

Revisión



¿Dos pandemias relacionadas? Obesidad y Covid-19

MARTÍNEZ. V^{1*}, VIGGIANO. J², GUZMÁN G³

¹Médica Internista, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali (Colombia). Docente Departamento de Medicina Interna – Universidad ICESI, Cali (Colombia). ²Residente de Medicina Interna-Universidad ICESI Cali (Colombia). ³Médico Internista y Endocrinólogo, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali (Colombia). Docente Departamento de Endocrinología - Universidad ICESI, Cali (Colombia)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 20/7/2020

Revisión: 22/7/2020

Aceptado: 25/7/2020

Palabras claves:

Coronavirus

Obesidad

Pandemia

RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como “Pandemia” aquellas enfermedades de propagación mundial. Hace unos años la obesidad, se ha venido convirtiendo en un grave problema de salud pública mundial y ha sido considerada una pandemia, de orden no infecciosa.

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, cuya rápida propagación lo han convertido en una pandemia. El confinamiento y las medidas restrictivas para evitar la propagación parecen ser un sustrato para empeorar el problema de la obesidad en la población mundial, al aumentar la disponibilidad de ciertos alimentos y elevar las horas de inactividad física.

Si bien, COVID-19 puede afectar a cualquier persona, se han identificado factores que aumentan el riesgo de enfermedad severa y mortalidad, entre ellos la Obesidad y más recientemente el hígado graso. Es importante conocer las bases fisiopatológicas de la relación entre estas patologías, para evaluar aspectos que son modificables y buscar nuevas alternativas terapéuticas que permitan controlar la obesidad, con impacto en la severidad y mortalidad de la infección por SARS-CoV-2. Se requieren estudios a largo plazo que evalúen el efecto del control del peso en las manifestaciones más graves de la enfermedad y muerte.

ABSTRACT

Keywords:

Severe acute respiratory syndrome (SARS)

Coronavirus (CoV)

Pandemic

The World Health Organization (WHO) defines "Pandemic" as diseases that spread globally. Since a few years ago, obesity has become a serious global public health problem and has been considered a pandemic, of a non-infectious type.

On the other hand, COVID-19 is a respiratory disease caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2, and given its rapid spread it is considered a pandemic. While confinement and other restrictive measures help to prevent the spread of COVID-19, these measures also make obesity a larger problem in the world population, by increasing the availability of certain foods and increasing hours of physical inactivity.

Although anyone could be affected by the COVID-19, risk factors associated with severe morbidity and mortality have been identified, which include obesity and more recently fatty liver. It is essential to know the pathophysiological bases of this relationship, in order to control the risk factors that are modifiable and look for new therapeutic alternatives that decrease the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection. Long-term studies evaluating the impact of weight control interventions on the severity of SARS-COV2 infection and mortality rate are required.

INTRODUCCION

COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, se describió por primera vez en la ciudad de Wuhan en China en diciembre de 2019^(1,2). La prevalencia de la enfermedad ha venido en aumento y fue declarada por la organización mundial de la salud (OMS) como una Pandemia en marzo de 2020⁽¹⁾. Si bien la COVID-19 puede afectar a todos los grupos, la patología grave y la mortalidad, es más alta en pacientes de edad avanzada y en aquellos con comorbilidades subyacentes como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares crónicas, hipertensión y cáncer, también en individuos con tabaquismo^(4,6). Dentro de las comorbilidades que implican mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa y necesidad de ventilación mecánica, esta la obesidad, situación que se empezó a describir en Seattle, donde el 85% de los pacientes obesos requirieron ventilación mecánica vs 64% de los no obesos, la mortalidad en los que padecían esta enfermedad fue de 62% vs 36% que no la tenían⁽³⁾, condición también referenciada en la cohorte de Nueva York⁽⁴⁾ y Francia, donde a mayor índice de masa corporal mayor necesidad de ventilación mecánica⁽⁵⁾. Esta circunstancia complica más el estado de la enfermedad dado la alta prevalencia de obesidad a nivel mundial. Según la OMS desde 1980, esta patología se ha duplicado en todo el mundo, llegando en el año 2016 a más de 1900 millones de adultos mayores de 18 años con sobrepeso y más de 650 millones con obesidad⁽⁶⁾, teniendo que el 40% de las mujeres y el 39% de los hombres mayores de 18 años tenían sobrepeso y el 13% obesidad⁽⁷⁾.

