

¿Son los factores de riesgo cardiovascular un factor pronóstico desfavorable para los pacientes con Covid-19?

Are the cardiovascular risk factors an unfavourable prognosis for Covid-19 patients?

Paula Luque-Linero¹, Luis Castilla-Guerra^{1,2}, Teresa Arrobas Velilla³, Eduardo Carmona Nimo^{1,2}, Ana Fernández-Palacín⁴, Miguel Ángel Rico Corral^{1,2}.

¹ Unidad de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

² Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla.

³ Laboratorio de nutrición y RCV. Unidad de bioquímica clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

⁴ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Sevilla.

ABSTRACT

Objective: To assess whether cardiovascular risk factors (CVRF) are correlated with the severity of COVID-19 in hospitalized patients in our population.

Material and methods: Retrospective cohort study of patients with COVID-19 in a tertiary center in southern Spain.

Results: 608 patients admitted with a diagnosis of COVID-19 pneumonia were analyzed, the median age was 73 years. The patients were predominantly male (55.8%). Hypertension was the most common CVRF (83.7%). During the stay, a total of 25.8% of the patients had an unfavorable prognosis. In the multivariate analysis, significant independent variables were found for suffering from severe COVID: male sex (OR: 1,697; IC 95%: 1,138-2,532), age (OR: 1.697; CI 95%: 1,138-2,532), and obesity (OR: 1,634; 95% CI: 1,370-1,947).

Conclusions: There is a high prevalence of CVRF in patients hospitalized for COVID 19 in our population. Obesity, along with older age and male gender, are associated with greater severity and hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Cardiovascular risk factors, Hypertension, Diabetes, Obesity, Prognosis, Mortality.

RESUMEN

Objetivo: Valorar si en nuestra población los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se correlacionan con la severidad de la COVID-19 en pacientes hospitalizados.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes con COVID-19 ingresados en 2020 en un centro terciario del sur de España.

Resultados: Se analizaron 608 pacientes con neumonía COVID-19. La mediana de edad fue de 73 años. El 55,8% fueron varones. La hipertensión arterial fue el FRCV más común (83,7%). Un total del 25,8% de los pacientes tuvieron un pronóstico desfavorable. En el análisis multivariante resultaron variables independientes para padecer un COVID severo: ser varón (OR: 1,697; IC 95%: 1,138-2,532), la edad avanzada (OR: 1,697; IC 95%: 1,138-2,532), y la obesidad (OR: 1,634; IC95%: 1,370-1,947).

Conclusión: Los FRCV son muy prevalentes en los pacientes ingresados por COVID 19. La obesidad, edad avanzada y el género masculino se asocian con una mayor gravedad y mortalidad hospitalaria en los pacientes ingresados con SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Factores de riesgo cardiovascular, Hipertensión, Diabetes, Obesidad, Pronóstico, Mortalidad.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por el coronavirus 2019 (COVID-19), originada en Wuhan, China, rápidamente se extendió al resto del planeta. Su agente causal, el coronavirus tipo 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS-COV-2) se ha constituido en una grave amenaza a nivel mundial con una característica distintiva, la velocidad de su transmisión, que ha llevado a un crecimiento exponencial de la enfermedad.¹

Durante las etapas iniciales de la pandemia y dado los pocos estudios publicados al respecto, se creía que este coronavirus causaba síntomas netamente respiratorios²; no obstante, a medida que el número de pacientes aumentó así como el número de estudios publicados en diferentes países, realizados alrededor del COVID-19, se observó que la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) tenían un papel fundamental en el desarrollo y pronóstico de la infección.^{3,4,5}

Las comunicaciones iniciales de la pandemia de COVID19 provenientes de China mostraron una marcada asociación de los casos severos y la mortalidad con las enfermedades cardiovasculares, la edad avanzada, la hipertensión arterial, y la diabetes.⁶

Se empezó a conocer que la enfermedad cardiovascular y los FRCV eran muy prevalentes y conferían mal pronóstico a los afectados en China⁷, lo cual se corroboró posteriormente en Lombardía⁸ y Estados Unidos, destacando también en este último país la letalidad asociada a la obesidad (la otra pandemia de este siglo)^{9,10}. De hecho, la hipertensión se mostró como la comorbilidad más prevalente en los pacientes con la COVID-19¹¹. No obstante, en otro estudio reciente de la sociedad europea de cardiología (ESC), tanto la hipertensión arterial, como el tabaquismo, la obesidad y la diabetes se asociarían a peores resultados en los pacientes con COVID-19.¹²

