



COMPLICACIONES DE COVID-19 ASOCIADAS A LA OBESIDAD: REVISIÓN

COMPLICATIONS OF COVID-19 ASSOCIATED WITH OBESITY: A REVIEW

Lizette Elena Leiva Suero¹ <https://orcid.org/0000-0001-9899-029X>, María Vásquez-Guillén² <https://orcid.org/0000-0002-0754-3986>, Andrea Vásquez-Guillén² <https://orcid.org/0000-0001-7414-2317>, Mike Contreras³ <https://orcid.org/0000-0001-9899-5306>, Yenddy Carrero⁴ <https://orcid.org/0000-0003-4050-4468>

¹Grupo de Investigación Académica y Científica en Ciencias Biomédicas con Proyección Social KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR. Proyecto de Investigación PFCS42 Caracterización de marcadores genéticos e inmunológicos con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en cáncer de mama y cuello uterino. Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato-Ecuador.

²Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Venezuela.

³Instituto de Patología Tropical y salud pública, área de inmunología de la Universidad Federal de Goiás (UFG) Campus Colemar Natal e Silva, Goiânia-Goiás, Brasil.

⁴Grupo de Investigación BIOCENCIAS. Proyecto de Investigación PFCS42 Caracterización de marcadores genéticos e inmunológicos con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en cáncer de mama y cuello uterino. Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2022 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Recibido: 01 de febrero 2022
Aceptado: 20 de marzo 2022

RESUMEN

Introducción: La interacción del hombre con los virus sigue siendo un amplio campo de estudio donde cada día hay novedades; en este sentido, con el reciente SARS-CoV-2 agente causal de la pandemia de COVID-19 se ha demostrado que determinadas condiciones inmunogenéticas, inflamatorias y cardio-metabólicas constituyen factores de riesgo para la forma de presentación complicada de la enfermedad, como se documentó en pacientes obesos. **Objetivo:** analizar y relacionar las complicaciones del COVID-19 asociadas a la obesidad y receptores inmunológicos. **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Embase, Redalyc, Springer y LILACS, tomando en cuenta artículos de revisión, artículos originales y revisiones sistemáticas publicadas en el contexto internacional; en el periodo febrero 2020 -febrero 2022. Se incluyó la revisión de 75 artículos en total: de los cuales se rechazaron 34 artículos por no contener la información a razón de búsqueda, resultando elegidos 41 artículos al cumplir con los criterios de elegibilidad. **Resultados:** La revisión bibliográfica sugiere la relación del estado inflamatorio crónico de bajo grado inducido por la obesidad y la infección por SARS-CoV-2. **Conclusion:** Es de suma importancia incrementar el número de investigaciones y/o reporte de casos en los cuales se incluyan pacientes con síndrome metabólico y obesidad resaltando además el amplio rango de receptores inmunes que se han descrito, sobre los cuales podrían diseñarse blancos terapéuticos aunado a la comprensión fisiopatológica que cada día demuestra ser una red compleja con fuerte base inmunopatológica.

Palabras clave: Síndrome Respiratorio Agudo Severo, COVID-19, inflamación, obesidad.

Autor de correspondencia: PhD Yenddy Carrero. Correo electrónico: yenddycarrero@yahoo.es.

ABSTRACT

Introduction: The interaction of man with viruses continues to be a broad field of study where there are new developments every day; In this sense, with the recent SARS-CoV-2 causal agent of the COVID-19 pandemic, it has been shown that certain immunogenic, inflammatory and cardio-metabolic conditions constitute risk factors for the complicated form of presentation of the disease, as shown documented in obese patients. **Objective:** to analyze and relate the complications of COVID-19 associated with obesity and immune receptors. **Methods:** A systematic search was carried out in the PubMed, Embase, Redalyc, Springer and LILACS databases, taking into account review articles, original articles and systematic reviews published in the international context; in the period February 2020-February 2022. A total of 75 articles were reviewed: of which 34 articles were rejected for not containing the information due to the search, resulting in 41 articles being chosen as they met the eligibility criteria. **Results:** The literature review suggests the relationship between the low-grade chronic inflammatory state induced by obesity and SARS-CoV-2 infection. **Conclusion:** It is extremely important to increase the number of investigations and/or case reports in which patients with metabolic syndrome and obesity are included, also highlighting the wide range of immune receptors that have been described, on which therapeutic targets could be designed together with the pathophysiological understanding that each day proves to be a complex network with a strong immunopathological basis.

Keywords: Severe Acute Respiratory Syndrome, COVID-19, inflammation, obesity.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la mayoría de la población vive en países donde el sobrepeso y la obesidad arrebatan más vidas que la insuficiencia ponderal. En el año 2016 existían más de 1900 millones de adultos de 18 o más años con sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, cifras que surgen como consecuencia del aumento de las calorías obtenidas de algunos alimentos como la carne, azúcares, aceites y grasas; además, del consumo de alimentos procesados y comida rápida en los países de ingresos bajos y medios (1) en los cuales se han incrementado exponencialmente en las últimas décadas, con una disminución de alimentos ricos en fibra como los cereales integrales y legumbres. Frecuentemente; los hábitos alimenticios y de actividad física de la población se derivan de cambios ambientales y sociales aunado a la falta de políticas de apoyo en sectores como el de la educación, salud, agricultura, la planificación urbana, transporte, medio ambiente, el procesamiento, distribución y comercialización de alimentos (2).

