölfel, R.; Corman, V.M.; Guggemos, W.; Seilmaier, M.; Zange, S.; Müller, M.A.; et al. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. *Nature* **2020**, 581, 465–469, doi:10.1038/s41586-020-2196-x.

Wong, H.Y.F.; Lam, H.Y.S.; Fong, A.H.-T.; Leung, S.T.; Chin, T.W.-Y.; Lo, C.S.Y.; et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* **2020**, 296, E72–E78, doi:10.1148/radiol.2020201160.

World Health Organization A Healthy Lifestyle - WHO Recommendations. **2010**. Disponible a: [https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations] Data d'accés: 08/02/2023

World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19) and People Living with HIV. **2022**. Disponible a: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-covid-19-and-people-living-with-hiv] Data d'accés: 16/02/2023

World Health Organization Laboratory Testing for Coronavirus Disease (COVID-19) in Suspected Human Cases: Interim Guidance. **2020**. Disponible a: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y] Data d'accés: 10/01/2023

World Health Organization Public Health Surveillance for COVID-19: Interim Guidance. **2022**. Disponible a: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2022.2] Data d'accés: 10/01/2023

World Health Organization Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. **2023**. Disponible a: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1] Data d'accés: 15/03/2023

World Health Organization WHO R&D Blueprint Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. **2020**. Disponible a: [https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis] Data d'accés: 10/01/2023

World Health Organization World Health Organization. Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance. **2020**. Disponible a: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y] Data d'accés: 10/01/2023

Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* **2020**, 180, 934, doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.

Wu, C.; Lu, W.; Zhang, Y.; Zhang, G.; Shi, X.; Hisada, Y.; et al. Inflammasome Activation Triggers Blood Clotting and Host Death through Pyroptosis. *Immunity* **2019**, 50, 1401-1411.e4, doi:10.1016/j.immuni.2019.04.003.

Wu, D.; Wu, T.; Liu, Q.; Yang, Z. The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. *Int J Infect Dis* **2020**, 94, 44–48, doi:10.1016/j.ijid.2020.03.004.

Wu, J.; Wu, X.; Zeng, W.; Guo, D.; Fang, Z.; Chen, L.; et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol* **2020**, 55, 257–261, doi:10.1097/RLI.0000000000000670.

Xie, J.; Covassin, N.; Fan, Z.; Singh, P.; Gao, W.; Li, G.; et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc* **2020**, 95, 1138–1147, doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.006.

- Xin, H.; Li, Y.; Wu, P.; Li, Z.; Lau, E.H.Y.; Qin, Y.; et al. Estimating the Latent Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* **2022**, *74*, 1678–1681, doi:10.1093/cid/ciab746.
- Xiong, Y.; Sun, D.; Liu, Y.; Fan, Y.; Zhao, L.; Li, X.; et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol* **2020**, *55*, 332–339, doi:10.1097/RLI.0000000000000674.
- Xu, S.; Huang, R.; Sy, L.S.; Glenn, S.C.; Ryan, D.S.; Morrissette, K.; et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk — Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2021**, *70*, 1520–1524, doi:10.15585/mmwr.mm7043e2.
- Xu, T.; Chen, C.; Zhu, Z.; Cui, M.; Chen, C.; Dai, H.; et al. Clinical Features and Dynamics of Viral Load in Imported and Non-Imported Patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* **2020**, *94*, 68–71, doi:10.1016/j.ijid.2020.03.022.
- Xu, X.; Han, M.; Li, T.; Sun, W.; Wang, D.; Fu, B.; et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* **2020**, *117*, 10970–10975, doi:10.1073/pnas.2005615117.
- Xu, Z.; Shi, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Huang, L.; Zhang, C.; et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Resp Med* **2020**, *8*, 420–422, doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Yan, C.; Cui, J.; Huang, L.; Du, B.; Chen, L.; Xue, G.; et al. Rapid and Visual Detection of 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) by a Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay. *Clin Microbiol Infect* **2020**, *26*, 773–779, doi:10.1016/j.cmi.2020.04.001.
- Yang, C.-Y.; Chen, Y.-H.; Liu, P.-J.; Hu, W.-C.; Lu, K.-C.; Tsai, K.-W. The Emerging Role of MiRNAs in the Pathogenesis of COVID-19: Protective Effects of Nutraceutical Polyphenolic Compounds against SARS-CoV-2 Infection. *Int J Med Sci* **2022**, *19*, 1340–1356, doi:10.7150/ijms.76168.
- Yang, J.K.; Feng, Y.; Yuan, M.Y.; Yuan, S.Y.; Fu, H.J.; Wu, B.Y.; et al. Plasma Glucose Levels and Diabetes Are Independent Predictors for Mortality and Morbidity in Patients with SARS. *Diabet Med* **2006**, *23*, 623–628, doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
- Yang, M.; Chen, X.; Xu, Y. A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China. *Med Sci Monit* **2020**, *26*, doi:10.12659/MSM.926393.
- Yang, Y.; Shen, C.; Li, J.; Yuan, J.; Wei, J.; Huang, F.; et al. Plasma IP-10 and MCP-3 Levels Are Highly Associated with Disease Severity and Predict the Progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* **2020**, *146*, 119–127.e4, doi:10.1016/j.jaci.2020.04.027.
- Ye, M.; Ren, Y.; Lv, T. Encephalitis as a Clinical Manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* **2020**, *88*, 945–946, doi:10.1016/j.bbi.2020.04.017.
- Yip, T.T.C. Protein Chip Array Profiling Analysis in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Identified Serum Amyloid A Protein as a Biomarker Potentially Useful in Monitoring the Extent of Pneumonia. *Clin Chem* **2004**, *51*, 47–55, doi:10.1373/clinchem.2004.031229.
- Young, B.E.; Ong, S.W.X.; Kalimuddin, S.; Low, J.G.; Tan, S.Y.; Loh, J.; et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* **2020**, *323*, 1488, doi:10.1001/jama.2020.3204.

- Yu, P.; Zhu, J.; Zhang, Z.; Han, Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* **2020**, *221*, 1757–1761, doi:10.1093/infdis/jiaa077.
- Yu, W.; Rohli, K.E.; Yang, S.; Jia, P. Impact of Obesity on COVID-19 Patients. *J Diabetes Complicat* **2021**, *35*, 107817, doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107817.
- Yuan, M.; Yin, W.; Tao, Z.; Tan, W.; Hu, Y. Association of Radiologic Findings with Mortality of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0230548, doi:10.1371/journal.pone.0230548.
- Yuen, K.-S.; Ye, Z.-W.; Fung, S.-Y.; Chan, C.-P.; Jin, D.-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The Most Important Research Questions. *Cell Biosci* **2020**, *10*, 40, doi:10.1186/s13578-020-00404-4.
- Zambrano, L.D.; Ellington, S.; Strid, P.; Galang, R.R.; Oduyebo, T.; Tong, V.T.; et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2020**, *69*, 1641–1647, doi:10.15585/mmwr.mm6944e3.
- Zhang, C.; Wu, Z.; Li, J.-W.; Zhao, H.; Wang, G.-Q. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19: Interleukin-6 Receptor Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce Mortality. *Int J Antimicrob Agents* **2020**, *55*, 105954, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Zhang, H.; Penninger, J.M.; Li, Y.; Zhong, N.; Slutsky, A.S. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Med* **2020**, *46*, 586–590, doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Zhang, L.; Yan, X.; Fan, Q.; Liu, H.; Liu, X.; Liu, Z.; et al. D-dimer Levels on Admission to Predict In-hospital Mortality in Patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* **2020**, *18*, 1324–1329, doi:10.1111/jth.14859.
- Zhang, N.; Xu, X.; Zhou, L.-Y.; Chen, G.; Li, Y.; Yin, H.; et al. Clinical Characteristics and Chest CT Imaging Features of Critically Ill COVID-19 Patients. *Eur Radiol* **2020**, *30*, 6151–6160, doi:10.1007/s00330-020-06955-x.
- Zhang, W.; Du, R.-H.; Li, B.; Zheng, X.-S.; Yang, X.-L.; Hu, B.; et al. Molecular and Serological Investigation of 2019-NCoV Infected Patients: Implication of Multiple Shedding Routes. *Emerg Microb Infect* **2020**, *9*, 386–389, doi:10.1080/22221751.2020.1729071.
- Zhang, X.; Lu, S.; Li, H.; Wang, Y.; Lu, Z.; Liu, Z.; et al. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virol Sin* **2020**, *35*, 820–829, doi:10.1007/s12250-020-00329-9.
- Zhang, Y.; Li, J.; Zhan, Y.; Wu, L.; Yu, X.; Zhang, W.; et al. Analysis of Serum Cytokines in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infect Immun* **2004**, *72*, 4410–4415, doi:10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004.
- Zhao, L. Obesity Accompanying COVID-19: The Role of Epicardial Fat. *Obesity* **2020**, *28*, 1367–1367, doi:10.1002/oby.22867.
- Zheng, Y.-Y.; Ma, Y.-T.; Zhang, J.-Y.; Xie, X. COVID-19 and the Cardiovascular System. *Nat Rev Cardiol* **2020**, *17*, 259–260, doi:10.1038/s41569-020-0360-5.
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062, doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.-G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature* **2020**, *579*, 270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.

Zhu, J.; Zhong, Z.; Ji, P.; Li, H.; Li, B.; Pang, J.; et al. Clinicopathological Characteristics of 8697 Patients with COVID-19 in China: A Meta-Analysis. *Fam Med Com Health* **2020**, *8*, e000406, doi:10.1136/fmch-2020-000406.

Zou, L.; Ruan, F.; Huang, M.; Liang, L.; Huang, H.; Hong, Z.; et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 1177–1179, doi:10.1056/NEJMc2001737.

Annex 1

Qüestionari de recollida de dades

DADES BASALS		
Dades d'identitat i filiació		
	Codi de pacient: Data naixement: Data ingrés: Sexe:	masculí, femení
Hàbits i consum de tòxics		
	Fumador: Consum alcohol: Consum altres drogues: Activitat física habitual:	Sí, no, ex fumador Sí, no, ex enolisme Sí, no, ex consumidor. Quina? Sí, no
Antecedents patològics:		
	Hipertensió arterial: Dislipèmia: Diabetis mellitus tipus 2: Obesitat: Malalties pulmonars: Malalties cardiovasculars: Malalties renals: Malalties hepàtiques: Malalties neoplàsiques: Immunodeficiències: Fàrmacs habituals:	Sí, no Sí, no Sí, no Sí, no Sí, no. Quina? Sí, no. Quina? Sí, no. Quina? Sí, no. Quina? Sí, no. Quina? Sí, no. Quina? Sí, no. Quina? Quins?

