

Sociedad Cubana de Patología Clínica. Consejo Nacional de Sociedades Científicas de la Salud

LA OBESIDAD: POSIBLES MECANISMOS QUE EXPLICAN SU PAPEL COMO FACTOR DE RIESGO DE LA COVID-19

Damelia Echevarría Martínez¹.

INTRODUCCIÓN

Las cifras en aumento de la población afectada por el sobrepeso y la obesidad resultan un serio problema de salud pública en México.¹ De acuerdo con los resultados de la Encuesta ENSANUT Nacional de Salud y Nutrición, completada en el 2018, 96 millones de personas (de entre casi 200 millones de habitantes) se encuentran en una de estas dos condiciones.² Específicamente, uno de cada tres niños y siete de cada diez adultos padece de sobrepeso u obesidad.³

La obesidad es considerada una epidemia nacional (y también global) que afecta la calidad de vida de la persona afectada, ocasiona importantes gastos económicos, y se comporta como un factor de riesgo para la aparición de múltiples comorbilidades.^{1,4} Los resultados de la ENSANUT 2018 arrojaron además que por lo menos 8.6 millones de personas reportan haber sido diagnosticado con Diabetes mellitus (DM),⁵ mientras que cerca de 15 millones de personas lo fueron con hipertensión arterial (HTA).⁶

Desde Diciembre del 2019 comenzaron a aparecer diversos contagios de una virosis respiratoria en el continente asiático, específicamente en la ciudad china de Wuhan, capital de la provincia central de Hubei.⁷ En Marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó esta enfermedad, ya para aquel entonces nombrada como Covid-19,⁸ a la categoría de pandemia.⁹

Desde los inicios de la Covid-19 se mencionaron como factores pronósticos de gravedad de la misma el sexo,¹⁰ la edad,¹¹ la DM,¹² la HTA,¹³ las enfermedades cardio- y cerebrovasculares,¹⁴ y el cáncer.¹⁵ Fue llamativo que en esos momentos iniciales de la nueva pandemia no se haya incluido a la obesidad dentro de estos factores de riesgo, cuando esta condición ha demostrado ser la protagonista de las historias fatales relacionadas con el Covid-19, y un importante factor de riesgo de gravedad de la misma.¹⁶⁻¹⁹

Varias y recientes publicaciones han relacionado la obesidad con una mayor estadía hospitalaria, mayor demanda de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI), y la aparición de graves complicaciones (muerte incluida). En la ciudad también china de Shenzhen se ubicaron a 383 pacientes aquejados con Covid-19.²⁰ El exceso de peso estaba presente en más del 86 % de ellos.²⁰ La obesidad significó un riesgo 142 % mayor de desarrollar neumonía grave en los pacientes infectados.²⁰ En la ciudad norteamericana de Nueva York, un Índice de Masa Corporal (IMC) > 40 kg.m⁻² fue el segundo predictor independiente (después de la vejez) de la hospitalización en 4,103 pacientes diagnosticados con Covid-19.²¹ En un hospital de la ciudad

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico.

francesa de Lyon se informó que el 47.5 % de los 124 pacientes con Covid-19 eran obesos ($IMC > 30 \text{ kg.m}^{-2}$).²² El requerimiento de ventilación mecánica invasiva se asoció con un $IMC \geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$, independientemente de la edad del sujeto, y los diagnósticos concurrentes de DM e HTA.²² En un estudio completado con 16,749 pacientes británicos la obesidad se asoció con un riesgo elevado de morir por Covid-19.²³

La obesidad es una enfermedad crónica, inflamatoria y recurrente que se caracteriza anatómicamente por el tamaño excesivo de la grasa corporal, y clínicamente por un sin número de complicaciones (léase también comorbilidades) sistémicas, todas ellas derivadas de la resistencia exacerbada a la acción periférica de la insulina.²⁴⁻²⁶ En la patogenia de la obesidad están involucrados varios eventos, entre ellos, el incremento de la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y un estado proinflamatorio vascular que acelera la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular; las alteraciones del metabolismo lipídico, las modificaciones en la síntesis hepática de proteínas, las alteraciones de la proliferación celular, la glucotoxicidad y la lipotoxicidad que conducen al estrés oxidativo; la apoptosis celular y las alteraciones de la citomorfogénesis.²⁷⁻²⁸ Es por ello que la obesidad se comporta como un importante factor de riesgo cardiovascular, y se asocia a la aparición de DM, HTA, Síndrome metabólico (SM), y también algunos tipos de cáncer.

