

OBESIDAD, DÉFICIT DE VITAMINA D E INFECCIÓN POR SARS-COV-2: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA ESPAÑOLA Y APORTACIÓN DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL PROPIO EN 389 PACIENTES

Elvira Fernández Galindo

Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura
elvi1105@hotmail.com

Received: 18 septiembre 2025
Revised: 18 septiembre 2025
Evaluator 1 report: 20 septiembre 2025
Evaluator 2 report: 22 septiembre 2025
Accepted: 24 septiembre 2025
Published: noviembre 2025

RESUMEN

Introducción. La obesidad y el déficit de vitamina D son dos condiciones altamente prevalentes que se han relacionado, de forma independiente, con un peor curso clínico de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, la evidencia española que analice conjuntamente ambos factores junto con el riesgo de infección es escasa.

Objetivos. Sintetizar la evidencia española sobre obesidad, déficit de vitamina D y COVID-19 mediante una revisión sistemática cualitativa, y aportar evidencia original propia mediante un estudio observacional en 389 pacientes. **Métodos.** Se realizó una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA 2020 en PubMed, Embase y Scopus (2019-2025), que incluyó finalmente 19 estudios españoles (18 observacionales y 1 revisión sistemática). De forma complementaria, se llevó a cabo un estudio observacional, analítico y transversal en 389 pacientes de Atención Primaria (Valenciennes, Francia, datos referidos al año 2020), analizando mediante regresión logística multivariante la asociación entre obesidad, déficit de vitamina D, suplementación y sus interacciones con la infección por COVID-19 y, de forma exploratoria, con desenlaces de gravedad. **Resultados.** La revisión sistemática mostró una asociación consistente entre obesidad y mayor gravedad de la COVID-19 (riesgo de sesgo global moderado; certeza GRADE de moderada a baja-moderada según el desenlace). En el estudio propio, la obesidad no se asoció con la infección (OR ajustada 0,79; IC95% 0,42-1,46), mientras que el déficit de vitamina D sí lo hizo de forma independiente (OR ajustada 1,80; IC95% 1,03-3,14; $p = 0,039$), sin interacción significativa entre ambos factores. **Conclusiones.** La obesidad se asocia principalmente con la gravedad de la COVID-19 más que con el riesgo de infectarse, mientras que el déficit de vitamina D emerge como un factor de riesgo independiente para la infección, reforzando la utilidad clínica de su cribado, en particular en mayores de 65 años y en mujeres.

Palabras clave: obesidad; vitamina D; COVID-19; SARS-CoV-2; revisión sistemática; estudio observacional; Atención Primaria.

ABSTRACT

Background. Obesity and vitamin D deficiency are two highly prevalent conditions independently linked to a worse clinical course of SARS-CoV-2 infection. However, Spanish evidence jointly analysing both factors together with infection risk remains scarce. **Objectives.** To synthesise the Spanish evidence on obesity, vitamin D deficiency and COVID-19 through a qualitative systematic review, and to provide original evidence through an observational study in 389 patients. **Methods.** A systematic review following the PRISMA 2020 guideline was conducted in PubMed, Embase and Scopus (2019-2025), finally including 19 Spanish studies (18 observational studies and 1 systematic review). In addition, an observational, analytical, cross-sectional study was carried out in 389 primary care patients (Valenciennes, France, exposure data referring to 2020), using multivariate logistic regression to analyse the association between obesity, vitamin D deficiency, supplementation and their interactions with COVID-19 infection and, exploratorily, with severity outcomes. **Results.** The systematic review showed a consistent association between obesity and greater COVID-19 severity (overall risk of bias moderate; GRADE certainty ranging from moderate to low-moderate depending on the outcome). In the original study, obesity was not associated with infection (adjusted OR 0.79; 95%CI 0.42-1.46), whereas vitamin D deficiency was independently associated with infection (adjusted OR 1.80; 95%CI 1.03-3.14; $p = 0.039$), with no significant interaction between both factors. **Conclusions.** Obesity is mainly associated with COVID-19 severity rather than infection risk, while vitamin D deficiency emerges as an independent risk factor for infection, reinforcing the clinical usefulness of its screening, particularly in patients aged 65 years or older and in women.

Keywords: obesity; vitamin D; COVID-19; SARS-CoV-2; systematic review; observational study; primary care.

INTRODUCCIÓN

Contextualización del problema

La pandemia por SARS-CoV-2, declarada emergencia de salud pública de importancia internacional en enero de 2020 ha dejado como una de sus lecciones más consistentes la enorme heterogeneidad del curso clínico de la enfermedad: mientras una proporción relevante de personas infectadas cursó de forma asintomática o leve, otro subgrupo desarrolló formas graves con necesidad de hospitalización, ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) o fallecimiento (1,2). Identificar qué características basales del paciente modulan este riesgo ha sido, desde el inicio de la pandemia, una prioridad de investigación clínica y de salud pública, tanto por su valor pronóstico como por su potencial impacto en la organización de recursos sanitarios (3).

Entre los factores del paciente estudiados, la obesidad se ha posicionado de forma reiterada como uno de los determinantes más consistentes de mala evolución clínica. Ya en las primeras series de casos publicadas se observó que los pacientes obesos, especialmente los menores de 60 años presentaban un riesgo aumentado de ingreso hospitalario por COVID-19 (4). Esta asociación resulta clínicamente relevante en un contexto como el español, donde la prevalencia de obesidad en población adulta se sitúa en torno al 22-23% y continúa en ascenso (5,6), configurando lo que distintos organismos han descrito como una auténtica epidemia de obesidad superpuesta a la pandemia infecciosa.

De forma paralela, el déficit de vitamina D —una condición igualmente prevalente en la población española y europea, agravada por hábitos de vida con escasa exposición solar— ha sido objeto de un interés creciente por su papel inmunomodulador: la vitamina D interviene en la regulación de la inmunidad innata, en el control de la respuesta inflamatoria y en la producción de péptidos antimicrobianos, funciones todas ellas potencialmente relevantes frente a una infección respiratoria como la producida por el SARS-CoV-2 (7,8).

Ambas condiciones, además, no son independientes entre sí: la obesidad se asocia de forma bien documentada con menores concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, un fenómeno atribuido al secuestro de esta vitamina liposoluble en el tejido adiposo, lo que reduce su biodisponibilidad plasmática (9,10). Esta relación bidireccional entre obesidad y déficit de vitamina D plantea la hipótesis de que ambos factores pudieran actuar

de forma sinérgica sobre el riesgo y la gravedad de la COVID-19, a través de mecanismos compartidos de inflamación crónica de bajo grado, disfunción inmunitaria y alteración del eje de la leptina (11,12,13).

Justificación científica

A pesar del volumen de literatura internacional generado durante la pandemia sobre obesidad, vitamina D y COVID-19, la evidencia procedente específicamente de población española es más limitada y se encuentra dispersa en estudios que, en su mayoría, abordan estas variables de forma aislada: unos se centran en obesidad y gravedad, otros en vitamina D y gravedad, y muy pocos analizan de forma conjunta ambas exposiciones y, en particular, ninguno de los identificados en la presente revisión analiza simultáneamente obesidad, déficit de vitamina D y riesgo de infección por COVID-19 en población española. Esta laguna de conocimiento constituye la justificación científica central de este trabajo, que combina dos aproximaciones complementarias: una revisión sistemática cualitativa de la evidencia española disponible y un estudio observacional propio diseñado específicamente para analizar de forma conjunta ambas exposiciones.