OBESIDAD Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La obesidad, además de asociarse a un aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) tipo 2, enfermedades articulares degenerativas y algunos tipos de cáncer, también se ha relacionado con el aumento en la frecuencia y severidad de las enfermedades respiratorias⁽⁸⁾. Se ha observado, en pacientes con infecciones respiratorias de origen viral, como la generada por AH1N1, que la obesidad es un factor de riesgo relacionado con la necesidad de hospitalización y ventilación mecánica. En California, de los afectados, el 58% tenía obesidad y el 67% obesidad mórbida⁽⁹⁾; además el 66% de pacientes con obesidad tenían otras enfermedades concomitantes como enfermedades pulmonares crónicas, alteraciones cardíacas o DM. En 2009 en Nuevo Mexico las cifras fueron similares; 46% de los afectados tenían obesidad, 56% de los que necesitan ventilación mecánica tenían obesidad severa⁽¹⁰⁾. Se observó que a mayor índice de masa corporal (IMC) mayor riesgo de síndrome dificultad respiratoria.

En general se conoce que la obesidad altera la respuesta inmune⁽¹¹⁾, inicialmente la hipertrofia del adipocito, conlleva a aterogenesis que es limitada, conduciendo a hipoxia y fibrosis, con cambios inflamatorios y necrosis. Este tejido enfermo genera citoquinas inflamatorias como TNF alfa y la interleuquina 6, que conducen a disfunción endotelial y un estado inflamatorio crónico, desbalance entre las sustancias pro y antiinflamatorias, predominando las proinflamatorias. Es así que el paciente obeso tiene mayor susceptibilidad a procesos

infecciosos respiratorios, sepsis, neumonías e infección de heridas. También se ha observado que tienen disminución de la expresión del interferón alfa y beta; por tanto, la respuesta a las entidades infecciosas es tardía, las células dendríticas no son efectivas como presentadoras de antígenos. Los pacientes con esta entidad presentan una respuesta exagerada a las infecciones virales, lo cual lleva a destrucción del tejido graso y tejidos vecinos, los linfocitos TCD8 tienen memoria disfuncional, así conllevan a menor protección y menor respuesta a reactivación viral⁽¹²⁾.

De estudios realizados en sujetos con infección por H1N1 se ha descrito la importancia de la leptina como regulador de la maduración, desarrollo y función de los linfocitos B⁽¹³⁾. En 2013 Zhang y col. propusieron que la resistencia a la leptina era un factor importante en el desarrollo de la influenza pandémica A (H1N1) 2009, relacionando esta con alteraciones numéricas y funcionales de los linfocitos, tanto T CD8+ como linfocitos B, lo que conduce a una disfunción tanto de la respuesta celular como humoral a la infección por el virus.

Desde una perspectiva cardiovascular, los ensayos y la evidencia genética demuestran de manera concluyente que la obesidad (y el exceso de tejido adiposo) esta relacionada con comorbilidades como la hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca, entidades que contribuyen a desenlaces adversos en infecciones respiratorias⁽¹⁴⁾. La resistencia a la insulina y función reducida de las células beta en pacientes con obesidad limitan la capacidad de evocar un metabolismo apropiado en respuesta al desafío inmunológico, lo que lleva a disglucemias durante infecciones graves, lo que se relaciona también con peores desenlaces en sepsis severa⁽¹⁴⁾.