Con el transcurso del tiempo y en virtud de la presentación clínica tan diversa de la enfermedad provocada por el Coronavirus identificada en el 2019 (COVID-19) se ha planteado que las enfermedades metabólicas como la diabetes, la hipertensión, dislipidemias tienen un impacto en el pronóstico de los pacientes. Se estima que el año 2.000 había 170 millones de personas que padecían diabetes en el mundo. En 2.021, la cifra se incrementó a 450 millones, con una proyección de que aumentara a 522 millones de personas en 2.030 y a 633 millones en 2.045. Las muertes relacionadas con esta enfermedad crecieron 17 % en 2020 y 15 % en 2021 en comparación con el nivel previo a la pandemia en 2019. Esto excluyó las muertes directamente atribuidas al COVID-19 de pacientes diabéticos (2,3).

Hasta la fecha se han registrado más de 492 millones de contagios por el Coronavirus que causa el Síndrome respiratorio agudo grave SARS-CoV-2, con 6,15 millones de muertes (4), generando efectos en todos los ámbitos a nivel mundial, desde condiciones de vida, hasta la economía. En este sentido la salud mental de la población en el manejo del confinamiento y los modos de vida al cumplirse 2 años desde que se declaró la pandemia ha sido un punto crucial, con efectos muy nocivos en pacientes con sobrepeso, como potenciador de las alteraciones en el estado anímico, que se manifiestan en aislamiento social, estrés, alteración de sueño, del ritmo circadiano, sedentarismo y trastornos en el comportamiento alimentario, que podrían estar relacionados al aumento en la ingesta de alcohol y la aparición de otras adicciones (5).

Desde que inició la pandemia por COVID-19, se han publicado algunos estudios que sugieren que los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo de

desarrollar una enfermedad más grave por coronavirus. Estas investigaciones, señalan a la obesidad como un factor de riesgo para la hospitalización, el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) hasta un 73%, la necesidad de ventilación asistida en un 69% y el desarrollo de secuelas graves que conllevan a la muerte (6-9).

Los pacientes con obesidad pueden presentar una disminución de la función pulmonar, cambios en la microbiota, aumento del perfil proinflamatorio (10). Son diversos los efectos desfavorables asociados con la obesidad en el curso de las infecciones de etiología viral, tal como el catabolismo y la inflamación crónica de los depósitos de tejido adiposo, que derivan en la activación de macrófagos y el deterioro de las respuestas de los linfocitos T y B (11).

Es de vital importancia mancomunar esfuerzos en pro de la salud mental de la población durante la pandemia, que incluya acciones específicas que mejoren los niveles de actividad física y la calidad en la alimentación, especialmente en los grupos de riesgo. Focalizándose en los servicios de atención primaria y especializada mediante el acceso a intervenciones psicológicas que aborden los comportamientos alimentarios relacionados directamente con el estrés (12). Así mismo incrementar el número de estudios que determinen los aspectos fisiopatológicos e inmunológicos implicados en la severidad de la presentación clínica de COVID-19 en pacientes con obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico. Ante el aumento de la evidencia científica en este contexto, el objetivo de la revisión fue analizar y relacionar las complicaciones del COVID-19 asociadas a la obesidad y receptores inmunológicos a través de una revisión sistemática

MÉTODOS

Se trata de una investigación no experimental mediante revisión bibliográfica, basada en publicaciones de artículos con respecto a COVID-19 y obesidad, aplicando un método analítico con un enfoque global de la problemática. Se incluyeron artículos que fueron publicados desde el 5 de febrero del año 2020 hasta el 4 de febrero del 2022, en idioma inglés o castellano, de acceso y publicación libre a través de bases de datos como: PubMed, Embase, Redalyc, Springer y LILACS, tomando en cuenta artículos de revisión, artículos originales, estudio de caso y revisiones sistemáticas indexadas y publicadas en el contexto internacional. Para los criterios de búsqueda se incluyeron operadores booleanos mediante el uso de palabras clave y la fecha de publicación. Se obtuvieron aproximadamente 75 artículos de los cuales 41 cumplieron el criterio para la inclusión en el contexto de la investigación (Figura 1). Se excluyeron artículos que no cumplían los criterios de búsqueda y aquellos a los cuales no se obtuvo acceso.

