

Escuela Politécnica del Chimborazo. Riobamba. Provincia Chimborazo. Ecuador

SOBRE EL EFECTO PROINFLAMATORIO DEL EXCESO DE PESO EN LA COVID 19

*Sarita Lucila Betancourt Ortiz*¹.

INTRODUCCIÓN

La información que se tiene sobre la pandemia de la Covid-19 indica que las personas con mayor riesgo de padecer las formas graves de la infección viral son los hombres,¹ los sujetos con edades mayores de 60 años,² y los sujetos de todas las edades que se presentan con obesidad abdominal y comorbilidades asociadas como la hipertensión arterial (HTA) y la Diabetes tipo 2 (DMT2).³⁻⁴

La obesidad es causa de inflamación sistémica de bajo ruido, e impacta negativamente sobre la función inmune y los mecanismos de defensa del huésped.⁵ Es muy probable que las pandemias resultantes de enfermedades infecciosas generadas por nuevos patógenos continúen causando morbimortalidad incrementada a medida que la población mundial se vuelve más obesa. En el momento actual, la tercera parte de la población mundial sufre de exceso de peso y obesidad.⁶ Para el 2030 será el 60 % de todos los adultos del mundo los que mostrarán sobrepeso y obesidad.⁶

La obesidad es un factor de riesgo y pronóstico independiente para el agravamiento de la Covid-19, y la necesidad de atención médica avanzada en estos pacientes. Zhang *et al.* (2020) completaron una comparación retrospectiva entre 13 pacientes jóvenes con Covid-19 y 40 supervivientes apareados convenientemente para que sirvieran de controles.⁴ La presencia de obesidad en el paciente con Covid-19 emergió como un importante factor de riesgo de mortalidad.⁴

Klang *et al.* (2020) analizaron retrospectivamente los datos obtenidos de pacientes con Covid-19 ingresados en hospitales universitarios de la ciudad de New York.⁷ Los datos incluyeron las características sociodemográficas del paciente, el índice de masa corporal (IMC) y el hábito de fumar, entre otras variables.⁷ Se demostró que los pacientes con edades < 50 años que mostraban un $IMC \geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$ fueron los más propensos a fallecer.⁷

Palaiodimos *et al.* (2020) completaron otro estudio retrospectivo de los datos demográficos y clínicos de los primeros 200 enfermos con Covid-19 atendidos en un hospital de la comunidad del Bronx (New York).⁸ Con esta cohorte (conformada casi en su totalidad por personas de diferentes minorías étnicas) se comprobó (otra vez) que la obesidad grave ($IMC \geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$), las edades avanzadas, y el sexo masculino se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad intrahospitalaria y peores resultados clínicos.⁸

¹ Académica. Máster en Nutrición en Salud Pública.

Kalligeros *et al.* (2020) también condujeron otro estudio retrospectivo con 103 pacientes para demostrar el impacto del IMC sobre la gravedad y la evolución de la Covid-19.⁹ Este estudio también concluyó que un IMC ≥ 35 kg.m⁻² se asoció con el ingreso en la unidad de cuidados críticos (UCI).⁹ Asimismo, un IMC ≥ 30 kg.m⁻² complicado con daño cardíaco determinó, además, el riesgo de uso de la ventilación mecánica.⁹

Adicionalmente, Simonnet *et al.* (2020) investigaron la frecuencia de ocurrencia del exceso de peso y la obesidad entre 306 pacientes con Covid-19 que fueron ingresados en una UCI de un hospital francés.¹⁰ La tasa de uso de la ventilación mecánica (VM) fue del 40.5 %.¹⁰ La frecuencia del exceso de peso y la obesidad fue elevada entre los pacientes admitidos en la UCI.¹⁰ Valores elevados del IMC se trasladaron a formas más graves de la Covid-19, y por extensión, a una mayor necesidad de uso de la VM.¹⁰