Se acostumbra a diagnosticar la obesidad ante un $IMC \geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$.²⁹ Sin embargo, muchos investigadores han propuesto otras métricas alternativas como la circunferencia abdominal y el índice cintura-talla para llamar la atención sobre la grasa visceral como el elemento causante de la insulinoresistencia y las complicaciones asociadas al exceso de grasa corporal.³⁰⁻³¹

La obesidad y los cambios en el aparato respiratorio

La obesidad repercute extraordinariamente sobre la función respiratoria y el intercambio de gases,³²⁻³⁵ y ejerce por tanto un mal pronóstico en enfermedades como asma, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el síndrome de obesidad-hipoventilación, y la neumonía; y las complicaciones respiratorias durante el tránsito perioperatorio.³⁶⁻³⁷ El estado inflamatorio crónico que se asocia al exceso de peso puede entonces potenciar y agravar la respuesta inmunitaria contra la infección viral, lo que resulta en la autolesión de los pulmones, y una evolución mucho más sombría de la misma.²²

La obesidad influye sobre la mecánica ventilatoria de varias formas.³⁸ En primer lugar, la sobrecarga de peso afecta las propiedades (la resistencia una de ellas) elásticas de la caja torácica. El mayor grosor de la pared torácica de los sujetos obesos juega un papel en la disminución de la capacidad residual funcional (CRF) y la capacidad pulmonar total (CPT) del sujeto. La obesidad ocasiona un aumento de las fuerzas de retracción elástica pulmonar, probablemente secundario a la plétora circulatoria. El incremento de la resistencia elástica, tanto del pulmón como de la caja torácica, más la reducción de la distensibilidad pulmonar, condicionan un mayor trabajo respiratorio. Los bajos volúmenes pulmonares y el incremento en la tensión elástica de la caja torácica disminuyen también el calibre de la pequeña vía aérea, y aumentan la resistencia.

Existe una relación proporcional y dependiente entre el IMC del sujeto y la resistencia elástica pulmonar.³⁹ Los pacientes obesos presentan una respiración más rápida y superficial (en comparación con la de los que no lo son) para adaptarse al incremento del tejido adiposo en la pared torácica. El patrón respiratorio rápido y superficial del obeso es similar al visto en situaciones de debilidad muscular, acompañado de un menor volumen tidal y mayores cocientes frecuencia respiratoria/volumen tidal. Los patrones de contracción e índice tensión-tiempo en el

obeso son compatibles con fatiga muscular cuando son sometidos al *test* de reinhalación con CO₂.

Este tipo de respiración superficial afecta la capacidad de esfuerzo, ya que incrementa los requerimientos ventilatorios y de consumo de oxígeno.⁴⁰ Asimismo, la actividad diafragmática se hace más intensa, y se incrementa de tres a cuatro veces en respuesta a una carga superior. Los cambios en la configuración del tórax pueden dar lugar a una inadecuada relación longitud-tensión y, en consecuencia, dificultar la obtención de presiones inspiratorias adecuadas.

La obesidad y los músculos respiratorios: La obesidad puede ocasionar una hipertrofia muscular secundaria al mayor trabajo respiratorio que supone la sobrecarga mecánica, y ocasiona una disfunción muscular con aumento en la actividad del músculo diafragma.⁴¹⁻⁴² El músculo liso posee un ciclo intrínseco de excitación y contracción, pero en los obesos estos ciclos se hacen más cortos debido a la capacidad funcional disminuida que los caracteriza.

La infiltración grasa de los músculos inspiratorios favorece también la disfunción muscular. La resistencia muscular, que refleja la capacidad de un músculo para soportar una determinada carga mecánica, se observará disminuida. Estos cambios podrían estar en relación tanto con el estiramiento que sufren las fibras musculares del diafragma como con el efecto que tiene la obesidad sobre la mecánica ventilatoria. En los individuos obesos se ha señalado que la *compliance* del sistema respiratorio estaría reducida. Sin embargo, existen controversias sobre si estarían afectadas tanto la *compliance* de la pared torácica como la *compliance* pulmonar, o sólo una de ellas dos. Probablemente ambos componentes se verían afectados en la obesidad, lo que podría también ser favorecido por la ineficiencia de la musculatura respiratoria.