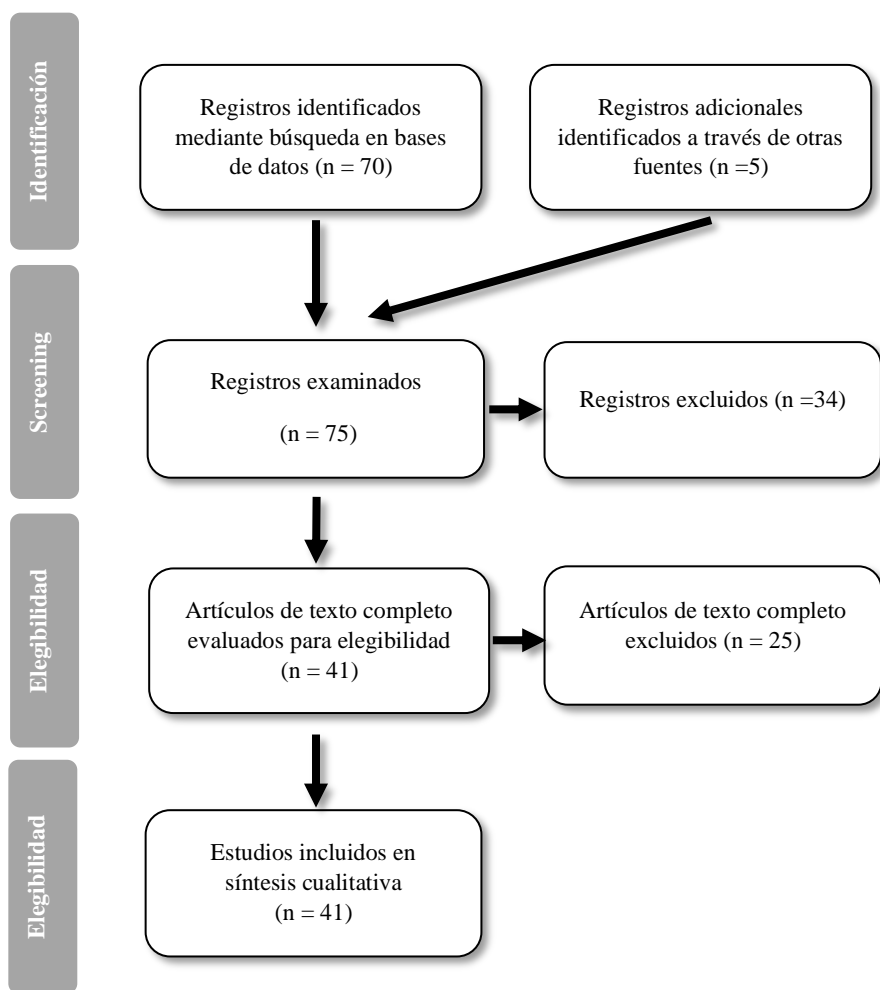


Figura 1. Búsqueda Sistemática. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097.

DESARROLLO

Mecanismos de entrada al organismo del SARS-CoV-2.

La entrada de los viriones a las células huésped está mediada fundamentalmente por la glicoproteína S, la cual se compone de dos subunidades funcionales, las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 está formada por el dominio N-terminal (NTD) y el dominio de unión al receptor (RBD). La función de la subunidad S1 es unirse al receptor en la célula hospedera a través de su dominio RBD mientras que la función de la subunidad S2 es fusionar las membranas del virus y de la célula huésped (13).

Una vez el virus se ha unido a la célula huésped por medio de la proteína S, las proteasas del hospedador, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), la catépsina L y la furina, escinden la glicoproteína de la espiga en el sitio de escisión de la subunidad S2, activando así a las proteínas. Este proceso es crítico para la fusión del virus con las membranas de las células huésped, ya que induce cambios conformacionales irreversibles (14,15). Estudios han demostrado mediante secuenciación del ácido Ribonucleico (ARN) de una sola célula, que la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) se expresa altamente en varios tejidos y sitios del organismo, coexpresándose con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en células epiteliales nasales, pulmones y ramas bronquiales, lo que explicaría parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2 (14-16).

Por otro lado, estudios han sugerido que los ácidos grasos como el colesterol son esenciales en la propagación de los virus de ARN envueltos, como los virus respiratorios sincitiales y la influenza. El SARS-CoV, el pariente más cercano al SARS-CoV-2, usa el colesterol para facilitar el ingreso del virus luego de la unión a la proteína S al receptor de la ECA2, permitiendo la propagación a las células vecinas. El agotamiento del colesterol en las células que expresan ECA2 resulta en una disminución notable de la unión de la proteína S (17).

Además, la ECA2 es secretada por adipocitos maduros y se expresa en los tejidos adiposos blancos y marrones. En individuos obesos, el tamaño de los adipocitos aumenta y el tejido adiposo blanco se hipertrofia debido a la infiltración de macrófagos con el aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 6 (18). Al mismo tiempo, el SARS-CoV-2 afecta la expresión de genes relacionados con el metabolismo de los lípidos en las células epiteliales, teniendo un posible papel en la diferenciación de la grasa blanca. Estas vías sugieren que las personas con obesidad pueden tener una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y también podrían explicar, al menos en parte, el mayor riesgo de complicaciones graves una vez que se diagnostica COVID-19 (19).

El SARS-CoV-2 y obesidad: receptores implicados.