Cabe señalar, como aportación distintiva de este trabajo, que el estudio de campo propio no se limita a resumir la literatura existente, sino que genera evidencia primaria original sobre 389 pacientes, con datos individuales recogidos y analizados exprofeso para esta investigación. Este trabajo de campo, más que la revisión de la literatura constituye el eje central y la aportación más original del presente artículo.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

1. Sintetizar de forma cualitativa la evidencia científica española sobre la relación entre obesidad, déficit de vitamina D y COVID-19, describiendo la calidad metodológica de los estudios disponibles y el grado de certeza de la evidencia agregada.
2. Determinar, mediante un estudio observacional propio en 389 pacientes de Atención Primaria, si la obesidad, el déficit de vitamina D, la suplementación con vitamina D y la interacción entre obesidad y déficit de vitamina D se asocian con la infección por SARS-CoV-2.
3. Explorar, de forma complementaria y con las limitaciones de potencia estadística correspondientes, la asociación de estos mismos factores con desenlaces de gravedad (hospitalización, ingreso en UCI, días de ingreso y fallecimiento).
4. Contrastar los hallazgos del estudio observacional propio con la evidencia sintetizada en la revisión sistemática, discutiendo su relevancia clínica y epidemiológica.

MARCO TEÓRICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA ESPAÑOLA

Métodos de la revisión sistemática

Diseño, registro y formato de pregunta de investigación

Se realizó una revisión sistemática de tipo cualitativo, sin síntesis cuantitativa por metaanálisis, siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). La pregunta de investigación se estructuró siguiendo el formato PECO: Población, pacientes con COVID-19 en España entre 2019 y 2025; Exposición, obesidad y/o déficit de vitamina D; Comparación, pacientes sin dichas condiciones; Resultado (*Outcome*), gravedad clínica, ingreso en UCI y mortalidad.

Se valoró específicamente la viabilidad de una síntesis cuantitativa por metaanálisis para el subconjunto de estudios centrados en obesidad y gravedad de la COVID-19. Sin embargo, se constató una heterogeneidad clínica y metodológica sustancial entre estos estudios: poblaciones de base distinta (generales frente a hospitalarias), estudios realizados en olas pandémicas diferentes con protocolos terapéuticos distintos y ausencia de vacunación en las fases más tempranas, empleo de distintos estimadores de adiposidad (índice de masa corporal — IMC — frente a estimadores más precisos como el CUN-BAE), medidas de efecto no homogéneas (odds ratio,

riesgo relativo o hazard ratio) y modelos de ajuste multivariante con distintas variables de confusión. Por este motivo se optó por una síntesis cualitativa estructurada, considerada más adecuada para integrar de forma crítica hallazgos heterogéneos sin generar estimaciones combinadas potencialmente sesgadas.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se consultaron las bases de datos PubMed, Embase y Scopus, cubriendo el periodo 2019-2025. Las ecuaciones de búsqueda combinaron descriptores controlados (MeSH en PubMed, Emtree en Embase) y términos libres mediante operadores booleanos AND/OR, aplicándose filtros de idioma (español e inglés). Los conceptos y descriptores empleados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda por base de datos.

Base de datos	Ecuación de búsqueda (resumida)
PubMed	("Obesity"[MeSH] OR obesity OR "body mass index" OR BMI) AND ("COVID-19"[MeSH] OR "SARS-CoV-2" OR coronavirus) AND ("Vitamin D Deficiency"[MeSH] OR "vitamin D" OR "25-hydroxyvitamin D")
Embase	('obesity'/exp OR obesity OR 'body mass index' OR BMI) AND ('covid-19'/exp OR 'sars-cov-2' OR coronavirus) AND ('vitamin d deficiency'/exp OR 'vitamin d' OR '25 hydroxyvitamin d')
Scopus	TITLE-ABS-KEY(obesity OR "body mass index" OR BMI) AND TITLE-ABS-KEY("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR coronavirus) AND TITLE-ABS-KEY("vitamin D" OR "vitamin D deficiency" OR "25-hydroxyvitamin D")

Para dimensionar la magnitud del campo de estudio, cabe señalar que, considerando únicamente el término «obesidad» en el periodo 2019-2025, PubMed recoge 13 649 registros a nivel mundial, Scopus 187 290 y Embase 263 923; al restringir la búsqueda a investigaciones realizadas en España, estas cifras se reducen a 5857, 4507 y 4172 registros, respectivamente. Al introducir de forma conjunta obesidad y vitamina D en población española se localizaron 145 (PubMed), 106 (Embase) y 162 (Scopus) registros; al combinar obesidad y COVID-19 en España, 127, 169 y 112 registros respectivamente; y al exigir simultáneamente las tres variables —obesidad, vitamina D y COVID-19— en estudios españoles, únicamente se identificaron 10 registros, y solo en PubMed. Esta última cifra ilustra de manera directa la magnitud de la laguna de conocimiento que motiva el presente trabajo.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios realizados en España, en población pediátrica o adulta, publicados entre 2019 y 2025, en español o inglés, que analizasen la relación entre obesidad y/o déficit de vitamina D y COVID-19 en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, y que reportasen al menos uno de los siguientes desenlaces clínicos: gravedad, hospitalización, ingreso en UCI, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o mortalidad. Se admitieron diseños observacionales (cohortes, casos y controles o transversales analíticos) y revisiones sistemáticas o metaanálisis previos.

Se excluyeron los estudios realizados fuera de España, los que analizaban una sola de las variables de interés, las revisiones narrativas, cartas al director, editoriales o documentos de consenso, los estudios sin análisis específico del papel pronóstico de la obesidad o la vitamina D, los centrados exclusivamente en aspectos técni-

cos, quirúrgicos o rehabilitadores, las series de casos con menos de 40 pacientes sin análisis inferencial, y los artículos con información metodológica o de resultados insuficiente.

Selección de estudios (diagrama de flujo PRISMA 2020)

La búsqueda inicial identificó 464 862 registros en las tres bases de datos combinadas sobre COVID-19 a nivel mundial. Tras la eliminación de duplicados y la restricción a estudios realizados en España, se evaluaron 831 títulos y resúmenes. De estos, 750 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, fundamentalmente por tratarse de revisiones narrativas, editoriales, o por no analizar la obesidad o la vitamina D como variables pronósticas principales. Los 81 artículos restantes se evaluaron a texto completo, excluyéndose 62 por ausencia de desenlaces clínicos relevantes, enfoque meramente descriptivo sin análisis inferencial, o abordaje centrado en aspectos técnicos, quirúrgicos o rehabilitadores. Finalmente, **19 estudios españoles (18 observacionales y 1 revisión sistemática)** cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron incorporados a la síntesis cualitativa.

El diagrama de flujo PRISMA 2020 original (elaborado con la herramienta PRISMA2020 de Haddaway et al.) representa gráficamente estas cuatro fases —identificación, cribado, elegibilidad e inclusión— con sus correspondientes cifras de exclusión en cada etapa; por su valor como resumen visual del proceso de selección, se reproduce su contenido numérico íntegro en el párrafo anterior, dado que no se reproducen imágenes en el presente formato de artículo.

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó con herramientas específicas según el tipo de diseño: el instrumento **AMSTAR-2** (14) para la única revisión sistemática incluida, y la **escala Newcastle-Ottawa (NOS)** (15) junto con los criterios **ROBINS-I** (16) para los 18 estudios observacionales restantes, evaluando los dominios de selección, comparabilidad/confusión, medición del desenlace, tamaño muestral, sesgo de información, diseño del estudio y validez externa.

La revisión sistemática de Camporesi et al. (17), evaluada mediante AMSTAR-2, presentó una calidad metodológica global crítica: aunque formuló una pregunta de investigación clara y realizó una búsqueda sistemática, no incluyó una evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos mediante una herramienta estandarizada, lo que limita la confianza en sus conclusiones.