Visita basal a l'ingrés	
Data:	
Clínica aguda de COVID-19 (indica quins símptomes)	<input type="checkbox"/> Anòsmia <input type="checkbox"/> Agèusia <input type="checkbox"/> Odinofàgia <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Dispnea <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Astènia <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Altres (indica quins)
Exploració física bàsica	Pes (kg): Alçada (cm): ÍMC (kg/m ²): PA sistòlica/diastòlica (mmHg): Saturació perifèrica d'oxigen (%): Temperatura axil·lar (°C):
Radiologia de tòrax	<input type="checkbox"/> Infiltrats intersticials unilaterals <input type="checkbox"/> Infiltrats intersticials bilaterals
Tipus de tractament rebut durant l'ingrés	Indica quins fàrmacs: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Necessitats d'ús d'oxigen durant l'ingrés	Sí, no
Dispositius bàsics i avançats per l'administració d'oxigen	<input type="checkbox"/> Ulleres nassals <input type="checkbox"/> Ventimask <input type="checkbox"/> Ventilació mecànica no invasiva-CPAP (pressió positiva contínua) <input type="checkbox"/> Ventilació mecànica no invasiva-BiPAP (pressió positiva a dos nivells) <input type="checkbox"/> Cànules nassals d'alt flux <input type="checkbox"/> Ventilació mecànica invasiva

Paràmetres de laboratori (indicar valors)	Glucosa Insulina Grau de resistència perifèrica (índex HOMA-IR) Troponina Ferritina D-dímer LDH Recompte de leucòcits (% de limfòcits)
Nivells circulants de citocines pro i antiinflamatòries	<ul style="list-style-type: none">○○○○

Visita seguiment (4-6 setmanes)	
Data:	
Dades clíniques de COVID-19 (indica quins símptomes)	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Anòsmia<input type="radio"/> Agèusia<input type="radio"/> Odinofàgia<input type="radio"/> Tos<input type="radio"/> Dispnea<input type="radio"/> Febre<input type="radio"/> Astènia<input type="radio"/> Diarrea<input type="radio"/> Altres (indica quins)
Exploració física bàsica	PA sistòlica/diastòlica (mmHg): Saturació perifèrica d'oxigen (%):
Radiologia de tòrax (indica quines troballes)	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/><input type="radio"/><input type="radio"/>
Paràmetres de laboratori (indicar valors)	Glucosa Insulina Grau de resistència perifèrica (índex HOMA-IR) Troponina Ferritina D-dímer LDH Recompte de leucòcits (% de limfòcits)
Nivells circulants de citocines pro i antiinflamatòries	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/><input type="radio"/><input type="radio"/><input type="radio"/>

DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

DOÑA ELISABET GALVE AIXA, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITÀRIA PERE VIRGILI. CEIm-IISPV

HACE CONSTAR QUE:

Este Comité, en su reunión de fecha **31/03/2020** acta número E03/1/2020 se ha evaluado y decidido emitir **Informe Favorable** para que se realice el estudio titulado:

“Marcadores ómicos en el diagnóstico de SARS-CoV-2 y la evolución de enfermedad por COVID19: subestudio en pacientes con comorbilidades” / “Circulating and cellular prognostic biomarkers for COVID19 progression in patient with SARS-CoV-2 infection using multi omic science.”

Código: INIMCOVID19

Versión Protocolo: s/v

Versión H.I.P. y Consentimiento Informado: Versión 1 de 30/03/2020

Ref. CEIM: 079/2020

CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en el **Hospital Universitari Joan XXIII** por el **Dr. Francesc Vidal Marsal** del Servicio de **Medicina Interna**.

En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.

Vicepresidente

Dr. Josep M^a Alegret Colomé

Cardiólogo. Hospital Universitari Sant Joan de Reus

1 / 2

Secretaria

Sra. Elisabet Galve Aixa
Secretaria CEIm IISPV

Vocales

Dr. Xavier Ruiz Plazas

Urologia. Hospital Universitari Joan XXIII.

Sra. Montserrat Boj Borbonés

Farmacia del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Sra. Neus Camañes García

Unidad de Atención Usuario. Hospital Universitari Joan XXIII

Sra. Immaculada de Molina Fernández

Diplomada Universitaria en Enfermería. Hospital Universitari Joan XXIII.

Dr. Joaquín Escribano Súbias.

Médico del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Miembro de la Comisión de Investigación. Hospital Universitario Sant Joan de Reus

Dr. Joan Fernández Ballart

Catedrático de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili.

Dra. M. Francisca Jiménez Herrera

Doctora en Antropología Social y Cultural. Profesora Titular Universitaria Departamento Enfermería. Universidad Rovira i Virgili

Sra. M. Mar Granell Barceló

Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.

Dr. Jesús Miguel López-Dupla

Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII

Sr. Jordi Mallo Mirón

Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Dra. M^a Angels Roch Ventura

Farmacia Hospitalaria Hospital Universitari Joan XXIII

Sra. Isabel Rosich Martí

Farmacéutica Atención Primaria

Sr. Francesc Xavier Sureda Batlle

Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.

Dr. Vicente Valentí Moreno

Oncólogo. Hospital Sant Pau i Santa Tecla.

Dra. Elisabet Vilella Cuadrada

Departamento de Formación e Investigación del Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Representante de la Comisión de Investigación.

Sra. Mercè Vilella Papaseit

Representante de la Sociedad Civil.

Firma

Sra. Elisabet Galve Aixa
Secretaria CEIm IISPV

Annex 3

MODEL DE FULL D'INFORMACIÓ AL PARTICIPANT

TÍTOL DE L'ESTUDI

“Marcadores ómicos en el diagnóstico de SARS-CoV-2 y la evolución de enfermedad por COVID19: subestudio en pacientes con comorbilidades” (“*Circulating and cellular prognostic biomarkers for COVID19 progression in patient with SARS-CoV-2 infection using multi omic science*”)

CODI DEL PROMOTOR

INIMCOVID19

PROMOTOR

Dr. Francesc Vidal Marsal

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Francesc Vidal Marsal, Servei de Medicina Interna (fvidalmarsal.hj23.ics@gencat.cat)

CENTRE

Hospital Universitari Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV)

INTRODUCCIÓ

Ens dirigim a vostè per informar-vos sobre un estudi de recerca en què se us convida a participar. Aquest estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic de Recerca amb medicaments del nostre centre. La nostra intenció és tan sols que vostè rebí la informació correcta i suficient perquè pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Llegiu aquest full informatiu amb atenció i nosaltres us aclarirem els dubtes que us puguin sorgir després de l'explicació. A més, podeu consultar amb les persones que considereu oportú.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar-hi o canviar-ne la decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment. Si decideix no participar la relació amb el seu metge no es veurà alterada ni es produirà cap perjudici en el seu tractament.

DESCRIPCIÓ GENERAL DE L'ESTUDI

SARS-CoV-2 és un nou coronavirus detectat per primera vegada el desembre de 2019 que afecta directament els humans a través de la malaltia COVID19. COVID19 ha generat una situació alarmista inusual a tot el món a causa de la ràpida velocitat de propagació del virus. Per això, hem dissenyat un estudi amb l'objectiu de trobar marcadors de diagnòstic precoç de l'evolució per COVID19, en pacients positius per infecció SARS-CoV-2, i conseqüentment estudiar dianes terapèutiques potencials per millorar la resposta immunitària davant la infecció. Per això es necessiten mostres de sèrum/plasma i cèl·lules dianes en la infecció viral (cèl·lules T, cèl·lules NK i monòcits) per poder aplicar diferents metodologies de laboratori que ens permetin detectar molècules clau a la SARS-CoV-2, i evolució de la malaltia, com poden ser proteïnes de caràcter inflamatori. L'obtenció de mostres es realitzarà en el moment del diagnòstic (fase aguda) i a les 4 setmanes de seguiment (fase convallescència/curació) amb dades clíniques i mostres, juntament amb l'obtenció de les mostres necessàries per al diagnòstic clínic del pacient, sense que la participació a l'estudi suposi la realització de proves complementàries. Així mateix, la participació a l'estudi implicarà la recollida de dades clíniques perquè els investigadors puguin conèixer i treballar amb dades com el diagnòstic, l'edat, l'evolució de la malaltia, etc.

BENEFICIS I RISCOS

Els resultats esperats podrien ajudar la comunitat científica a identificar els mecanismes involucrats en la resposta de recuperació immune associada a la infecció per SARS-CoV-2. A més, els resultats obtinguts podrien ajudar no només a determinar la progressió de pacients infectats amb SARS-CoV-2 a COVID19, sinó també a augmentar el coneixement sobre la família Coronaviridae, que ja ha generat altres complicacions en el passat i probablement podria estar relacionada amb la progressió a noves malalties en un futur no llunyà. Els resultats obtinguts també podrien ajudar a identificar marcadors associats amb complicacions COVID en pacients que presenten comorbiditats subjacents, freqüentment presents a la nostra societat i no relacionades amb comorbiditats no respiratòries prèvies, com poden ser la malaltia cardiovascular o la diabetis.

La participació a l'estudi no suposarà un benefici immediat per a la seva salut, però en base als resultats esperats, pretenem que pugui ajudar la comunitat científica a crear noves eines de diagnòstic ràpid perquè puguem anticipar-nos a la progressió de la malaltia i, per tant, triar un tractament personalitzat.

En el cas de participació de dones en edat fèrtil, la participació a l'estudi no representa cap risc ja que no implica cap actuació complementària que no segueixi la del diagnòstic clínic.

CONFIDENCIALITAT I PROTECCIÓ DE DADES

El promotor es compromet a complir la Llei Orgànica 3/2018, del 5 de desembre, de Protecció de Dades Personals i garantia dels drets digitals, a més de la Normativa de Protecció de Dades General de la UE 2016/679 en vigor des del 25 de maig del 2018.

La finalitat del tractament de les dades és la participació a l'estudi.

D'acord amb el que estableix la legislació esmentada, podeu exercir els drets d'accés, modificació, oposició i eliminació de les vostres dades incorrectes i demanar-ne una còpia (una vegada que hagueu acabat l'estudi) o transferir les vostres dades a un tercer així com retirar el consentiment sobre l'ús de dades. Podeu interrompre la vostra participació a l'estudi retirant el vostre consentiment en qualsevol moment, sense donar explicacions. Si decidiu retirar el consentiment per participar en aquest estudi, no s'afegiran dades noves a la base de dades, però les vostres dades no es podran eliminar encara que deixi de participar-hi a l'estudi, per garantir la validesa dels resultats i complir les obligacions legals. El dret d'ús de les dades personals es pot exercir en qualsevol moment durant i després de la finalització de l'estudi. Per exercir els vostres drets, poseu-vos en contacte amb l'investigador principal Dr. Francesc Vidal Marsal. També teniu dret a posar-vos en contacte amb l'Autoritat Catalana de Protecció de Dades si no esteu satisfets amb el resultat.