OBESIDAD Y COVID-19

Hasta el momento se conoce que no todas las personas expuestas al SARS-CoV-2 resultan infectadas y no todos los pacientes infectados desarrollan una enfermedad respiratoria grave⁽¹⁵⁾. La infección por SARS-CoV-2 se puede dividir en tres etapas: etapa I: un período de incubación asintomático con o sin virus detectable; etapa II: período sintomático no grave con presencia de virus; etapa III: fase sintomática respiratoria grave con alta carga viral⁽¹⁶⁾. La respuesta inmune inducida por la infección por SARS-CoV-2 se da en dos fases, durante la incubación y las etapas no severas, una respuesta inmune adaptativa específica para eliminar el virus y evitar la progresión de la enfermedad; cuando se altera una respuesta inmunitaria protectora, el virus se propagará y se producirá una destrucción masiva de los tejidos afectados. La segunda solo se da en algunos pacientes, en la que hay una respuesta inmunológica exagerada, con liberación de citoquinas⁽¹⁷⁾. Cuando no se contiene la infección, el virus se propaga con destrucción de tejidos. Los pacientes obesos tienen varios factores que pueden contribuir a una mayor severidad de la infección (Tabla I), primero tienen mayor expresión del gen del receptor ACE2 y reducción de los linfocitos TCD8⁽¹⁸⁾, lo cual confiere menor posibilidad de generar respuesta inmune. El

Tabla I. Factores asociados a la infección por SARS CoV 2 en paciente con Obesidad.

Inmunológicos:

- Estado inflamatorio crónico y respuesta inmune retardada e ineficaz
- Respuesta de las células B y T están deterioradas en pacientes obesos y diabéticos obesos.
- Desequilibrio entre la secreción de adipocinas antiinflamatorias y proinflamatorias de los depósitos de grasa viscerales torácicos, como el epicárdico y el mediastinal.
- Expresión del receptor ACE2 en el tejido adiposo humano, posible reservorio del virus.

Respiratorios:

- La obesidad disminuye el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada.
- La obesidad se asocia con una disminución del volumen de reserva espiratoria, la capacidad funcional y el compliance del sistema respiratorio.
- La grasa abdominal ejerce una fuerza mecánica, que disminuye de la excursión diafragmática, lo que dificulta la ventilación.
- La obesidad es un riesgo independiente para el síndrome de hipoventilación en pacientes de UCI y por lo tanto podría contribuir a la insuficiencia respiratoria en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Metabólicos:

- La obesidad está relacionada con mayor comorbilidad (por ejemplo diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, entre otras)
- La resistencia a la insulina y función reducida de las células beta en la obesidad limitan la capacidad de evocar un metabolismo apropiado en respuesta al desafío inmunológico, lo que lleva a disglucemias durante infecciones graves.
- La resistencia a la leptina conduce a una disfunción tanto en la respuesta celular como humoral a la infección por el virus.

Coagulación:

- La obesidad favorece la trombosis, evento responsable de complicaciones en pacientes con COVID-19 severo. (asociación entre COVID-19 severo, coagulación intravascular diseminada y altas tasas de tromboembolismo venoso)

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica severa, una complicación común en COVID-19 grave, es promovido por la activación de monocitos inflamatorios CD14+ y CD16+ que producen una gran cantidad de la interleucina 6 (IL-6) y otros factores proinflamatorios⁽¹⁹⁾. Lo que sugiere un papel importante de la IL-6 como factor proinflamatorio que desencadena la "tormenta de citoquinas" en los pacientes con formas graves de la enfermedad. Los pacientes obesos tienen una mayor concentración de varias citoquinas proinflamatorias como TNF alfa e IL-6, producidas principalmente por tejido adiposo visceral y subcutáneo^(23,24), que podrían tener un papel sinérgico en la infección por SARS COV-2, promoviendo formas graves de la enfermedad. Se propone que el tejido adiposo pudiera servir de reservorio para el SARS-COV2, ya que éste expresa la proteína ACE2⁽²⁰⁾, utilizada por el virus como puerta de entrada para infectar a las células. De este modo, las personas con obesidad tardarían más en eliminar el virus y serían más infecciosas al exhalar mayor a cantidad de virus en el aliento.

En los pacientes obesos, a nivel pulmonar, se han descrito alteraciones en la biomecánica respiratoria normal: hipertrofia del paladar blando, estenosis laringotraqueal, disminución de la

expansión torácica, reducción del volumen de reserva respiratoria, la capacidad funcional y el sistema de distensibilidad pulmonar, dando lugar a una reserva respiratoria comprometida. Además, en los pacientes con obesidad abdominal la función pulmonar se encuentra comprometida por restricción en la actividad del diafragma⁽¹⁸⁾. La infección por SARS-COV2 afecta principalmente los pulmones, y en pacientes obesos, su reserva respiratoria comprometida los hace susceptibles a peores desenlaces.