La obesidad y el control de la respiración: El control de los centros respiratorios en los sujetos obesos tampoco resulta homogéneo.⁴³⁻⁴⁴ En algunos individuos el incremento del trabajo respiratorio altera la respuesta del centro respiratorio a la hipercapnia y la hipoxemia (el denominado síndrome de hipoventilación-obesidad). Existe en los obesos una elevada presión de oclusión (PO): indicador que refleja el estado del impulso respiratorio central, probablemente como consecuencia del incremento de las resistencias elásticas del tórax. Asimismo, esta mayor PO también se relacionaría inversamente con la disfunción muscular. En la mayoría de los obesos se aprecia cierto incremento de la PO, pero existen pacientes con una baja respuesta al estímulo hipercápnico, lo que traduce sensibilidad disminuida de los quimiorreceptores centrales. Es posible que algunos sujetos obesos presenten una disfunción primaria de los centros respiratorios, pero también esta conducta podría ser un mecanismo de adaptación destinado a prevenir la fatiga muscular.

La obesidad constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), caracterizado por obstrucción | colapso recurrente de la vía aérea superior, con reducción resultante del flujo de aire, hipoxia intermitente, y despertar frecuente durante el sueño.⁴⁵⁻⁴⁶ El SAOS comparte similitudes con el síndrome de hipoventilación-obesidad (también denominado Síndrome de Pickwick en recordación del personaje literario creado por Charles Dickens).⁴⁷ La característica esencial del SAOS es el aumento en los niveles séricos de bicarbonato (un indicador de hipercapnia) que acompaña a la elevación del IMC y la PaCO₂. Aunque ambos síndromes comparten mecanismos fisiopatológicos y sintomatología clínica similares, es el síndrome de hipoventilación-obesidad el que se asocia con una mayor morbimortalidad debido a complicaciones respiratorias y cardíacas.

El tejido adiposo y el sistema inmune

El tejido adiposo (TA) ejecuta varias funciones dentro del sistema inmune, sobre todo como parte de la respuesta inmune innata.⁴⁸ El TA se encuentra integrado no sólo por adipocitos, sino también por macrófagos, preadipocitos, fibroblastos, y linfocitos.⁴⁹ Los linfocitos presentes en el TA podrían ser los orquestadores de la respuesta inflamatoria de este tejido.⁵⁰⁻⁵¹

El TA es un órgano altamente vascularizado, lo que permite la distribución de los productos de la secreción tisular hacia toda la economía. Los adipocitos liberan citoquinas y factores de crecimiento, y son los responsables del estado de inflamación crónica de bajo grado por el que se reconoce a la obesidad.⁵² Algunos mecanismos posibles para la aparición de la inflamación en la obesidad son los antígenos intestinales (como los lipopolisacáridos), los componentes de la dieta y metabolitos como los ácidos grasos libres (AGL) y la glucosa, la necrosis adipocitaria, la hipoxia, y las interacciones entre los adipocitos hipertróficos y la matriz extracelular.

Los adipocitos son sensibles a diversos agentes infecciosos mediante los receptores tipo *Toll* a los lipopolisacáridos (LPS).⁵³⁻⁵⁴ Los mediadores inflamatorios principales son los macrófagos, los linfocitos CD8+, las células “*natural killers*”, los linfocitos B, el TNF α (que estimula la aparición del NF- κ B vía receptores p55 y p75); las interleuquinas y el interferón- γ . Otras de las citoquinas que pueden actuar sobre los adipocitos son el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el factor de crecimiento de hepatocitos, la haptoglobina, los factores B, D y C3 del complemento, la prostaglandina E2, y las adipocitoquinas leptina, resistina, y visfatina. Este ambiente proinflamatorio, unida a la falta de linfocitos T-auxiliadores, hacen que la homeostasis inmune falle, lo que crea las condiciones para la expansión de la infección viral.

El adipocito actúa como un órgano endocrino, y por ello, juega un rol importante en la patogénesis, la evolución y las complicaciones de la obesidad. El adipocito es conocido por la producción de diversas adipocitoquinas como la adiponectina como la leptina, la resistina, la visfatina, la adipicina, la apelina, y la omentina; así como el TNF- α , la IL-6, el PAI-1, y la proteína 4 de unión al retinol (RBP-4).⁵⁵⁻⁵⁸ La adiponectina promueve la sensibilidad a la acción de la insulina, Por su parte, la leptina suele determinar el tamaño de la masa adiposa. Los niveles séricos de leptina pueden predecir la presencia del síndrome de obesidad-hipoventilación (SOH) mejor que el IMC, y también tienen relación con el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Se ha demostrado que la hipoxemia intermitente es un potente estimulante de la liberación de leptina, no importa el grado de la obesidad. La leptina, además, parece conectar la respuesta pro-inflamatoria Th1, la composición corporal del sujeto, y el balance energético. La leptina estimula la proliferación y activación de las células mononucleares periféricas, y la producción linfocitaria de citoquinas tipo Th1 como la IL-2 y el interferón gamma (IFN- γ); e interviene en la producción de citoquinas proinflamatorias (del tipo de la IL-6 y el TNF- α) por los monocitos circulantes. Asimismo, la leptina inhibe la producción de linfocitos T de memoria, mientras aumenta el número de los linfocitos B.

La obesidad y los fenómenos tromboembólicos

La obesidad se asocia con inactividad física, inmovilidad prolongada, y sedentarismo, todos los cuales conducen a un riesgo incrementado de éstasis venoso y trombosis profunda. Por otro lado, la obesidad constituye de por sí un estado de inflamación crónica de bajo grado, y de alteración de la fibrinólisis por una mayor reducción de la actividad del PAI-1 y los elevados

niveles séricos de fibrinógeno, factor von Willebrand y factor VIII.⁵⁹⁻⁶¹ Todo lo anterior conduce al obeso a una condición protrombótica y un riesgo elevado de tromboembolismo venoso (TEV). Se ha demostrado que el riesgo de TEV aumenta con un IMC mayor, y ambos fenómenos se unen para predisponer a mayores complicaciones en la Covid-19.

La Obesidad y microbiota intestinal

En condiciones naturales la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la estructura histo-anatómica y el funcionamiento adecuado del intestino al aumentar la superficie de absorción intestinal, procurar un adecuado tránsito intestinal, y promover la correcta renovación de las vellosidades intestinales.⁶²⁻⁶⁶ Los microorganismos que la integran participan en la digestión y fermentación del bolo alimenticio, y la obtención de energía del mismo gracias a la hidrólisis de los macronutrientes; recuperan nutrientes esenciales, sintetizan vitaminas K, B₁₂, biotina, ácido fólico y ácido pantoténico; y favorecen la absorción de minerales como el calcio y fósforo. La biota intestinal exhibe también funciones inmunomoduladoras a través de productos hormonales como las bacteriocinas. Dado todo lo anterior, se comprende entonces que la microbiota intestinal del sujeto obeso sufra de desregulación importante, y ésto a su vez, se relaciona con un sistema inmune deficiente y un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, alteraciones metabólicas e inflamación crónica de bajo grado. Todas estas desregulaciones se perpetúan con mayor fuerza en la Covid-19.

La tríada de las enfermedades infecciosas

Habiendo expuesto los elementos previos, para entender mejor la influencia del exceso de peso y la obesidad sobre el curso y la evolución de la Covid-19, se requiere la integración del agente patógeno, el huésped y el medio ambiente dentro de una tríada.

El agente patógeno: El SARS-CoV-2 es un virus de una sola cadena dextrógira de ARN encapsulado.⁶⁷ El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus humano reconocido, y es diferente de los otros coronavirus como 229E, OC43, NL63 y HKU1 que causan cuadros de resfriado común; pero es similar al coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo zoonótico (SARS) del 2002, y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) del 2012.⁶⁷

El virus SARS-CoV-2 se trasmite por microgotas y/o fómites, e ingresa al cuerpo a través de las mucosas. Una vez internalizado, el virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II) presente en la superficie celular, y entra al citoplasma por endocitosis, donde se replica para infectar más células.⁶⁸ El aumento de la carga viral activa el sistema inmune a fin de combatir el virus. Sin embargo, la desregulación de la respuesta del sistema inmune inducida por la infección viral hace que la enfermedad se desarrolle y cause complicaciones graves.

La mayoría de sujetos con COVID-19 son asintomáticos o muestran manifestaciones leves.⁶⁹ Sin embargo, aproximadamente el 14 % de los infectados desarrolla síntomas graves que requieren hospitalización, mientras que el 5 % requiere cuidados intensivos debido a la aparición del SDRA, la sepsis, el choque séptico, y la falla multi-orgánica. La Covid-19 adquiere particular gravedad en los sujetos de edad avanzada, y aquellos en los que concurren DM, HTA y obesidad.

Las manifestaciones respiratorias son las más graves entre las complicaciones de la Covid-19, y determinan los requerimientos de cuidados médicos especializados.⁷⁰ Un factor clave en la gravedad y la letalidad de la Covid-19 es la aparición de neumonía en conjunción con un síndrome de liberación de citoquinas (SLC).⁷¹ El principal mecanismo del SLC es la

incorporación rápida de células inflamatorias, células T y macrófagos, entre otros, en la membrana alveolar por medio de una descarga exagerada de citoquinas. Esta rápida reacción en cadena causada por el SLC genera también lesiones inflamatorias en múltiples órganos, y falla aguda funcional.

El SLC relacionado con la Covid-19 se caracteriza por la disminución de la circulación de las subclases CD4 y CD8 de los linfocitos T y las células NK, el incremento en sangre de IL-6, fiebre continua, daño a distancia de tejidos y órganos causado por la reacción inmune debido a liberación de citoquinas, y trastornos de la coagulación.

La Covid-19 se asocia con un marcado aumento de los niveles séricos de interleucina 1 β (IL-1 β), IFN- γ , la proteína 10 inducible por interferón (IP-10), y la proteína MCP-1.⁷²⁻⁷³ La infección respiratoria grave causada por el virus SARS-CoV-2 disminuye el número de los linfocitos T, en especial, las células T CD4+ y CD8+; así como reduce también la producción de IFN- γ . Estos marcadores de la respuesta inmune pueden ser importantes debido a su asociación con la gravedad de la enfermedad.

Se cree que el virus SARS CoV-2 puede afectar de forma directa a la mitocondria, sobre todo si se tienen en cuenta efectos similares anotados para otros coronavirus.⁷⁴ El factor ORF-9b de virulencia del coronavirus SARS-CoV causante del SARS induce la degradación de la proteína DRP1, lo que implica que las mitocondrias no puedan completar el ciclo vital de reproducción y renovación dentro de la célula. La degradación de la proteína DRP1 parece relacionarse además con la limitación de la respuesta del INF- γ ante el virus. Luego, es muy probable que las personas con exceso de peso y obesidad, con un menor número de mitocondrias (y muchas de ellas disfuncionales), se conviertan en la diana perfecta de daño por la Covid-19.

El huésped: La obesidad es causa de inflamación crónica de baja intensidad. Las interleuquinas: conocidas señales pro-inflamatorias, pueden influir en la función de los adipocitos de diversas maneras, y modificar así el estado de defensa del huésped. El estrés del retículo endoplásmico asociado con el aumento de la generación de radicales de oxígeno y la lipotoxicidad activan la producción y liberación de la interleuquina I κ B, lo que conduce a su vez a la activación de la proteína NF- κ B en el tejido adiposo. De forma alterna, el aumento de la presencia de mediadores inflamatorios en el tejido adiposo puede aumentar la producción de citoquinas.

Por último, las células del sistema inmune tienen una fuerte relación con productos antioxidantes y prooxidantes, los cuales ejercen un papel fundamental en la protección de las células inmunocompetentes frente al estrés oxidativo. El estado de inflamación crónica conlleva a cambios en los sistemas innatos y adaptativos de inmunidad, con la disminución del número de los linfocitos T CD8 (sin cambios apreciables en los linfocitos T CD4), y la reducción de la actividad de las células NK. La resultante de todo lo anterior es una respuesta disminuida frente a la presentación de antígenos.

En la infección por el virus SARS-CoV-2 se ha observado una respuesta inmune exagerada que se caracteriza principalmente por la secreción de citoquinas proinflamatorias aberrantes en asociación con una gran cantidad de macrófagos alveolares, disminución del número de células T CD4+ y T CD8+ (sin cambios en las células B), sobreproducción de interleuquinas proinflamatorias y el TNF α , y disminución de la expresión del IFN- γ . Estos cambios se pueden correlacionar con la gravedad de la enfermedad. Luego, estas condiciones inmunológicas son llamativas, y permiten sugerir que la obesidad sea un factor de riesgo de la gravedad de la Covid-19: sobre un ambiente inflamatorio preexistente la superposición de un agente agresor amplificaría la respuesta inmune, y promovería la aparición del SLC: la manifestación más catastrófica de la Covid-19.⁷⁵

Asimismo, los sujetos obesos pueden presentar deficiencias de vitaminas, minerales y oligoelementos selectos que pueden alterar la actividad del sistema inmune, e influir en la susceptibilidad del huésped ante las infecciones de todo tipo. Entre los micronutrientes más afectados se encuentran las vitaminas C y E, y los minerales zinc y selenio, todos involucrados en los mecanismos de protección antioxidante.⁷⁶

El exceso de peso también se traslada a alteraciones del patrón respiratorio del sujeto, como se ha señalado más arriba.⁷⁷ Entre ellas pueden mencionarse la hipertrofia del paladar blando, la estenosis laringotraqueal, la disminución de la expansión torácica, y la reducción del volumen de reserva espiratoria, la capacidad funcional y la distensibilidad pulmonar. En los sujetos obesos la función pulmonar se encuentra adicionalmente deteriorada por trastornos de la actividad del diafragma, lo que dificulta aún más la excursión respiratoria, y produce hipoventilación de las bases pulmonares, trayendo consigo complicaciones respiratorias y del intercambio de gases que se acentuarían exponencialmente en la infección viral.

El ambiente: El riesgo de contagio viral suele incrementarse por el hacinamiento, la ausencia de higiene, el contacto con personas infectadas, y las falencias de los sistemas de salud.⁷⁸⁻⁸⁰ En México sería difícil de obedecer la prescripción del distanciamiento social y el confinamiento domiciliario. De una población que ronda los 200 millones de habitantes, más de 52 millones de personas viven en condiciones de pobreza y, para poder subsistir, recurren a trabajos temporarios en el sector informal, lo que los exponen aún más al contagio.

Los obesos hospitalizados requieren cuidados especializados, diferentes del resto de la población hospitalaria, que supondrían incluso la disponibilidad de camas de alta resistencia. La intubación endotraqueal podría ser traumática,⁸¹ el diagnóstico imagenológico se afectaría ante los límites que los equipos imponen en cuanto a las dimensiones corporales y el peso del paciente;⁸² y sería difícil la manipulación del paciente sedado en posición prona para una mejor ventilación mecánica, lo que los colocaría en riesgo aumentado de escaras de decúbito.⁸³ Desafortunadamente, los sistemas de salud no están equipados para atender las necesidades especiales de estos pacientes.⁸⁰

CONCLUSIONES

La obesidad y el Covid-19 constituyen un problema hoy en México. La población mexicana muestra una alta vulnerabilidad ante la Covid-19 debido a la alta prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles. La pandemia se ha convertido en otro botón de muestra de los efectos deletéreos de la obesidad sobre la salud. En consecuencia, el personal de salud debe asumir nuevos retos: evitar la desinformación, emitir consejos saludables de forma apropiada y comprensible, promover hábitos y estilos de vida saludables, adelantar estrategias de afrontamiento positivo, en fin, ayudar a los pacientes en riesgo de contraer la tan temida pandemia. El impacto negativo de la Covid-19 en el sujeto obeso no sería sorprendente, por cuanto la obesidad se asocia con una disminución del volumen de reserva espiratoria y la capacidad funcional, dificultades de la ventilación por la disminución de la excursión diafragmática, la concurrencia de múltiples comorbilidades, un estado inflamatorio crónico de bajo grado, situaciones de inmunocompromiso; y por ende, y como resultante de todo lo anterior, una mayor tasa de hospitalización, ventilación mecánica, complicaciones intrahospitalarias como la neumonía, y la muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dávila Torres J, González Izquierdo JDJ, Barrera Cruz A. Obesity in Mexico. *Rev Méd Inst Mex Seg Soc* 2015;53:240-9.
2. García LIM, Ledezma JCR. La obesidad, un verdadero problema de salud pública persistente en México. *JONNPR J Neg No Pos Result* 2018;3:643-54.
3. Pérez Herrera A, Cruz López M. Situación actual de la obesidad infantil en México. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2019;36:463-9.
4. Rtveldadze K, Marsh T, Barquera S, Sánchez Romero LM, Levy D, Meléndez G; *et al.* Obesity prevalence in Mexico: Impact on health and economic burden. *Public Health Nutr* 2014;17:233-9.
5. Basto Abreu A, Barrientos Gutiérrez T, Rojas Martínez R, Aguilar Salinas CA, López Olmedo N, la Cruz-Góngora D; *et al.* Prevalence of diabetes and poor glycemic control in Mexico: Results from Ensanut 2016. *Salud Pública México* 2020;62:50-9.
6. Campos Nonato I, Hernández Barrera L, Pedroza Tobías A, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: Prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC 2016. Salud Pública México* 2018;60:233-43.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J; *et al*; for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33
8. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A; *et al.* World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71-6. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ijisu.2020.02.034>. Fecha de última visita: 17 de Junio del 2020.
9. Cruz BS, de Oliveira Dias M. COVID-19: From outbreak to pandemic. *Global Sci J* 2020;8(3):0-0. Disponible en: https://www.murillodias.com/publicacoes/artigos/20200331_110759_covid.pdf. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
10. 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.
11. 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.
12. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia– A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):395-403. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.dsx.2020.04.018>. Fecha de última visita: 14 de Junio del 2020.
13. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:304-9.
14. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A; *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-55.
15. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K; *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 2020;21(3):335-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6). Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.

16. 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.
17. 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.
18. Petrova D, Salamanca Fernández E, Barranco MR, Pérez PN, Moleón JJJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: Posibles mecanismos e implicaciones. *Atención Primaria [España]* 2020;52(7):496-500. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.aprim.2020.05.003>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
19. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity [Silver Spring]* 2020;28(6):1005-1005. Disponible en: <http://doi:10.1002/oby.22818>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
20. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q; *et al.* Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diab Care* 2020;43:1392-8.
21. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y; *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study *BMJ* 2020;369:m1966. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.m1966>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
22. 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: 20 de Junio del 2020.
23. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L; *et al*; for the ISARIC4C Investigators. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2020.
24. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol* 2007;132:2169-80.
25. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444(7121):881-7.
26. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319-26.
27. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: Pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002;10(12 Suppl):S97-S104.
28. Jiménez EG. Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr [English Edition]* 2013;60:17-24.
29. Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(Suppl):S681-S684.
30. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN, Smith JS, Becker D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition* 2001;17:26-30.
31. Akpınar E, Bashan I, Bozdemir N, Saatci E. Which is the best anthropometric technique to identify obesity: Body mass index, waist circumference or waist-hip ratio? *Coll Antropol* 2007;31:387-93.
32. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology* 2012;17:43-9.

33. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019;28(151):180097-180097. Disponible en: <http://doi:10.1183/16000617.0097-2018>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2020.
34. Carpio C, Santiago A, García A, Álvarez-Sala R. Función pulmonar y obesidad. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2014;30:1054-62.
35. Pérez LA. Efectos de la obesidad sobre el aparato respiratorio. *Pneuma* 2007;7:19-26.
36. Rabec C, de Lucas P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol* 2011;47:252-61.
37. Brito CA, Hernández JC, Sánchez L. Efectos de la obesidad sobre la función cardiovascular, respiratoria e inflamatoria. *Invest Medicoquir* 2012;4:227-33.
38. Sant'Anna Jr M, Carvalhal RF, Oliveira FDFB, Zin WA, Lopes AJ, Lugon JR, Guimarães FS. Respiratory mechanics of patients with morbid obesity. *J Bras Pneumol* 2019;45(5): e20180311-e20180311. Disponible en: <http://doi:10.1590/1806-3713/e20180311>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2020.
39. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J* 2006;13(4):203-10. Disponible en: <http://doi:10.1155/2006/834786>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2020.
40. Gibson GJ. Obesity, respiratory function and breathlessness. *Thorax* 2000;55(Suppl 1): S41-S44.
41. Magnani KL, Cataneo AJM. Respiratory muscle strength in obese individuals and influence of upper-body fat distribution. *Sao Paulo Med J* 2007;125:215-9.
42. Lotti P, Gigliotti F, Tesi F, Stendardi L, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Respiratory muscles and dyspnea in obese nonsmoking subjects. *Lung* 2005;183:311-23.
43. Lin CK, Lin CC. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology* 2012;17: 402-11.
44. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Roughton M, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive in obesity. *Thorax* 2009;64:719-25.
45. Benumof JL. Obesity, sleep apnea, the airway and anesthesia. *Curr Op Anesthesiol* 2004;17: 21-30.
46. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology* 2009;110:908-21.
47. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation- A Pickwickian syndrome. *Obes Res* 1994;2(4):390-7. Reprinted from: *Am J Med* 1957;21:811-8.
48. Pond CM. Adipose tissue and the immune system. *Prostagl Leukotr Essent Fatty Acids* 2005; 73:17-30.
49. Ferrante Jr AW. The immune cells in adipose tissue. *Diab Obes Metab* 2013;15(3 Suppl):S34-S38.
50. Winer S, Winer DA. The adaptive immune system as a fundamental regulator of adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Immunol Cell Biol* 2012;90:755-62.
51. Exley MA, Hand L, O'Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol* 2014;223(2):R41-R48.
52. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60: 349-56.
53. Schäffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol* 2007;28:393-9.