Les dades recollides per a l'estudi estaran identificades mitjançant un codi i només el vostre metge de l'estudi o col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a cap persona excepte excepcions, a les autoritats sanitàries (Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris), al Comitè d'Ètica de la Investigació amb Medicaments i personal autoritzat pel promotor, quan ho necessitin per comprovar les dades i els procediments de l'estudi, en cas d'urgència mèdica o requeriment legal. Només es tramitaran a tercers i a altres països les dades recollides per a l'estudi de manera anonimitzada, que en cap cas contindran informació que us pugui identificar directament, com a nom i cognoms, inicials, adreça, núm. de la seguretat social, etc... En el cas que es produeixi aquesta cessió, serà per a les mateixes finalitats de l'estudi descrit i garantint la confidencialitat com a mínim amb el nivell de protecció de la legislació vigent al nostre país.

Les vostres dades es recolliran en un arxiu de recerca de la Fundació Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) i es processaran pel que fa a la seva participació en aquest estudi. Tota la informació recopilada sobre vostè per a aquest estudi es mantindrà estrictament

confidencial. No se us identificarà de cap manera en cap informe, presentació ni publicació que sorgeixi d'aquest estudi.

El període de conservació de les dades és de (dependrà de l'estudi una vegada ha finalitzat el mateix).

MOSTRES A RECOLLIR

Com a part d'aquest projecte aprovat pel Comitè Ètic de Recerca amb medicaments se li extraurà (o ja se li ha extret) una mostra de sang per utilitzar-la amb finalitats de recerca, a fi d'augmentar els coneixements sobre la patologia o procés objecte d'estudi, i desenvolupar noves estratègies i teràpies aplicables a pacients.

SANG: L'extracció de sang no comporta més molèsties que una simple punxada a la vena al braç. De vegades, molt rarament, pot ocasionar un petit hematoma o una lleu inflamació que remetran en pocs dies.

En cas que durant el desenvolupament del projecte, els investigadors implicats veiessin la necessitat d'obtenir mostres d'orina i mostres nasofaríniques, aquestes mostres es recollirien al mateix moment de l'extracció de mostra de sang sense que aquesta modificació suposés un risc per al pacient.

ORINA: La recollida de la mostra d'orina de forma espontània no suposa cap risc per a vostè

NASOFARÍNGIES: La recollida de la mostra de nasofaríniques no suposa cap risc per a vostè i no comporta més molèsties que la introducció d'un escovilló a les fosses nasals.

Les mostres obtingudes s'emmagatzemaran al Biobanc IISPV i el responsable de les mateixes serà el/la Dr./a. Francesc Vidal Marsal del Servei de Medicina Interna i cap de grup Infecció i Immunitat de l'IISPV. En compliment de la Llei de recerca biomèdica, l'estudi estarà cobert per una assegurança.

Un cop finalitzada la investigació, és possible que hi hagi mostres sobrants. En relació amb aquestes, se li ofereixen les opcions següents:

A. La destrucció de la mostra sobrant

B. La seva utilització en futurs projectes de recerca biomèdica relacionats són la seva malaltia o procés, o per a qualsevol finalitat de recerca (preferentment relacionada amb la malaltia), incloent-hi l'estudi de genoma complet

Vostè té dret a conèixer les dades genètiques clínicament rellevants que s'obtinguin a partir de l'anàlisi de les mostres donades, sempre que així ho desitgi i les demani. La informació que se n'obtingui podria ser rellevant també per als seus familiars. Si fos aquest el cas, és decisió personal seva informar aquests familiars –cosa que nosaltres li aconsellem – amb la finalitat que, si ells ho desitgen, puguin ser estudiats i valorar així quin és el seu risc personal i les seves opcions de salut en un futur. El Comitè Ètic de Recerca amb medicaments decidirà en quins casos serà imprescindible que se li envii la informació de manera individualitzada, sempre que ho hagi autoritzat.

He rebut aquest full d'informació

Nom i Cognoms:

Signatura:

Data:

MODEL DE CONSENTIMENT INFORMAT

Marcadores ómicos en el diagnóstico de SARS-CoV-2 y la evolución de enfermedad por COVID19: subestudio en pacientes con comorbilidades

Circulating and cellular prognostic biomarkers for COVID19 progression in patient with SARS-CoV-2 infection using multi omic science

CODI DEL PROMOTOR: INIMCOVID19

PROMOTOR: Dr. Francesc Vidal Marsal

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Francesc Vidal Marsal, Servei de Medicina Interna
(fvidalmarsal.hj23.ics@gencat.cat)

CENTRE: Hospital Universitari Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV)

Jo (nom i cognom)

- ✓ He llegit el full d'informació del qual se m'ha lliurat una còpia.
- ✓ He rebut informació sobre les característiques de l'estudi, comprenc els riscos i els beneficis que comporta, que la meva participació és voluntària i que em puc retirar o demanar que retirin les meves dades i/o mostres sempre que vulgui, sense haver de donar explicacions i sense que això repercuteixi en les meves cures mèdiques.
SI NO
- ✓ Comprend la meva participació conforme la fulla d'informació.
SI NO
- ✓ He pogut fer preguntes sobre l'estudi.
SI NO
- ✓ Presto lliurement la meva conformitat per participar a l'estudi.
SI NO
- ✓ Dono el meu consentiment per a l'accés i la utilització de les meves dades en les condicions detallades al full d'informació.
SI NO
- ✓ Un cop finalitzada la investigació, és possible que hi hagi mostres sobrants. En relació amb aquestes, se us ofereixen les següents opcions:
 - A. La **destrucció** de la mostra sobrant
 - B. La seva utilització en futurs projectes de recerca biomèdica relacionats són la seva malaltia o procés, o per a qualsevol fi de recerca.
- ✓ Sobre la possibilitat de rebre informació relativa a la meva salut derivada de futures anàlisis genètiques que poguessin realitzar-se sobre la meva mostra biològica (si la mostra s'ha donat i s'ha obtingut dades genètiques)
Sol·licito informació SI NO

	Nom i Cognoms	Data	Signatura
Pacient			
Representant legal			
Relació amb el pacient			
Informa			

Annex 4

Biomarkers of Invasive Mechanical Ventilation in Obesity and Metabolic Syndrome in patients with COVID-19

Carles Perpiñan, Laia Bertran, Teresa Auguet [*]

[*] Corresponding author:

Professor Dr. Teresa Auguet
Grup de Recerca GEMMAIR (AGAUR) - Medicina Aplicada (URV)
Departament de Medicina i Cirurgia
Universitat Rovira i Virgili
4 Dr. Mallafre Guasch,
43007 Tarragona, Spain.
Telephone: +34977295833.
[email: tauguet.hj23.ics@gencat.cat](mailto:tauguet.hj23.ics@gencat.cat)

Carles Perpiñan:

Centre d'Atenció Primària Horts de Miró (Reus-4)
Institut Català de Salut
29 Camí de l'Aigua Nova
43204 Reus, Spain.
[email: cperpinan.tgn.ics@gencat.cat](mailto:cperpinan.tgn.ics@gencat.cat)

Laia Bertran:

Grup de Recerca GEMMAIR (AGAUR) - Medicina Aplicada (URV)
Departament de Medicina i Cirurgia
Universitat Rovira i Virgili
4 Dr. Mallafre Guasch,
43007 Tarragona, Spain.
[email: laia.bertran@urv.cat](mailto:laia.bertran@urv.cat)

In Absentia Contact Person

Ms Carmen Aguilar,
Grup de Recerca GEMMAIR (AGAUR) - Medicina Aplicada (URV)
Departament de Medicina i Cirurgia
Universitat Rovira i Virgili
4 Dr. Mallafre Guasch,
43007 Tarragona, Spain.
Telephone: +34977295833.
[email: caguilar.hj23.ics@gencat.cat](mailto:caguilar.hj23.ics@gencat.cat)

Running Title: Biomarkers of MV in patients with COVID-19

Word count:

Total words 6960 words (abstract and key words not included in word count, but references are)
0 tables
6 figures
64 references
2641 words in references

Abstract.

People infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) present mild to severe symptoms depending on viral load and individual characteristics. Specifically, obesity increases the risk of admission to intensive care units (ICUs) and of mortality. In addition, the components of metabolic syndrome (MS) also seem to be associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). It would be important to identify specific biomarkers that can predict the prognosis of patients affected by COVID-19, especially those suffering from obesity and/or MS. In the present chapter, it was intended to evaluate the current knowledge in relation to this topic to facilitate clinical decisions in such critical situations.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, biomarkers, obesity, metabolic syndrome

List of abbreviations

AB	Antibody
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRP	C-reactive protein
CVD	Cardiovascular disease
DVT	Deep venous thrombosis
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
HIV/AIDS	Human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome
ICU	Intensive care unit
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IP-10	Granulocyte-colony-stimulating factor, INF-g-inducible protein 10
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis
JAK	Janus Kinase
LDH	Lactate dehydrogenase
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MIP-1A	Macrophage inflammatory protein-1A
MS	Metabolic syndrome
MV	Mechanical ventilation
NO	Nitric oxide
PE	Pulmonary embolism
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SpO ₂	Oxygen saturation as measured by pulse oximetry
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become the fourth leading cause of mortality worldwide since the beginning of 2020, accounting for just less than 1 in every 20 deaths in the United States. However, when accounting for excess deaths, the estimates could be as high as 1 in every 10 deaths. In the United States, the pandemic caused approximately 375,000 deaths in 2020, which was surpassed in 2021 with more than 450,000 deaths (Ahmad et al., 2021). Among European countries, there is significant variation in mortality rates, with some countries spanning a wide spectrum (James et al., 2021). Specifically in Spain, the total death toll from the start of the pandemic to the present rises to 114.862 cases (Johns Hopkins University & Medicine, 2022). However, with vaccination, the rate of critical illness and death was dramatically reduced (Figure 1).

The virus infection commonly starts with flu-like symptoms and can be asymptomatic or may have a minor to severe development (Bal et al., 2020). Despite this, up to 30% of patients require hospitalization, and up to 17% of them need intensive care support for acute respiratory distress syndrome (ARDS), hyper-inflammatory responses, and multiorgan failure (Hernandez Acosta et al., 2022). Already at the beginning of the pandemic, it was observed that patients with severe COVID-19 may become critically ill with acute respiratory distress syndrome that typically begins approximately 1 week after the onset of symptoms. In this sense, patients with severe COVID-19 should be hospitalized and monitored closely for signs of deterioration. To know the correct figures from the epidemiological point of view, the situation of severe COVID-19 was defined as by Berlin et al., as described in next section (Berlin et al., 2020). The need for admission to the intensive care unit (ICU) has been improving over time, as knowledge about the disease improves, with the increasing experience in managing patients with high oxygen needs outside of the ICU, with therapeutic options improvement, with growing population immunity, for prior infection or for the appearance of the vaccines and available health care resources (Federico, 2022).