Dado que la mayor parte de estos FRCV son modificables, conocer de antemano su perfil de riesgo permitiría una mejor prevención y tratamiento del paciente frente al COVID-19.¹³

Con este estudio nos planteamos saber si efectivamente en nuestra población y en nuestra práctica clínica los FRCV condicionan el pronóstico de los pacientes ingresados por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes ingresados por SARS-COV2 en el Hospital Virgen Macarena, Sevilla, entre los meses de abril y diciembre del 2020. Se analizaron un total de 608 historias clínicas. El diagnóstico exigió la positividad de PCR-COV-2 en muestras respiratorias de nasofaringe, esputo, o broncoaspirado, y/ o la presencia de serología positiva y un cuadro clínico compatible, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud.¹⁴

Todos los datos recogidos fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley orgánica 3/2018 de 5 diciembre, de protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Personales).

Entre las características basales registradas se incluyeron: género, edad, y la presencia o no de los FRCV clásicos: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo, obesidad. Se registraron las fechas de ingreso y alta, los ingresos en UCI, días de estancia en UCI y el motivo al alta: fallecimiento o alta domiciliaria.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS IBM (versión 21.0; SPSS Inc. Chicago, IL). Para la estadística descriptiva se usaron frecuencias (ni) y porcentajes (%) para las variables categóricas y para las variables numéricas la media y la desviación estándar (DE), para aquellas que presentaban una distribución simétrica o con ligera asimetría y la mediana y percentiles 25 y 75 (rango intercuartílico- RIC-) para aquellas que presentaban una distribución marcadamente asimétrica.

Se llevó a cabo un análisis bivalente para detectar diferencias entre los pacientes con un desenlace favorable, frente a aquellos que fallecieron o precisaron ingreso en UCI. Se utilizó el test de Chi cuadrado de Pearson con correcciones por continuidad de Yates o prueba exacta de Fisher, para las variables cualitativas dicotómicas. La prueba exacta de Fisher se utiliza para tablas 2x2 poco pobladas, es decir aquellas donde más de una casilla tiene frecuencia esperada <5. Se utilizó un contraste no paramétrico, el test de U-Mann Whitney, cuando la variable cuantitativa (edad) no seguía una distribución normal.

El nivel de confianza fijado en las comparaciones fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de $p \leq 0.05$.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria, dado que la variable dependiente es dicotómica. Se tomó como variable resultado uci-muerte, se incluyó como variables independientes aquellas variables con un $p \leq 0.25$ en el análisis bivalente (diabetes, obesidad, dislipemia) y las características sociodemográficas sexo y edad.

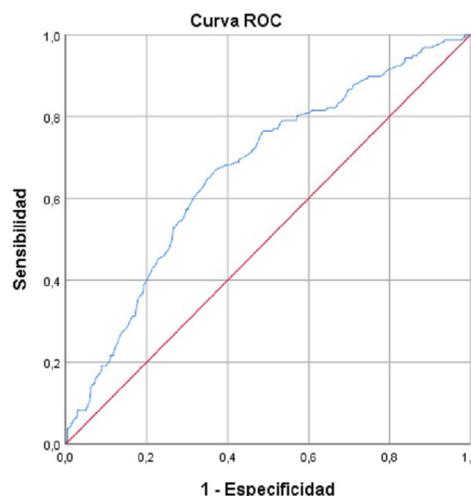


Figura 1. Curva ROC de nuestro modelo predictivo basado en los FRCV.

La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Homer-Lemeshow.

La capacidad discriminativa del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC o estadístico C de Harrell que permitió conocer la capacidad del modelo para distinguir entre los dos grupos de casos, COVID severo/ COVID no severo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 608 pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía por COVID-19, la mediana de edad fue de 73 años (RIC: 64-81) años. Los pacientes fueron predominantemente varones (55,8%). La duración promedio de hospitalización fue de 7 días, aumentando hasta 12 días en los pacientes ingresados en UCI.

