

Obesidad como factor de riesgo para infección por COVID-19.

Obesidad y COVID-19

Joséfa Pedraza Arancibia¹, Ágnes de Oliveira Costa¹, Ramón Díaz Jara.^{2*}

Obesity as a risk factor for COVID-19 infection

Resumen: La obesidad es una enfermedad que se ha visto relacionada con la pandemia del nuevo coronavirus, sugiriendo que los obesos tienen mayor riesgo a padecer COVID-19 grave y sus complicaciones, cobrando mayor relevancia en Chile, país con tasas elevadas de obesidad. Se revisan mecanismos fisiopatológicos involucrados, efecto de las comorbilidades, posibilidad de atención médica y resultados de una eventual vacunación, corroborando un peor pronóstico para este grupo de pacientes. Se destaca la necesidad de datos antropométricos específicos, además del índice de masa corporal (IMC) para establecer una relación más relevante. La paradoja de la obesidad, de igual manera, carece de evidencias para asociarse al COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; Obesidad; Paradoja de la obesidad.

Abstract: Obesity is a disease that has been related to the new coronavirus pandemic, suggesting that obese people have a greater risk of suffering from severe COVID-19 and its complications, becoming more relevant in Chile, a country with high rates of obesity. The pathophysiological mechanisms involved, effect of comorbidities, medical care attention and potential vaccination, outcomes are reviewed, showing a worse prognosis for this group of patients. The need for specific anthropometric data is highlighted, in addition to the body mass index (BMI) to establish a more relevant relationship. Likewise, the obesity paradox, lacks of evidence to be associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19; Obesity; Obesity paradox.

1. Alumna Medicina. Universidad Pedro de Valdivia. La Serena, Chile.
2. Cirujano. Servicio de Cirugía. Hospital San Pablo de Coquimbo. Universidad Católica del Norte. Coquimbo, Chile.

*Correspondencia:
Ramón Díaz Jara / rdiazjara@gmail.com
Dirección: Avenida Videla SN. Coquimbo, Chile.
Este trabajo no fue financiado.

Recibido: 11-03-2021
Aceptado: 05-05-2021

Introducción

En la actualidad, el mundo está enfrentando una emergente pandemia causada por un nuevo coronavirus, el cual tiene diferentes denominaciones, entre ellas: 2019-nCoV y SARS-CoV-2, que origina la enfermedad llamada COVID-19¹.

Los coronavirus son virus envueltos de ARN de sentido positivo, no segmentados, pertenecientes a la

familia *Coronaviridae*². Específicamente, el SARS-CoV-2 es transmitido por gotitas y se distribuye de manera amplia en humanos mediante portadores asintomáticos o sintomáticos con un rango de afectación extremo, desde casos leves a la muerte¹. La enfermedad causada por este virus presenta una rápida transmisión, progresividad y una tasa de letalidad de 6,3% a nivel mundial al día 13 de abril del presente año³.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El SARS-CoV 2, a pesar de presentar características semejantes al síndrome Respiratorio Agudo grave por coronavirus (SARS-CoV-1) y al síndrome Respiratorio del Oriente Medio por coronavirus (MERS CoV), ha demostrado mayores consecuencias en la salud pública en todos sus aspectos⁴, asimismo ha repercutido en el bienestar social y la economía global⁵. Es debido a la reciente aparición y escasa información, que las condiciones médicas subyacentes de cada individuo han sido tema de discusión para la comunidad científica, profesionales tratantes y también para los pacientes en general, contribuyendo a una emergencia de salud pública mundial.

Entre los distintos factores que se asocian a un mayor riesgo de gravedad y mortalidad por COVID-19, se encuentra la obesidad, es decir, personas con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg / m²⁽⁶⁾. Siendo esta población considerada un grupo de mayor susceptibilidad a las complicaciones del COVID-19, cobrando relevancia la prevención de contagio de dichos pacientes, respetando las medidas públicas, tales como evitar salir de la casa y contacto innecesario con otras personas, lo que de forma contraproducente podría favorecer el desarrollo de obesidad en la población general⁵, tomando en cuenta que en nuestro país un 86,7% de la población es sedentaria⁷.