Para los 18 estudios observacionales, la evaluación mediante ROBINS-I mostró un patrón dominante de riesgo de sesgo **moderado**, atribuible fundamentalmente a limitaciones inherentes al diseño observacional: posible confusión residual (ajuste incompleto por comorbilidades u otras variables), sesgos de selección (pacientes exclusivamente hospitalizados, uso de registros administrativos), sesgos de medición (estimación del IMC mediante datos previos a la infección, sin homogeneidad en el momento de la determinación) y, en los estudios de menor tamaño, limitaciones de precisión estadística. De los 19 estudios evaluados en conjunto, ninguno alcanzó un riesgo de sesgo global bajo, 17 se clasificaron como riesgo **moderado** y 2 como riesgo **alto o muy alto** (fundamentalmente por limitaciones de tamaño muestral, sesgo de selección relevante o mediciones indirectas del IMC), resultando en una valoración global de **riesgo de sesgo moderado** para el conjunto de la evidencia.

La certeza de la evidencia se valoró adicionalmente mediante la metodología **GRADE** (18), considerando los dominios de riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectitud, imprecisión y sesgo de publicación, para tres grandes bloques de exposición-desenlace: (a) obesidad (IMC/CUN-BAE) frente a COVID-19 grave (UCI, SDRA, mortalidad), con **certeza global moderada**, apoyada por consistencia entre estudios pese a un riesgo de confusión residual y a la imprecisión de algunas cohortes hospitalarias pequeñas, compensada por la robustez de las grandes cohortes poblacionales; (b) obesidad severa frente a hospitalización y COVID-19 grave en adultos jóvenes, con **certeza alta-moderada**, apoyada en cohortes poblacionales de gran tamaño (Navarra, Cataluña) con estimaciones precisas y efecto consistente; y (c) estado metabólico (glucemia, colesterol, dislipemia) frente a ingreso

en UCI, estancia y mortalidad, con **certeza baja-moderada**, limitada por tamaños muestrales pequeños en cohortes hospitalarias y por intervalos de confianza amplios en algunos estudios.

Síntesis cualitativa de los hallazgos

Obesidad y gravedad de la COVID-19

De forma consistente, la mayor parte de los 19 estudios incluidos evidenció una asociación entre obesidad y peor pronóstico de la COVID-19, comportándose como factor de riesgo independiente de hospitalización, ingreso en UCI, desarrollo de SDRA y mortalidad tras ajuste multivariante. En concreto, los estudios de Fresán et al. (19), Fernández Crespo et al. (20) y Fernández-Prada et al. (21) mostraron que la obesidad, especialmente en sus formas graves, incrementa de forma significativa la probabilidad de hospitalización y de evolución crítica, incluso tras ajustar por edad y comorbilidades; el trabajo de Fernández Crespo et al. (20) mostró además que una proporción sustancial de los casos graves puede atribuirse directamente al exceso de adiposidad corporal, siendo esta atribución mayor cuando se emplean estimadores más precisos de adiposidad, como el CUN-BAE, frente al IMC tradicional, lo que sugiere que los métodos antropométricos convencionales podrían infraestimar el impacto real del tejido adiposo sobre el riesgo clínico, en particular en mujeres. En población infantil, el estudio de Ortiz-Pinto et al. (22) mostró que la obesidad constituye un factor de vulnerabilidad frente a la infección por SARS-CoV-2 independientemente del sexo, la edad, el nivel socioeconómico o la actividad física, subrayando la importancia de la detección precoz de la obesidad desde la infancia.

No todos los estudios mostraron una asociación uniforme: el trabajo de Posso et al. (23), centrado en pacientes mayores de 60 años, sugirió que, tras ajustar por edad y sexo, no todas las comorbilidades metabólicas conservan una asociación independiente con la mortalidad, lo que apunta a que, en edades avanzadas, la fragilidad global y la edad biológica podrían atenuar el peso relativo de cada comorbilidad individual considerada de forma aislada.

Más allá del peso corporal, el estado metabólico global emergió como determinante relevante del pronóstico: el estudio de Martínez Urbistondo et al. (24) mostró que la obesidad se asocia con mayor ingreso en UCI y estancia hospitalaria prolongada, mientras que la hiperglucemia basal —incluso en ausencia de diabetes diagnosticada— se vincula de forma independiente con mayor mortalidad, en consonancia con mecanismos conocidos de disfunción inmunitaria y aumento del estrés oxidativo asociados a la hiperglucemia.

Déficit de vitamina D y COVID-19

Únicamente dos de los 19 estudios incluidos analizaron de forma específica el papel del déficit de vitamina D: la revisión sistemática de Camporesi et al. (17) y el estudio observacional de Macaya et al. (25). Ambos trabajos coinciden en señalar que un déficit de vitamina D (25-hidroxivitamina D inferior a 20 ng/ml) se asocia con mayor riesgo de COVID-19 grave, relacionando esta asociación con una mayor intensidad de la respuesta inflamatoria («tormenta de citocinas») característica de las formas graves de la enfermedad. El estudio de Camporesi et al. (17) aporta además una perspectiva genética novedosa, al señalar que la respuesta biológica a la vitamina D depende no solo de su concentración sérica, sino también de polimorfismos en el receptor de vitamina D (VDR) y en la proteína transportadora (*group-specific component*, GC), que modulan la capacidad de transporte y de acción de la hormona activa.

Estos dos estudios presentan limitaciones que conviene explicitar: se trata de solo dos trabajos, uno de ellos una revisión sistemática de estudios observacionales sin metaanálisis y el otro un estudio observacional retrospectivo con ajuste multivariante parcial. Mientras que la validez externa del trabajo de Camporesi et al. (17) puede considerarse relativamente robusta, la de Macaya et al. (25), realizado sobre una población de menor tamaño, no permite una extrapolación directa a la población general. Esta escasez de estudios españoles centrados específicamente en vitamina D y COVID-19 constituye precisamente una de las lagunas de evidencia que el estudio observacional propio, descrito en las secciones siguientes, pretende contribuir a llenar.

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

La síntesis cualitativa de los estudios incluidos, complementada con la literatura disponible, permite proponer un marco fisiopatológico común a la obesidad y al déficit de vitamina D en relación con la COVID-19. La obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónica de bajo grado y disfunción inmunitaria, con acumulación de macrófagos en el tejido adiposo (11), alteraciones mecánicas respiratorias que reducen la capacidad pulmonar y aumentan el riesgo de hipoventilación, y una mayor expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) —la principal puerta de entrada celular del SARS-CoV-2— en el tejido adiposo (26), lo que ha llevado a plantear la hipótesis, aún no confirmada de forma concluyente, de que el compartimento graso pudiera actuar como reservorio viral, prolongando la replicación y amplificando la respuesta inflamatoria sistémica.

Adicionalmente, tanto la obesidad como el déficit de vitamina D se asocian con un estado de hiperleptinemia y resistencia a la acción de la leptina (12,13), hormona secretada por el tejido adiposo que, más allá de su papel en la regulación del apetito y el gasto energético, ejerce funciones inmunomoduladoras que resultan inefaces en estados de resistencia leptínica, lo que podría contribuir a una respuesta inmune desregulada frente a la infección. La vitamina D, por su parte, ejerce efectos antiinflamatorios, antiinfecciosos e inmunomoduladores bien caracterizados (8), incluyendo la reducción de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y el refuerzo de la inmunidad innata; su déficit —agravado en la obesidad por el secuestro de esta vitamina liposoluble en el tejido adiposo (9,10)— podría, por tanto, contribuir de forma adicional a la desregulación inflamatoria observada en la obesidad. Estudios de intervención con suplementación de vitamina D en el contexto de la COVID-19, sintetizados en revisiones paraguas recientes, muestran resultados prometedores en la reducción de marcadores inflamatorios, aunque sin homogeneidad suficiente entre ensayos como para establecer recomendaciones firmes de suplementación sistemática (27,28,29).