A nivel cardiovascular, la evidencia demuestra de manera concluyente que la obesidad (y el exceso de tejido adiposo) están causalmente relacionados con comorbilidades como la hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca.

Esto se traduce en una disminución de la reserva cardiorrespiratoria y metabólica, lo que sumado a una hiperreactividad inmune, conlleva a mayor riesgo de enfermedad severa y mortalidad por infección con COVID-19⁽¹⁴⁾.

La obesidad por sí sola favorece la trombosis, una de las complicaciones frecuentes reportadas en series de casos de análisis anatomopatológicos de pacientes fallecidos por COVID-19 severo, estableciendo una asociación entre COVID-19 severo, coagulación intravascular diseminada protrombótica y altas tasas de tromboembolismo venoso, favorecida por la obesidad⁽¹⁴⁾.

Según una reciente publicación la presencia de hígado graso se asoció con un mayor riesgo de COVID-19 sintomático (OR: 1.85, $p=0.03$). En los participantes obesos, solo en aquellos con hígado graso ($\geq 10\%$) se observó mayor riesgo (OR: 2.96, $p=0.02$), y aquellos con grasa hepática normal ($<5\%$) no mostraron un mayor riesgo (OR: 0.36, $p=0.09$)⁽²¹⁾. En otro estudio la presencia de obesidad en pacientes con hígado graso no alcohólico se asoció con un riesgo aproximadamente 6 veces mayor de enfermedad grave de COVID-19 (OR no ajustado: 5.77, IC 95% 1.19-27.9, $p=0.029$)⁽²²⁾. La obesidad es la causa más frecuente de hígado graso no alcohólico. Muy pocos estudios actuales que relacionan obesidad y severidad del COVID-19 describen la prevalencia de hígado graso en estos pacientes y se requieren más estudios que evalúen esta posible asociación.

OBESIDAD Y CUARENTENA

El aislamiento de casos positivos, el distanciamiento social y la cuarentena, son intervenciones que se han mostrado eficaces en el control de la enfermedad COVID-19⁽²³⁾. Sin embargo, ésta última ha llevado a un cambio en los hábitos no solo alimentarios⁽²⁴⁾, sino que también se ha aumentado las horas de sueño y disminuido las horas de actividad física⁽²⁵⁾, lo cual ha generado un incremento en el riesgo de sobrepeso y obesidad.

Algunos estudios recientes sugieren que el confinamiento por el COVID-19 ha generado un aumento en el consumo de legumbres, frutas y verduras, sin mejorar la calidad general de la dieta⁽²⁶⁾.

Publicaciones recientes corroboran un aumento de peso durante el confinamiento en un porcentaje importante de la población estudiada⁽²⁵⁾. Si los individuos permanecen sedentarios, su gasto calórico resulta ser menor que cuando realizan mayor actividad física, generando un balance calórico positivo, que es la base para el desarrollo de obesidad, aumentando así el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hipertensión y dislipidemia. Fisiopatológicamente el aumento de peso, da como resultado la expansión de la grasa visceral, que resulta en la activación de la respuesta inflamatoria en los adipocitos, y también una disminución del tejido adiposo pardo y un aumento en el tejido adiposo blanco, responsables del empeoramiento de la resistencia a la insulina y sus complicaciones metabólicas asociadas⁽²⁵⁾, generando un sustrato de riesgo ante una infección por SARS COV 2.

Ford et al. documentaron que un aumento de peso de 5 kg aumenta en un 27% el riesgo de desarrollar DMT2⁽²⁷⁾; si este incremento se presenta en un paciente que ya presenta obesidad el riesgo aumenta un 26.2% adicional, lo que indica que el riesgo de DMT2 aumenta continuamente por cada kilogramo de peso ganado⁽²⁷⁾.

El confinamiento en la pandemia de la infección por SARS-COV2 tiende a modificar los hábitos de la población, lo cual puede afectar negativamente el peso y predisponer a las personas al riesgo de descompensación metabólica, configurando un riesgo ante la pandemia actual.