Los resultados obtenidos en hospitales individuales han sido confirmados mediante estudios multicéntricos y prospectivos. Yu *et al.* (2020) estudiaron a 95 pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 que fueron atendidos en varios hospitales, y demostraron que la edad avanzada y el IMC elevado eran factores de riesgo independientes asociados con la aparición de neumonía en la Covid-19.¹¹ Un IMC elevado también señalaría la exacerbación de la enfermedad después del tratamiento.¹¹

Caussy *et al.* (2020) también condujeron un estudio retrospectivo sobre el impacto de la obesidad en la evolución clínica de 1,210 pacientes ingresados en las diferentes UCIs del Hospital Universitario de la ciudad de Lyon (Francia) por causas diversas.¹² El estudio abarcó los últimos 10 años de gestión hospitalaria.¹² En la cohorte se incluyeron 357 enfermos de Covid-19, lo que representaría el 29.5 % del tamaño de la misma.¹² Los autores del estudio encontraron una asociación significativa entre la presencia de la obesidad y la ocurrencia de las formas graves y críticas de la Covid-19, y sugirieron que la obesidad podría ser un factor de riesgo para la evolución desfavorable de la enfermedad, el ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI), y la necesidad del uso de la VM.¹² Los hallazgos descritos fueron confirmados mediante un análisis independiente de la cohorte.¹²

La obesidad y el virus SARS-CoV-2 pudieran compartir elementos comunes del proceso inflamatorio (y posiblemente otros trastornos metabólicos también), y ello explicaría la exacerbación de la infección viral que se ha descrito en los obesos.¹³⁻¹⁴ Así, la obesidad ha emergido como un factor de riesgo importante para la progresión y el agravamiento de la infección viral, y las necesidades de hospitalización y cuidados críticos tanto durante la pandemia que causó anteriormente el virus H1N1 de la influenza A, como la que ahora provoca el virus SARS CoV-2.

La obesidad implicaría también un mayor riesgo en el tratamiento de los pacientes aquejados de Covid-19, no solo por los efectos sobre la respuesta inmune, la utilización periférica de la glucosa, y el *status* inflamatorio; sino también por las dificultades que suelen presentar los enfermos obesos durante la atención hospitalaria ante la demanda de camas bariátricas y equipos de diagnóstico por imágenes que en sus versiones operativas actuales imponen límites al peso y volumen corporales del sujeto a escanear.¹⁵⁻¹⁶ Asimismo, los pacientes obesos son muy propensos a la disminución del flujo de oxígeno debido a la expansión limitada del tronco.¹⁷ El consumo de oxígeno y el coeficiente respiratorio (CR) pueden estar gravemente afectados en el sujeto obeso, lo que lo predispone a la infección microbiana y una mayor dependencia de oxígeno.¹⁸ Igualmente, los pacientes obesos plantean serios desafíos para la intubación endotraqueal, ya que el tejido adiposo presente en exceso en la laringe se asocia a una intubación más difícil y traumática.¹⁹

Se tienen informes recientes que han mostrado que en los pacientes con la Covid-19 ocurre una respuesta inflamatoria hiperaguda caracterizada por una tormenta de citoquinas que pone en circulación una enorme y desproporcionada cantidad de tales señales, razón por la cual también se le denomina como “Síndrome de liberación de citoquinas” (SLC).²⁰ La proteína N del virus SARS-CoV-2, a fin de regular la expresión de la citoquina IL-6, interactúa con el factor transcripcional NF- κ B del huésped, y ello pudiera explicar (en parte) la aparición y expansión del SLC en los pacientes infectados como una respuesta dramática a la inflamación. La reacción en cadena desatada por el SLC provoca usualmente lesiones inflamatorias en múltiples órganos, aumento de los macrófagos que infiltran los alvéolos pulmonares, falla aguda funcional, y la muerte.²⁰⁻²²