Cabe subrayar que la mayoría de estos mecanismos son de naturaleza hipotética o se apoyan en evidencia indirecta, y que la propia síntesis cualitativa reconoce la posibilidad de causalidad inversa (la propia infección grave y el estado inflamatorio agudo pueden reducir de forma aguda los niveles séricos de vitamina D) y de confusión residual, dado que obesidad, déficit de vitamina D y otras condiciones del síndrome metabólico tienden a coexistir y solaparse en los mismos pacientes.

Lagunas de evidencia identificadas

La revisión sistemática permite concluir que, si bien existe evidencia razonablemente consistente sobre la asociación entre obesidad y gravedad de la COVID-19 en población española, la evidencia específica sobre déficit de vitamina D es notablemente más escasa (solo 2 de 19 estudios), y **no se ha identificado ningún estudio español que analice de forma simultánea las tres variables de interés —obesidad, déficit de vitamina D y COVID-19— ni que aborde específicamente el riesgo de infección (en contraposición a la gravedad) asociado a estos factores**. Esta laguna de evidencia constituye la justificación directa y el punto de partida del estudio observacional propio que se describe a continuación, concebido como aportación original de este trabajo para contribuir a cubrir dicho vacío.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE CAMPO (N = 389)

Frente al carácter esencialmente secundario de la revisión sistemática —una síntesis de evidencia ya publicada—, el estudio de campo que se describe en esta sección constituye el **núcleo original de este trabajo**: un conjunto de datos individuales, recogidos y analizados específicamente para esta investigación, que permite abordar directamente la pregunta que la revisión sistemática dejó sin respuesta en la literatura española: la relación conjunta entre obesidad, déficit de vitamina D y riesgo de infección por COVID-19.

Diseño

Se trata de un **estudio observacional, analítico y de corte transversal**, con muestreo consecutivo de pacientes atendidos en consulta de medicina general. El carácter transversal implica que la exposición (obesidad,

déficit de vitamina D, suplementación) y el desenlace (antecedente de infección por COVID-19 en 2020) se recogieron de forma simultánea en el momento de la entrevista, sin seguimiento longitudinal; esta característica de diseño condiciona de forma importante la interpretación causal de los resultados, como se discutirá más adelante.

El estudio se planteó inicialmente en el contexto de la Atención Primaria española, en coherencia con el marco general de la tesis doctoral de la que este artículo deriva. Sin embargo, la imposibilidad de obtener a tiempo la autorización institucional y la aprobación del comité de ética correspondiente en España obligó a trasladar el trabajo de campo a un entorno asistencial equivalente en Francia —país de ejercicio profesional de la investigadora—, concretamente a consultas de Atención Primaria de Valenciennes (departamento du Nord). Este cambio se reconoce de forma explícita como una limitación del estudio, si bien no compromete de forma sustancial su relevancia clínica, dado que los mecanismos fisiopatológicos analizados (obesidad, metabolismo de la vitamina D, respuesta a la infección viral) son en gran medida comunes a ambas poblaciones, y las variables estudiadas son universales y comparables entre países.

Población y ámbito

La población de estudio estuvo constituida por pacientes de entre 18 y 100 años atendidos en consultas de Atención Primaria en Valenciennes (Francia) entre enero y junio de 2026, en los que se recogieron variables clínicas y el antecedente de infección por COVID-19 referidos específicamente al año 2020. Se combinaron dos vías de reclutamiento: captación oportunista de pacientes atendidos presencialmente durante el periodo de estudio, y una invitación por correo electrónico dirigida a 500 pacientes atendidos en el año previo, en la que la respuesta voluntaria se consideró consentimiento informado implícito. En ambos casos se garantizó el anonimato mediante la asignación de un código numérico a cada participante, sin recogida de datos identificativos directos, y sin acceso a la historia clínica electrónica (salvo, con permiso expreso del paciente, para contrastar la determinación analítica de vitamina D correspondiente a 2020). El estudio cumplió los principios de la Declaración de Helsinki y la normativa europea de protección de datos (RGPD).

Se incluyó a todo paciente de 18 a 100 años atendido en el último año con capacidad para otorgar consentimiento; se excluyó a quienes rechazaron participar o eran menores de edad en 2020.

Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se determinó considerando dos objetivos: (a) estimar con precisión adecuada la proporción de pacientes con obesidad y/o déficit de vitamina D, asumiendo de forma conservadora una prevalencia esperada del 50% (al desconocerse la prevalencia real en la población de estudio), con un nivel de confianza del 95% ($Z = 1,96$) y una precisión deseada del 5% ($d = 0,05$), lo que mediante la fórmula clásica de estimación de proporciones ($n = Z^2 \cdot p(1-p)/d^2$) arrojó un tamaño mínimo de 384 sujetos; y (b) disponer de potencia suficiente para comparar la frecuencia de infección por COVID-19 entre grupos de riesgo (obesos frente a no obesos, y con/sin déficit de vitamina D), lo que, asumiendo diferencias de 15-20 puntos porcentuales entre grupos, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, indicó tamaños muestrales orientativos de 150 a 300 sujetos en función de la diferencia y proporción basal asumidas. A partir de ambos cálculos se fijó como objetivo un tamaño muestral mínimo de 385 pacientes. La muestra finalmente reclutada, de **389 pacientes**, satisface este objetivo.

Variables del estudio

Las variables recogidas se agruparon en cuatro bloques: (a) sociodemográficas —edad y sexo—; (b) clínicas previas —IMC (kg/m^2) y categoría ponderal (bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad), nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (ng/mL) y su categorización como déficit ($\leq 20 \text{ ng}/\text{mL}$) o ausencia de déficit, suplementación con vitamina D (sí/no), y comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma, enfermedad renal crónica e inmunosupre-

sión); (c) relacionadas con la COVID-19 —antecedente de infección confirmada por SARS-CoV-2 en 2020 (sí/no), como variable dependiente principal—; y (d) de gravedad —hospitalización, ingreso en UCI, días de ingreso hospitalario y fallecimiento—, analizadas de forma exploratoria dado el reducido número de eventos disponible. Todos los datos proceden de entrevista clínica directa y de autorreporte del paciente, sin contraste sistemático con la historia clínica electrónica, salvo para la determinación de vitamina D, según se ha indicado.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante media y desviación estándar (o mediana cuando la distribución lo justificaba), y las categóricas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las comparaciones bivariantes de proporciones se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado, utilizando el test exacto de Fisher como referencia cuando la frecuencia esperada en alguna celda fue inferior a 5, calculándose para cada comparación la odds ratio (OR) cruda con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Para el análisis de asociación ajustado se emplearon **modelos de regresión logística multivariante**, con la infección por COVID-19 como variable dependiente principal, ajustando por edad, sexo, obesidad, déficit de vitamina D, suplementación con vitamina D, la interacción entre obesidad y déficit de vitamina D, y las comorbilidades principales (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, EPOC/asma e inmunosupresión). El modelo principal se ajustó sobre los 280 pacientes con determinación conocida de vitamina D, y se repitió de forma estratificada por grupo de edad (menores/mayores de 65 años) y por sexo, con el fin de explorar posibles efectos diferenciales. De forma exploratoria y complementaria, con el mismo conjunto de covariables, se ajustaron modelos análogos de regresión logística (y, para los días de ingreso hospitalario, de regresión lineal) para los desenlaces de gravedad —hospitalización, ingreso en UCI, días de ingreso y fallecimiento—, advirtiendo que, dado el reducido número de eventos disponibles para estos desenlaces (34, 12, 32 y 8 casos, respectivamente, frente a los 149 casos de infección analizados en el modelo principal), estos análisis deben interpretarse como exploratorios, sin pretensión de alcanzar significación estadística confirmatoria, sino de explorar la dirección y la consistencia de posibles tendencias. En el modelo de fallecimiento, dado el reducido número de eventos (8) en relación con el número de covariables, se aplicó una penalización tipo *ridge* para mitigar el riesgo de cuasi-separación de los datos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ bilateral. El análisis se realizó con software estadístico estándar.