OBESIDAD- COVID EN CIFRAS

En los estudios de cohortes iniciales de China no hay descripción de la obesidad como factor importante en severidad y mortalidad por infección por SARS COV 2. Fue posteriormente, en estudio de Estados Unidos y Europa, donde se identificó la obesidad como un posible factor de riesgo para severidad^(9,33). En la revisión de la cohorte de paciente de New York⁽⁴⁾, tenían obesidad grado I: 41.7% e IMC mayor de 35: 19%; se encontró que en los menores de 60 años, la probabilidad de ingresar a unidad de cuidado intensivo (UCI) aumentaba de acuerdo al IMC, cuando éste estaba entre 30-34 el riesgo era 1.8 veces mayor que cuando era <30 y cuando estaba por encima de 35 era 3.6 veces mayor, lo cual indica que la obesidad es un predictor de severidad. En una cohorte retrospectiva, que incluyó 238 pacientes con COVID-19 entre el 1 de marzo y el 18 de abril de 2020, con edad media de 58,5 años, 61.3% eran obesos (IMC > 30 kg / m²), y se identificó la obesidad como un predictor de mortalidad con OR 1.7 (1.1- 2.8, $p=0.016$), al igual que el sexo masculino y la edad avanzada; los pacientes con obesidad también tenían más probabilidad de presentar hipoxemia⁽²⁸⁾. Más recientemente en China se realizó un estudio en el que se incluyeron 150 pacientes de los cuales 75 tenían obesidad (IMC ≥ 25 kg/m² en población asiática). En los análisis de regresión logística, la presencia de obesidad se asoció con un aumento de aproximadamente tres veces mayor de tener COVID-19 grave (OR no ajustado 2.91, IC 95% 1.31-6.47). Además, cada aumento de 1 unidad en el IMC fue también asociado con un aumento del 12% en el riesgo de

COVID-19 grave (OR no ajustado 1.12, IC 95% 1.01–1.23)⁽²⁹⁾. En un meta análisis reciente de estudios publicados hasta antes del 22 de abril de 2020 se encontró que los pacientes obesos con COVID-19 tuvieron un compromiso más severo, en comparación con los pacientes no obesos, OR ajustado: 2.31 (IC 95%, 1.3–4.12)⁽³⁰⁾.

En la población latina también hay publicaciones que apoyan la asociación entre obesidad y COVID-19 severo. En un estudio en México, que buscaba explorar la asociación entre obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión y COVID-19 grave, evaluaron 23.593 muestras de SARS-COV2 por PCR tomadas en un laboratorio del Instituto Mexicano de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, de lo cuales 18.443 fueron negativos para COVID-19 y 3.844 fueron positivos para COVID-19⁽³¹⁾. Al comparar los pacientes que dieron positivo para COVID-19 con los que dieron negativo, los primeros tuvieron una mayor proporción de obesidad (17.4%), diabetes (14.5%) e hipertensión (18.9%). Los análisis posteriores permitieron concluir que los pacientes con obesidad tenían 1,42 veces más probabilidades de desarrollar COVID-19 grave que los pacientes no obesos⁽³¹⁾.

Cuando inició la pandemia, se pensaba que la gravedad de la infección por el virus SARS-COV2 era directamente proporcional a la edad, sin embargo hay cada vez más evidencia que sitúa a la obesidad como un factor de riesgo de mayor relevancia para desarrollar COVID-19 severo que la edad. En una cohorte de Veneto (Italia) de 92 pacientes que permanecieron al menos un día hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-COV2 del 23 de marzo al 11 de abril de 2020, se desprende información muy importante⁽³²⁾. Los pacientes con sobrepeso y obesidad eran más jóvenes que los pacientes con un peso normal (68.0 ± 12.6 y 67.0 ± 12.6 años vs. 76.1 ± 13.0 años, $p < 0.01$). Se observó una mayor necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) y un mayor ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o semi-intensivos en pacientes con sobrepeso y obesidad ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente). Concluyen que, a pesar de ser más jóvenes, los pacientes con sobrepeso y obesidad requirieron ventilación asistida y hospitalización en UCI con mayor frecuencia que los pacientes de peso normal⁽³²⁾.