Dentro de los FRCV, la hipertensión arterial fue el factor más común (83,7%), seguida de la dislipemia (50,2%), la diabetes mellitus (43,1%), obesidad (32,9%) y, finalmente, el tabaquismo (15,6%).

Durante la estancia hospitalaria, 48 (7,9%) pacientes precisaron cuidados intensivos y 139 (22,9%) pacientes fallecieron. Por lo que, en total, un 25,8% de los pacientes tuvieron un pronóstico desfavorable.

Como se refleja en la Tabla 1, en el análisis bivalente de comparación de los grupos según el pronóstico, no existió diferencias estadísticamente significativas en los diferentes FRCV: hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad ni tabaquismo.

En el análisis multivalente se incluyeron aquellas variables que mostraron una asociación univariante con un valor $p \leq 0,25$.

Como se muestra en la Tabla 2, tras ajustar las variables en el modelo de regresión logística multivariable por el modelo condicional, resultaron variables independientes significativas para padecer un COVID severo: el género masculino con una OR: 1,539 (IC95%: 1,039-2,282), la edad avanzada con una OR: 1,634 (IC 95%: 1,138-2,532), y la obesidad OR: 1,697 (IC95%: 1,370-1,947).

Tabla 1. Factores de riesgo de acuerdo al desenlace de los pacientes con COVID-19

Comorbilidades	UCI/ Muerte sí (n = 157)		UCI/Muerte no (n = 451)		Valor P
	n	%	n	%	
HTA	134	26,3	375	73,7	0,520
Diabetes	77	29,4	185	70,6	0,080
Dislipemia	85	27,9	220	72,1	0,247
Tabaquismo	24	53,3	71	74,7	0,892
Obesidad (IMC≥30 kg/m ²)	60	30	140	70	0,099
<i>Chi cuadrado de Pearson</i>					

Tabla 2. Análisis multivariante. Coeficientes de regresión, estadístico de Wald, y OR con su intervalo de confianza al 95% para cada una de las variables independientes.

Variables del modelo	B	E.T	Wald	gl	Sig	Exp(B)	I.C para 95% Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	0,431	0,201	4,620	1	0,32	1,539	1,039	2,282
Edad10	0,491	0,090	29,978	1	0,001	1,634	1,370	1,947
Obesidad	0,529	0,204	6,723	1	0,010	1,697	1,138	2,532
Diabetes	0,134	0,197	0,462	1	0,497	1,144	0,777	1,684
Dislipemia	0,058	0,197	0,086	1	0,796	1,059	0,721	1,527
Constante	-5,078	0,731	48,233	1	0,0001	0,006		

X² (prueba de Hosmer- Lemeshow)= 9,933 y p= 0,270. IC: Intervalo de confianza. Fuente: Modelo de recogida de datos.

La prueba de Hosmer- Lemeshow demostró que no hubo diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo: x² (prueba de Hosmer- Lemeshow) = 9,933 y p= 0,270. Esto es lo que permite pensar que usar este modelo y calcular predicciones con él es suficientemente correcto.

La fórmula del modelo predictivo de padecer COVID severo quedó constituida de la siguiente forma:

$$P(Y=\text{COVID severo}) = 1/[1+\exp 5,078 (0,529x_1 + 0,491x_2 + 0,431x_3)]$$

Donde: X₁(obesidad, donde sí=1, no=0), X₂ edad (valor en años), X₃ sexo (donde hombre=1 y mujer=2)

El área bajo la curva ROC, representada en la Figura 1, o estadístico C de Harrell, para predicción de COVID severo fue de 0,667 (CI 95%:0,618-0,715. Por lo que, dado que no se tienen en cuenta otros factores (como comorbilidades, o la presencia de insuficiencia respiratoria, entre otros) la capacidad de discriminación de nuestro modelo basada en los FRCV es baja.

DISCUSIÓN

La explosión de la pandemia de COVID-19 supuso un gran reto y una gran sobrecarga para el sistema sanitario de salud. La elevada proporción de pacientes graves y la falta de medios sobrepasó la capacidad de los sistemas sanitarios nacionales¹⁵. Desde el inicio de la pandemia se ha intentado identificar los diferentes factores pronósticos que nos permitiesen discernir cuáles eran aquellos pacientes que

iban a presentar una evolución desfavorable resultaba esencial para una mejor gestión de los recursos.

Entre estos factores pronósticos pronto se conoció que la edad avanzada, el género masculino, o presentar una saturación de oxígeno baja al ingreso, marcaba un pronóstico ensombrecido¹⁶. Posteriormente, otros estudios quisieron ir más allá y basándose en la práctica clínica diaria, comenzaron a valorar la importancia de los FRCV sobre la severidad de la enfermedad y si ejercían algún tipo de efecto en el pronóstico. Numerosos artículos, mostraron una gran prevalencia de FRCV en los pacientes con COVID-19, especialmente la hipertensión y diabetes, y señalaron a la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad, la diabetes tipo 2 o incluso el hábito tabáquico como factores de riesgo para padecer un COVID grave^{3,17,18}. No obstante, los resultados han sido muy variables y muy en relación al país y características de la población estudiada.

Nuestro estudio confirma que en nuestra población la edad avanzada es un factor de riesgo para sufrir un COVID severo, entendido como muerte y/o ingreso en UCI. Así, por cada incremento en una década la probabilidad de padecer COVID grave aumenta casi un 60%. Probablemente la explicación de este fenómeno se deba a que se tratan de pacientes pluripatológicos, así como los defectos edad-dependientes en la inmunidad celular T y B y el exceso de producción de citoquinas cree una baja respuesta ante el virus y prolongue la respuesta proinflamatoria.^{19,20}

Así mismo ser varón, tal como queda reflejado en numerosos estudios aumenta la probabilidad de presentar un COVID grave. Existen diferentes hipótesis sobre cómo influye el sexo en el pronóstico de

COVID19: factores comportamentales, genéticos, factores hormonales, aunque ninguna de ellas aún han sido demostradas.²⁰

Nuestro estudio confirma la elevada prevalencia e importancia de los FRCV en el conjunto de pacientes que ingresa por COVID-19, claramente superior a la media poblacional. La gran mayoría presenta hipertensión arterial (83,7%), y la mitad dislipemia (50,2%), también son frecuentes la diabetes (43,1%), obesidad (32,9%) y tabaquismo (15,6%), lo cual corrobora lo publicado hasta el momento. No obstante, en nuestra serie, solo se alcanzó la significación estadística la obesidad, el resto de los factores de riesgo cardiovascular no se relacionó con la posibilidad de morir o ingresar en UCI.

La explicación a las diferencias con otras series puede ser múltiple. Por una parte, la definición de COVID severo, que viene definido en algunas publicaciones como ingreso hospitalario, aunque en la mayoría de los estudios publicados se consideraba esta variable como probabilidad de muerte y o ingreso en UCI. Otra posibilidad es que en estos momentos se está viviendo una tendencia a la publicación de sólo aquellos resultados significativos, dando lugar a una información sesgada.

Se han publicados números artículos sobre diabetes tipo 2 desde el inicio de la pandemia, y en los últimos meses han sido cada vez mayores los artículos que versan sobre obesidad⁹. En los primeros estudios realizados en China y en Italia no se mencionaba como factor de riesgo, pero sí en recientes publicaciones realizadas por Estados Unidos (EE. UU). Si bien es cierto que la prevalencia de obesidad en este país es mayor, China y otros países están incluyendo esta variable pronóstica en sus últimos artículos publicados.

Las teorías de por qué la obesidad puede ser un factor pronóstico para un COVID-19 fatal son diversas: entre ellas se habla que la peroxidación lipídica crea radicales acetaldehídos que pueden provocar daños en el metabolismo²¹, y la más aceptada por el momento es que dado que el COVID penetra en nuestras células por la Angiotensina II, la cual se expresa más en los adipocitos que en el pulmón, estos pacientes tienen mayor carga viral¹⁰. La dificultad de la ventilación en estos pacientes, es otra de las causas descritas. Estudios previos ya hablaban de la obesidad como factor de riesgo para ingreso prolongado, ingreso en UCI, y mortalidad en pacientes con infecciones respiratorias, como la gripe. Una vez más una epidemia y una pandemia colisionan.²¹

Definir la edad y el sexo como factores de riesgo para el padecimiento de un COVID grave nos ayudan a estar más atentos y realizar una vigilancia más estrecha a pacientes con estas características, pudiendo comenzar con estrategias terapéuticas más agresivas, como corticoterapia o tocilizumab. No obstante, son factores no modificables. Por su parte la obesidad es un factor totalmente identificable y modificable, por lo que es un dato muy a tener en cuenta a la hora de afrontar dicha enfermedad.

En base a nuestros resultados, un control adecuado de la obesidad habría sido clave para evitar casi un 70% de las muertes e ingresos en UCI. Por lo que una mayor concienciación de la población general sobre la importancia de la obesidad en los pacientes con COVID sería un argumento más a favor de promover hábitos saludables y la pérdida ponderal.

Nuestros hallazgos deben interpretarse con cautela dentro del marco de las limitaciones de este estudio. Las principales limitaciones de nuestro estudio son las propias de los estudios retrospectivos, como la recogida de datos. Además, este estudio se realizó en una población concreta y sólo en un hospital de la provincia. Otra de las posibles limitaciones fue que, dado que la población a estudio fueron los pacientes ingresados por COVID19 en la primera y segunda ola, la heterogeneidad de los tratamientos empleados, consecuencia de los constantes cambios de protocolo, ha podido limitar el encontrar relaciones causales entre nuestras variables y la mortalidad, común en otras series publicadas.

Son necesarios, por tanto, realizar nuevos estudios prospectivos multicéntricos y con información más detallada que puedan corroborar nuestros resultados. Así mismo, es probable que la aparición de tratamientos específicos y un personal más entrenado pueda cambiar el perfil de la enfermedad y la mejor estratificación pronóstica.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que en nuestra población los pacientes con infección por COVID 19 que precisaron ingreso hospitalario presentan una elevada prevalencia de FRCV. No obstante, sólo la obesidad junto con la edad y el género masculino suponen un factor independiente para padecer un COVID grave. Creemos, por tanto, que los equipos de salud deberían saber que los pacientes obesos con infección con COVID 19 precisan de un manejo temprano y específico. Además, las medidas preventivas para evitar el contagio por el COVID-19 y los tratamientos disponibles para los enfermos que requieran ingreso hospitalario deberían ser especialmente recomendados en los pacientes con obesidad.

AGRADECIMIENTO

En agradecimiento a todos aquellos profesionales médicos que enfrentaron la pandemia por COVID-19 cuando todo era incertidumbre.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang TT, Moon HS, Le A, Panchal N. Proceedings of the OMS COVID-19 Response Conference. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Aug;78(8):1268-1274..
2. 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. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
3. Menezes Soares RDC, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):1184-90.
4. AlShahrani I, Hosmani J, Shankar VG, AlShahrani A, Togoo RA, Yassin SM, et al. COVID-19 and cardiovascular system-a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(2):343-51.
5. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens.* 2021;35(1):4-11.
6. Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med.* 2020;7.
7. Wu Z, McGoogan JM. 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 - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239-42.
8. Giacomo Grasselli, MD1,2; Alberto Zangrillo, MD3,4; Alberto Zanella, MD1,2; et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy (*JAMA* (2020) 323: 16 (1574-158))
9. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(2).
10. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1445-53.
11. Phelps M, Christensen DM, Gerds T, Fosbøl E, Torp-Pedersen C, Schou M, et al. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(2):172-80.
12. Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, Zhang J, Lip GYH. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: An umbrella review of systematic reviews. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(4):330-9.
13. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2007 Oct 16;4(10):e297.
14. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-n-cov) in suspected human cases (consultado 14 Abr 2020)
15. Ferrer R. Pandemia por Covid-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva.* 2020.
16. Bennett TD, Moffitt RA, Hajagos JG, et al. Clinical Characterization and Prediction of Clinical Severity of SARS-CoV-2 Infection Among US Adults Using Data From the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7).
17. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1).
18. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(2):428-55.
19. Van Lancker A, Beeckman D, Van Den Noortgate N, Verhaeghe S, Van Hecke A. Frequency and intensity of symptoms and treatment interventions in hospitalized older palliative cancer patients: a multicentre cross-sectional study. *J Adv Nurs.* 2017 Jun;73(6):1455-66.
20. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33.
21. Muscogiuri G, Pugliese G, Laudisio D, Castellucci B, Barrea L, Savastano S, et al. The impact of obesity on immune response to infection: Plausible mechanisms and outcomes. *Obes Rev.* 2021;22(6).