Los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir neumonía, una de las manifestaciones graves de COVID-19⁸, sin embargo, se sabe que la obesidad puede ser un factor protector en relación a una mortalidad precoz cuando se trata de una enfermedad crítica, eso debido a mayores reservas nutricionales, mayor exigencia de cuidados, pre acondicionamiento y niveles altos de citoquinas antiinflamatorias⁹, fenómeno conocido como paradoja de la obesidad.

Es importante considerar que las personas que padecen obesidad, son pacientes que pueden verse seriamente desfavorecidos con respecto a la atención médica en comparación a pacientes con peso normal y sobrepeso, ya que el acceso a recursos, maquinarias de diagnóstico y tratamiento pueden verse limitados¹⁰, tales como implementos que permitan la adecuada acomodación del paciente para una toma de imagen o la misma ventilación mecánica invasiva^{11,12}. En este sentido, la pandemia puede dejar entrever el fracaso de parte de los sistemas de salud y la atención médica para resolver y satisfacer las necesidades de la población que sufre de obesidad.

El objetivo de esta revisión narrativa es dar a conocer el nexo entre COVID-19 y la población obesa, y el por qué ésta última patología es considerada un factor de riesgo relevante para un peor pronóstico de la enfermedad producida por este nuevo virus, además analizar la trascendencia de la paradoja de la obesidad en este caso, considerando que tanto el sobrepeso como la obesidad son entidades con alta prevalencia en Chile y el mundo.

Epidemiología: Obesidad en Chile y el COVID-19

La obesidad ha aumentado de manera importante, y Chile por su parte se encuentra dentro del "top ten" a nivel mundial, específicamente en el décimo lugar considerando solamente la

población adulta^{13,14}. En nuestro país, el sobrepeso y la obesidad afecta a tres de cada cuatro personas mayores de 18 años (74,2%), según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017^{13,7}.

Si extrapolamos estos datos al contexto actual de pandemia, en Chile la obesidad es la cuarta enfermedad crónica más frecuente en pacientes hospitalizados y no hospitalizados por COVID-19, presentando más ingresos a Unidad de cuidados intensivos (UCI) y una alta tasa de mortalidad¹⁵. (Figuras 1 y 2.)

Si tomamos en cuenta la experiencia de otros países con la pandemia, se puede teorizar que la obesidad juega un rol en el número de muertes. La distinta mortalidad que se ha visto entre China e Italia, podría explicarse a la diferente prevalencia de la obesidad en ambos países¹⁶. Sin embargo, debemos tener presente que Italia tiene el porcentaje más bajo de población con sobrepeso y el segundo porcentaje más bajo de obesidad en la Unión Europea - 28 (UE-28)¹⁷.

Obesidad y COVID-19

El estado proinflamatorio que los pacientes obesos presentan, predispone a diferentes alteraciones en su estado metabólico. Una de ellas es la disfunción secretora de adipoquinas, aumentando la secreción de leptina y disminución de la adiponectina (roles inmunomoduladores y antiinflamatorios respectivamente)^{18,19}, las cuales son consideradas verdaderos factores endocrinos secretados por el tejido adiposo, cuya alteración puede afectar el funcionamiento de los órganos diana (corazón, riñón, vasos sanguíneos) y el metabolismo sistémico. Dentro de estas alteraciones, se encuentran el aumento de riesgo de enfermedad vascular y aterosclerosis por inflamación del tejido adiposo perivascular que rodea las arterias y arteriolas²⁰. Dislipidemias, hipertensión, apnea del sueño, resistencia a la insulina, inflamación, y algunos tipos de cáncer, también se pueden presentar ante dicha disfunción²¹.

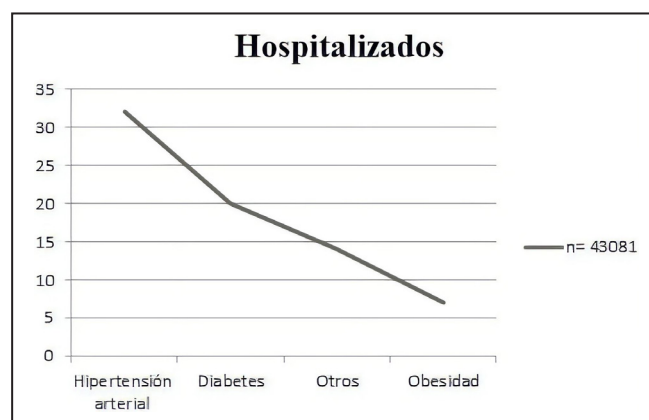


Figura 1: Proporción estimada de pacientes hospitalizados por Covid-19 y las principales comorbilidades.

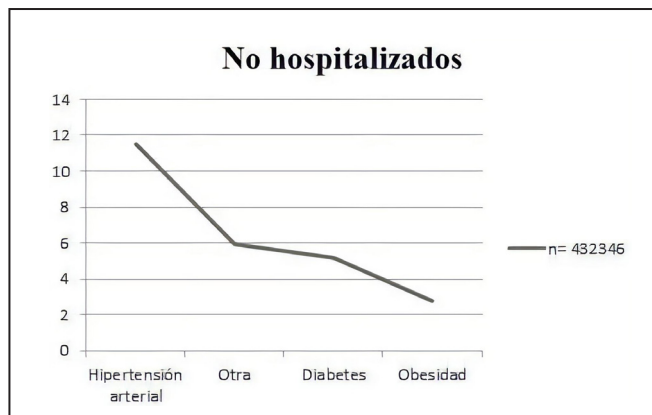


Figura 2: Proporción estimada de pacientes no hospitalizados por Covid-19 y las principales comorbilidades.

Fuente: Gráficos adaptados a partir de datos de "Proporción de casos por COVID-19 notificados (confirmados y probables) con antecedentes de hospitalización y no según presencia de comorbilidades." Chile, al 13 de septiembre de 2020 del 51º Informe epidemiológico Enfermedad por COVID-19. Departamento de epidemiología Chile.

Las células inmunes del tejido adiposo tienen capacidad de secretar factores relacionados con la inflamación, lo que es determinante en el paso de un perfil antiinflamatorio a inflamatorio²², como es el caso de la desregulación y mayor liberación de interleucina 6 (IL-6). El tejido adiposo al presentar altos niveles de esta citocina y su receptor, IL-6R, propicia la activación de la misma y de la cascada de señalización de la infección viral, convirtiéndose en un reservorio importante para diversas entidades infecciosas, entre ellas SARS-CoV-2²³. A partir de esto, se puede relacionar el aumento de riesgo de padecer COVID-19 grave en pacientes obesos desencadenando la llamada "tormenta de citocinas", que se entiende como una desenfrenada respuesta inmune generalizada con participación de linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, las cuales provocan una sostenida secreción de citocinas y quimiocinas^{24,25} (Figura 3). Ante esta situación, un reciente estudio de la Cleveland Clinic, plantea el efecto protector de la cirugía metabólica en pacientes obesos infectados por SARS-CoV-2, postulando que los pacientes sometidos a cirugía previa a padecer COVID-19, presentan menores tasas de hospitalización y un mejor pronóstico al contraer la enfermedad. La baja de peso y la disminución del estado proinflamatorio sería la causa de este mejor pronóstico en estos pacientes²⁶.

Además, cabe destacar que esta afectación inmunitaria producida por la obesidad es centro de atención para los investigadores por la asociación entre ella y una respuesta inmune deficiente a la vacunación por parte de estos pacientes²⁷. Esto se ha visto anteriormente en la infección por el virus de la influenza A pandémica (pH1N1), donde se evidenció un

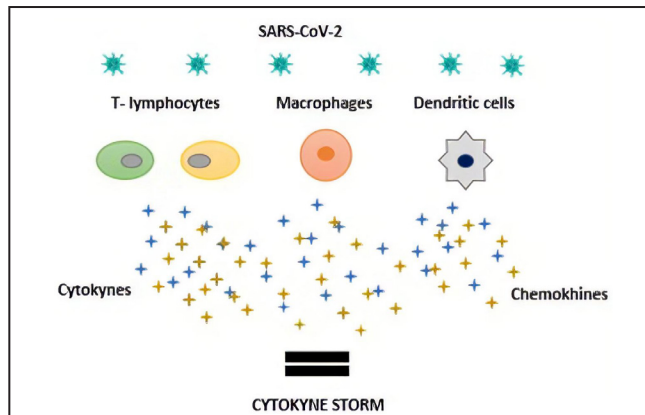


Figura 3: "Tormenta de citocinas" desarrollada en infección por COVID-19. Presencia de SARS-CoV-2 en el organismo, el cual induce a una respuesta inmune desenfrenada y generalizada. Linfocitos T, macrófagos y células dendríticas secretan constantemente citocinas y quimiocinas, induciendo a la "tormenta de citocinas".

defecto en las células TCD4+ y TCD8+, expresado posterior a la vacunación²⁸.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es expresada en varios sistemas del organismo y tiene importantes funciones fisiológicas²⁹. En el caso de COVID-19 cumple un rol fundamental en la patogenia porque actúa como receptor de la proteína S (spike) del virus¹⁷. La ECA2 se encuentra ampliamente distribuida en el tejido adiposo, incrementando el riesgo de COVID-19 grave en los pacientes obesos³⁰, lo que ya se ha visto anteriormente con otros tipos de coronavirus³¹.

La vitamina D es una vitamina liposoluble que generalmente es insuficiente o deficiente en los obesos, pero no está claro si es una asociación de causa o efecto³². Dentro de sus funciones, se destacan el factor protector respecto al daño pulmonar, la reducción de la replicación viral y la atenuación de la tormenta de citocinas³³. Cuando existe un déficit de esta vitamina en el tejido adiposo, principal órgano de almacenamiento y liberación, se obtiene un aumento de marcadores de estrés proinflamatorios y oxidativos³⁴, lo que puede explicar el mayor riesgo para los obesos con COVID-19.

Directamente al ámbito respiratorio, la obesidad se asocia a una disminución del volumen de reserva espiratorio, de la capacidad funcional, de la distensibilidad pulmonar e incluso impacta disminuyendo la funcionalidad del diafragma³⁵, influyendo en un peor pronóstico y mayor mortalidad, ya evidenciado en el desarrollo de la influenza pandémica H1N1 en obesos¹⁶. Sin embargo, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), a pesar de tener fisiopatología similar a la neumonía por COVID-19, se halló que la obesidad era un factor protector (paradoja de la obesidad)³⁶.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Si revisamos las cifras de Chile, un 3,2% de la población tiene diabetes y de estos, en un 39,8% y 31,2% coexiste con sobrepeso y obesidad respectivamente⁷. Al relacionar dichos datos, se apunta que las principales comorbilidades en el contexto de COVID-19 grave son diabetes y enfermedades cardiovasculares³⁷. Un estudio en Wuhan, con 112 pacientes que sufrían enfermedad cardiovascular y neumonía por COVID-19, mostró que la tasa de letalidad fue de 15,18% (17/112), donde el IMC > 25kg/m² representó el 88,24% (15/17) de las muertes, sumado a enfermedad coronaria e hipertensión³⁸. Por otra parte, un estudio en Italia que analizó 242 pacientes, concluyó que tanto el sobrepeso como la obesidad no se asocian de manera directa a una mayor mortalidad en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y que sólo la obesidad severa se relaciona a mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ventilación invasiva³⁹.

El dímero D elevado y la tormenta de citocinas son los principales indicadores de coagulopatía en pacientes con COVID-19 grave, siendo recomendado el monitoreo diario y terapia anticoagulante en estos casos⁴. Autores estadounidenses encontraron que dicha relación no se debe a la actividad viral en sí, pero sí a la gravedad de la enfermedad y a la tromboinflamación resultante⁴⁰. Importante mencionar que los obesos per se tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad tromboembólica⁴¹, lo que podría generar un ambiente sinérgico.

Korakas y colaboradores indicaron que los pacientes con un IMC mayor a 25 kg/m² tienen altos índices de hospitalización y de ventilación mecánica⁴². Además, los obesos presentan complicaciones desde el punto de vista práctico, respecto a la movilización, intubación y posicionamiento⁴³. En relación a este último, no se ha visto que los pacientes obesos tengan beneficios en su mecánica respiratoria al estar en decúbito prono⁴⁴.

Paradoja de la obesidad

La paradoja de la obesidad es considerada un hallazgo epidemiológico en la población obesa⁴⁵, que se enfoca como un posible factor protector en este grupo de pacientes ante diversas patologías o estados críticos de salud, como pueden ser las enfermedades cardiovasculares y respiratorias^{46,47}, es decir, a mayor obesidad, menor mortalidad⁴⁸.

Una posible explicación a esta paradoja es el precondicionamiento inflamatorio basal de estos individuos, lo que prepara la homeostasis frente a agresiones⁴⁹. Se han propuesto varios mecanismos como responsables del desarrollo del precondicionamiento, incluido un aumento de TNF α junto con otras citoquinas, y también de hemo oxigenasa-1 (HO-1)⁵⁰.

De igual manera, en los obesos, la leptina se encuentra aumentada en el plasma y líquido broncoalveolar, ejerciendo un efecto protector ante posibles noxas a nivel pulmonar, disminuyendo la inflamación y/o estrés oxidativo con un potencial inmunomodulador⁵⁰.

Conclusión

La obesidad y otras enfermedades son consideradas un

factor de mayor riesgo para desarrollar COVID-19 grave. Tanto los mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente, como el mayor riesgo de hospitalización y necesidad de ventilación mecánica, son datos que apoyan esta tendencia. Del mismo modo, la presencia de comorbilidades típicamente asociadas a la obesidad aumenta aún más el riesgo de padecer infección grave.

Chile es un país con altas tasas de obesidad que requiere atención especial respecto a la gravedad y complicaciones del nuevo coronavirus, destacando la necesidad de datos locales y reforzando la importancia de tomar medidas antropométricas de los pacientes contagiados para que las investigaciones puedan corroborar los hallazgos.

La paradoja de la obesidad es un fenómeno que se ha vinculado a otras enfermedades, sin embargo su nexa con el COVID-19 es un tema pendiente, puesto que en los obesos existe un aumento de mortalidad, presentan mayores complicaciones, insuficiencias de múltiples órganos y peores resultados en general. Faltan estudios específicos y datos que tomen en cuenta factores fundamentales para poder comprobar su impacto frente a la pandemia del COVID-19, dentro de los cuales se encuentran el porcentaje de grasa corporal, la distribución de la adiposidad y alteraciones hormonales y psicológicas, ya que la paradoja toma en cuenta solamente el IMC, lo cual no define por sí solo el estado nutricional y funcional de un paciente, generando dudas y distintas opiniones de expertos respecto a dicha relación.

La vacuna para este virus parece ser algo cercano, sin embargo, se precisa indagar y considerar el efecto de la obesidad sobre la función inmunológica para que sea eficaz en esta población.

Por último, es necesario saber en estudios futuros, cómo los distintos tratamientos para la obesidad, entre ellos la cirugía metabólica, repercute en el pronóstico de los pacientes tratados con estos procedimientos.

Referencias

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp.* 2020 Mar; S0014-2565(20): 30092-30098. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256520300928>
2. Singhal T. Review of COVID19 disease. *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4): 281-286. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>
3. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. *Turkish J Med Sci.* 2020; 50(SI-1): 563-570. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>
4. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020; 15(3): 359-386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373339/>
5. 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): 655-659. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>
6. Vecchiè A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018 August; 48: 6-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.020>
7. Margozzini P, Passi Á. Encuesta Nacional de Salud, ENS 2016-2017: Un aporte a la planificación sanitaria y políticas públicas en Chile. *ARS med.* 2018 junio 4 (citado 5 de octubre de 2020); 43(1): 30-34. Disponible en: <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1354>

8. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16(7): 341-342. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
9. Acharya P, Upadhyay L, Qavi A, Naaraayan A, Jesmajian S, Acharya S, et al. The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. *J Crit Care.* 2019; 53: 25-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.05.004>
10. Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes.* 2020; 10(3): 1-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267455/>
11. Uppot RN. Technical challenges of imaging & image-guided interventions in obese patients. *Br J Radiol.* 2018; 91(1089): 1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223172/>
12. Maia L de A, Silva PL, Pelosi P, Rocco PRM. Controlled invasive mechanical ventilation strategies in obese patients undergoing surgery. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(6): 443-452. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2017.1322510>
13. Vio del Río F. Aumento de la obesidad en Chile y en el mundo. *Rev Chil Nutr.* 2018; 45. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000100006
14. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017 Dec; 390(10113): 2627-2642. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321293>
15. Informe epidemiológico N° 51: Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). 2020 Septiembre; 1-80. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/09/Informe-Epidemiológico-51-MINSAL.pdf>
16. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity.* 2020; 28(6): 1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237206/>
17. Goumenou M, Sarigiannis D, Tsatsakis A, Anesti O, Docea AO, Petrakis D, et al. Covid-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak (Review). *Mol Med Rep.* 2020; 22(1): 20-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7248465/>
18. Friedman JM, Mantzoros CS. 20 years of leptin: From the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism.* 2015; 64(1): 1-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497341/>
19. Wang Z V., Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8(2): 93-100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816148/>
20. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(9): 507-524. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0230-6>
21. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017; 44(3): 226-33. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182017000300226
22. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: Key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23(8): 407-415. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.011>
23. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevedo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4): 597-600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215143/>
24. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X.* 2020; 2(2): 100029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytok.2020.100029>
25. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 May; 53: 25-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
26. Aminian DM, Fathalizadeh DM, Tu SM, et al. Association of prior metabolic and bariatric surgery with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2020; 2019: 1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.10.026>
27. Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine.* 2015; 33(36): 4422-4429. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.101>
28. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens MG, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza A virus. *Obesity.* 2013; 21(11): 2377-2386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695020/>
29. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251(3): 228-248. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276767/>
30. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10): 1456-1474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188049/>
31. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27; 426(6965): 450-454. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095016/>
32. Feghaly J, Johnson P, Kalhan A. Vitamin D and obesity in adults: A pathophysiological and clinical update. *Br J Hosp Med.* 2020; 81(1): 1-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003617/>
33. Rychter AM, Zawada A, Ratajczak AE, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Should patients with obesity be more afraid of COVID-19? *Obes Rev.* 2020; 21(9): 1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362042/#obr13083-bib-0001>
34. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of Vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73(2): 89-99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982250/>
35. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018; 12(9): 755-767. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>
36. Lockhart SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med (NY).* 2020; VOL: PÁGINAS Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
37. Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 1355-1360. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.030>
38. Peng Yudong, Meng Kai, Guan Hongquan, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cases of cardiovascular disease patients infected with new coronavirus pneumonia. *Chinese J Cardiovasc Dis.* 2020; 48. Available from: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183314.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105. [Internet pre-published].
39. Halasz G, Leoni MLG, Villani GQ, Nollí M, Villani M. Obesity, overweight and survival in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: is there an obesity paradox? Preliminary results from Italy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 1-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635756/>
40. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation Tracking. *Blood.* 2020; 23(135): 2033-2040. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635756/>
41. Lentz SR. Thrombosis in the setting of obesity or inflammatory bowel disease. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2016; 2016(1): 180-187. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142463/>
42. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, Balampanis K, Kountouri A, Raptis A, et al. Obesity and COVID-19: Immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 319(1): E105-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322508/>
43. 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. *Aten Primaria.* 2020; 52(7): 496-500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>
44. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out. *Obesity.* 2020; 28(5): 847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228389/>
45. Antonopoulos A, Tousoulis D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovasc Res.* 2017; 9(113): 1074-1086. Available from: <https://>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549096/
46. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 2010; 65(1): 44-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3090260/>
 47. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(2): 142-150. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.003>
 48. Guo Z, Wang X, Wang Y, Xing G, Liu S. "Obesity paradox" in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(9): 1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042414/>
 49. Jose RJ, Manuel A. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome? *Obesity*. 2020; 28(6): 1007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262201/>
 50. Fernandez-Bustamante A, Repine JE, Center WW. Pulmonary & Respiratory Medicine Adipose-Lung Cell Crosstalk in the Obesity-ARDS Paradox. *J Pulmon Res Med*. 2013; 3(2): 4-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-105X>.