Wang *et al.* (2020)²³ y Zhang *et al.* (2020)²⁴ han descrito mediante diferentes criterios la toxicidad causada por el SLC en pacientes atendidos en las UCI por neumonía asociada | secundaria a la Covid-19. Entre los cambios tóxicos encontrados se tienen la disminución de las células circulantes CD4, CD8 y NK; el aumento sustancial de IL-6 en la sangre periférica (antes incluso que los cambios en los conteos de células CD4 y CD8); la fiebre continua; el daño a los órganos y tejidos; y una mayor área de inflamación pulmonar. Dado que el aumento de la IL-6 en la sangre periférica precedió a los otros hallazgos de laboratorio, la determinación de la IL-6 podría ser un biomarcador temprano de la gravedad de la neumonía causada por la Covid-19.²⁵⁻²⁶

Los cambios inflamatorios, inmunes y serológicos observados en las formas graves de la Covid-19 emulan los observados en la obesidad, y ello apuntaría hacia una relación causal. Como se decía más arriba, la obesidad representa un estado inflamatorio crónico de baja intensidad asociado a la sobre-expansión de locaciones insulinoresistentes y proinflamatorias del tejido adiposo.¹³⁻¹⁴ Por consiguiente, el estado obeso inflamatorio basal presenta una barrera para la inducción de una respuesta antiviral robusta, lo que resulta en un aumento de citoquinas como el TNF- α , la IL-6, la resistina, y la leptina; unido a la inhibición de la secreción de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina. Tales estados debilitan adicionalmente la respuesta del huésped ante otros estímulos externos.²⁷

La inflamación crónica asociada a la obesidad conlleva a cambios en los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa del huésped,²⁸ donde los linfocitos T CD8 están disminuidos (mientras que los T CD4 pueden variar entre uno y otro extremo), y ello, a su vez, conduce a una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana y una cicatrización defectuosa del epitelio pulmonar, y por extensión a altas tasas de mortalidad en las personas infectadas. Además, dentro del huésped obeso, el virus SARS-CoV-2 podría inducir la aparición de una nueva generación de partículas virales aún más virulenta, lo que agravaría enormemente la gravedad de la enfermedad viral.²⁹

También se ha apreciado que los pacientes con Covid-19 suelen sobre-expresar la proteína angiotensina II (Ang II).³⁰ La obesidad comparte con la Covid-19 las alteraciones fisiopatológicas de la actividad del sistema renina-angiotensina (RAS).³¹ El tejido adiposo aumentado en tamaño en el sujeto obeso sintetiza el sobre-exceso de la Ang II,³² por lo que la combinación de un antagonista de AT1R y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) para un bloqueo más completo del RAS podría ser una estrategia terapéutica racionalmente viable en los pacientes obesos aquejados con la Covid-19.³³⁻³⁴

No obstante todo lo dicho anteriormente, se necesitan más estudios para confirmar los papeles que la inflamación crónica y la IL-6 dependientes de | asociadas a la obesidad juegan en la patogénesis de la Covid-19. Aun así, los médicos que tratan a los enfermos de Covid-19 deben estar conscientes del riesgo de hiperinflamación en ellos. La identificación temprana de la

posible hiperinflamación en un sujeto obeso infectado por el virus SARS-Cov-2 podría ser fundamental para determinar el curso ulterior del tratamiento, y debería entonces guiar la toma de decisiones con respecto a la hospitalización, el soporte respiratorio temprano, y la terapia inmunosupresora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathogens* 2020;16(6):e1008570-e1008570. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008570>. Fecha de última visita: 13 de Junio del 2020.
2. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020;80(6):e14-e18. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005>. Fecha de última visita: 13 de Junio del 2020.
3. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Rev Endocrinol* 2020:1-2. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41574-020-0364-6>. Fecha de última visita: 13 de Junio del 2020.
4. Zhang F, Xiong Y, Wei Y, Hu Y, Wang F, Li G; *et al.* Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020:2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26039>. Fecha de última visita: 13 de Junio del 2020.
5. Nieman DC. COVID-19: A tocsin to our aging, unfit, corpulent, and immunodeficient society. *J Sport Heal Sci* 2020;9(4):293-301. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jshs.2020.05.001>. Fecha de última visita: 13 de Junio del 2020.
6. Ampofo AG, Boateng EB. Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108362. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.diabres.2020.108362>. Fecha de última visita: 14 de Junio del 2020.
7. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Morbid obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity [Silver Spring]* 2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.1002/oby.22913>. Fecha de última visita: 14 de Junio del 2020.
8. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020;108:154262-154262. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.metabol.2020.154262>. Fecha de última visita: 15 de Junio del 2020.
9. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, Mylonakis E. Association of Obesity with Disease Severity among Patients with COVID-19. *Obesity [Silver Spring]* 2020;28(7):1200-1204. Disponible en: <http://doi:10.1002/oby.22859>. Fecha de última visita: 16 de Junio del 2020.
10. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A; *et al*; for the LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity Study Group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity [Silver Spring]* 2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.1002/oby.22831>. Fecha de última visita: 16 de Junio del 2020.