Desde que se descubrió el SARS-CoV-2, se han realizado múltiples esfuerzos por comprender las interacciones de este nuevo agente viral. Como es bien sabido, los neumocitos, representan los principales blancos celulares para la

adherencia y englobamiento del virión. La característica que hace que estas células se vuelvan permisivas y replicativas para la entrada del coronavirus, es la presencia del receptor celular, como el receptor enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2h), y los receptores no ACE2h como TMPRSS2 y para algunas cepas virales, la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) (13), además de ACE2, se ha sugerido que varias moléculas sirven como receptores alternativos para SARS-CoV y SARS-CoV-2, siendo estos lectinas de tipo C como DC-SIGN y L-SIGN. Así mismo, se sugirió que TIM1 y AXL (receptores tirosin quinasa de superficie celular) serían receptores alternativos del SARS-CoV-2.

Los miembros de las familias de receptores de fosfatidilserina, TIM y TAM, respectivamente, mejoran la entrada de una amplia gama de virus envueltos al unirse a la fosfatidilserina en la membrana del virión. De manera similar, se propuso que CD147, una glicoproteína transmembrana expresada de manera ubicua en células epiteliales e inmunitarias, sea un receptor alternativo para la infección por SARS-CoV y SARS-CoV-2. Aunque se observó un aumento modesto en la entrada viral con niveles más altos de CD147 y se evidenció regulación positiva en la obesidad. Recientemente, la estructura de ACE2 en complejo con un transportador de aminoácidos neutros, B0AT1, fue analizada por cryo-EM en presencia y ausencia de la proteína S del SARS-CoV-2. Se demostró previamente que ACE2 es esencial para la expresión del transportador B0AT1 en el intestino delgado. Mientras que B0AT1 se expresa en el tracto gastrointestinal y el riñón, no está presente en el pulmón (20).

En relación con la expresión de la ACE2, se ha descrito que sus niveles son altos en el intestino delgado, los testículos, los riñones, el corazón, la tiroides y el tejido adiposo. Mientras que los niveles más bajos se encuentran en la sangre, el bazo, la médula ósea, el cerebro, los vasos sanguíneos y los músculos. También la ACE2 mostró niveles de expresión medios en los pulmones, el colon, el hígado, el tracto urinario y la glándula suprarrenal. Aunque la ACE2, no se expresó diferencialmente entre hombres y mujeres o entre personas jóvenes y mayores en ningún tejido. En la piel, el sistema digestivo, el cerebro y los vasos sanguíneos, los niveles de expresión de ACE2 se han asociado positivamente con el estado inmunitario tanto en hombres como en mujeres. En la tiroides y los pulmones, los niveles de expresión de la ECA2 se asociaron positiva y negativamente con el perfil inmunitario en hombres y mujeres, respectivamente, y en los pulmones mostraron una correlación positiva en las personas de mayor edad con respecto al grupo más joven (21).

El tejido adiposo expresa varios receptores y enzimas necesarias para la infección por SARS-CoV-2, siendo uno de ellos el receptor de ACE2, el cual ha demostrado ser el receptor funcional para SARS-CoV y SARS-CoV-2. El ARNm el cual codifica la expresión del ACE2 se detectó en el tejido adiposo humano, teniendo una mayor prevalencia en el tejido visceral en comparación con el tejido subcutáneo y pulmonar. Este aumento en su expresión en el tejido adiposo hace que el mismo represente un mayor reservorio para infecciones virales, aumentando la carga viral integral. Es importante destacar que su expresión está regulada al alza en los adipocitos de pacientes con obesidad y diabetes (22,23)

El virus SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped por medio de la ACE2, lo que resulta en una regulación negativa de ACE2. Esta deficiencia relativa puede provocar alteraciones en otros sistemas controlados por ACE2, incluido el sistema renina-angiotensina. Esto se incrementará aún más en el caso de condiciones previas con el funcionamiento ya comprometido de estos sistemas, como en pacientes con obesidad y diabetes (22).

Recientemente, un estudio con 5457 pacientes con COVID-19 mostró que las personas con obesidad muestran niveles significativamente más altos de ACE2 en suero sanguíneo. Esto es debido a que durante la diferenciación adipogénica, la expresión de ACE2 se ve aumentada en los adipocitos, lo cual se ve exacerbado en los pacientes con obesidad. Además, la ACE2 puede desprenderse del tejido adiposo hacia la circulación, depositándose en los pulmones, modificando así la susceptibilidad pulmonar a la infección por SARS-CoV-2 (23).

Un análisis mostró que la ACE2 y TMPRSS2 se coexpresaron en el tejido epitelial del pulmón y la piel, mientras que CD147 (BSG), ciclofilinas como las polipeptidil isomerasa A y B (PPIA y PPIB), CD26 (DPP4) y moléculas

relacionadas se expresaron tanto en el epitelio como en las células inmunitarias. La obesidad y el género masculino generalmente condujeron a una mayor expresión de genes relacionados con ACE2 y CD147 en la biopsia bronquial o la sangre. Además, los genes relacionados con CD147 se correlacionaron positivamente con la edad y el índice de masa corporal (IMC) (24).

Hay una observación que sugiere que el locus ACE2 tiene un impacto en la hipertensión en individuos obesos más que en la obesidad aislada. Los varones hipertensos de genotipo T tienen valores medios de medidas antropométricas relacionadas con la grasa y su distribución mayores que los portadores de genotipo C, mientras que entre los normotensos la asociación muestra una tendencia opuesta. Tal tendencia de asociación opuesta en varones hipertensos vs. normotensos indica que una vez que los varones portadores del genotipo T aumentan de peso, desarrollan HTA. Un mayor riesgo de HTA entre los hombres fumadores obesos con genotipo T es consistente con la hipótesis de estudio de que las personas con el alelo T pierden el efecto protector del alelo C contra la HTA y, por lo tanto, tienen más probabilidades de desarrollar HTA cuando los factores de riesgo, como la obesidad y tabaquismo están presentes. También podrían tener un mayor riesgo de desarrollar resultados graves después de la infección por COVID-19 a una edad mayor (25).

Existen otros receptores sugeridos para SARS-CoV-2 que también están presentes en tejido adiposo. El DPP4, el receptor potencial del SARS-CoV-2, es multifuncional, incluidas sus funciones en el metabolismo, la inflamación, el sistema endocrino e inmunitario. El mismo ha sido identificado como una nueva adipocina en el tejido adiposo, la DPP4 se expresa fuertemente en las superficies apicales del epitelio polarizado de varios órganos, como los pulmones y el hígado. Asimismo, El aumento de DPP4 provoca fallas en la resolución de la inflamación y activación subclínica crónica del sistema inmunitario. Curiosamente, la DPP4 aumenta en la obesidad, especialmente en el estado de resistencia a la insulina (22,23,26).

Recientemente un modelado de la estructura del homotrímero de la proteína espiga del SARS-CoV-2 predice que el dominio S1 se une a la DPP4 humana. Dicho modelo demostró una gran interfaz de unión entre la glicoproteína S1 del SARS-CoV-2 y la DPP4, lo que sugiere una estrecha interacción entre las mismas. Del mismo modo, otros estudios demostraron que el DPP4 es el primer gen agrupado con ACE2 y, lo cual soporta la interacción estrecha sugerida entre ambas proteínas (26).

La secreción de DPP4 en el tejido adiposo se ha demostrado in vivo con una mayor liberación en obesos en comparación con individuos delgados. Por lo tanto, el tejido adiposo de pacientes obesos expresa en gran medida DPP4 y posiblemente sea su principal fuente circulante, lo que puede facilitar la entrada de SARS-CoV-2 en las células y también una elevada inflamación y una respuesta inmunitaria exagerada, pasos importantes que conducen a la tormenta de citoquinas de COVID-19. Este aumento elevado de DPP4 podría ser un factor determinante por COVID-19 (23,26).

Por otro lado, el hígado juega un papel crucial al contribuir al nivel sistémico de DPP4. Un estudio llevado a cabo en ratones demostró que la obesidad estimula a los hepatocitos a sintetizar y secretar DPP4, el cual actúa con el factor Xa plasmático para aumentar la inflamación en el tejido adiposo. El tejido adiposo también es una fuente importante de DPP4 en la obesidad inducida por la dieta y está involucrado en la vinculación de la obesidad con el Síndrome Metabólico. Las personas obesas tienen niveles circulantes más altos de DPP4 y el nivel se correlaciona con el índice de masa corporal (IMC) en personas jóvenes sanas (26).

Además, Un estudio observacional realizado en 60 pacientes demostró que tanto la expresión tanto de ECA2 como de TMPRSS2 en todo el tejido adiposo humano (27). Sin embargo, la proteasa TMPRSS2 se expresa a un nivel bajo, mientras que la furina se expresa en mayor medida, sobre todo en individuos obesos, así como durante la adipogénesis (23). La TMPRSS2 actúa escindiendo y activando la proteína de espiga del Coronavirus que provoca el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el coronavirus que provoca el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), permitiendo la fusión de la membrana del virus con la célula huésped. De hecho, la inactivación genética de TMPRSS2 en ratones atenúa la extensión del daño pulmonar y la

inflamación inducida por la infección experimental con MERS-CoV y SARS-CoV (19).

Por otra parte, la furina no solo contribuye en la entrada del SARS-CoV-2 en las células, sino también la salida de partículas de virus al cebar la proteína de espiga. Las nuevas partículas virales pueden atacar a las células vecinas o ser liberadas a la circulación. Adicionalmente, la expresión de CD147, el receptor alternativo sugerido para el SARS-CoV-2, se correlaciona positivamente con el IMC, lo que posiblemente contribuya a los patrones de morbilidad y gravedad de la COVID-19 (26). Aunque un estudio integrado sobre la multiómica y expresión génica de la ACE2 y TMPRSS2 se ha relacionado con covariables clínicas, genéticas y microbianas asociadas con la infección por COVID-19 (28).

Finalmente, la mayor expresión de estos receptores en el tejido adiposo aumenta el riesgo de los pacientes obesos de padecer una forma más grave de la enfermedad, especialmente aquellos con un tejido adiposo visceral extenso, ya que el mismo actúa como un reservorio aumentando la carga viral, lo cual conlleva al desarrollo de una respuesta sistémica exacerbada debido a los altos niveles de angiotensina II y el receptor de tipo 1 de la angiotensina II, generando así la expresión de una forma más grave de la enfermedad (29).

Estado inflamatorio

La obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónica y de bajo grado, afectando a los pacientes obesos en varios niveles de la respuesta inmunitaria. (30). Un gran número de estudios demuestra una fuerte asociación entre la obesidad, las comorbilidades relacionadas con la obesidad y graves resultados del COVID-19 (26). Además, la fisiología pulmonar alterada, el aumento de los receptores para invasión del virus, el aumento de la diversidad, los títulos virales y la prolongación de la eliminación del virus, hacen que la infección por SARS-CoV-2 en la obesidad sea complicada (18).

Los pacientes obesos tienen una concentración crónicamente baja de adiponectina (una adipocina antiinflamatoria) y niveles más altos de leptina (una adipocina proinflamatoria). Esto se debe a que el exceso de tejido adiposo puede promover el microambiente proinflamatorio caracterizado por la producción de adipocinas (citoquinas derivadas del tejido adiposo), con aumento de leptina y reducción de adiponectina. Este desequilibrio crónico entre la leptina alta y la adiponectina baja induce la producción de niveles altos de interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por parte de los macrófagos, posiblemente desencadenando y potenciando la tormenta de citoquinas inflamatorias de COVID-19. El desequilibrio de adipocinas y la falta de retroalimentación negativa de adiponectina también podrían explicar cómo la tormenta de citoquinas causa un shock séptico durante la sepsis grave y, finalmente, la muerte en caso de obesidad (18,23,30).

El exceso de producción de leptina y otras citoquinas proinflamatorias como la proteína quimiotáctica de monocitos -1 (MCP-1) e interleucina (IL) 1 β en el tejido adiposo conduce a un entorno proinflamatorio. La abundancia de estos mediadores en el tejido adiposo genera una disfunción de la inmunidad innata en la obesidad (16,30,31). Además, se ha demostrado que la IL-6, se encuentra elevada tanto en los pacientes con obesidad como en los pacientes ingresados en UCI afectados por el SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 y la obesidad parecen compartir algunas vías comunes de ruta metabólica e inflamatoria (32).

Este estado de inflamación y respuesta inmunitaria exacerbada, aunado a una mayor presión abdominal en los pacientes obesos tiende a limitar la expansión y el movimiento del tórax, generando una función respiratoria compensatoria insuficiente. Por lo que ante una infección pulmonar, son más propensos a desarrollar una insuficiencia respiratoria (30, 33).

Se han descrito mecanismos biológicos mediante los cuales el COVID-19 puede afectar más a personas con obesidad. Dentro de estos mecanismos destaca la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo el cual puede exacerbar aún más la inflamación, exponiéndolos a niveles más altos

de moléculas inflamatorias circulantes en comparación con los sujetos delgados (34).

Por otro lado, los derivados de ácidos grasos pueden influir directamente en COVID-19 en personas con obesidad. Los datos preclínicos sugieren un papel para los mediadores de lípidos pro-resolución derivados de ácidos grasos, ya que pueden ser deficientes en personas con obesidad y, por lo tanto, no pueden resolver adecuadamente las respuestas inflamatorias durante la infección (17).

Otros datos de interés

A nivel internacional se han realizado diversos estudios en los cuales se relaciona la obesidad y otras comorbilidades con la severidad y complicaciones por COVID-19. En Brasil una investigación en 100.099 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, de los cuales la mayoría de los cuales eran blancos (84,7%) y hombres (54,7%), se encontró que el efecto de la obesidad se modificó fuertemente con la edad, siendo mayor en los grupos de edad más jóvenes (35). En ese mismo país otro estudio concluyó que la razón de probabilidad de muerte para las personas con obesidad mayores de 60 años fue 12,51 más alta, y las que fueron hospitalizadas fue 17,9 más alta en comparación con las no hospitalizadas (36).

Se determinó que en los pacientes diabéticos de la República del Congo infectados con SARS-CoV-2, de sexo masculino con hipertensión arterial y obesidad, fueron los más expuestos a COVID-19 grave y a una mayor tasa de mortalidad (37). Por su parte en la India se reportó que los pacientes obesos con un IMC mayor o igual a 27,5 tenían mayor riesgo de desarrollar severidad de COVID-19, especialmente en la población masculina. Además, se concluyó que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades gastrointestinales/hepáticas eran menos obesos y la gravedad era relativamente baja (38).

Un estudio sugiere que el hipotiroidismo preexistente en pacientes hospitalizados con COVID-19 no se asoció con una mayor gravedad de la enfermedad o un mayor riesgo de mortalidad o ingresos a la UCI (39).