Basic pathogenesis of COVID-19

From the pathogenic point of view, three stages are recognized in the evolution of COVID-19. Mild symptoms typical of other viral respiratory tract infections predominate in the first stage. As viral replication continues, the immune system mounts a response to it. Then, the infection can produce moderate respiratory symptoms. In case of mild disease, viral replication decreases during this stage, as well as the immune response during convalescence. However, there are patients who later develop a worsening of the disease. A hyperinflammatory state leads to this third stage or cytokine storm phase, developing ARDS, which can be complicated since it induces the multiorgan dysfunction syndrome (Hernandez Acosta et al., 2022). The hallmark of COVID-19 is respiratory disease, which is the consequence of severe inflammation and damage of lung tissue. The replication of the virus inside the respiratory epithelium causes a proinflammatory state through the production of chemokines and cytokines, including interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), among others. This fact induces diffuse alveolar damage, that causes edema and thrombosis of lung vessels and, if progresses, protein deposits and hyaline membranes (Azkur et al., 2020) (Figure 2).

Thus, therapies against COVID-19 generally target the earliest stage of replication viral infection with antiviral agents or at a later stage, with immunomodulatory agents (Bellino, 2022), as will be developed later in this chapter.

Clinical manifestations of severe COVID-19

Respiratory manifestations

This inflammation in the lung parenchyma manifests as mucus production, cough, and dyspnea. On imaging, patchy opacities can be seen on radiograph or ground glass opacities on computed tomography scans. These opacities are usually of peripheral or subpleural distribution bilaterally. Patients with moderate disease have evidence of lower respiratory disease on physical examination or chest imaging but maintain an oxygen saturation of $\geq 94\%$ on room air at sea level. As mentioned, individuals with severe disease have an oxygen saturation on room air of $< 94\%$ at sea level, a ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen of < 300 mmHg, or a respiratory rate of > 30 breaths/min, or lung infiltrates $> 50\%$. Pneumonia, in some cases, may progress to ARDS, and ultimately, death. Critical disease is defined as respiratory failure, septic shock and/or multiorgan failure (National Institutes of Health, 2022).

Subsequently, risk factors for progression to ARSD will be described. ARSD mortality rate in patients with COVID-19 seems to be higher than that of other causes of ARDS, probably due to multiple factors, as the added damage from the virus to the lung parenchyma, the thrombotic microangiopathy and possible associated thrombosis (Gibson et al., 2020).

Acute respiratory Distress syndrome

ARDS is a clinical entity that presents with bilateral pulmonary infiltrates and severe hypoxemia, which results from extensive damage and edema of the alveolar system owing to infiltration by inflammatory cells and mediators. This kind of pulmonary injury develops in approximately 30% to 50% of patients presenting with COVID-19 pneumonia and hypoxemia, although these percentages change with the implementation of outpatient therapeutics, steroid treatment and vaccination (Ramadori, 2022).

Neurologic manifestations

The most common neurologic symptoms related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection are headache and dizziness. However, some patients with severe COVID-19 may present with acute encephalopathy, cerebrovascular accidents, seizures and radiculopathy (Islam et al., 2022). The prevalence of ischemic stroke has been estimated to be approximately 5%, and it carries a high mortality rate of 30% to 40%. Risk factors and the management for stroke in the setting of COVID-19 is the same as for other patients (Qureshi et al., 2020).

Cardiac manifestations

Patients with cardiac injury by COVID-19 can present a range of symptoms, from being asymptomatic with troponin elevation to severe myocarditis and heart failure. Cardiac involvement has mainly been reported in patients with underlying cardiovascular conditions and carries a poor prognosis (Tajbakhsh et al., 2021). The risk of myocarditis in people with COVID-19 is approximately 16 times bigger than people without COVID-19. Although episodes of myocarditis associated with SARS-CoV-2 vaccination have been described, the risk of this process is much lower than that produced by the infection itself (Xanthopoulos et al., 2022).

Pathogenic hypotheses of COVID-19 cardiac injury include direct viral infection, cytokine storm, pulmonary emboli, coronary thrombosis, hypercoagulability, among others. It has been demonstrated in patients who died with cardiac-related COVID-19 complications that microthrombi were the most common pathologic cause of myocyte necrosis (Pellegrini et al., 2021).

Thrombotic events

Thrombotic events have been described in patients with both symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection, such as deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), stroke, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation (Tudoran et al., 2022). SARS-CoV-2 infection primarily affects the pulmonary system, but also affects the pan-vasculature in the extrapulmonary systems by directly (through virus infection) or indirectly (through cytokine storm), causing endothelial dysfunction and multi-organ injury. Growing evidence suggests that SARS-CoV-2 infection leads to multiple circumstances of endothelial dysfunction, including reduced nitric oxide (NO) bioavailability, oxidative stress, endothelial injury, hyperpermeability, inflammation/leukocyte adhesion, senescence, hypercoagulability and thrombosis (Xu et al., 2022). The prevalence of DVT and PE is particularly high in patients admitted to the ICU (from 50% to 80%), and they can happen despite pharmacologic prophylactic doses of anticoagulant (Artifoni et al., 2020). Thrombotic complications in arterial vessels have also been described, with delays in detection, and further increase their morbidity and mortality (Kashi et al., 2020).

Treatment of COVID-19

Currently, to apply treatment to patients with COVID-19, it is vital to classify the severity of the patient's illness as certain types of treatments may be more advantageous or harmful at a particular stage of the disease. Early in infection, when viral load is high and the host's adaptive immune system has not generated an adequate response, therapies targeting viral replication may be more effective, such as remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir, and neutralizing antibodies. There may be subgroups of patients such as immunocompromised patients or patients who have not had an adaptive immune response, with a high viral load even later in the disease process, who may still benefit from antiviral treatments. Treatments such as glucocorticoids can be harmful early in mild or moderate disease. In more advanced stages, where an immune response has already occurred, sometimes exaggerated, immunomodulatory drugs have shown benefit (corticosteroids, IL-6 inhibitors or Janus Kinase (JAK) inhibitors) (Shumaker & Bhimraj, 2022) (Figure 3).

Conditions associated with severe disease and mortality

The factors that were associated with a worse prognosis of the disease from the beginning of the pandemic were being male, older age, a compromised immune system and the presence of chronic diseases, severe asthma, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension or South Asian and black groups (Williamson et al., 2020). Recently, it has been reviewed that cancer, T2DM, lymphopenia, hypertension, kidney disease, smoking, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and organ transplant represent potential risk factors for COVID-19 complications, severe illness, and death. Other conditions that require further research as to whether they predispose subjects to severe illness and death include coronary artery disease, cerebrovascular disease, valvular heart disease, gastrointestinal diseases, human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS), asthma, and liver disease (Eyitemi et al., 2022). Subsequently, a growing number of clinical reports indicate that obesity is an independent risk factor for COVID-19 severity (Simonnet et al., 2020), especially if the obesity is morbid or severe. Moreover, metabolic syndrome (MS) has been associated with increased risks of ARDS and death in patients hospitalized with COVID-19 and the association with ARDS was cumulative for each MS criteria present (Vardavas et al., 2022). Additional risk factors include genotype, socio-economic status, ethnicity, pregnancy, allergy, immune deficiencies, nutritional status, and the quality of the health care system (Gao et al., 2021).

It is important to note that many of these risk factors are linked. Furthermore, the prevalence of micronutrient deficiencies, which is another potential risk factor for COVID-19 complications (Petrelli et al., 2021), is high among individuals with obesity (Malden et al., 2021), older adults (Fantacone et al., 2020), and also in severe COVID-19 patients (Tomas-Irriguible et al., 2021).

Why are Obesity and Metabolic syndrome risk factors for COVID-19 severity?

The association between obesity and COVID has been linked to the negative role of obesity in respiratory function, predisposition to thrombotic complications, as well as difficulties in treatment in the ICU. However, it is becoming increasingly clear that an altered immune system plays a major role (Gleeson et al., 2021). In this sense, subjects with obesity and T2DM have disrupted innate and adaptive immune responses (McLaughlin et al., 2017).

On the other hand, obesity is a complex chronic metabolic and multifactorial disease that, associated with a chronic inflammatory state, has an essential role in the development of T2DM, dyslipidemia, hypertension, CVD or cancer (Pigeyre et al., 2016). These patients have a chronic low-grade inflammation state due to metabolic dysfunction. Chronic inflammation causes decreased macrophage activity and increased production of proinflammatory cytokines, leading to enhanced susceptibility and a delay in resolution of the viral infection (Luzi & Radaelli, 2020). Inflammation (e.g., due to a viral infection) induces changes in the metabolism; meanwhile, disturbances in metabolism (for example, due to obesity) can cause inflammation. Hence, metabolism and inflammation can be combined and termed as "metainflammation", which is a hallmark of advanced age, obesity, T2DM and other risk factors for severe COVID-19. The metainflammation creates the perfect environment for an overreacting immune system in the form of a "cytokine storm" (Mauvais-Jarvis, 2020). This is characterized by a deep cytokine response in the host with elevated levels of inflammatory mediators, that leads to tissue damage and multiorgan failure (McGonagle et al., 2020). Several cytokines have been strongly involved in this "cytokine storm". Moreover, it has been suggested that enhanced angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression, pre-existing endothelial dysfunction and a procoagulant state induced by adipocytokine deregulation in MS may play a crucial role in the development of severe COVID-19 (Makhoul et al., 2022). In this sense, the ACE2 receptor is expressed in adipose tissue, which is found in abundance in individuals with overweight or obesity. These enhanced levels of ACE2 receptor may result in increased attachment points for SARS-CoV-2 to infect the host (Sanchis-Gomar et al., 2020) (Figure 4).

Metabolic syndrome may have a significant effect on the pathophysiology of COVID-19. Hypertension and T2DM have both been linked to altered expression of the ACE2 receptor, leading to increased affinity and susceptibility for SARS-CoV-2 infection (Verdecchia et al., 2020). Additionally, T2DM can lead to a chronic inflammatory state, resulting in tissue inflammation and ineffective activation of immune responses, and killing of pathogens (Muniyappa & Gubbi, 2020).

Finally, metabolic dysregulation seems also to be the underlying cause of fibrosis, such idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). It has been suggested that metabolic changes in IPF have a potential impact on lung cell function, differentiation, and activation of fibrotic responses. In this regard, adipocytokines, molecules secreted by adipocytes, macrophages, and other cell types dysregulated in obesity and MS are involved in the regulation and mediation of inflammatory response of IPF (d'Alessandro et al., 2020).