54. Vitseva OI, Tanriverdi K, Tchkonina TT, Kirkland JL, McDonnell ME, Apovian CM; *et al.* Inducible Toll-like receptor and NF- κ B regulatory pathway expression in human adipose tissue. *Obesity* 2008;16:932-7.
55. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Rev Immunol* 2006;6:772-83.
56. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-39.
57. Gutiérrez J, Velázquez M, Prieto B. El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. *Rev Endocrinol Nutr* 2011;19:154-62.
58. García D, Castellanos MF, Cedeño R, Benet M, Ramírez I. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista Finlay*. 2011;1 (2):131-51. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/39>. Fecha de última visita: 24 de Febrero del 2020.
59. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:223-33.
60. Campello E, Zabeo E, Radu CM, Spiezia L, Gavasso S, Fadin M; *et al.* Hypercoagulability in overweight and obese subjects who are asymptomatic for thrombotic events. *Thromb Haemost* 2015;113:85-96.
61. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Op Hematol* 2013;20: 437-44.
62. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest* 2016;63:27-37.
63. DiBaise JK, Frank DN, Mathur R. Impact of the gut microbiota on the development of obesity: Current concepts. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012;1:22-7.
64. da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2013;28:1039-48.
65. Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23:113-29.
66. Farías MM, Silva C, Rozowski J. Microbiota intestinal: Rol en obesidad. *Rev Chilena Nutr* 2011;38:228-33.
67. Astuti IY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-412. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.dsx.2020.04.020>. Fecha de última visita: 23 de Junio del 2020.
68. 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.
69. Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, Villamizar Peña R, Holguin Rivera Y, Escalera Antezana JP; *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623-101623. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623>. Fecha de última visita: 23 de Junio del 2020.
70. Geier MR, Geier DA. Respiratory conditions in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Important considerations regarding novel treatment strategies to reduce mortality. *Med Hypoth* 2020;140:109760-109760. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.mehy.2020.109760>. Fecha de última visita: 23 de Junio del 2020.

71. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-13.
72. Luo W, Zhang JW, Zhang W, Lin YL, Wang Q. Circulating levels of IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ and C reactive protein are not associated with severity of COVID-19 symptoms. *J Med Virol* 2020:2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26156>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
73. Kahn R, Schmidt T, Golestani K, Mossberg A, Gullstrand B, Bengtsson AA, Kahn F. Mismatch between circulating cytokines and spontaneous cytokine production by leukocytes in hyperinflammatory COVID-19. *J Leukoc Biol* 2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.1002/JLB.5COVBCR0720-310RR>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
74. Saleh J, Peyssonnaux C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*. 2020;54:1-7. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.mito.2020.06.008>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
75. Mauvais-Jarvis F. Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19. *Diabetes* 2020;69:1857-63.
76. Lefebvre P, Letois F, Sultan A, Nocca D, Mura T, Galtier F. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: A cross-sectional study. *Surg Obes Related Dis* 2014;10:540-6.
77. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med* 2020:2020. Disponible en: <http://doi:10.5664/jcsm.8538>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
78. Patel JA, Nielsen FBH, Badiani AA, Assi S, Unadkat VA, Patel B; *et al.* Poverty, inequality and COVID-19: The forgotten vulnerable. *Public Health* 2020;183:110-1. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.puhe.2020.05.006>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
79. Ortega F, Orsini M. Governing COVID-19 without government in Brazil: Ignorance, neoliberal authoritarianism, and the collapse of public health leadership. *Global Public Health* 2020;15:1257-77.
80. Inoue K, Ohira Y, Takeshita H. The risk of the collapse of public health centres under the current system to prevent the spread of COVID-19. *Int Marit Health* 2020;71(2):149-149. Disponible en: <http://doi:10.5603/IMH.2020.0026>. Fecha de última visita: 24 de Junio del 2020.
81. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, Desmonts JM. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg* 2003;97:595-600.
82. Uppot RN, Sahani DV, Hahn PF, Gervais D, Mueller PR. Impact of obesity on medical imaging and image-guided intervention. *Am J Roentgenol* 2007;188:433-40.
83. Rose MA, Pokorny M, Drake DJ. Preventing pressure ulcers in the morbidly obese: In search of an evidence base. *Bariatr Nurs Surg Patient Care* 2009;4:221-6.