Una investigación reciente señala que en los casos letales de COVID-19, se ha detectado el antígeno de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en una proporción importante del tejido adiposo, lo que demuestra que el virus puede infectar directamente las células parenquimatosas de la grasa subcutánea. La infección activaría la vía del IFN alfa e incrementaría el número de leucocitos infiltrantes. Por tanto, debido a la gran cantidad de adipocitos en la población adulta, el tejido adiposo representa un importante reservorio de SARS-CoV-2 y una importante fuente de mediadores de la respuesta inflamatoria (40). Por lo antes expuesto se sugiere que los pacientes con obesidad severa tienen mayor riesgo de hospitalización, cuidados intensivos, ventilación mecánica y/o muerte, independientemente de otras comorbilidades. Los datos señalan que la obesidad podría ser un factor muy importante en las personas jóvenes (41).

CONCLUSIÓN

Diversos estudios han encontrado asociación entre la obesidad y la presentación clínica del COVID-19, en la cual se describe un estado de inflamación crónica con exceso de producción de leptina y otras citoquinas proinflamatorias como MCP-1 e IL-1 β en el tejido adiposo que conducen a un entorno de exceso de energía proinflamatorio. Describiéndose que la inflamación puede producir una disfunción metabólica que puede conducir a otras patologías que también se han considerado factores de riesgo de COVID-19. El estado de inflamación y respuesta inmunitaria exacerbada, aunado a una mayor presión abdominal debido al exceso de tejido adiposo en la cavidad abdominal de los pacientes obesos que tiende a limitar la expansión y el movimiento del tórax, derivando en insuficiencia respiratoria.

REFERENCIAS

- 1 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Alimentos y bebidas ultraprocesados en América Latina: tendencias, efecto sobre la obesidad e implicaciones para las políticas públicas [Internet]. Departamento de Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental. 2015. 61 p. Disponible en: http://iris.paho.org/xmllui/bitstream/handle/123456789/7698/9789275318645_esp.pdf?sequence=5
- 2 Organización Panamericana de la salud. Las ENT de un vistazo: Mortalidad de las enfermedades no transmisibles y prevalencia de sus factores de riesgo en la Región de las Américas. Organ Panam la salud, Washington, DC. 2019; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51752>.
- 3 Reportes del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico podrían tener un riesgo de muerte hasta diez veces mayor cuando contraen COVID-19 (informes de coronavirus del CDC)
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045. 4. Coronavirus (COVID-19) Cases, provided by JHU CSSE. Disponible <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>.
- 5 Bretón, Irene et al. "Obesity and COVID-19. A necessary position statement." "Obesidad y COVID-19. Un posicionamiento necesario." *Endocrinología, diabetes y nutrición*, Vol. 68,8 573–576. 30 Mar. 2021, doi:10.1016/j.endinu.2021.02.001
6. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. : Alta prevalencia de obesidad en el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) que requiere ventilación mecánica invasiva . *Obesidad (Silver Spring)*. 2020, 28:1195-9. 10.1002/oby.22831
- 7 Higham A, Singh D: Aumento de la expresión de ACE2 en el epitelio bronquial de pacientes con EPOC que tienen sobrepeso . *Obesidad (Silver Spring)*. 2020, 28:1586-9. 10.1002/oby.22907
- 8 Aghili SM, Ebrahimipur M, Arjmand B, et al. : Obesidad en la era COVID-19, implicaciones para los mecanismos, comorbilidades y pronóstico: una revisión y metanálisis . *Int J Obes (Londres)*. 2021, 45:998-1016. 10.1038/s41366-021-00776-8
9. Brandão SCS, Godoi ETAM, de Oliveira Cordeiro LH, Bezerra CS, de Oliveira Xavier Ramos J, de Arruda GFA, Lins EM. COVID-19 and obesity: the meeting of two pandemics. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 1;65(1):3-13. doi: 10.20945/2359-399700000318. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33320454.
- 10 Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
- 11 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(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415
12. Melamed OC, Selby P, Taylor VH. Mental Health and Obesity During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2022 Mar 7]. *Curr Obes Rep*. 2022;10.1007/s13679-021-00466-6. doi:10.1007/s13679-021-00466-6
- 13 Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 25;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269. PMID: 33324574; PMCID: PMC7723891.
- 14 Fung TS, Liu DX. Similarities and Dissimilarities of COVID-19 and Other Coronavirus Diseases. *Annu Rev Microbiol*. 2021 Oct 8;75:19-47. doi: 10.1146/annurev-micro-110520-023212. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492978. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2022 Feb 23; PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
- 15 Michalakis K, Panagiotou G, Ilias I, Pazaitou-Panayiotou K. Obesity and COVID-19: A jigsaw puzzle with still missing pieces. *Clin Obes*. 2021 Feb;11(1):e12420. doi: 10.1111/cob.12420. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33073512; PMCID: PMC7645965.
- 16 Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M, Alazemi N, Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020 Nov;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128. Epub 2020 Aug 26. Erratum in: *Obes Rev*. 2021 Oct;22(10):e13305. PMID: 32845580; PMCID: PMC7461480.
- 17 Cava, E., Neri, B., Carbonelli, M. G., Riso, S., & Carbone, S. (2021). Obesity pandemic during COVID-19 outbreak: Narrative review and future considerations. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(4), 1637–1643. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.038>
- 18 Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011. PMID: 32294179; PMCID: PMC7184382.
- 19 Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3-20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34611326; PMCID: PMC8491763.
- 20 Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. PMID: 32345362; PMCID: PMC7186534
- 21 Kruglikov, I. L., Shah, M., & Scherer, P. E. Obesity, and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral-bacterial interactions. *eLife*. 2020; 9, e61330. <https://doi.org/10.7554/eLife.61330>
- 22 Ritter, A., Kreis, N. N., Louwen, F., & Yuan, J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(16), 5793. <https://doi.org/10.3390/ijms21165793>
- 23 Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, Wang M, Li S, Morita H, Altunbulakli C, Reiger M, Neumann AU, Lunjani N, Traidl-Hoffmann C, Nadeau KC, O'Mahony L, Akdis C, Sokolowska M. 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 Nov;75(11):2829-2845. doi: 10.1111/all.14429. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32496587; PMCID: PMC7300910.
- 24 Hamet P, Pausova Z, Attaoua R, Hishmih C, Haloui M, Shin J, Paus T, Abrahamowicz M, Gaudet D, Santucci L, Kotchen TA, Cowley AW, Hussin J, Tremblay J. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Gene Is Associated with Hypertension and Severity of COVID 19: Interaction with Sex, Obesity, and Smoking. *Am J Hypertens*. 2021 Apr 20;34(4):367-376. doi: 10.1093/ajh/hpaa223. PMID: 33386398; PMCID: PMC7799248.
- 25 Bassendine, M. F., Bridge, S. H., McCaughan, G. W., & Gorrell, M. D. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *Journal of diabetes*. 2020; 12(9), 649–658. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>
- 26 Iftikhar, M. Effect of Obesity Among COVID-19 Patients in Critical Care Settings (Clinical Trial Registration No. NCT04674553). 2020. [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674553](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04674553)
- 27 Bao R, Hernandez K, Huang L, Luke JJ. ACE2 and TMPRSS2 expression by clinical, HLA, immune, and microbial correlates across 34 human cancers and matched normal tissues: implications for SARS-CoV-2 COVID-19. *J Immunother Cancer*. 2020 Jul;8(2):e001020. doi: 10.1136/jitc-2020-001020. PMID: 32675312; PMCID: PMC7372174.

- 28 Albashir A. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical medicine (London, England)*.2020;20(4), e109–e113. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0239>
- 29 Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., & Wang, Y. Obesity, and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes/metabolism research and reviews*.2021; 37(2), e3377. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>
- 30 Yang, J., Hu, J., & Zhu, C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*.2021; 93(1), 257–261. <https://doi.org/10.1002/jmv.26237>
- 31 Caci, G., Albini, A., Malerba, M., Noonan, D. M., Pochetti, P., & Polosa, R. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of clinical medicine*.2020; 9(8), 2511. <https://doi.org/10.3390/jcm9082511>
- 32 Kwok, S., Adam, S., Ho, J. H., Iqbal, Z., Turkington, P., Razvi, S., Le Roux, C. W., Soran, H., & Syed, A. A. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clinical obesity*.2020; 10(6), e12403. <https://doi.org/10.1111/cob.12403>
- 33 Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L., Savastano S., Colao A. Obesity: The “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism*. 2020 doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
- 34 Houvéssou GM, Leventhal DGP, Silva EVD. Obesity and COVID-19 in-hospital fatality in southern Brazil: impact by age and skin color. *Rev Saude Publica*. 2022;56:4. Published 2022 Feb 23. doi:10.11606/s1518-8787.2022056004329
- 35 Reis ECD, Rodrigues P, Jesus TR, de Freitas Monteiro EL, Virtuoso Junior JS, Bianchi L. Risk of hospitalization and mortality due to COVID-19 in people with obesity: An analysis of data from a Brazilian state. *PLoS One*. 2022;17(3):e0263723. Published 2022 Mar 4. doi:10.1371/journal.pone.0263723
- 36 Poaty H, Poaty GE, NDziessi G, et al. Diabetes and COVID-19 in Congolese patients. *Afr Health Sci*. 2021;21(3):1100-1106. doi:10.4314/ahs.v21i3.18
- 37 Mir IA, Soni R, Srivastav SK, et al. Obesity as an Important Marker of the COVID-19 Pandemic. *Cureus*. 2022;14(1):e21403. Published 2022 Jan 19. doi:10.7759/cureus.21403
- 38 Bogojevic M, Bansal V, Pattan V, et al. Association of hypothyroidism with outcomes in hospitalized adults with COVID-19: Results from the International SCCM Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry [published online ahead of print, 2022 Feb 18]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;10.1111/cen.14699. doi:10.1111/cen.14699
- 39 Basolo A, Poma AM, Bonuccelli D, et al. Adipose tissue in COVID-19: detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response [published online ahead of print, 2022 Feb 15]. *J Endocrinol Invest*. 2022;1-9. doi:10.1007/s40618-022-01742-5
- 40 Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones [Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications]. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500. doi:10.1016/j.aprim.2020.05.003