Biomarkers associated with COVID-19 severity

Different hematological biomarkers have been related to the severity of the infection, such as lymphopenia which is the most important (Henry et al., 2020).

Also, some biochemical biomarkers have been described, as albumin (Violi et al., 2021), aminotransferases (Zahedi et al., 2021), creatinine (Ferrando-Vivas et al., 2021), D dimer (Naymagon et al., 2020), among others. Moreover, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and lactate dehydrogenase (LDH) are among the most prevalent inflammatory markers related to COVID-19 severity (Rodriguez-Morales et al., 2020). However, hyperproduction of mostly proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-7, IL-12, interferon gamma (IFN- γ) and TNF- α , which selectively target lung tissue, and impair the prognosis of COVID-19 (Darif et al., 2021). In this sense, as the cytokine storm can deteriorate the clinical symptoms or perhaps premature death in critically COVID-19 patients, it has been considered the management with immunomodulatory and cytokine antagonists.

Other circulating biomarkers that are not currently used in routine clinical practice have also been described, such as cytokines, TNF-related biomarkers, some proteins, etc. (Gohda et al., 2022).

Biomarkers of COVID-19 severity in special groups: patients with obesity and/or metabolic syndrome

As elevated risk of severe presentations of COVID-19 has been strongly associated with patients with CVD, T2DM, hypertension, and who are overweight or with obesity (Bhatraju et al., 2020), several authors have been interested in studying whether in these patients, the evolution to ARDS or the need for high-dose oxygen administration or mechanical ventilation (MV) could be predicted early. In this sense, it has been investigated whether prognostic biomarkers described in patients with COVID-19 are capable of predicting the evolution of disease according to the World Health Organization (WHO) classification of severe pneumonia by COVID-19, in subgroups of patients with obesity or MS and this infection (Keykavousi et al., 2022).

Own results

Preliminary study

An own previous study described that IL-6 is a potential predictor of COVID-19 severity in patients with obesity, while troponin and LDH can be used as predictive biomarkers of COVID-19 severity in MS patients. Thus, IL-6 predicted mortality in patients with obesity. In MS patients, troponin I predicted oxygen necessity while LDH predicted MV necessity (Perpiñan et al., 2021) (Figure 5).

Predictive study

In another own study, going one step further, it was aimed to characterize the inflammatory cytokine profile at the time of admission and after 4–6 weeks in a cohort of patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, and classified according to WHO classification of COVID-19 pneumonia severity in order to find prognostic biomarkers of COVID-19 severity in general population or in subgroups of patients with obesity and/or MS (Perpiñan et al., 2022) (Figure 6). The levels of most inflammatory cytokines were elevated on admission in relation to the level that was reached 4–6 weeks later. These results are in agreement to other authors (Sulicka-Grodzicka et al., 2022).

The levels of cytokines in the own study were irrespective of the presence of obesity or MS. Own previous results suggested that probably the cytokine storm have masked these inflammatory processes. Moreover, the cytokines that correlated with a worse prognosis of

COVID-19 were resistin, IL-6, IL-8, IL-15, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and TNF- α (Perpiñan et al., 2022). These findings agreed with other authors who have reported that critically ill patients admitted to the ICU had higher systemic levels of IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte-colony-stimulating factor, INF- γ -inducible protein 10 (IP-10), MCP-1, macrophage inflammatory protein-1A (MIP-1A) and TNF- α (Ruan et al., 2020).

Specifically in the own study, resistin and IL-15 were the best early predictors of requiring MV (Perpiñan et al., 2022). In other diseases, it has been extensively described that IL-6 levels, along with TNF- α and IL-10, were a reliable indicator of disease severity and predictive in terms of ventilation support (Makhija & Kingsnorth, 2002). In COVID-19, Lucas et al. showed that IL-7, IL-15 and IL-2 were increased and correlated with disease severity (Lucas et al., 2020). Specifically, recently it was found that circulating levels of IL-15 have been implicated as a contributory factor to hospitalization time, disease severity, and mortality in some settings (Abers et al., 2021). Moreover, it has recently described that distinct cytokine profiles were differentially predictive of mortality according to oxygen support modalities. In this sense, increased levels of IFN- α and IFN- γ predicted no need for MV; increased TNF- α , IL-10, and INF- α levels predicted the need for MV; and increased IL-10 and decreased IL-17 and IL-18 levels predicted the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (Dorgham et al., 2021).

Regarding resistin, Meizlish et al. described elevated levels of this molecule in COVID-19 patients with a fatal evolution. They suggested that the detection of high concentration of this protein, in addition to lipocalin 2 and matrix metalloproteinase 8, in the circulation of critically ill COVID-19 patients strongly is in the context of neutrophil activation and degranulation (Meizlish et al., 2021). However, in the own work it was not possible to demonstrate that some of the cytokines studied were better predictors in patients with obesity and/or MS, but that they predicted severity the same as in the general population (Perpiñan et al., 2022).

Other results

It is important to mention here a study by Ceperuelo-Mallafré et al., in which a semi-targeted serum metabolomics approach in 273 patients with different severity grades of COVID-19 found an altered profile of pyruvate, lactate, succinate and α -ketoglutarate in critical patients, and also positive correlations between energy-related metabolites and inflammatory cytokines, biomarkers of COVID-19 severity, and glucose levels. The authors concluded that fluorometric quantification of circulating pyruvate is a cost-effective clinical decision support tool to improve patient stratification and prognosis prediction. The findings of this study support the link between COVID-19 pathogenesis and immunometabolic dysregulation (Ceperuelo-Mallafré et al., 2022). In the same line, a multi-omic analysis identified new specific molecules related to complement and coagulation cascades, platelet activation, cell adhesion, etc. as fingerprints of the acute disease (Reverté et al., 2022).

On the other hand, it has been described a protective effect of metabolic biomarkers, such as the adipo-myokines irisin and leptin, that implicates these pathways in modulating inflammation at the systemic or local level (Rocco et al., 2022).

Larger studies are required, investigating panels of biomarkers involved in different pathways, to establish an accurate prognosis in the different phenotypic groups of patients with COVID-19. This would allow a more personalized treatment based on clinical, phenotypic and biomarker characteristics.

Policies and Procedures

In this chapter, it has been reviewed the pathogenesis of COVID-19, the most relevant clinic manifestations, the main treatments developed and the conditions that are associated with a worse prognosis. However, the key point of this chapter is the review of the main prognostic biomarkers of the disease, both in the general population and in risk populations such as patients with obesity and/or MS.

Our policy is the use of specific biomarkers for these populations to facilitate clinical decisions in such critical situations. In two own studies, it was demonstrated first, that IL-6 is a potential predictor of COVID-19 severity in patients with obesity, while troponin and LDH can be used as predictive biomarkers of COVID-19 severity in MS patients. Thus, IL-6 predicted mortality in patients with obesity. In MS patients, troponin predicted oxygen necessity while LDH predicted MV necessity. And second, that the levels of proinflammatory cytokines are very high at the admission of patients with COVID-19, regardless of whether the patients have obesity and/or MS. In addition, resistin and IL-15 were the best early predictors of requiring MV.

Policy

In COVID-19, the presence of obesity and/or MS must be considered as risk factors for severity. On the other hand, biomarkers of poor prognosis for the general population are also useful for patients with obesity and/or MS. Finally, the proinflammatory cytokines, resistin and IL-15, should be included as early predictors of MV.

Procedures

With personal experience, apart from using IL-6 to predict mortality, it was proposed using troponin to predict the need for oxygen and LDH to predict MV in patients with MS. On the other hand, it was also proposed to include resistin and IL-15 among the early prognostic biomarkers of MV.

Applications to Other Areas

In this chapter, it has been reviewed the best early predictors of MV in general population and in risk populations. It has been shown that the risk biomarkers described in the literature are also useful for certain risk populations. On the other hand, it has also been shown that adding some proinflammatory cytokines to these biomarkers can help predict the need for MV. Probably, these biomarkers can also be useful for predicting unfavourable outcomes of other potentially serious clinical manifestations, such as neurological or cardiac manifestations or sequelae of the disease, such as Long-COVID.

Mini-Dictionary of Terms

- **ARDS:** *acute respiratory distress syndrome*
- **COPD:** *chronic obstructive pulmonary disease*
- **DVT:** *deep venous thrombosis*
- **ECMO:** *extracorporeal membrane oxygenation*
- **ICU:** *intensive care unit*
- **IPF:** *idiopathic pulmonary fibrosis*
- **MV:** *mechanical ventilation*
- **PE:** *pulmonary embolism*

Summary Points

- *People infected with SARS-CoV-2 present mild to severe symptoms depending on viral load and individual characteristics.*
- *Obesity increases the risk of admission to ICU and of mortality.*
- *The components of MS are associated with severe COVID-19.*
- *It is important to identify specific biomarkers that can predict the prognosis of patients affected by COVID-19, especially those suffering from obesity and/or MS.*
- *The clinical use of the proposed biomarkers would significantly enhance the development of new policies to prevent, address and manage the severity of COVID-19.*

Titles and Legend to all figures and tables:

Figure 1: Death rates with or without vaccination through the time.

Legend to Figure 1. Source: Alison Galvani, Seyed M. Moghadas, and Eric C. Schneider, Deaths and Hospitalizations Averted by Rapid U.S. Vaccination Rollout (Commonwealth Fund, July 2021). <https://doi.org/10.26099/wm2j-mz32>

Figure 2: Pathogenesis of SARS-CoV-2 after viral infection.

Legend to Figure 2. After being recognized by ACE2 and TMPRSS2, SARS-CoV-2 virus enters the cell and starts to replicate itself. This replication induces the transcription of factors such as proinflammatory cytokines which will be released. The massive production of cytokines leads to a cytokine storm that trigger lung damage associated with COVID-19 severity (Azkur et al., 2020). ACE2, angiotensin-converting enzyme-2; TMPRSS2, transmembrane serine protease-2.

Figure 3: SARS CoV-2 infection and immune responses progression according to COVID-19 severity and drugs from randomized trials targeting the virus or the immune system.

Legend to Figure 3. ABs, antibodies; IL, interleukin; CRP, C-reactive protein; SpO₂, oxygen saturation as measured by pulse oximetry; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation. Adapted from Schumaker et al. 2022.

Figure 4: COVID-19 impact in subjects with or without obesity.

Legend to Figure 4. Subjects with obesity, who have increased expression of ACE2 receptor (Sanchis-Gomar et al., 2020) and a metainflammation (Mauvais-Jarvis, 2020), present an increased susceptibility against the viral infection (Luzi & Radaelli, 2020), resulting in an increased likelihood of triggering a cytokine storm (McGonagle et al., 2020). ACE2, angiotensin - converting enzyme - 2; TMPRSS2, transmembrane serine protease-2.

Figure 5: Study workflow about the influence of COVID-19 in patients with obesity or metabolic syndrome.

Legend to Figure 5. In this prospective study, hospitalized patients for COVID-19 were classified according to the presence of obesity and metabolic syndrome. Subjects with obesity and metabolic syndrome presented more severe COVID-19. IL-6 was shown to be the best predictor of COVID-19 severity in all and obese patients; meanwhile troponin and lactate dehydrogenase are good in metabolic syndrome patients (Perpiñan et al., 2021). OB, obesity; MS, metabolic syndrome; HTA, hypertension; DLP, dyslipidemia; IR, insulin resistance; T2DM, type 2 diabetes mellitus; Tpl, troponin-1; LDH, lactate dehydrogenase; IL-6, interleukin-6.

Figure 6: Predictive biomarkers of COVID-19 severity in subjects with or without obesity.

Legend to Figure 6. This study wanted to determine if basal cytokines could act as early predictors of COVID-19 severity, and to analyze the impact of comorbidities in the cytokine profile. Most of the proinflammatory cytokines levels were increased at baseline in relation 4-6 weeks later. Cytokine profile were irrespective of the presence of obesity or metabolic syndrome due to the cytokine storm. Apart from IL-8, high levels of resistin and IL-15 were associated with COVID-19 severity (Perpiñan et al., 2022). OB, obesity; MS, metabolic syndrome; HTA, hypertension; DLP, dyslipidemia; IR, insulin resistance; T2DM, type 2 diabetes mellitus; RES, resistin; IL, interleukin.

Reference List:

- Abers, M. S., Delmonte, O. M., Ricotta, E. E., Fintzi, J., Fink, D. L., de Jesus, A. A. A., Zarembek, K. A., Alehashemi, S., Oikonomou, V., Desai, J. V., Canna, S. W., Shakoory, B., Dobbs, K., Imberti, L., Sottini, A., Quiros-Roldan, E., Castelli, F., Rossi, C., Brugnoli, D., Notarangelo, L. D. (2021). An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*, 6(1), e144455. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.144455>
- Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Miniño, A., & Anderson, R. N. (2021). Provisional Mortality Data—United States, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(14), 519–522. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7014e1>
- Artifoni, M., Danic, G., Gautier, G., Gicquel, P., Boutoille, D., Raffi, F., Néel, A., & Lecomte, R. (2020). Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: Incidence and role of D-dimer as predictive factors. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 211–216. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02146-z>
- Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., Veen, W., Brügger, M., O'Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Bal, A., Agrawal, R., Vaideeswar, P., Arava, S., & Jain, A. (2020). COVID-19: An up-to-date review – from morphology to pathogenesis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 63(3), 358. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_779_20
- Bellino, S. (2022). COVID-19 treatments approved in the European Union and clinical recommendations for the management of non-hospitalized and hospitalized patients. *Annals of Medicine*, 54(1), 2856–2860. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2133162>
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451–2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O'Mahony, S., & Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *N Engl J Med*, 382(21), 2012–2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
- Ceperuelo-Mallafre, V., Reverte, L., Peraire, J., Madeira, A., Maymó-Masip, E., López-Dupla, M., Gutierrez-Valencia, A., Ruiz-Mateos, E., Buzón, M. J., Jorba, R., Vendrell, J., August, T., Olona, M., Vidal, F., Rull, A., & Fernández-Veledo, S. (2022). Circulating pyruvate is a potent prognostic marker for critical COVID-19 outcomes. *Frontiers in Immunology*, 13, 912579. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.912579>
- d'Alessandro, M., Bergantini, L., Cameli, P., Lanzarone, N., Perillo, F., Perrone, A., & Bargagli, E. (2020). BAL and serum multiplex lipid profiling in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Life Sciences*, 256, 117995. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117995>
- Darif, D., Hammi, I., Kihel, A., El Idrissi Saik, I., Guessous, F., & Akarid, K. (2021). The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis*, 153, 104799. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799>

- Dorgham, K., Quentric, P., Gökkaya, M., Marot, S., Parizot, C., Sauce, D., Guihot, A., Luyt, C.-E., Schmidt, M., Mayaux, J., Beurton, A., Le Guennec, L., Demeret, S., Ben Salah, E., Mathian, A., Yssel, H., Combadiere, B., Combadiere, C., Traidl-Hoffmann, C., ... Gorochov, G. (2021). Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(6), 2098–2107. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.047>
- Eyitemi, J., Thomas, B., Ramos, Y., Feng, X., & Ezekwesili, C. (2022). SARS-CoV-2: Review of Conditions Associated With Severe Disease and Mortality. *International Journal of Preventive Medicine*, 13, 109. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_640_20
- Fantacone, M. L., Lowry, M. B., Uesugi, S. L., Michels, A. J., Choi, J., Leonard, S. W., Gombart, S. K., Gombart, J. S., Bobe, G., & Gombart, A. F. (2020). The Effect of a Multivitamin and Mineral Supplement on Immune Function in Healthy Older Adults: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*, 12(8), 2447. <https://doi.org/10.3390/nu12082447>
- Federico, M. (2022). How Do Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines Protect from Severe Disease? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10374. <https://doi.org/10.3390/ijms231810374>
- Ferrando-Vivas, P., Doidge, J., Thomas, K., Gould, D. W., Mouncey, P., Shankar-Hari, M., Young, J. D., Rowan, K. M., & Harrison, D. A. (2021). Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 49(1), 102–111. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004740>
- Gao, Y., Ding, M., Dong, X., Zhang, J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y., Fu, W., Li, W., Liang, H., Cao, Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H., Brüggem, M., Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Gibson, P. G., Qin, L., & Puah, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*, 213(2), 54. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>
- Gleeson, L. E., Roche, H. M., & Sheedy, F. J. (2021). Obesity, COVID-19 and innate immunometabolism. *British Journal of Nutrition*, 125(6), 628–632. <https://doi.org/10.1017/S0007114520003529>
- Gohda, T., Murakoshi, M., Suzuki, Y., Hiki, M., Naito, T., Takahashi, K., & Tabe, Y. (2022). Circulating tumor necrosis factor receptors are associated with mortality and disease severity in COVID-19 patients. *PLOS ONE*, 17(10), e0275745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275745>
- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Hernandez Acosta, R. A., Esquer Garrigos, Z., Marcelin, J. R., & Vijayvargiya, P. (2022). COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(2), 231–249. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.003>

- Islam, M. A., Cavestro, C., Alam, S. S., Kundu, S., Kamal, M. A., & Reza, F. (2022). Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells*, 11(16), 2575. <https://doi.org/10.3390/cells11162575>
- James, N., Menzies, M., & Radchenko, P. (2021). COVID-19 second wave mortality in Europe and the United States. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 31(3), 031105. <https://doi.org/10.1063/5.0041569>
- Johns Hopkins University & Medicine. (2022). Coronavirus Resource Center, Spain. *Johns Hopkins University & Medicine*. <https://coronavirus.jhu.edu/region/spain>
- Kashi, M., Jacquin, A., Dakhil, B., Zaimi, R., Mahé, E., Tella, E., & Bagan, P. (2020). Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thrombosis Research*, 192, 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025>
- Keykavousi, K., Nourbakhsh, F., Abdollahpour, N., Fazeli, F., Sedaghat, A., Soheili, V., & Sahebkar, A. (2022). A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2022, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2022/9006487>
- Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., Ellingson, M. K., Mao, T., Oh, J. E., Israelow, B., Takahashi, T., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Mohanty, S., Wang, H., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., ... Iwasaki, A. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
- Luzi, L., & Radaelli, M. G. (2020). Influenza and obesity: Its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*, 57(6), 759–764. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01522-8>
- Makhija, R., & Kingsnorth, A. N. (2002). Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hep Bil Pancr Surg*, 9(4), 401–410. <https://doi.org/10.1007/s005340200049>
- Makhoul, E., Aklinski, J. L., Miller, J., Leonard, C., Backer, S., Kahar, P., Parmar, M. S., & Khanna, D. (2022). A Review of COVID-19 in Relation to Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.27438>
- Malden, S., Gillespie, J., Hughes, A., Gibson, A., Farooq, A., Martin, A., Summerbell, C., & Reilly, J. J. (2021). Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 22(3). <https://doi.org/10.1111/obr.13129>
- Mauvais-Jarvis, F. (2020). Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19. *Diabetes*, 69(9), 1857–1863. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0023>
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- McLaughlin, T., Ackerman, S. E., Shen, L., & Engleman, E. (2017). Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(1), 5–13. <https://doi.org/10.1172/JCI88876>
- Meizlish, M. L., Pine, A. B., Bishai, J. D., Goshua, G., Nadelmann, E. R., Simonov, M., Chang, C.-H., Zhang, H., Shallow, M., Bahel, P., Owusu, K., Yamamoto, Y., Arora, T., Atri, D. S., Patel, A., Gbyli, R., Kwan, J., Won, C. H., Dela Cruz, C., ... Chun, H. J. (2021). A

- neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Advances*, 5(5), 1164–1177. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003568>
- Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(5), E736–E741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- National Institutes of Health. (2022, September 26). Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. *COVID-19 Treatment Guidelines*. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
- Naymagon, L., Zubizarreta, N., Feld, J., van Gerwen, M., Alsen, M., Thibaud, S., Kessler, A., Venugopal, S., Makki, I., Qin, Q., Dharmapuri, S., Jun, T., Bhalla, S., Berwick, S., Christian, K., Mascarenhas, J., Dembitzer, F., Moshier, E., & Tremblay, D. (2020). Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis Research*, 196, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.032>
- Pellegrini, D., Kawakami, R., Guagliumi, G., Sakamoto, A., Kawai, K., Gianatti, A., Nasr, A., Kutys, R., Guo, L., Cornelissen, A., Faggi, L., Mori, M., Sato, Y., Pescetelli, I., Brivio, M., Romero, M., Virmani, R., & Finn, A. V. (2021). Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*, 143(10), 1031–1042. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828>
- Perpiñan, C., Bertran, L., Terra, X., Aguilar, C., Binetti, J., Lopez-Dupla, M., Rull, A., Reverté, L., Yeregui, E., Gómez-Bertomeu, F., Peraire, J., August, T., & on behalf of COVID-19 Study Group. (2022). Resistin and IL-15 as Predictors of Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Pneumonia Irrespective of the Presence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3), 391. <https://doi.org/10.3390/jpm12030391>
- Perpiñan, C., Bertran, L., Terra, X., Aguilar, C., Lopez-Dupla, M., Alibalic, A., Riesco, D., Camaron, J., Perrone, F., Rull, A., Reverté, L., Yeregui, E., Marti, A., Vidal, F., & August, T. (2021). Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *JPM*, 11(3), 227. <https://doi.org/10.3390/jpm11030227>
- Petrelli, F., Luciani, A., Perego, G., Dognini, G., Colombelli, P. L., & Ghidini, A. (2021). Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 211, 105883. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105883>
- Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y., & Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical Science*, 130(12), 943–986. <https://doi.org/10.1042/CS20160136>
- Qureshi, A. I., Abd-Allah, F., Al-Senani, F., Aytac, E., Borhani-Haghighi, A., Ciccone, A., Gomez, C. R., Gurkas, E., Hsu, C. Y., Jani, V., Jiao, L., Kobayashi, A., Lee, J., Liaqat, J., Mazighi, M., Parthasarathy, R., Steiner, T., Suri, M. F. K., Toyoda, K., ... Wang, Y. (2020). Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *International Journal of Stroke*, 15(5), 540–554. <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>
- Ramadori, G. P. (2022). SARS-CoV-2-Infection (COVID-19): Clinical Course, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Cause(s) of Death. *Medical Sciences*, 10(4), 58. <https://doi.org/10.3390/medsci10040058>

- Reverté, L., Yeregui, E., Olona, M., Gutiérrez-Valencia, A., Buzón, M. J., Martí, A., Gómez-Bertomeu, F., August, T., López-Cortés, L. F., Burgos, J., Benavent-Bofill, C., Boqué, C., García-Pardo, G., Ruiz-Mateos, E., Mestre, M. T., Vidal, F., Viladés, C., Peraire, J., Rull, A., & COVIDOMICS Study Group. (2022). Fetuin-A, inter- α -trypsin inhibitor, glutamic acid and ChoE (18:0) are key biomarkers in a panel distinguishing mild from critical coronavirus disease 2019 outcomes. *Clinical and Translational Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/ctm2.704>
- Rocco, J. M., Laghetti, P., Di Stefano, M., Sereti, I., Ortega-Villa, A., Wang, J., Rupert, A., Chironna, M., Ye, L., Liu, X., Anderson, M. V., Burbelo, P. B., Fiore, J. R., Saracino, A., & Lisco, A. (2022). Impact of Innate Immunity, Endothelial Damage, and Metabolic Biomarkers on COVID-19 Severity and Mortality. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(9), ofac427. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac427>
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Sah, R. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Sanchis-Gomar, F., Lavie, C. J., Mehra, M. R., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(7), 1445–1453. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>
- Shumaker, A. H., & Bhimraj, A. (2022). Pharmacologic Treatment and Management of Coronavirus Disease 2019. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(2), 349–364. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.001>
- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., Mathieu, D., Pattou, F., Jourdain, M., the LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group, Caizzo, R., Caplan, M., Cousin, N., Duburcq, T., Durand, A., El kalioubie, A., Favory, R., Garcia, B., ... Verkindt, H. (2020). High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, 28(7), 1195–1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
- Sulicka-Grodzicka, J., Surdacki, A., Surmiak, M., Sanak, M., Wizner, B., Sydor, W., Bociąga-Jasik, M., Strach, M., Korkosz, M., Składany, L., Grgurevic, I., Podrug, K., & Kukla, M. (2022). Chemerin as a Potential Marker of Resolution of Inflammation in COVID-19 Infection. *Biomedicines*, 10(10), 2462. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102462>
- Tajbakhsh, A., Gheibi Hayat, S. M., Taghizadeh, H., Akbari, A., inabadi, M., Savardashtaki, A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). COVID-19 and cardiac injury: Clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(3), 345–357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>
- Tomasa-Irriguible, T.-M., Bielsa-Berrocal, L., Bordejé-Laguna, L., Tural-Llàcher, C., Barallat, J., Manresa-Domínguez, J.-M., & Torán-Monserrat, P. (2021). Low Levels of Few

Micronutrients May Impact COVID-19 Disease Progression: An Observational Study on the First Wave. *Metabolites*, 11(9), 565. <https://doi.org/10.3390/metabo11090565>

Tudoran, C., Velimirovici, D. E., Berceanu-Vaduva, D. M., Rada, M., Voiță-Mekeres, F., & Tudoran, M. (2022). Increased Susceptibility for Thromboembolic Events versus High Bleeding Risk Associated with COVID-19. *Microorganisms*, 10(9), 1738. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091738>

Vardavas, C. I., Mathioudakis, A. G., Nikitara, K., Stamatelopoulos, K., Georgiopoulos, G., Phalkey, R., Leonardi-Bee, J., Fernandez, E., Carnicer-Pont, D., Vestbo, J., Semenza, J. C., Deogan, C., Suk, J. E., Kramarz, P., Lamb, F., & Penttinen, P. (2022). Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. *European Respiratory Review*, 31(166), 220098. <https://doi.org/10.1183/16000617.0098-2022>

Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*, 76, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>

Violi, F., Cangemi, R., Romiti, G. F., Ceccarelli, G., Oliva, A., Alessandri, F., Pirro, M., Pignatelli, P., Lichtner, M., Carraro, A., Cipollone, F., D'ardes, D., Pugliese, F., & Mastroianni, C. M. (2021). Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxidants & Redox Signaling*, 35(2), 139–142. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>

Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

Xanthopoulos, A., Bourazana, A., Giamouzis, G., Skoularigki, E., Dimos, A., Zagouras, A., Papamichalis, M., Leventis, I., Magouliotis, D. E., Triposkiadis, F., & Skoularigis, J. (2022). COVID-19 and the heart. *World Journal of Clinical Cases*, 10(28), 9970–9984. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i28.9970>

Xu, S., Ilyas, I., & Weng, J. (2022). Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacologica Sinica*. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>

Zahedi, M., Yousefi, M., Abounoori, M., Malekan, M., Tajik, F., Heydari, K., Mortazavi, P., Ghahramani, S., Ghazaeian, M., Sheydaee, F., Nasirzadeh, A., & Alizadeh-Navaei, R. (2021). The Interrelationship between Liver Function Test and the Novel Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(4). <https://doi.org/10.30476/ijms.2021.87555.1793>

Figures:

Figure 1

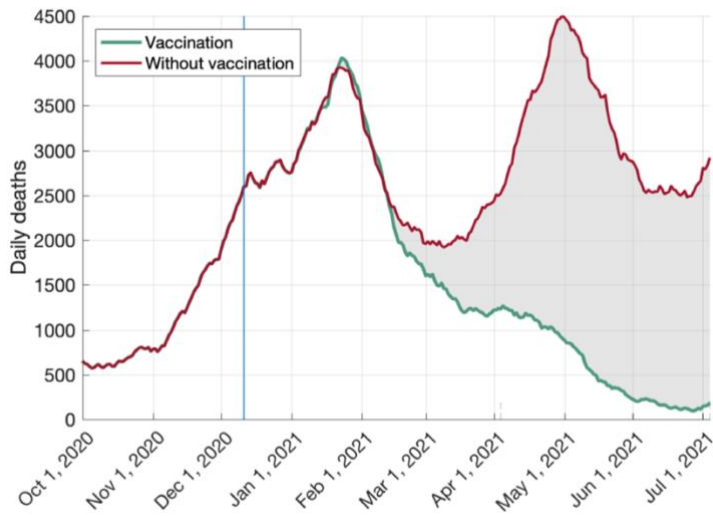


Figure 2

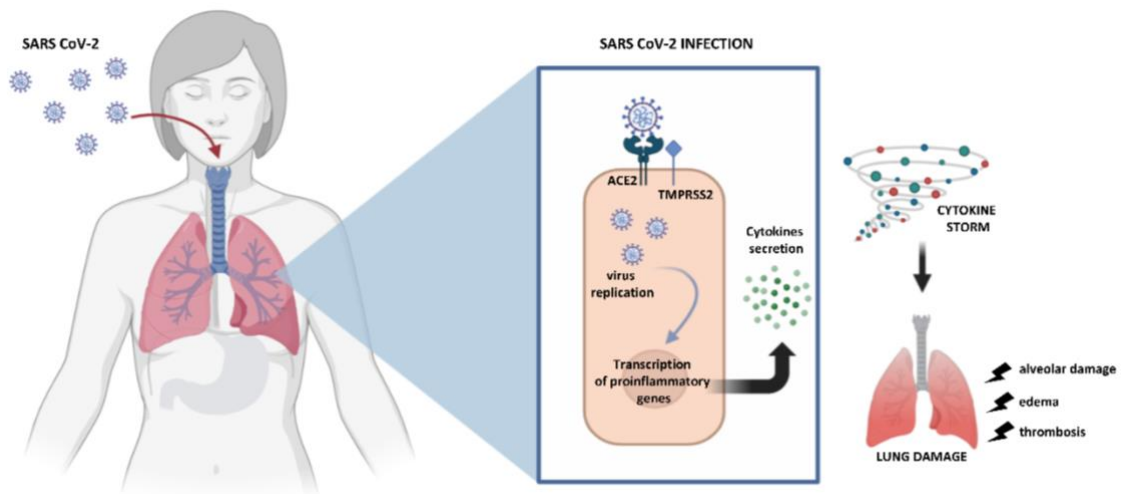


Figure 3

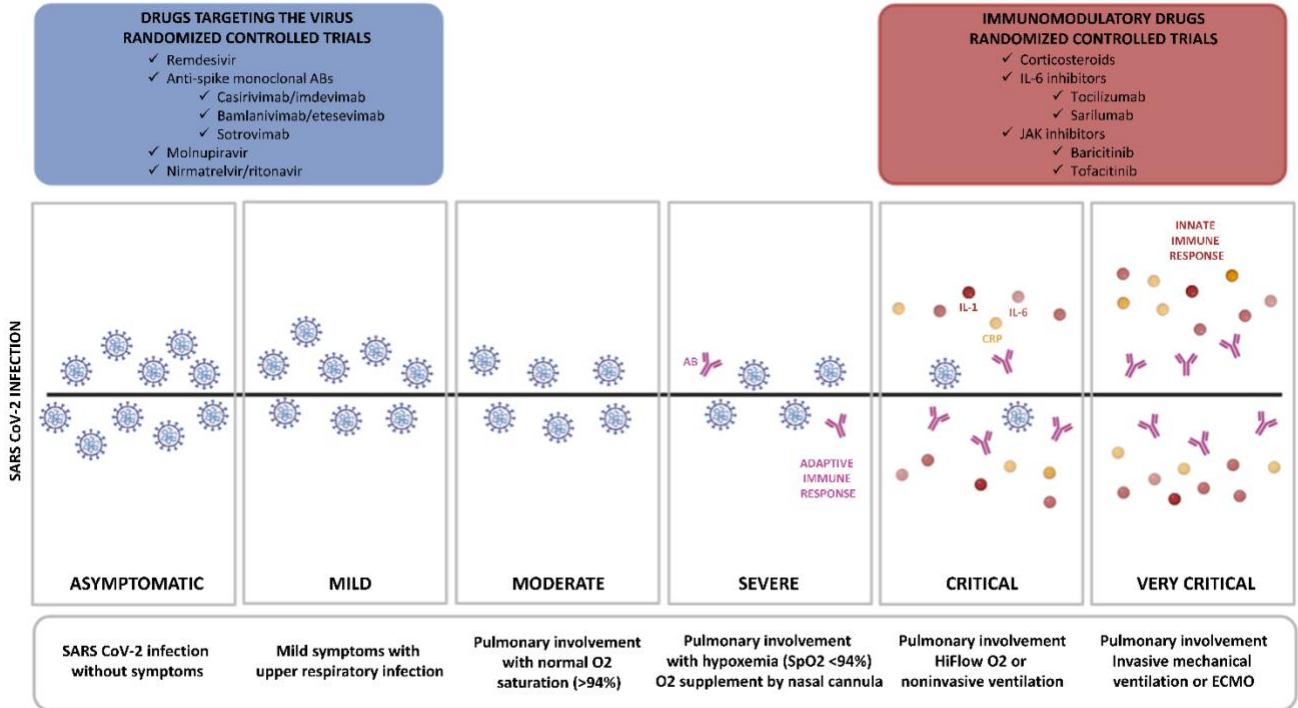


Figure 4

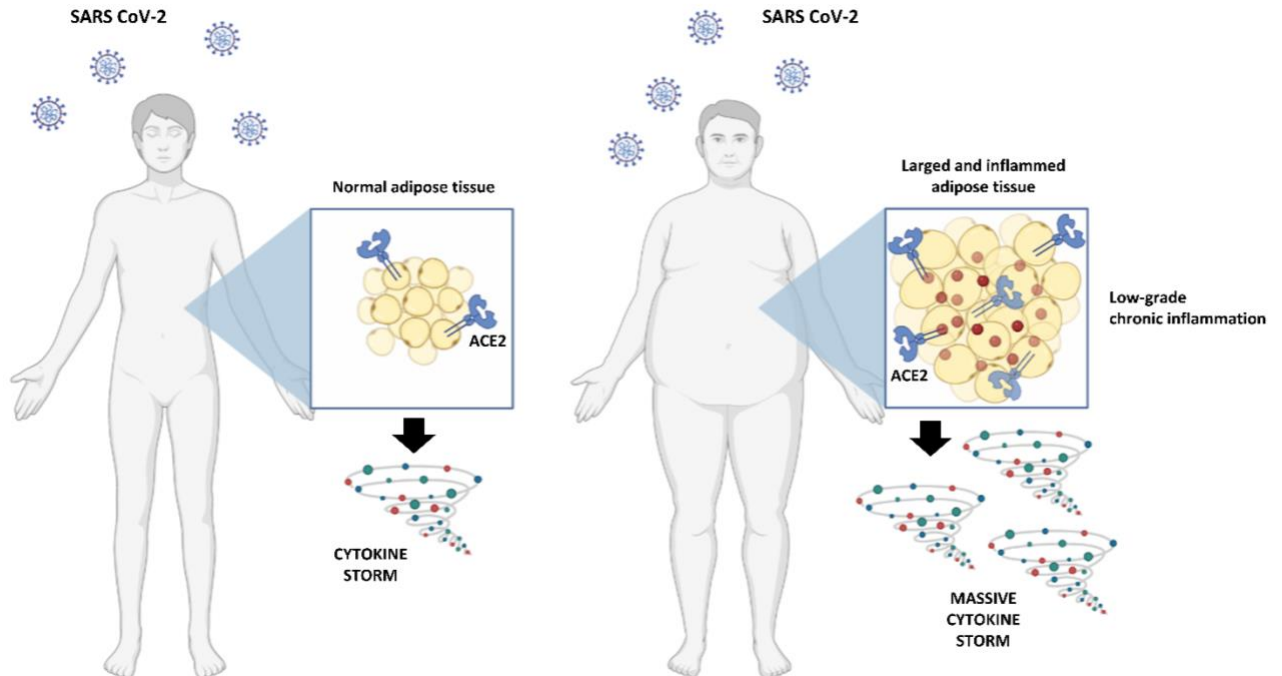


Figure 5

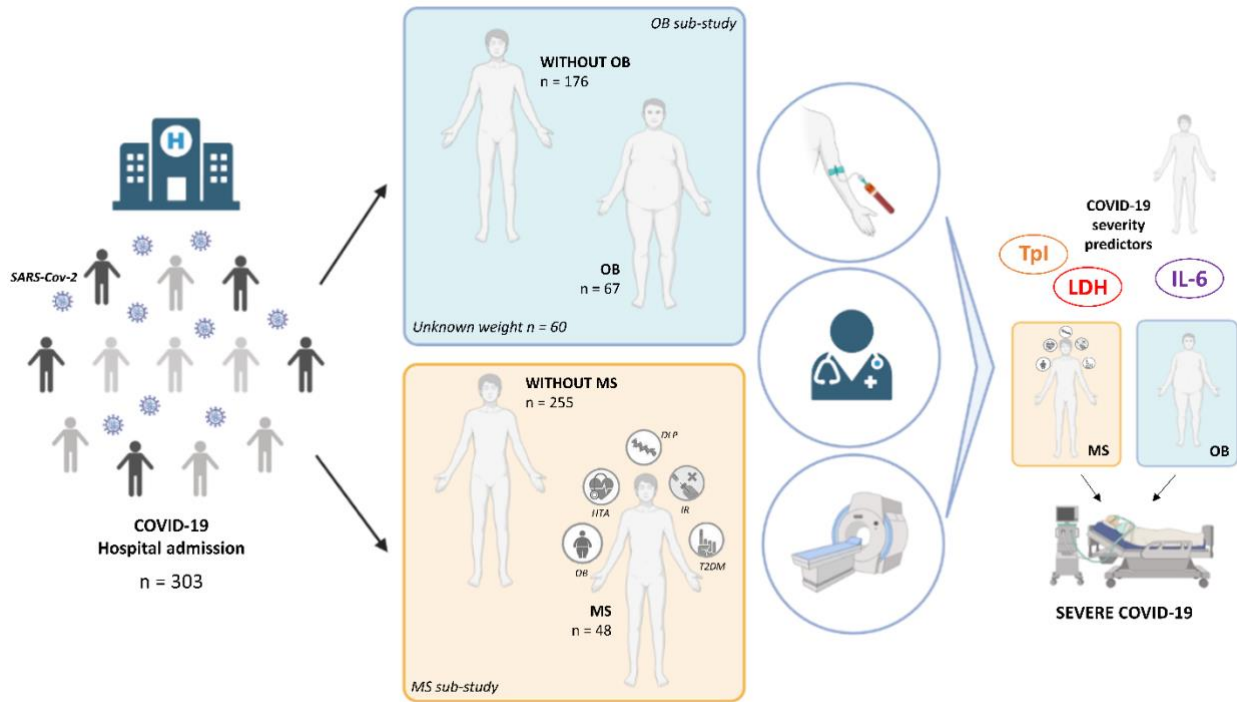
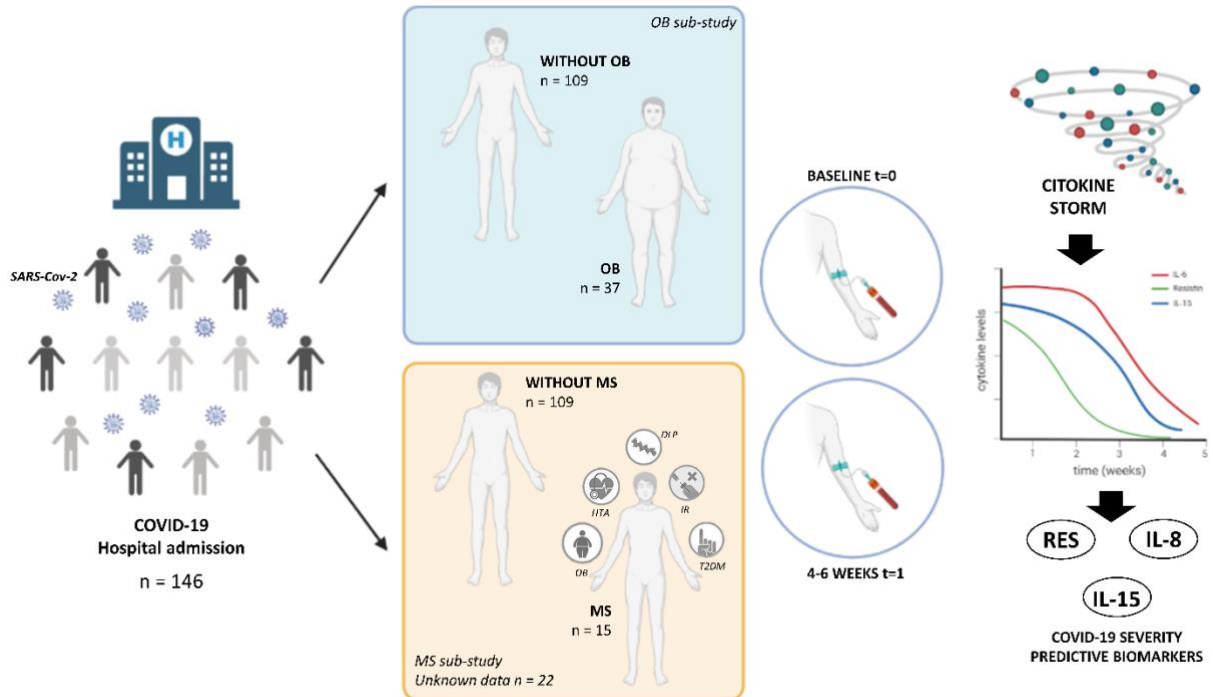


Figure 6



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
BIOMARCADORS PREDICTIUS DE LA GRAVETAT DE LA COVID-19 EN PACIENTS INFECTATS PER SARS-COV-2 AMB OBESITAT
I/O SÍNDROME METABÒLICA
Carles Perpiñan Auguet

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
BIOMARCADORS PREDICTIUS DE LA GRAVETAT DE LA COVID-19 EN PACIENTS INFECTATS PER SARS-COV-2 AMB OBESITAT
I/O SÍNDROME METABÒLICA
Carles Perpiñan Auguet

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
BIOMARCADORS PREDICTIUS DE LA GRAVETAT DE LA COVID-19 EN PACIENTS INFECTATS PER SARS-COV-2 AMB OBESITAT
I/O SÍNDROME METABÒLICA
Carles Perpiñan Auguet