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE CAMPO

Características descriptivas de la muestra

Se incluyeron 389 pacientes, con una edad media de 58,1 años (DE 16,7; rango 18-96), de los cuales 160 (41,1%) tenían 65 años o más. Un 60,7% ($n = 236$) eran mujeres y un 39,3% ($n = 153$) hombres. Según el IMC, 114 pacientes (29,3%) presentaban obesidad, 139 (35,7%) sobrepeso, 101 (26,0%) normopeso y 35 (9,0%) bajo peso. La determinación de vitamina D estaba disponible en 280 pacientes (72,0% de la muestra); entre estos, 131 (46,8% de los conocidos; 33,7% del total) presentaban déficit (≤ 20 ng/mL) y 149 (38,3% del total) no lo presentaban, quedando 109 pacientes (28,0%) sin determinación conocida. Del subgrupo de 114 pacientes obesos, 48 (42,1% del total de obesos) presentaban además déficit de vitamina D conocido. Un total de 190 pacientes (48,8%) recibían suplementación con vitamina D, frente a 199 (51,2%) que no la recibían.

Respecto al desenlace principal, 202 pacientes (51,9%) presentaron antecedente de infección por COVID-19 en 2020, frente a 187 (48,1%) sin dicho antecedente. En cuanto a los desenlaces de gravedad, se registraron 38 hospitalizaciones (34 de ellas en pacientes con determinación conocida de vitamina D), 12 ingresos en UCI y 8 fallecimientos.

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra (N = 389).

Variable	n	%
Edad, media (DE), años	58,1 (16,7)	—
Edad ≥ 65 años	160	41,1
Sexo femenino	236	60,7
Obesidad (IMC ≥ 30)	114	29,3
Sobrepeso	139	35,7
Normopeso	101	26,0
Bajo peso	35	9,0
Déficit de vitamina D (≤ 20 ng/mL)	131	33,7 (46,8)
Sin déficit de vitamina D	149	38,3 (53,2)
Determinación de vitamina D desconocida	109	28,0
Suplementación con vitamina D	190	48,8
Infección por COVID-19 (2020)	202	51,9
Hospitalización	38	9,8
Ingreso en UCI	12	3,1
Fallecimiento	8	2,1

Porcentaje sobre el total de la muestra (n = 389) y, entre paréntesis, sobre los 280 pacientes con determinación conocida de vitamina D.

Análisis bivalente

En el análisis bivalente, la obesidad no mostró asociación con la infección por COVID-19 (50,9% en obesos frente a 52,4% en no obesos; OR = 0,94; IC95% 0,61-1,46; p = 0,79). Tampoco se observó asociación significativa entre sobrepeso y normopeso (51,8% frente a 48,5%; OR = 1,14; IC95% 0,68-1,90; p = 0,62) ni, aunque con una tendencia numérica más marcada, entre bajo peso y normopeso (65,7% frente a 48,5%; OR = 2,03; IC95% 0,91-4,53; p = 0,08).

Por el contrario, el déficit de vitamina D sí se asoció de forma significativa con una mayor frecuencia de infección (64,9% en pacientes con déficit frente a 43,0% sin déficit; OR = 2,45; IC95% 1,51-3,98; p < 0,001). De forma llamativa, los pacientes suplementados con vitamina D presentaron también una mayor frecuencia de infección que los no suplementados (61,1% frente a 43,2%; OR = 0,49 para «sin suplementación frente a con suplementación»; p < 0,001), un hallazgo que se aborda en profundidad en la discusión, dado que resulta contraintuitivo si se interpreta como efecto causal directo. Los pacientes obesos sin suplementación mostraron una frecuencia de infección numéricamente menor que el resto de la muestra, sin alcanzar significación estadística (39,6% frente a 53,9%; OR = 0,56; IC95% 0,31-1,01; p = 0,054).

Al analizar la combinación de ambos factores de riesgo, la frecuencia de infección fue del 42,3% en pacientes sin obesidad ni déficit de vitamina D (n = 111), del 44,7% en pacientes con obesidad aislada sin déficit (n = 38), del 66,3% en pacientes con déficit aislado sin obesidad (n = 83), y del 62,5% en pacientes con ambos factores presentes (n = 48). Este patrón —en el que la presencia de déficit de vitamina D, con o sin obesidad concomitante, se asocia con las frecuencias de infección más elevadas, mientras que la obesidad aislada se comporta de forma similar a la

ausencia de ambos factores— resulta coherente con los modelos multivariantes que se describen a continuación.
Análisis multivariante: infección por COVID-19

El modelo de regresión logística multivariante principal (n = 280; 149 casos de infección), ajustado por edad, sexo, obesidad, déficit de vitamina D, suplementación con vitamina D y comorbilidades, confirmó que la **obesidad no se asoció de forma independiente con la infección** (OR ajustada = 0,79; IC95% 0,42-1,46; p = 0,45), mientras que el **déficit de vitamina D sí lo hizo** (OR ajustada = 1,80; IC95% 1,03-3,14; p = 0,039). La suplementación con vitamina D mostró una asociación positiva con la infección (OR ajustada = 2,45; IC95% 1,31-4,58; p = 0,005), interpretación que se retoma en la discusión bajo la hipótesis de confusión por indicación. Entre las comorbilidades, la EPOC/asma alcanzó significación estadística (OR = 2,31; IC95% 1,07-5,01; p = 0,033); la edad se asoció de forma independiente con un menor riesgo de infección (OR = 0,97 por año; IC95% 0,95-0,99; p = 0,005), mientras que el sexo, la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica y la inmunosupresión no alcanzaron significación estadística en el modelo global (Tabla 3).

Tabla 3. Modelo de regresión logística multivariante para infección por COVID-19 (n = 280).

Variable	OR ajustada	IC95%	p
Edad (por año)	0,97	0,95-0,99	0,005
Sexo femenino (ref.: hombre)	1,17	0,68-2,04	0,569
Obesidad	0,79	0,42-1,46	0,449
Déficit de vitamina D	1,80	1,03-3,14	0,039
Suplementación con vitamina D	2,45	1,31-4,58	0,005
Diabetes mellitus	1,60	0,78-3,29	0,201
Hipertensión arterial	0,68	0,36-1,30	0,240
Enfermedad cardiovascular	1,80	0,92-3,53	0,088
Enfermedad renal crónica	1,37	0,57-3,28	0,478
EPOC / asma	2,31	1,07-5,01	0,033
Inmunosupresión	0,96	0,47-1,94	0,901

Un modelo específico de interacción, que incorporó el término obesidad × déficit de vitamina D, no mostró interacción significativa entre ambos factores (OR de la interacción = 0,68; IC95% 0,22-2,11; p = 0,505), manteniéndose la asociación independiente del déficit de vitamina D (OR = 2,01; IC95% 1,05-3,86; p = 0,035) en presencia del término de interacción. Un análisis complementario por categorías combinadas, tomando como referencia a los pacientes sin obesidad ni déficit (n = 111), mostró una OR ajustada de 0,94 (IC95% 0,42-2,13; p = 0,89) para obesidad aislada (n = 38), de 2,01 (IC95% 1,05-3,86; p = 0,035) para déficit aislado (n = 83), y de 1,29 (IC95% 0,56-2,99; p = 0,55) para la combinación de ambos factores (n = 48): un patrón que, de forma coherente con el análisis de interacción formal, muestra que el riesgo asociado al déficit de vitamina D no se ve amplificado por la coexistencia de obesidad, y que la combinación de ambos factores no supera el riesgo del déficit aislado.

Los análisis estratificados por edad mostraron que el déficit de vitamina D se asoció de forma significativa con la infección en mayores de 65 años (OR = 2,55; IC95% 1,07-6,07; p = 0,035; n = 139), pero no alcanzó significación en menores de 65 años (OR = 1,20; IC95% 0,52-2,75; p = 0,67; n = 141). Los análisis estratificados

**OBESIDAD, DÉFICIT DE VITAMINA D E INFECCIÓN POR SARS-COV-2:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA ESPAÑOLA Y APORTACIÓN DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL
PROPIO EN 389 PACIENTES**

por sexo mostraron una asociación significativa en mujeres (OR = 2,88; IC95% 1,40-5,93; p = 0,004; n = 186) que no se replicó en hombres (OR = 0,76; IC95% 0,26-2,26; p = 0,62; n = 94); en el subgrupo de hombres, la obesidad mostró una asociación en sentido protector cercana a la significación estadística (OR = 0,30; IC95% 0,08-1,08; p = 0,065), hallazgo que, por su imprecisión y por no reproducirse en el resto de subgrupos, se interpreta con cautela.

Análisis exploratorio de los desenlaces de gravedad

Dado el limitado número de eventos disponibles, estos resultados deben interpretarse como exploratorios, orientados a describir la dirección de posibles asociaciones más que a establecer conclusiones confirmatorias (Tabla 4).

Tabla 4. Modelos exploratorios de regresión logística para desenlaces de gravedad.

Variable	Hospitalización† (n = 280; 34 eventos)	Ingreso en UCI† (n = 279; 12 eventos)	Fallecimiento‡ (n = 279; 8 eventos)
Obesidad, OR (IC95%)	0,65 (0,22-1,87)	1,17 (0,25-5,42)	1,38 (0,34-5,65)
Déficit de vitamina D, OR (IC95%)	1,74 (0,61-4,94)	1,40 (0,26-7,44)	1,56 (0,32-7,52)
Suplementación de vitamina D, OR (IC95%)	1,54 (0,42-5,56)	2,22 (0,34-14,66)	0,92 (0,17-5,09)
Interacción obesidad × déficit, OR (IC95%)	2,98 (0,36-24,55)	1,20 (0,06-25,94)	1,17 (0,18-7,54)

†Modelo ajustado por edad, sexo, obesidad, déficit de vitamina D, suplementación y comorbilidades (diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, EPOC/asma, inmunosupresión).

‡Modelo con penalización *ridge* por el reducido número de eventos.

En estos cuatro desenlaces, ni la obesidad ni el déficit de vitamina D alcanzaron significación estadística, si bien el déficit de vitamina D y su interacción con la obesidad mostraron de forma consistente una dirección de asociación mayor que 1 (mayor riesgo) en los cuatro desenlaces, sin que ninguna de estas estimaciones alcanzase significación estadística —resultado esperable dado el reducido número de eventos disponible—. Entre las comorbilidades, alcanzaron significación estadística: la diabetes (OR = 3,07; IC95% 1,04-9,00; p = 0,041) y la enfermedad cardiovascular (OR = 4,66; IC95% 1,58-13,73; p = 0,005) para hospitalización; la EPOC/asma (OR = 6,90; IC95% 1,60-29,63; p = 0,009) para ingreso en UCI; y la enfermedad renal crónica (OR = 6,08; IC95% 1,09-33,74; p = 0,039) para fallecimiento, si bien esta última estimación, obtenida con penalización *ridge* sobre solo 8 eventos, debe interpretarse con especial cautela.

Para los días de ingreso hospitalario, analizados mediante regresión lineal en los pacientes hospitalizados con dato disponible (n = 32; media 20,5 días, mediana 15, DE 18,1), el sexo femenino se asoció de forma significativa con una estancia más corta en todos los modelos ajustados (por ejemplo, -20,8 días respecto a hombres en el modelo con obesidad; IC95% -32,6 a -9,1; p = 0,001), mientras que ni la obesidad (+8,1 días; IC95% -3,2 a 19,3; p = 0,15; n = 32) ni el déficit de vitamina D (+5,5 días; IC95% -7,7 a 18,7; p = 0,40; n = 29) alcanzaron significación estadística, aunque ambos mostraron una dirección de efecto compatible con una estancia más prolongada.

En conjunto, estos análisis exploratorios de gravedad no permiten confirmar ni descartar el papel de la obesidad o el déficit de vitamina D como factores pronósticos de hospitalización, ingreso en UCI, estancia prolongada o mortalidad en esta muestra: la potencia estadística disponible, condicionada por el reducido número de eventos, resulta claramente insuficiente para ello, y estos resultados deben considerarse generadores de hipótesis para estudios futuros con mayor tamaño muestral, más que hallazgos confirmatorios.

Descripción de una figura clave del estudio propio

Uno de los resultados gráficos más representativos del estudio de campo combina, en un mismo panel, (a) un diagrama de barras con la frecuencia cruda de infección por COVID-19 según la combinación de factores de riesgo —sin obesidad ni déficit (42,3%; $n = 111$), obesidad aislada (44,7%; $n = 38$), déficit aislado (66,3%; $n = 83$) y ambos factores (62,5%; $n = 48$)— y (b) un gráfico de bosque (*forest plot*) con las odds ratio ajustadas de cada combinación frente a la categoría de referencia (ausencia de ambos factores): 0,94 (IC95% 0,42-2,13) para obesidad aislada, 2,01 (IC95% 1,05-3,86, estadísticamente significativa) para déficit aislado, y 1,29 (IC95% 0,56-2,99) para la combinación de ambos. Esta representación conjunta permite visualizar de forma inmediata el hallazgo central del estudio: es la presencia de déficit de vitamina D, y no la obesidad, la que desplaza el riesgo de infección por encima de la referencia, sin que la coexistencia de obesidad module —ni hacia arriba ni hacia abajo— dicho riesgo de forma estadísticamente apreciable.

DISCUSIÓN

Comparación entre la evidencia de la revisión sistemática y los resultados propios

El hallazgo más relevante de este trabajo, al poner en diálogo ambas fuentes de evidencia, es que **la obesidad y el déficit de vitamina D parecen operar sobre planos distintos del curso clínico de la COVID-19**. La revisión sistemática de la literatura española muestra, de forma consistente en la mayoría de los 19 estudios incluidos, que la obesidad se asocia con una peor **gravedad** de la enfermedad —mayor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI, SDRA y mortalidad—, prácticamente en todos los estudios que analizaron específicamente este desenlace. Sin embargo, el estudio de campo propio, centrado en el **riesgo de infección** más que en su gravedad, no encontró asociación alguna entre obesidad e infección por COVID-19, ni en el análisis bivariante ($OR = 0,94$) ni en el multivariante ($OR = 0,79$), ni al estratificar por edad o sexo. Estos dos hallazgos no son contradictorios entre sí: simplemente están respondiendo a preguntas distintas —susceptibilidad a la infección frente a evolución clínica una vez producida—, y su combinación resulta clínicamente informativa: sugiere que, en esta muestra, la obesidad no incrementaría la probabilidad de contagiarse, pero la evidencia previa indica que, de producirse la infección, sí condicionaría un curso más grave. El estudio propio no dispuso de potencia estadística suficiente para confirmar o descartar esta segunda relación de forma independiente (34 hospitalizaciones, 12 ingresos en UCI y 8 fallecimientos), por lo que ambas fuentes de evidencia resultan complementarias y no comparables de forma directa en este punto.

En relación con el déficit de vitamina D, el contraste es igualmente informativo, aunque en sentido distinto. La revisión sistemática identificó una notable escasez de estudios españoles centrados en esta exposición —solo 2 de 19— y ninguno que analizase conjuntamente obesidad, vitamina D y riesgo de infección. El estudio de campo propio aporta, precisamente, evidencia original sobre esta laguna: el déficit de vitamina D se asoció de forma independiente con la infección por COVID-19, tanto en el análisis bivariante ($OR = 2,45$) como en el multivariante ajustado ($OR = 1,80$), con una magnitud de efecto notablemente similar a la descrita por Camporesi et al. (17) y Macaya et al. (25) para gravedad, lo que sugiere —con la debida cautela por proceder de una única muestra transversal— que el déficit de vitamina D podría comportarse como un factor de riesgo relevante tanto para la susceptibilidad a la infección como para su gravedad, ampliando así el alcance de la asociación descrita hasta ahora en la literatura española, limitada a los desenlaces de gravedad.

Un tercer punto de contraste relevante concierne a la interacción entre obesidad y déficit de vitamina D. La hipótesis fisiopatológica de sinergia entre ambos factores —descrita en la sección 2.3.3, a través de mecanismos compartidos de inflamación crónica, disfunción del eje de la leptina y menor biodisponibilidad de vitamina D en el tejido adiposo— no se tradujo, en el estudio de campo propio, en una interacción estadística significativa (OR de interacción = 0,68; $p = 0,505$): el riesgo de infección asociado al déficit de vitamina D no se vio amplificado por la coexistencia de obesidad, y el análisis por categorías combinadas mostró que los pacientes con ambos

factores presentaban un riesgo intermedio ($OR = 1,29$) entre el de la referencia y el del déficit aislado ($OR = 2,01$), en lugar de superior. Esta ausencia de interacción estadística no invalida necesariamente la plausibilidad biológica de la sinergia propuesta, pero sí sugiere que, al menos para el desenlace de infección analizado en esta muestra, ambos factores actuarían por vías predominantemente independientes o aditivas, más que sinérgicas o multiplicativas.

El papel paradójico de la suplementación: una llamada a la cautela interpretativa

Uno de los hallazgos que exige mayor prudencia interpretativa es la asociación positiva entre suplementación con vitamina D e infección por COVID-19 (OR ajustada = 2,45; $p = 0,005$), en sentido opuesto al efecto protector que cabría esperar biológicamente y que sugieren revisiones paraguas recientes sobre suplementación y desenlaces de COVID-19 (27,28,29). Este resultado no debe interpretarse en modo alguno como evidencia de que la suplementación con vitamina D aumente el riesgo de infección. El diseño transversal del estudio, unido a la ausencia de información sobre la fecha de inicio de la suplementación, impide establecer si esta precedía a la infección o si, por el contrario, los pacientes suplementados eran precisamente aquellos ya identificados previamente como deficitarios —y por tanto de mayor riesgo basal— antes de iniciar el tratamiento. Este patrón, coherente con un fenómeno de **confusión por indicación y causalidad inversa**, se ve reforzado por el hecho de que, en la muestra, la suplementación fue más frecuente en pacientes de mayor edad y en mujeres, precisamente los subgrupos en los que el déficit de vitamina D mostró una asociación más marcada con la infección. Lejos de invalidar el papel protector de la vitamina D descrito en la literatura, este hallazgo subraya la necesidad de estudios de intervención —ensayos clínicos aleatorizados— o, como mínimo, de estudios longitudinales con fecha de inicio de suplementación registrada, para poder establecer una relación causal que el presente diseño transversal no permite determinar.

Relevancia clínica y epidemiológica

Desde el punto de vista de la práctica clínica, los resultados de este trabajo refuerzan dos mensajes de utilidad práctica y de bajo coste para la Atención Primaria. En primer lugar, la obesidad debe seguir siendo considerada, en coherencia con la revisión sistemática, un criterio de vulnerabilidad clínica de cara a la gravedad potencial de la COVID-19 —aunque no, según el estudio propio, un factor que incremente por sí mismo la probabilidad de contagiarse—, lo que resulta relevante para la estratificación temprana del riesgo en pacientes que ya han contraído la infección. En segundo lugar, el déficit de vitamina D emerge, en esta muestra, como un factor de riesgo independiente para la propia infección, con una magnitud de asociación relevante y una especial concentración del efecto en personas mayores de 65 años y en mujeres. Esto refuerza la recomendación de cribado y corrección del déficit de vitamina D en estos subgrupos como medida preventiva razonable, de bajo coste, frente a infecciones respiratorias como la COVID-19, en tanto se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que permitan confirmar una relación causal y establecer recomendaciones de suplementación sistemática con mayor grado de certeza.

Desde el punto de vista epidemiológico, la coexistencia en la población española de una prevalencia elevada y creciente de obesidad (5,6) y de hipovitaminosis D asociada a hábitos de vida con escasa exposición solar, unida a la ausencia de estudios que analicen conjuntamente ambos factores frente a COVID-19, subraya la necesidad de líneas de investigación específicas en este ámbito, con estudios de mayor tamaño muestral y diseño prospectivo que permitan trasladar estos hallazgos exploratorios a recomendaciones de salud pública con mayor grado de evidencia.

Fortalezas

Este trabajo combina dos aproximaciones metodológicas complementarias —revisión sistemática y estudio observacional original— siguiendo un protocolo explícito (PRISMA 2020, formato PECO) y criterios de elegibilidad predefinidos, con evaluación formal de la calidad metodológica (AMSTAR-2, NOS, ROBINS-I) y de la certeza

de la evidencia (GRADE) para la revisión, y con un tamaño muestral calculado a priori (389 pacientes, superior al mínimo de 385 calculado) para el estudio de campo. El estudio propio aporta, además, un ángulo de análisis —el riesgo de infección, más que la gravedad— escasamente representado en la literatura española revisada, y explora de forma sistemática la interacción entre obesidad y déficit de vitamina D, un aspecto no abordado por ninguno de los 19 estudios incluidos en la revisión. El análisis estadístico incluyó, además del modelo global, análisis estratificados por edad y sexo, lo que permitió identificar patrones de asociación diferenciales de relevancia clínica.

Limitaciones

Deben señalarse limitaciones tanto de la revisión sistemática como del estudio de campo. Respecto a la revisión, ninguno de los 19 estudios incluidos alcanzó un riesgo de sesgo global bajo (17 moderado, 2 alto-muy alto), la heterogeneidad clínica y metodológica entre estudios impidió la síntesis cuantitativa por metaanálisis, y la certeza GRADE de la evidencia para el bloque de estado metabólico y gravedad resultó baja-moderada.

Respecto al estudio de campo, su diseño transversal impide establecer relaciones de causalidad o de precedencia temporal, siendo esta limitación especialmente relevante para la asociación, contraintuitiva, entre suplementación de vitamina D e infección, y aplicable con menor intensidad al resto de asociaciones descritas. El reclutamiento, combinando captación oportunista y respuesta voluntaria a una invitación por correo electrónico, constituye un muestreo no probabilístico que puede sobrerrepresentar a los pacientes más sanos o con mayor contacto habitual con el sistema sanitario (sesgo del «voluntario sano»). El traslado de la recogida de datos de España a Francia, por motivos de viabilidad ética y administrativa, introduce una limitación relevante para la extrapolación directa a la población española, dado que los niveles séricos de vitamina D dependen de la latitud, la exposición solar, los hábitos dietéticos y las políticas de fortificación alimentaria, que pueden diferir entre ambos países, aunque los mecanismos fisiopatológicos generales sean comparables. Todas las variables proceden de autorreporte o entrevista clínica, sin contraste con la historia clínica electrónica (salvo para vitamina D), lo que introduce un riesgo de error de clasificación no diferencial, agravado por el desfase de hasta seis años entre el periodo de exposición estudiado (2020) y la recogida de datos (2026), con el consiguiente riesgo de sesgo de memoria. La obesidad se definió únicamente mediante el IMC, sin recurrir a estimadores más precisos de adiposidad, como el CUN-BAE, que la propia revisión sistemática identifica como potencialmente más sensibles. Se realizaron numerosas comparaciones bivariantes y modelos multivariantes estratificados sin corrección por comparaciones múltiples, lo que incrementa el riesgo de hallazgos falsos positivos en los análisis exploratorios por subgrupos, y algunas estimaciones en subgrupos pequeños resultaron imprecisas (por ejemplo, la enfermedad renal crónica en el subgrupo de hombres, con un intervalo de confianza muy amplio). Finalmente, y de forma especialmente relevante, el estudio no dispuso de potencia estadística suficiente para analizar de forma confirmatoria los desenlaces de gravedad (hospitalización, ingreso en UCI, fallecimiento, lo que limita su capacidad para relacionar directamente sus hallazgos sobre infección con los hallazgos de gravedad descritos en la revisión sistemática.

CONCLUSIONES

1. La evidencia española sintetizada mediante revisión sistemática respalda de forma consistente que la **obesidad se comporta como un factor pronóstico independiente de gravedad** en la COVID-19 —mayor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI, SDRA y mortalidad—, mientras que la evidencia específica sobre déficit de vitamina D es notablemente más escasa y ningún estudio identificado analiza de forma conjunta obesidad, déficit de vitamina D y riesgo de infección.

2. El estudio observacional propio en 389 pacientes de Atención Primaria, concebido específicamente para cubrir esta laguna, muestra que la **obesidad no se asocia con el riesgo de infección** por COVID-19, mientras que el **déficit de vitamina D sí se asocia de forma independiente** con dicho riesgo, sin interacción estadísticamente significativa entre ambos factores.

3. La asociación entre déficit de vitamina D e infección es especialmente marcada en pacientes de 65 años o más y en mujeres, subgrupos en los que, además, la suplementación con vitamina D fue más frecuente, lo que resulta coherente con un fenómeno de confusión por indicación más que con un efecto perjudicial de la propia suplementación.

4. Los análisis exploratorios de gravedad (hospitalización, ingreso en UCI, días de ingreso, fallecimiento) no alcanzaron significación estadística para ninguna de las exposiciones estudiadas, si bien mostraron de forma consistente una dirección de asociación positiva para el déficit de vitamina D y su interacción con la obesidad; dada la limitada potencia estadística disponible, estos resultados deben considerarse generadores de hipótesis, no conclusiones confirmatorias.

Implicaciones para la práctica clínica y la salud pública

Estos resultados apoyan mantener la obesidad como criterio de vulnerabilidad clínica frente a la gravedad de la COVID-19, y refuerzan, de forma adicional a la evidencia previa centrada en gravedad, la utilidad clínica del cribado y la corrección del déficit de vitamina D como medida preventiva razonable y de bajo coste frente al riesgo de infección, en particular en personas mayores de 65 años y en mujeres, en tanto no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que permitan establecer recomendaciones de suplementación sistemática con mayor grado de certeza causal. Desde la Atención Primaria, ambos hallazgos son accionables de forma inmediata: la detección oportunista de la obesidad —incluyendo estimadores más allá del IMC— y la determinación de vitamina D en los subgrupos de mayor riesgo pueden integrarse en la práctica asistencial habitual sin requerir recursos adicionales sustanciales.

Líneas futuras de investigación

Se identifican como líneas prioritarias de investigación futura: (a) estudios prospectivos o de intervención (ensayos clínicos aleatorizados de suplementación con vitamina D) que permitan establecer causalidad, superando la limitación transversal del presente estudio; (b) estudios con mayor tamaño muestral y, idealmente, diseño multicéntrico, que dispongan de potencia estadística suficiente para analizar de forma confirmatoria los desenlaces de gravedad conjuntamente con el riesgo de infección; (c) estudios que repliquen este análisis en población española; y (d) estudios que incorporen estimadores de adiposidad más precisos que el IMC (como el CUN-BAE) y biomarcadores inflamatorios, que permitan profundizar en los mecanismos fisiopatológicos —inflamación crónica, eje de la leptina, expresión de ACE2 en tejido adiposo— propuestos como sustrato biológico de las asociaciones descritas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
2. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(6):602-11.
3. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update: 17 January 2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 19 enero 2021]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_23.pdf
4. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):896-7.
5. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2025 [citado 20 diciembre 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Sociedad Española de Obesidad (SEEDO). MetaObesidad 2025: decálogo de posicionamiento de la SEEDO sobre el abordaje actual de la obesidad. Cuenca: SEEDO; 2025.
7. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of vitamin D in the metabolic syndrome. *Nutrients.* 2021;13(3):830.

8. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskelatal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151.
9. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
10. Olmos JM, Hernández JL, Pariente E, Martínez J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D in obese Spanish adults: the Camargo Cohort Study. *Obes Surg.* 2018;28(10):3361-3368.
11. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
12. Montserrat-de la Paz S, Pérez-Pérez A, Vilarinho-García T, Jiménez-Cortegana C, Muriana FJG, Millán-Linares MC, et al. Nutritional modulation of leptin expression and leptin action in obesity and obesity-associated complications. *J Nutr Biochem.* 2021;89:108561.
13. Stefanakis K, Upadhyay J, Ramirez-Cisneros A, Patel N, Sahai A, Mantzoros CS. Leptin physiology and pathophysiology in energy homeostasis, immune function, neuroendocrine regulation and bone health. *Metabolism.* 2024;161:156056.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions. *BMJ.* 2017;358:j4008.
15. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute;* 2011.
16. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savovi J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
17. Camporesi G, Hernández Payró R, Levy Esses T, Peláez Samperio MJ, Macho González A, Sánchez-Muniz FJ. Vitamina D y polimorfismos de los genes VDR y GC en la severidad y mortalidad por COVID-19. Una revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2022;39(6):1397-1407.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
19. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(12):2246-2250.
20. Fernández Crespo S, Pérez-Matute P, Íñiguez Martínez M, Fernández-Villa T, Domínguez-Garrido E, Oteo JA, et al. Gravedad de COVID-19 atribuible a obesidad según IMC y CUN-BAE. *Semergen.* 2022;48(8):101840.
21. Fernández-Prada M, García-González P, García-Morán A, Ruiz-Álvarez I, Ramas-Diez C, Calvo-Rodríguez C. Personal and vaccination history as factors associated with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 2021;157(5):226-233.
22. Ortiz-Pinto MA, de Miguel-García S, Ortiz-Marrón H, Ortega-Torres A, Cabañas G, Gutiérrez-Torres LF, et al. Childhood obesity and risk of SARS-CoV-2 infection. *Int J Obes (Lond).* 2022;46:1861-1868.
23. Posso M, Comas M, Román M, Domingo L, Louro J, González C, et al. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;56(11):756-758.
24. Martínez Urbistondo M, Mora Vargas A, Expósito Palomo E, Aparicio de Miguel M, Castejón Díaz R, Daimiel L, et al. Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente. *Nutr Hosp.* 2021;38(5):1068-1074.
25. Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp.* 2021;37(5):1039-42.

**OBESIDAD, DÉFICIT DE VITAMINA D E INFECCIÓN POR SARS-COV-2:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA ESPAÑOLA Y APORTACIÓN DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL
PROPIO EN 389 PACIENTES**

26. Chung YS, Lam CY, Tan PH, Tsang HF, Wong SCC. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8155.
27. Petakh P, Kamyshna I, Halabitska I, Kamyshnyi O. Effect of vitamin D supplementation on COVID-19 outcomes: an umbrella review of systematic reviews. *Front Nutr.* 2025;12:1559471.
28. Jafari-Vayghan H, et al. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: an umbrella review. *BMC Nutr.* 2025;11:86.
29. Monroy-Iglesias MJ, Thavarajah R, Beckmann K, Josephs DH, Irshad S, Karagiannis SN, et al. Effects of vitamin D on COVID-19 risk and hospitalisation in the UK Biobank. *PLoS One.* 2025;20(7):e0328232.
30. Carretero Gómez J, Arévalo Lorigo JC, Carrasco Sánchez FJ. Obesity and 2019-nCoV. A risky relationship. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(6):387-388.