11. Yu T, Cai S, Zheng Z, Cai X, Liu Y, Yin S; *et al.* Association between clinical manifestations and prognosis in patients with COVID-19. *Clin Ther* 2020;42(6):964-72. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clinthera.2020.04.009>. Fecha de última visita: 16 de Junio del 2020.
12. Caussy C, Pattou F, Wallet F, Simon C, Chalopin S, Telliam C; *et al.* Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *The Lancet Diab Endocrinol* 2020;8: 562-4.
13. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(4):655-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>. Fecha de última visita: 16 de Junio del 2020.
14. Michalakakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(4):469-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.033>. Fecha de última visita: 16 de Junio del 2020.
15. Eitzen D, Byard RW. The handling of bariatric bodies. *J Forens Legal Med* 2013;20:57-9.
16. Carucci LR. Imaging obese patients: Problems and solutions. *Abdominal Imaging* 2013;38: 630-46.
17. Porhomayon J, Papadacos P, Singh A, Nader ND. Alteration in respiratory physiology in obesity for anesthesia-critical care physician. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2011;3:109-18.
18. Júdice PB, Sardinha LB, Silva AM. Variance in respiratory quotient among daily activities and its association with obesity status. *Int J Obes* 2020:1-8. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41366-020-0591-x>. Fecha de última visita: 17 de Junio del 2020.
19. Moon TS, Fox PE, Somasundaram A, Minhajuddin A, Gonzales MX, Pak TJ, Ogunnaike B. The influence of morbid obesity on difficult intubation and difficult mask ventilation. *J Anesth* 2019;33:96-102.
20. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M; *et al.* Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56-56. Disponible en: <http://doi:10.1186/s40425-018-0343-9>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
21. Zhang X, Wu K, Wang D, Yue X, Song D, Zhu Y; *et al.* Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF- κ B. *Virology* 2007;365:324-35.
22. Liu E, Marin D, Banerjee P, MacApinlac HA, Thompson P, Basar R; *et al.* Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med* 2020;382: 545-53.
23. Wang W, Liu X, Wu S, Chen S, Li Y, Nong L; *et al.* The definition and risks of Cytokine Release Syndrome in 11 COVID-19-affected critically ill patients with pneumonia: Analysis of disease characteristics. *J Infect Dis* 2020;jiaa387. Disponible en: <http://doi:10.1093/infdis/jiaa387>. Fecha de última: 21 de Junio del 2020.
24. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(5):105954-105954. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>. Fecha de última: 22 de Junio del 2020.
25. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.1002/jmv.25948>. Fecha de última visita: 22 de Junio del 2020.

26. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y; *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370-104370. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jcv.2020.104370>. Fecha de última visita: 23 de Junio del 2020.
27. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes* 2020:1-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-020-0597-4>. Fecha de última visita: 23 de Junio del 2020.
28. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res* 2020;126:1549-64.
29. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* 2019;10:1-15.
30. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors- Lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res* 2020:1-7. Disponible en: <http://doi:10.1038/s41440-020-0455-8>. Fecha de última visita: 23 de Junio del 2020.
31. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, Moustaid-Moussa N. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *BBA Biochim Biophys Acta Mol Basis Disease* 2017;1863:1106-14.
32. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3925-9.
33. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J; *et al.* Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microb Infect* 2020;9:757-60.
34. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J; *et al.* Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: A single-center retrospective study. *Hypertension* 2020;76:51-8.