CONCLUSION

La obesidad, al igual que la enfermedad por COVID-19, son enfermedades cuya prevalencia viene en aumento en el mundo entero. Si bien se trata de dos entidades diferentes, se ha visto que, en presencia de obesidad, la segunda tiene mayor severidad y mortalidad. Recientemente también se ha relacionado el hígado graso con mayor mortalidad, entidad estrechamente relacionada con la obesidad. Se han descrito numerosos mecanismos fisiopatológicos que sustentan esta asociación. Se debe por tanto, además de encaminar esfuerzos en manejo de los pacientes comprometidos por la infección por SARS-COV2, desarrollar estrategias para el control de peso y mejorar la respuesta inmune a través de la restricción calórica y el

ejercicio. Se requieren estudios a largo plazo que evalúen el impacto de intervenciones en los pacientes para controlar el peso e hígado graso en la severidad de la infección por SARS-COV2.

BIBLIOGRAFIA

1. **Covid CD, Team R.** Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020; 69:343–46.
2. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet*, 2020; 395:1054–62.
3. **Bhatraju, et al.** Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382:2012–22.
4. **Richardson S, et al.** Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; Supplemental E1–8.
5. **Simonnet, A, et al.** High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28:1195–9.
6. **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Nota descriptiva N°311 junio de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
7. **World Health Organization.** Overweight and obesity. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/. Accessed April 7, 2020.
8. **De Lucas RP, Rodríguez GMJ, Rubio SY.** Obesity and lung function. *Archivos de bronconeumología*, 2004; 47:252–61.
9. **Louie JK, Acosta M, Winter K, et al.** Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896–902.
10. **Thompson DL, Jungk J, Hancock E, et al.** Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health* 2011; 101:1776–84.
11. **Kammoun HL, Kraakman MJ, Febbraio M.** Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Reviews in Endocrine and metabolic disorders*, 2014; 15:31–44.
12. **Misumi I, et al.** Obesity expands a distinct population of T cells in adipose tissue and increases vulnerability to infection. *Cell reports*, 2019; 27:514–24.
13. **Zhang AJ, et al.** Leptin mediates the pathogenesis of severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection associated with cytokine dysregulation in mice with diet-induced obesity. *The Journal of infectious diseases*, 2013; 207:1270–80.
14. **Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ.** Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020; 142:4–6.
15. **Rothan HA, Byrareddy SN.** The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 2020;p:102433.

16. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J**, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9.
 17. **Shi Y**, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses; *Cell Death & Differentiation*. 2020; 27: 1451-4.
 18. **Karlsson EA, Sheridan PA, Beck M. A.** Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific CD8+ memory T cells. *The Journal of nutrition*, 2010; 140:1691-7.
 19. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y** et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
 20. **Li M. Y, Li L., Zhang Y, & Wang XS.** Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*, 2020; 9:1-7.
 21. **Roca-Fernandez A** et al. High liver fat associates with higher risk of developing symptomatic COVID-19. 2020; doi.org/10.1101/2020.06.04.20122457.
 22. **Zheng**, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*, 2020; p. 154244.
 23. **Chu, D. K.**, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2020; 395: 1973-87.
 24. **Sharma M.** Potential of weight gain during COVID-19 community-wide quarantine. *Adv Obes Weight Manag Control*. 2020; 10:48-9.
 25. **Ghosal S, Arora B, Dutta K, Ghosh A, Sinha B, Misra A.** Increase in the risk of type 2 diabetes during lockdown for the COVID19 pandemic in India: A cohort analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14:949-52.
 26. **Ruiz-Roso MB** et al. Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients*, 2020; 12:,1807.
 27. **Ford ES, Williamson DF, Liu S.** Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *American journal of epidemiology*, 1997; 146:214-22.
 28. **Pettit N.** et al. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity*, 2020; doi.org/10.1002/oby.22941.
 29. **Gao F** et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care*, 2020; 43:e1.
 30. **Yang J, Hu J, Zhu C.** Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 2020; doi.org/10.1002/jmv.26237.
 31. **Denova-Gutiérrez E** et al. The association between obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe COVID-19 on admission among Mexicans. *Obesity*, 2020; doi.org/10.1002/oby.22946
 32. **Busetto L** et al. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot. *Obesity*, 2020; do.org/10.1002/oby.22918.
-

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar