

**MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN
Y METABOLISMO**

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

TÍTULO:

**INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA
SUSCEPTIBILIDAD Y RESPUESTA A LA INFECCIÓN
GRAVE DEL SARS-COV-2**

AUTOR/A: GINGER DARLENYS CUENCA SALTOS

TUTOR/A: JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ LÓPEZ

CENTRO ESTANCIA HOSPITALARIA: HOSPITAL EL PILAR

CURSO 2020-2021

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de COVID-19 (coronavirus) producida por el virus del SARS-CoV-2, es actualmente una pandemia a nivel mundial que ha logrado infectar a millones de personas y que ha producido la muerte de muchos de ellos. La obesidad es considerada también una pandemia que afecta a una gran parte de la población mundial. Se conoce que la nutrición tiene un importante rol en el buen funcionamiento del sistema inmune, por lo tanto, es posible que un estado nutricional alterado favorezca el curso y la gravedad de la enfermedad, destacándose que la malnutrición por exceso afecta a la inmunidad, lo cual induce que los pacientes con COVID-19 sean más susceptibles y/o tengan un riesgo mayor de hospitalización, de cuidados intensivos, de ventilación mecánica, peor pronóstico e inclusive una mayor tasa de mortalidad por las complicaciones asociadas a esta causa.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es identificar la influencia de la obesidad en la susceptibilidad y respuesta a la infección grave del SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, seleccionándose un total de 30 artículos científicos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Resultados: Los resultados obtenidos de los estudios analizados mostraron un aumento en la gravedad de la enfermedad, en el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos e incluso una mayor prevalencia de mortalidad en aquellas personas con COVID-19 y que a su vez presenten obesidad determinada por un Índice de masa corporal igual o mayor a 35 kg/m².

Conclusión: La obesidad tiene un impacto en la susceptibilidad a la infección, el transcurso de la enfermedad y su pronóstico, evidenciándose que aquellas personas que presentan obesidad tienen un riesgo mayor de gravedad por COVID-19 según lo sugiere la evidencia acumulada, sin embargo, aún hacen falta más estudios que muestren una relación más sólida entre estas variables estudiadas.

Palabras clave: nutrición, inmunidad, COVID-19, malnutrición, índice de masa corporal, obesidad.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 disease (coronavirus) produced by the SARS-CoV-2 virus is currently a worldwide pandemic that has managed to infect millions of people and has caused the death of many of them. Obesity is also considered a pandemic that affects a large part of the world's population. It is known that nutrition plays an important role in the proper functioning of the immune system, therefore, it is possible that an altered nutritional state favors the course and severity of the disease, highlighting that excess malnutrition affects immunity, which induces that patients with COVID-19 are more susceptible and/or have a greater risk of hospitalization, intensive care, mechanical ventilation, a worse prognosis and even a higher mortality rate due to complications associated with this cause.

Objectives: The main objective of this study is to identify the influence of obesity on the susceptibility and response to severe SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: An exhaustive bibliographic search was carried out, selecting a total of 30 scientific articles that met the inclusion criteria.

Results: The results obtained from the analyzed studies showed an increase in the severity of the disease, in admission to the Intensive Care Unit and even a higher prevalence of mortality in those people with COVID-19 and who in turn present certain obesity by a Body Mass Index equal to or greater than 35 kg/m².

Conclusion: Obesity has an impact on the susceptibility to infection, the course of the disease and its prognosis, showing that those people who have obesity have a greater risk of severity due to COVID-19 as suggested by the accumulated evidence. However more studies are still needed to show a stronger relationship between these studied variables.

Key words: nutrition, immunity, COVID-19, malnutrition, body mass index, obesity.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 (siglas de “Coronavirus disease 2019”) es una enfermedad respiratoria que se produce por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, el cual puede causar infecciones respiratorias leves o síndrome respiratorio agudo severo con respuestas inflamatorias (1).

Epidemiología

La COVID-19 es una enfermedad que ha alcanzado el estado pandémico y afecta a todos los grupos (1), habiendo producido a nivel mundial, hasta el día 22 de julio de 2021, un total de 191.773.590 casos confirmados de COVID-19 que se han notificado a la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre las cuales se incluyen 4.127.963 muertes (2). España actualmente tiene un total de 4.249.258 casos confirmados (3), mientras que en la región de Cataluña según los datos Covidien de la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña actualmente existen 864.933 casos confirmados (4).

En el caso del sobrepeso y obesidad, su prevalencia ha aumentado considerablemente a nivel mundial, habiendo alcanzado un máximo histórico (5), considerándose actualmente un gran problema de salud pública mundial en aumento y que representa un factor de riesgo crítico para varias infecciones, complicaciones postinfecciones y mortalidad por infecciones graves (6). Según los datos y cifras de la OMS del 2016, más de 1900 millones de adultos mayores a 18 años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones tenían obesidad (7); esto no solo ocurre en los países de ingresos más altos, sino también en los países de ingresos bajos y medianos que tienen además altos niveles de desnutrición, lo cual conduce a la doble carga de la malnutrición (5).

En los Estados Unidos, los pacientes menores de 60 años que presentaban un Índice de Masa Corporal (IMC) entre 30 y 35 kg/m² o más de 35 kg/m² tenían aproximadamente 1,8 y 3,6 veces más probabilidades de ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), respectivamente. En China, el 88,24% de las personas fallecidas tenían un IMC superior a 25 kg/m², mientras que el 18,95% de las personas que sobrevivieron presentaban sobrepeso (8).

En Europa, los datos procedentes de Francia (Lille y Lyon) confirmaban que aproximadamente un 25% de las personas con obesidad necesitaron ingreso en UCI, y además incrementó hasta 7 veces la necesidad de ventilación mecánica intensiva en aquellos con un IMC igual o mayor a 35 kg/m².

Historia del SARS-CoV-2

Los primeros coronavirus de procedencia humana fueron identificados en la década de los 60. En un estudio sobre virus respiratorios realizado en Inglaterra, se tomó una muestra de estudio de un hombre con resfriado, la cual fue denominada B814, que contenía un virus capaz de conservar su infectividad en voluntarios, pero que no se replicaba de manera detectable en cultivos de células HeLa, fibroblastos humanos y células de riñón humanas y de primates, lo que lo distinguía de otros virus respiratorios conocidos en aquella época, tales como el adenovirus, el virus de la gripe, el rinovirus, entre otros. Por tanto, en el año 1968, un grupo de virólogos propusieron el nombre de coronavirus en consideración al aspecto de los viriones, rodeados por una capa de proyecciones redondeadas (9).

En noviembre de 2002, apareció el Síndrome respiratorio agudo grave (SARS “Severe acute respiratory síndrome” por sus siglas en inglés) en la provincia de Guangdong, China; cuyas cepas humanas se consideraron causantes de infecciones agudas leves del tracto respiratorio superior, pero en algunos casos, fueron asociados a otras manifestaciones clínicas como otitis media en niños y neumonías, las cuales generalmente tenían buena evolución (9).

Y en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, la Comisión Municipal de Salud reportó un brote de neumonía de causa desconocida con un total de 27 casos, entre los cuales siete de ellos se encontraban graves con manifestaciones clínicas caracterizadas principalmente por fiebre, dificultad respiratoria y lesiones infiltrativas de ambos pulmones. El número de casos incrementó con rapidez por lo que el 9 de enero de 2020 se hizo público que se trataba de un nuevo coronavirus, el cual fue inicialmente nombrado “WH-Human 1 coronavirus” (WHCV), y con posterioridad se lo incluyó en la misma especie del SARS-CoV y se le denominó SARS-CoV-2 causante de la enfermedad designada como COVID-19 (9).

Patogénesis COVID-19

El virus SARS-CoV-2 se transmite por contacto persona a persona y también por medio de las secreciones de personas infectadas, especialmente por las gotitas respiratorias que son expulsadas al hablar, estornudar o toser, lo que le permite al virus acceder a las mucosas de la boca, nariz y ojos. El primer paso de la infección celular es la unión del virión a los receptores presentes en la superficie celular. La glicoproteína S de SARS-CoV-2 se une al receptor celular, que es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (9); estos receptores intervienen en el ingreso del virus al interior celular, especialmente en los neumocitos y macrófagos tipo 2, y también participan en la degradación de la angiotensina II a angiotensina 1-7 (10).

Las diferencias estructurales, alélicas o genéticas en la proteína pico del SARS-CoV-2 y las del receptor huésped ACE2 inducen a la transmisión entre especies del virus. Las modificaciones específicas favorecen de manera importante la susceptibilidad y/o resistencia contra la infección viral. A nivel pulmonar, la reducción de los niveles de angiotensina 1-7 y la unión a los receptores acoplados a la proteína G, produce un incremento de la gravedad de la vasoconstricción, la fibrosis, la inflamación, la trombosis y el daño pulmonar, incluyendo edema y permeabilidad desencadenada por la hiperactividad local de la angiotensina II sin oposición a la angiotensina 1-7 (10).

Se ha considerado que el principal órgano diana del SARS-CoV-2 son los pulmones, sin embargo, este virus puede afectar a muchos otros órganos, entre los cuales se incluyen el corazón y los vasos sanguíneos, los riñones, el intestino y el cerebro. Aquellos pacientes con la enfermedad de COVID-19 tienen mayor predisposición y/o susceptibilidad a tromboembolismos arteriales y venosos a causa de la inflamación excesiva, coagulación intravascular difusa e hipoxia (1), provocado por una desregulación del sistema inmune (11).

La inflamación excesiva es originada por la liberación incontrolada de citocinas proinflamatorias, denominada tormenta de citocinas, la cual se ha asociado con niveles elevados de tasa de sedimentación eritematosa (ESR) y proteína C reactiva (PCR) que están asociadas con el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) e hipercoagulación, entre otros, que generalmente producen una inflamación sistémica e insuficiencia orgánica múltiple producto de la replicación viral (1).

La respuesta inmunitaria encargada de ser la primera barrera defensiva contra una infección viral es la respuesta innata, compuesta por barreras físicas como la piel y el epitelio intestinal, entre otros, capaces de ayudar a prevenir la entrada de patógenos, también por péptidos antimicrobianos, sistema del complemento y una diversidad de células como los neutrófilos, macrófagos, células presentadoras de antígenos y células Natural Killer (NK) (9).

En el momento en que los receptores son capaces de reconocer los componentes virales, ponen en marcha la producción y secreción de interferón de tipo I y de citocinas proinflamatorias; la respuesta inflamatoria que se produce tiene valor defensivo puesto que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y por tanto, su acumulación en los tejidos infectados. Sin embargo, esta respuesta inflamatoria también produce una agresión al propio tejido debido a la liberación de radicales citotóxicos por parte de las células inflamatorias, razón por la cual es importante regular esta respuesta ya que una inflamación excesiva aumentará la gravedad del proceso viral (9). No obstante, este tipo de inmunidad no aumenta la eficacia o la velocidad de respuesta con la exposición repetida a un patógeno (12).

Posteriormente a la respuesta inmunitaria innata, se activa la respuesta adaptativa o específica que está a cargo de los linfocitos T (inmunidad celular) en donde se generan células T citotóxicas que son capaces de destruir de manera específica a las células infectadas y, además intervienen en la tormenta de citocinas, sugiriéndose que los principales responsables de esta respuesta son los macrófagos y las células dendríticas debido a que las fases II y III cursan con linfopenia. En este tipo de respuesta, también intervienen los linfocitos B (respuesta de anticuerpos), en donde estas células son capaces de activarse y diferenciarse, produciendo anticuerpos específicos contra el patógeno (9).

A diferencia de la inmunidad innata, este tipo de inmunidad es más eficiente en la eliminación de patógenos, pero tarda un tiempo en desarrollarse puesto que conlleva complejas interacciones celulares y mecanismos de activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos (9). Este tipo de respuesta es también la responsable de generar la memoria inmunológica, por lo que ante una próxima o

repetida infección con el mismo patógeno, la respuesta generada será más rápida y potente contra el antígeno (12).

Al respecto conviene mencionar que la respuesta inmunitaria está modulada por el estrés oxidativo y por los procesos inflamatorios; el sistema inmune innato y adaptativo secretan proteínas dirigidas tanto a patógenos intra y extracelulares, además de varias citocinas y quimiocinas las cuales desencadenan inflamación para mejorar la respuesta contra el patógeno. Los estímulos inflamatorios primarios producen la liberación de productos microbianos y citocinas, incluidas la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), quienes son los encargados de mediar la inflamación a través de la activación de varios receptores. Esto produce la estimulación de las vías de señalización intracelular, entre las que se incluyen la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), el factor nuclear kappa-B (NF- κ B), el transductor de señal de la quinasa Janus (JAK) y el activador de la transcripción (STAT) (11).

Cuadro clínico COVID-19

El cuadro clínico de la infección por SARS-Cov-2 varía desde afecciones asintomáticas hasta afecciones graves como la insuficiencia respiratoria aguda grave que requiere una unidad de cuidados intensivos (UCI) (13). Las principales manifestaciones clínicas de los pacientes que han contraído este virus son fiebre, tos seca, fatiga, mialgia y disnea; la cefalea, la hemoptisis y la diarrea son menos frecuentes (14). Existe evidencia reciente que ha mostrado la aparición de ciertas manifestaciones clínicas en el tracto gastrointestinal, y en los sistemas inmunológico, cardiovascular, dermatológico y nervioso central (15).

Se debe remarcar en este apartado que las personas con obesidad tienen un riesgo más elevado de neumonía relacionada con hipoventilación, hipertensión pulmonar y estrés cardíaco (13).

Tratamiento COVID-19

Aún no ha sido identificado un tratamiento antiviral eficaz, sin embargo, algunos fármacos antivirales son usados para evitar complicaciones graves pese a que su

eficacia aún continúa en estudio. El protocolo médico consiste principalmente en el tratamiento sintomático y en la prevención de la infección secundaria (14).

Además, es importante indicar que una buena adherencia al tratamiento previo y el control de las comorbilidades es esencial para aquellas personas con enfermedades subyacentes (8).

Nutrición e Inmunidad

La nutrición es esencial para apoyar el sistema inmunitario; se conoce que la homeostasis inmune está regulada por una nutrición equilibrada y adecuada, resultando de esta manera clave en la defensa y/o protección contra las amenazas virales (16). Por tanto, en este mismo orden de ideas, es importante destacar la relación bidireccional entre la dieta, la nutrición, la infección y la inmunidad, por lo cual, como el estado nutricional y la dieta modulan tanto la inflamación como la función inmunológica pueden a su vez intervenir en el resultado de la COVID-19 (17,18).

Existen ciertos factores que influyen en la salud, incluyendo la estabilidad económica, el entorno físico, el racismo y la discriminación étnica, la educación, el acceso a alimentos nutritivos, el contexto social y comunitario y el acceso a los servicios de salud, factores que han contribuido a aumentar el riesgo de infección. Además, la falta de acceso a alimentos saludables, el predominio de una nutrición de baja calidad y la inseguridad alimentaria aumentan la prevalencia de obesidad y enfermedades crónicas, por lo tanto, influyen también de manera indirecta en el aumento de la morbilidad y mortalidad por COVID-19 en las poblaciones más desfavorecidas (19).

Estado Nutricional y COVID-19

El estado nutricional se encuentra directamente relacionado con la inflamación y, en consecuencia, con la respuesta inmune (20). Alteraciones en el estado nutricional tanto por deficiencias o por excesos, afecta el riesgo de infección, el curso clínico y los resultados de la COVID-19. Por lo tanto, resulta importante mantener un adecuado balance en cuanto a macronutrientes y micronutrientes como medida preventiva importante para esta patología (21).

Uno de los micronutrientes más estudiados tanto en la COVID-19 como en la obesidad es la vitamina D, esta vitamina se conoce que tiene un rol esencial en el mantenimiento del tejido óseo y en la homeostasis del calcio y del fósforo (22), por lo que una deficiencia de la misma produciría una alteración en estas funciones. La vitamina D ha sido relacionada con la obesidad; aunque esta relación causal no está del todo clara, si se ha mostrado que existen efectos negativos mutuos, en donde el exceso de grasa corporal produce acumulación de formas inactivas y disminución de la biodisponibilidad de vitamina D (23).

Tanto en pacientes con un peso normal como en aquellos con un exceso de peso, los niveles de vitamina D son similares, pero aún así, en las personas con sobrepeso u obesidad esta vitamina se distribuye en un volumen mayor lo que origina que las concentraciones séricas de la vitamina D sean menores. Esto se debe a que la vitamina D se distribuye principalmente en el suero, tejido muscular, tejido adiposo y tejido hepático, compartimentos que están aumentados en la obesidad (22). Adicionalmente, otra teoría de la posible relación entre la deficiencia de vitamina D y la obesidad es que esta vitamina al ser liposoluble podría quedar secuestrada, es decir, atrapada u oculta dentro del tejido adiposo (24).

Hay que mencionar que la vitamina D está asociada a las múltiples comorbilidades de la obesidad, a una deficiente función de los islotes pancreáticos y a enfermedades metabólicas y cardíacas. A nivel pulmonar la vitamina D tiene efectos fisiológicos como por ejemplo la inducción de autofagia, generación de péptidos antimicrobianos que disminuyen la tasa de replicación viral y la síntesis de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno. Adicionalmente, esta vitamina actúa en la regulación del sistema renina-angiotensina y mantiene un equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Con lo antes mencionado, la deficiencia de vitamina D podría agravar el curso clínico de la COVID-19 (8).

Una revisión sistemática reciente del Comité Científico sobre Nutrición del Gobierno del Reino Unido (SACN) ha sugerido que pese a que son necesarias más pruebas sólidas en este tema, la suplementación de esta vitamina podría ser beneficiosa para disminuir el riesgo de infecciones agudas del tracto respiratorio, por lo que recomiendan suplementar de 400 a 1000 UI/día en aquellas personas con déficit

comprobado por laboratorio de esta vitamina, ya que se debe considerar un aspecto muy importante, la vitamina D en exceso si no existe un déficit de la misma, podría llegar a ser tóxica para el organismo (25).

Obesidad, Inmunidad y COVID-19

La obesidad desde el punto de vista inmunológico se caracteriza como una entidad mórbida inflamatoria subclínica la cual puede afectar las respuestas inmunes contra las enfermedades infecciosas ya que es capaz de reducir la funcionalidad de las células inmunitarias (10). Además, la obesidad induce al depósito de contenido graso en el tejido linfoide, produciendo un cambio en la arquitectura y un aumento de la expresión del gen inflamatorio del tejido; esto último afecta el proceso de eritropoyesis. Así mismo, la obesidad se relaciona con la alteración de la estructura del timo lo que genera una disminución en la producción tímica de células T vírgenes y, por tanto, una función inmunitaria reducida (26).

La inflamación crónica es característica de la obesidad, especialmente por el aumento de peso y por la disfunción del tejido adiposo producida por estrés metabólico. Los adipocitos hipertróficos pueden desencadenar estrés en el retículo endoplásmico y mitocondrial provocando procesos proinflamatorios crónicos (26). Se han descrito varias citocinas que se encuentran asociadas al tejido adiposo, denominadas adipocinas, las cuales se producen y liberan de manera proporcional a la cantidad de tejido adiposo visceral en el cuerpo (10).

Una de las adipocinas secretada por los adipocitos es el amiloide-A sérico, capaz de actuar directamente sobre los macrófagos aumentando la producción de citocinas inflamatorias tales como el TNF- α , IL-1, IL-6 y resistina; además se ha confirmado que otras citocinas como la IL-8, IL-10, el interferón gamma (IFN- γ) y la proteína inducible 10 (IP-10) están asociadas con un excesivo peso corporal (10).

Adicionalmente, la obesidad induce la producción de adipocinas, alterando relación leptina/adiponectina, lo cual produce un aumento en la resistencia a la insulina en la DM2, provocando la incapacidad para detectar la leptina en el núcleo arqueado del hipotálamo mediobasal. Las respuestas prolongadas de IFN- γ durante la inflamación

crónica persistente y la obesidad producen una causalidad bilateral entre la susceptibilidad al virus y la obesidad, por lo que resulta importante reconocer y predecir las complicaciones que están asociadas a la inflamación por la liberación de las adipocinas como parte del manejo óptimo del paciente (10).

Desde el momento que una persona se ha infectado con el SARS-CoV-2, el organismo iniciará una respuesta antiviral que dependerá del buen funcionamiento del sistema inmunitario y de sus respuestas tanto innatas como adquiridas; sin embargo, el depósito de grasa ectópica como consecuencia de la obesidad en los tejidos inmunes como el timo, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos, afecta la integridad de estos tejidos produciendo alteraciones en el desarrollo, fenotipo, diversidad y actividad de las células inmunitarias; estas alteraciones provocan un peor pronóstico en pacientes obesos infectados con este virus (8).

Hay que mencionar también que los depósitos de grasa en la obesidad afectan la mecánica de los pulmones y la pared torácica, por tanto, disminuye la distensibilidad de los pulmones; de la misma manera, la obesidad también induce la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR). Por lo que en un paciente con SDRA, la respiración aumenta para poder satisfacer la necesidad de oxígeno del cuerpo, y en el caso de la obesidad esta respuesta fisiológica se complica, lo cual indica la existencia de una posible relación directa entre la obesidad y su contribución en una mayor morbilidad asociada en los pacientes con COVID-19 (27).

Existen varios mecanismos involucrados en el incremento del riesgo de una elevada prevalencia y mortalidad por COVID-19 en personas con obesidad, los cuales están correlacionadas con las células T reguladores específicas presentes en la grasa (Treg). Además del aumento de citocinas relacionadas a la obesidad inflamatoria, en este mecanismo aumentan también los niveles de TNF- α , factor de crecimiento transformador (TGF) y PCR; por el contrario, se interrumpieron las uniones estrechas en el epitelio pulmonar (10).

La inflamación del tejido adiposo, así como la resistencia a la acción de la insulina de los adipocitos son más elevadas en una dieta con un elevado contenido en lípidos, lo que induce a la movilización de las células T (principalmente CD4+ y CD8+) al tejido

adiposo con lo que aumenta la síntesis de $\text{INF-}\gamma$ y las respuestas inflamatorias locales son más elevadas. Las células auxiliares T inflamatorias encargadas de secretar las citocinas proinflamatorias, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) se encuentran en pacientes con fenotipo de obesidad y en pacientes con COVID-19, lo que claramente afecta el pronóstico, la patogénesis y la mortalidad (10).

Zhou et al., menciona que la entrada del virus SARS-CoV-2 en la célula origina una sobreproducción de citocinas inflamatorias y destaca que los pacientes infectados tienen una elevada expresión de proteínas específicas, con lo cual se sugiere un estado agotado de las células T. Los pacientes con infección grave han mostrado un mayor porcentaje de células T GM-CSF+ e IL-6+CD4+; de esta manera el perfil inflamatorio de los monocitos (CD14+CD16+ con sobreexpresión de IL-6) es similar tanto en pacientes con infección grave de COVID-19 que se encuentran en UCI como en adultos obesos con fenotipo inflamatorio, con evidencia de que las células inmunes activadas pueden entrar en gran medida en la circulación pulmonar donde ejercen un papel nocivo, especialmente en pacientes obesos con COVID-19 con síndrome pulmonar grave causado por células GM-CSF+ Th1 patógenas y monocitos inflamatorios CD14+ y CD16+ (10).

Con todo esto, se puede remarcar que el exceso de citocinas, células Th1 patógenas aberrantes, monocitos inflamatorios, sobreexpresión de IL-6 y una intensa infiltración de monocitos inflamatorios a la circulación pulmonar, producen una aceleración del proceso inflamatorio y por tanto la inmunopatología pulmonar se ve afectada originando de esta manera manifestaciones clínicas graves, discapacidad funcional pulmonar e incluso un aumento de la mortalidad (10).

El tejido adiposo blanco podría tener relevancia en la enfermedad, debido a que el virus SARS-CoV-2 ingresa al interior celular a través de la ECA2, la cual se expresa no solo en el tejido pulmonar, cardíaco, renal, hepático y en los vasos sanguíneos, sino que también en el tejido adiposo blanco. Las almohadillas adiposas viscerales agrandadas en los pacientes con obesidad podrían actuar como reservorio del virus con lo cual aumenta la carga viral total como resultado a una “respuesta sistémica explosiva del eje del receptor de angiotensina II y angiotensina II tipo I” promovida por el tejido (17).

La obesidad se relaciona también con disfunción epitelial y mayor permeabilidad, lo que podría permitir la rápida eliminación del virus del tejido y, por tanto, una propagación más rápida. Por esta razón los pacientes obesos podrían tener una mayor patogenicidad y transmisión del virus; por tal motivo se ha considerado la necesidad de una cuarentena más prolongada en este grupo (17).

La desregulación de las respuestas inmunitarias, los cambios fisiológicos crónicos y el desorden del metabolismo en personas que presentan obesidad producen una eliminación deficiente del virus en la etapa temprana de la COVID-19. Los pacientes con obesidad, a diferencia de los pacientes con un IMC normal, presentan una carga viral más alta y alcanzan el pico antes (8).

En un estudio de Petrakis et al., sobre el riesgo de la gravedad de la COVID-19 en pacientes con obesidad, se referencia una paradoja la cual pone de manifiesto que diversos estudios realizados en muestras significativas de población determinan que los pacientes que presentan un IMC bajo presentan una tasa de mortalidad más alta que los pacientes con un IMC elevado, lo cual contrasta lo antes mencionado de que este grupo de personas tendían a poseer una mayor vulnerabilidad y a necesitar una mayor atención médica al contagiarse de este virus; esta paradoja que surge en este estudio es justificada por los investigadores como un precondicionamiento a las señales inflamatorias que tienen los pacientes con obesidad, es decir, estos pacientes serían más resistentes a la alta afluencia de citocinas inflamatorias. Sin embargo, aún es necesario realizar más estudios epidemiológicos que ayuden a aclarar de mejor manera esta panorámica (10).

Otras enfermedades crónicas no transmisibles y COVID-19

Las enfermedades crónicas no transmisibles tales como la enfermedad respiratoria crónica, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus tipo 2 o la esteatosis hepática no alcohólica, entre otras, suelen presentarse solas o en combinación con la obesidad y han sido identificadas como factores de riesgo para un mal pronóstico de la COVID-19 (17).

Actualmente, no se conoce el motivo por el cual las personas con comorbilidades relacionadas con la obesidad tienen un riesgo más elevado de infección grave por

COVID-19, pero esto podría deberse a la expresión de ACE2 en las almohadillas adiposas y en la capacidad que tiene el tejido adiposo para promover la inflamación sistémica; por tal razón, el mayor contenido de ACE2 sería capaz de intervenir en la internalización del virus a las células, lo cual aumenta la gravedad de la COVID-19 (17).

En el caso de las personas con diabetes, las concentraciones séricas de biomarcadores relacionados con la inflamación se encuentran elevadas, por lo tanto, estos pacientes una vez estén infectados tienen un gran riesgo de producir la tormenta de citocinas, asociada a un peor pronóstico; además, en la resistencia a la insulina y en la DM2 se presenta una disfunción endotelial con aumento de agregación y activación plaquetaria, lo que ayuda a la aparición de un estado protrombótico hipercoagulable (17).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) menciona que todas las personas independientemente de su edad, que tengan patologías crónicas graves, incluida la obesidad (IMC mayor a 40), presentan un elevado riesgo de complicaciones relacionadas a la COVID-19, haciendo hincapié que la obesidad es un factor determinante de un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (10). Además, se debe señalar que la obesidad y la lipotoxicidad están estrechamente relacionadas con las infecciones víricas, motivo por el que los pacientes con obesidad durante la lucha contra la infección por SARS-CoV-2 requieren apoyo de dispositivos de ventilación en UCI (10).

Patrones dietéticos en la prevención de la COVID-19

Con todo lo antes mencionado y habiéndose expuesto que la nutrición juega un rol esencial en la modulación del sistema inmunológico y en la prevención del desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, la mayoría de las pautas nutricionales internacionales promueven una elevada ingesta de frutas y verduras, además de cantidades adecuadas de los otros grupos de alimentos que ayudarán a proporcionar todos los nutrientes esenciales para la salud y, por consiguiente, un adecuado respaldo de la función inmunológica (28).

En el contexto de la COVID-19 es importante comprender que la dieta tiene un papel importante en la inflamación y, por tanto, tiene un impacto que puede ser pro o antiinflamatorio. En este sentido, se han identificado varios alimentos y patrones dietéticos considerados proinflamatorios debido a que inducen la secreción de mediadores inflamatorios y radicales libres. Entre los alimentos que destacan en este aspecto se encuentran los azúcares refinados, grasas hidrogenadas, proteínas alergénicas mal digeridas y alimentos ultraprocesados, los cuales suelen estar presentes en el patrón dietético occidental (20).

Las dietas con propiedades antiinflamatorias se asocian a opciones de alimentos saludables y nutricionalmente balanceados como frutas, verduras, pescados, etc., característicos del patrón dietético mediterráneo, que ayudan a mantener un peso adecuado, a reducir el estrés celular, apoyar al sistema inmune y, por tanto, modular la gravedad de las infecciones (20).

En aquellas personas en las que se haya evidenciado un déficit de nutrientes en los cuales la dieta no sea suficiente para cubrir estos requerimientos queda justificada su suplementación, sobre todo en aquellas personas consideradas vulnerables tal como son los ancianos y las personas con enfermedades crónicas incluida la obesidad (28).

Así mismo, la actividad física es importante para apoyar la salud inmunológica, por lo que el ejercicio regular es beneficioso, mientras que la inactividad física podría afectar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, vale la pena resaltar que aquellos pacientes sintomáticos con COVID-19 tienen contraindicado el ejercicio físico debido a que el esfuerzo físico podría agravar las complicaciones cardíacas que suelen presentarse en el curso de la enfermedad (28).

Aunque los datos sobre el manejo nutricional de la infección por SARS-CoV-2 son actualmente limitados, las opciones pasan por el consumo de alimentos más saludables que apoyan al sistema inmunológico y ayudan a disminuir la gravedad de la COVID-19; es por este motivo que resulta esencial mantener hábitos saludables no tan solo para garantizar una respuesta inmunitaria óptima, sino también para poder prevenir y/o tratar la obesidad y las enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad en pacientes con COVID-19; por lo cual se hace hincapié en la importancia

de considerar el estado nutricional en las políticas de salud con el fin de disminuir el impacto de esta enfermedad (17).

HIPÓTESIS

La obesidad es un factor de riesgo importante en la susceptibilidad y gravedad a la infección de SARS-CoV-2, por tanto, mantener un estado nutricional saludable es beneficioso para ayudar a la función y respuesta del sistema inmunitario y así disminuir el riesgo de complicaciones por este virus causante de la COVID-19.

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar la influencia de la obesidad en la susceptibilidad y respuesta a la infección grave del SARS-CoV-2.

Objetivos Específicos

- Recopilar información bibliográfica sobre obesidad y COVID-19.
- Analizar los datos sobre la relación de la obesidad previa a la infección por SARS-CoV-2.
- Analizar el riesgo a la gravedad de la enfermedad en relación con la obesidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio de revisión sistemática, en el cual se recopiló, revisó, y analizó información bibliográfica sobre la obesidad y el riesgo de gravedad del COVID-19; fue realizado a través de una búsqueda bibliográfica exhaustiva en Pubmed/Medline del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) de los Estados Unidos, en Google Académico y The Virtual Health Library (VHL). Para este propósito, fueron seleccionados e incluidos solo los artículos completos con acceso libre y a los que se podía tener acceso académico por medio de la Universidad de Barcelona o la Universidad Rovira y Virgili.

Otros criterios de inclusión que fueron usados como filtros en la búsqueda de información fueron las fechas de publicación, en donde los artículos seleccionados

tenían que ser recientes; el tipo de artículos, en el cual fueron seleccionados artículos originales, metaanálisis y revisiones sistemáticas. Los operados booleanos utilizados fueron “AND” y “OR”, las palabras de búsqueda fueron “nutritional status” AND “Covid-19” OR “coronavirus”); “Obesity” AND “Covid-19”; y “Obesity” AND “vitamin D deficiency”.

En la base de datos PubMed/Medline se identificaron un total de 3258 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda, en Google académico hubo un total de 18700 y en VHL se obtuvieron 2736, lo cual da una suma de 24694 artículos de los cuales 30 fueron seleccionados ya que contenían la información requerida para llevar a cabo la investigación, la cual sirvió como referencia importante para la presente revisión.

De todos los artículos seleccionados en el presente estudio, conviene destacar que se encontraron solo 6 artículos originales que cumplían con los criterios de inclusión y que sirvieron como referencia para la elaboración de los resultados, discusión y conclusiones; mientras que por el contrario, la mayoría de los estudios encontrados fueron de tipo revisiones sistemáticas y metaanálisis, seleccionando y utilizando 24 de ellas como fuentes de referencia para definir las bases teóricas de toda la investigación.

Los artículos excluidos no se eligieron porque no tenían datos relevantes para la investigación o porque no tenían acceso libre o a través de las universidades antes mencionadas.

RESULTADOS

A pesar de que existen diversos estudios que investigan y/o evalúan el papel que tiene la obesidad frente a la infección del SARS-CoV-2, son necesarias más evidencias que los relacionen de manera más concluyente; sin embargo, se muestran varios estudios realizados que han servido como guía y nos encaminan hacia una relación entre estas dos variables.

Caccialanza *et al.*, en el año 2021 publicaron un estudio de tipo prospectivo multicéntrico cuyo objetivo fue investigar la asociación entre los parámetros utilizados

para la evaluación nutricional con los resultados clínicos en pacientes hospitalizados por COVID-19; la población de estudio tuvo un total de 1391 pacientes adultos con COVID-19. Los resultados fueron que la obesidad determinada por un IMC ≥ 30 kg/m² es un factor de riesgo para el criterio de valoración combinado (Riesgo relativo (RR) de 1,36; Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,03-1,80; P valor de 0,031) y un factor protector contra el ingreso hospitalario y mortalidad (RR de 0,32; IC 95%: 0,20-0,51; P valor <0,001) en pacientes con y sin comorbilidades múltiples, y concluyeron que la obesidad combinada con 2 o más comorbilidades estuvo asociada a un mayor riesgo de mortalidad, sin embargo, en presencia de menos de 2 comorbilidades representó un factor pronóstico protector. Esto último podría ser debido a que un IMC alto per se, sin asociación a un síndrome metabólico manifiesto y sin inflamación, tiene reservas nutricionales que podrían jugar un papel importante para contrarrestar las reacciones agudas de estrés (29).

Le Guen *et al.*, 2021 en su estudio de cohorte observacional retrospectivo cuyo objetivo fue describir la manifestación, el curso clínico y los biomarcadores inflamatorios de COVID-19 en pacientes con obesidad, tuvieron una muestra de 600 pacientes con una media del IMC de 31,5 kg/m²; obtuvieron como resultados que la edad está relacionada inversamente con la obesidad, mostrando que los pacientes con obesidad grado III eran 12,9 años más jóvenes que aquellos pacientes con peso normal (P valor <0,0001). Adicionalmente, se evidenció que los pacientes con obesidad tuvieron un mayor riesgo de ingresar a UCI (Odds Ratio (OR): 1,031, IC 95%: 1,004-1,058, P valor de 0,0215) y una mayor duración de la estancia (IC 95%: 0,0834-0,291, P valor de 0,0004); no obstante, no hubieron diferencias en el riesgo de mortalidad (OR 1,125; IC 95%: 0,921-1,375 y P valor de 0,2486). Con todo lo antes expuesto, los autores concluyeron que los pacientes con obesidad al infectarse con COVID-19 tenían mayor riesgo de acudir al hospital y de ingreso a UCI, pero no mayor riesgo de mortalidad (30).

León y colaboradores, en el año 2021 publicaron un artículo de tipo retrospectivo en el que analizaron un total de 5490 pacientes con el objetivo principal de identificar los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes diagnosticados con COVID-19. Los resultados referentes a la obesidad muestran un IC 95%: 1,362-13,139 y un OR de 4,230, lo cual indica una asociación positiva entre obesidad y COVID-19 y concluyen

que tanto la obesidad como la edad y la presencia de comorbilidades en pacientes diagnosticados con COVID-19 se asocian significativamente con mortalidad y mal pronóstico (31).

Cai *et al.*, 2020 en su estudio cuyo objetivo fue examinar la asociación de la obesidad con la gravedad por COVID-19, incluyeron un total de 383 pacientes hospitalizados por COVID-19 y determinaron su IMC al momento del ingreso. Los resultados mostraron que el 53,1% tenían peso normal, el 4,2% tenían bajo peso, el 32% tenían sobrepeso y el 10,7% eran obesos y, se evidenció que aquellos que tenían sobrepeso poseían 1,84 veces más probabilidades de desarrollar COVID-19 grave (OR de 1,84, IC 95%: 0,99-3,43, P valor de 0,05), y quienes tenían obesidad aumentaban a 3,40 veces sus probabilidades de desarrollar enfermedad grave (OR de 3,40, IC 95%: 1,40-2,86, P valor de 0,007), todos estos valores reflejan las probabilidades después de ajustar por edad, sexo, características epidemiológicas, días desde el inicio de la enfermedad hasta la hospitalización, presencia de comorbilidades e incluso los fármacos utilizados para el tratamiento. Concluyeron que la obesidad está fuertemente asociada con la progresión a COVID-19 grave (32).

Palaiodimos *et al.*, 2020 en su estudio de cohorte retrospectivo elaborado en el Centro Médico Montefiore con una muestra de 200 pacientes con una media del IMC de 30 kg/m², cuyo objetivo fue evaluar las características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 e investigar si la obesidad se asocia con peores resultados independientemente de la edad, el género y otras comorbilidades, obtuvieron como resultados que la edad avanzada (OR: 1,73; IC 95%: 1,13-2,63 y P valor de 0,011), el sexo masculino (OR: 2,74; IC 95%: 1,25-5,98 y P valor de 0,011), un IMC ≥ 35 kg/m² (OR: 3,78; IC 95%: 1,45-9,83; P valor de 0,006) y enfermedades crónicas como la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal se asociaron significativamente con un mayor riesgo de mortalidad. Además, la edad, el sexo masculino, el IMC ≥ 35 kg/m² y el tabaquismo actual o previo fueron predictores significativos del aumento de las necesidades de oxigenación y de intubación y, concluyeron que la obesidad grave, la edad avanzada y el sexo masculino se asociaron de manera independiente con mayor mortalidad hospitalaria y peor pronóstico (33).

Gonçalves *et al.*, publicaron un estudio de tipo descriptivo transversal en el año 2020 con objetivo de verificar la prevalencia de hipovitaminosis D y obesidad en pacientes ancianos infectados por COVID-19. La muestra de estudio fue de 176 ancianos ingresados en UCI. Los resultados muestran que el 15,3% de los pacientes ingresados en UCI por SARS-CoV-2 tenían un IMC ≥ 35 kg/m²; mientras que la prevalencia de hipovitaminosis con valores de 25 hidroxí vitamina D (25-OHD) < 20 ng/mL fue del 65,9% y < 10 ng/mL (deficiencia severa) fue del 21%. Los autores concluyeron que existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D y obesidad en los pacientes ancianos (34).

Gráfico 1.

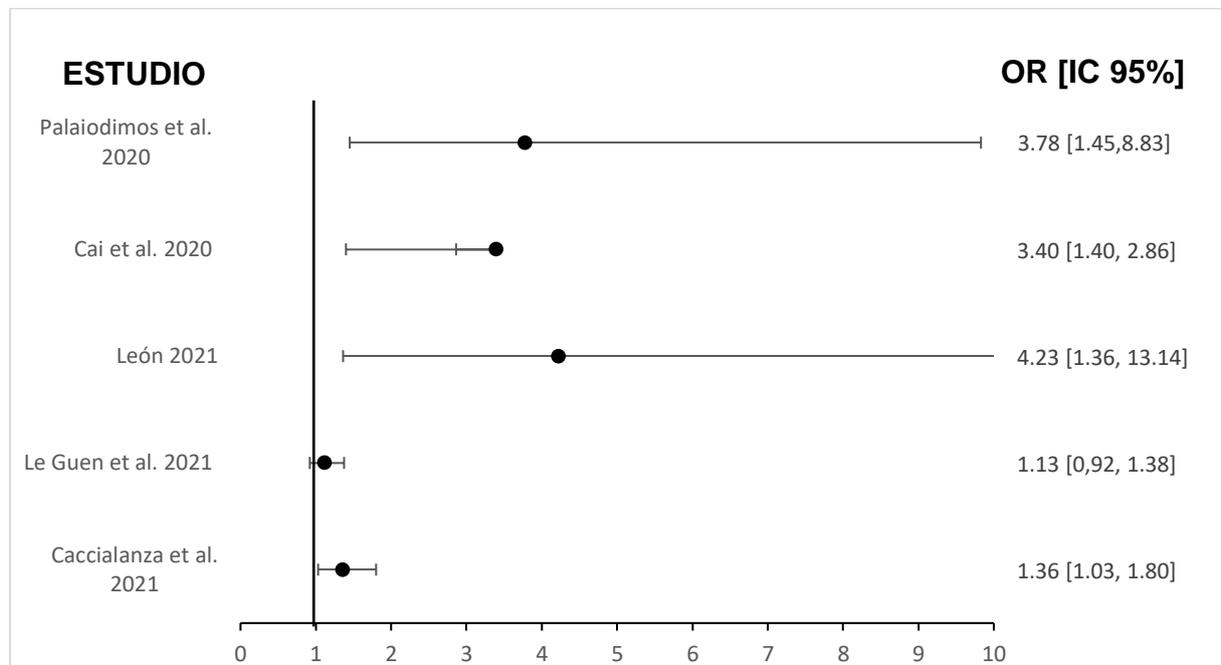


Diagrama de bosque que muestra el riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes con obesidad, comparándolo con diversos estudios. OR, Odds Ratio; IC, Índice de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

Según los datos obtenidos en este estudio y de acuerdo a la literatura disponible, el estado nutricional previo de una persona al contagio de SARS-CoV-2 podría estar implicado en la susceptibilidad y/o riesgo de un mal pronóstico de la enfermedad del COVID-19, en donde se ha indicado especialmente el papel que tiene la obesidad con el mayor riesgo de ingreso a UCI, mostrándose en la mayoría de las referencias que

a mayor IMC, mayor riesgo de gravedad de la infección; además es bien sabido que la obesidad produce un elevado riesgo de padecer enfermedades crónicas las cuales también se han asociado con peor pronóstico, por lo cual la obesidad asociada a comorbilidades podría ser la principal causa del aumento en la tasa de mortalidad en estos pacientes.

Como se hizo hincapié al inicio, la mayor parte de la literatura y de los resultados obtenidos en las diferentes fuentes de información son mayoritariamente con relación a la obesidad, sin embargo, aún se desconocen con exactitud los mecanismos mediante los que la obesidad produce un incremento del riesgo de COVID-19 grave, pero se cree que las alteraciones inmunitarias y metabólicas mediadas por el tejido adiposo desempeñan un rol esencial en las vías fisiopatológicas que influyen en el mal pronóstico de estos pacientes. Además, se menciona que el exceso de tejido adiposo visceral podría ser el inductor de las complicaciones graves ya que se lo considera el causante del estado inflamatorio en la obesidad.

Entre las posibles causas mencionadas en la literatura, además de las comorbilidades asociadas, está el posible rol que desempeña la ACE2 en la COVID-19, ya que el virus utiliza como vía de acceso al ACE2 para ingresar a las células y, se conoce que en las personas obesas la expresión de esta enzima es más elevada, lo cual aumentaría la susceptibilidad al virus.

Además, los pacientes con obesidad tienen un porcentaje elevado del consumo total de oxígeno corporal, lo que conlleva una reducción de la capacidad residual funcional y el volumen espiratorio y, también tienen un mayor riesgo de desarrollar émbolos pulmonares y neumonía por aspiración. Adicionalmente, se debe resaltar que en pacientes con obesidad existen mecanismos fisiológicos que pueden provocar estados de deficiencia de vitamina D, por tanto, estos pacientes tendrán un riesgo más elevado a sufrir casos graves de COVID-19. También, aquellos pacientes con exceso de peso tienden a aumentar su susceptibilidad a SDRA, que es considerada la principal causa de mortalidad por COVID-19.

Todo lo antes expuesto podría explicar el por qué los pacientes con obesidad tienen probabilidades más elevadas de ingresar a UCI, de requerir ventilación mecánica

prolongada y de una mayor estadía hospitalaria en comparación con los pacientes de peso normal.

También conviene destacar el estudio de Caccialanza y colaboradores, en donde se pone de manifiesto el posible efecto protector de la obesidad no complicada y sin comorbilidades asociadas, tal como se introdujo en la literatura con la paradoja de la obesidad de Petrakis et al., demostrándose que, pese a que existen muchos artículos que recalcan que la obesidad es un factor de riesgo importante, también se deben considerar otros factores que pueden influir, incluso en sentido contrario, y que aún no están del todo aclarados.

Este estudio tiene varias limitaciones, entre las cuales destacan la heterogeneidad de los datos, ya que los artículos originales de donde se extrajeron los resultados presentan una muestra de distinto tamaño y, son distintas en cuanto a edad, raza, enfermedades crónicas asociadas, entre otras, pudiendo hacer que estos datos no sean generalizables. Además, los artículos variaron en cuanto al lugar donde se llevaron a cabo, siendo todos ellos de ciudades y/o países distintos, razón por la que los resultados pudieron variar según el tipo de tratamiento aplicado en cada país.

Otro aspecto importante a tener en cuenta dentro de las limitaciones es que la mayoría de los artículos disponibles y seleccionados en este estudio son de tipo retrospectivo, debido a que utilizaron información de las historias clínicas electrónicas, lo cual no es óptimo en comparación con estudios prospectivos y puede representar un sesgo a considerar.

Por otra parte, otra limitación importante y a la cual se le debe hacer hincapié es al método con el cual se ha diagnosticado la obesidad de todos los pacientes que fueron parte de los estudios antes mencionados, el IMC; indicador con el que fue determinada la asociación entre la obesidad con la susceptibilidad y el riesgo de la COVID-19 en cada uno de los artículos. Sin embargo, este método a pesar de ser el más utilizado con el fin de estimar si una persona tiene bajo peso, peso normal o peso elevado para su estatura, no es confiable como método diagnóstico para evaluar el estado nutricional y, por tanto, no es preciso al momento de determinar la obesidad de una persona ya que no hace diferencia entre los compartimentos corporales y por este

motivo no se puede decir que una persona con un IMC mayor tendrá mayor grasa corporal. Además, no distingue si la grasa corporal es subcutánea o visceral, dato que sería importante conocer.

En este contexto, se recomienda que posteriores estudios tomen en consideración estos aspectos importantes y utilicen otros métodos para evaluar no solo el peso total de una persona, sino también la localización de la grasa corporal, como por ejemplo la plicometría y la impedancia bioeléctrica, entre otras.

Es por esta razón que se debe recalcar que el conocimiento actual del papel que tiene la obesidad en el curso de esta patología es aún limitado, puesto a que hacen falta más estudios de intervención que brinden más información y permitan establecer una relación causal entre las variables de estudio. Por tanto, es esencial la realización de más estudios que puedan definir de manera más clara, precisa y concluyente esta asociación con evidencia más sólida al respecto.

CONCLUSIONES

La obesidad juega un rol importante como factor de riesgo agravante tanto en la infección como en el transcurso de la enfermedad de COVID-19. Por tanto, una persona que tenga un peso excesivo previo a la infección de SARS-CoV-2 incrementa su riesgo de mal pronóstico frente a la enfermedad.

Las comorbilidades asociadas a la obesidad implican un mayor número de complicaciones y un aumento en la tasa de morbimortalidad; la relación entre la obesidad y la gravedad y/o mal pronóstico de la COVID-19 es multifactorial, ya que se ha identificado que varias enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, fuertemente relacionadas con la obesidad, que empeoran la evolución y el pronóstico la COVID-19.

Puesto que la nutrición es esencial en la función inmunitaria, se ha identificado una estrecha relación entre el estado nutricional y metabólico de una persona con el riesgo y/o susceptibilidad a la gravedad de la infección, quedando de manifiesto que un

estado nutricional adecuado y saludable puede disminuir el riesgo de morbilidad grave y mortalidad por esta causa. Este aspecto se ha evidenciado especialmente en las personas obesas, con peor pronóstico.

Por ser la COVID-19 actualmente una enfermedad “nueva” de la se conoce muy poco, aún faltan más estudios que vinculen con mayor evidencia estas dos variables y que se encaminen a mostrar el impacto que tiene la obesidad con la gravedad y mortalidad por COVID-19.

Por consiguiente, a partir de todo lo planteado hasta el momento, no se puede concluir esta revisión de manera sólida debido a que aún es necesaria más investigación en este tema. No obstante, si está claro que la nutrición es importante, razón por la que se recomienda que los sistemas de salud promuevan una alimentación saludable y actividad física para de esta manera evitar el riesgo de obesidad y de enfermedades crónicas no transmisibles que puedan afectar el curso y la evolución de la infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020; **87**:53–4. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040.
2. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Panel de control de coronavirus (COVID-19) de la OMS [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 23]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Ministerio de Sanidad C y BS. Situación actual Covid-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 23]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
4. Generalitat de Catalunya. Salut/Datos Covidien [Internet]. [cited 2021 Jul 23]. Available from: <https://dadescovid.cat/>
5. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, *et al*. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020; **21**: e13128. doi: 10.1111/obr.13128.
6. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *BMC Public Health* 2021; **21**, 1505. doi: 10.1186/s12889-021-11546-6.
7. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Yan T, Xiao R, Wang N, Shang R, Lin G. Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities. *Theranostics*. 2021; **11**: 8234-8253. doi:10.7150/thno.59293
9. Ruiz A, Jiménez M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm*. 2020; **61**:63–79. doi: 10.30827/ars.v61i2.15177.
10. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, *et al*. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Rep*. 2020; **22**:9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127
11. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Campo SSF Del, Samouda H, Frano MR La, *et al*. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative

- Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020; **12**:1562. doi: 10.3390/nu12061562.
12. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;**12**:1181. doi: 10.3390/nu12041181.
 13. Sahin S, Sezer H, Cicek E, Ozogul YY, Yildirim M, Icli TB, *et al.* The Role of Obesity in Predicting the Clinical Outcomes of COVID-19. *Obes Facts*. 2021. doi: 10.1159/000517180.
 14. Stachowska E, Folwarski M, Jamiół-Milc D, Maciejewska D, Skonieczna-Żydecka K. Nutritional Support in Coronavirus 2019 Disease. *Medicina*. 2020; **56**:1–14. doi: 10.3390/medicina56060289.
 15. Abate SM, Chekole YA, Estifanos MB, Abate KH, Kabthamer RH. Prevalence and outcomes of malnutrition among hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; **43**:174–83. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.002.
 16. Mentella MC, Scaldaferrri F, Gasbarrini A, Miggiano GAD. The Role of Nutrition in the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 2021;**13**:1093. doi: 10.3390/nu13041093.
 17. Silverio R, Gonçalves DC, Andrade MF, Seelaender M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status: The Missing Link? *Adv Nutr*. 2021;**12**:682-692. doi: 10.1093/advances/nmaa125.
 18. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clin Immunol*. 2020; **215**: 108409 doi: 10.1016/j.clim.2020.108409.
 19. Belanger MJ, Hill MA, Angelidi AM, Dalamaga M, Sowers JR, Mantzoros CS. Covid-19 and Disparities in Nutrition and Obesity. *N Engl J Med*. 2020; **383**: e69. doi: 10.1056/NEJMp2021264.
 20. Morais AH de A, Aquino J de S, Silva-Maia JK da, Vale SH de L, Maciel BLL, Passos TS. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Br J Nutr*. 2021; **125**:851-862. doi: 10.1017/S0007114520003311.
 21. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral

- Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020; **12**: 2358. doi: 10.3390/nu12082358.
22. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina*. 2019; **55**: 541. doi: 10.3390/medicina55090541.
 23. Fiamenghi VI, de Mello ED . Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021; **97**:273-279. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.
 24. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015; **74**:115-124. doi: 0.1017/S0029665114001578.
 25. Campi I, Gennari L, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, *et al*. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis*. 2021; **21**:1-13. doi: 10.1186/s12879-021-06281-7.
 26. Amin MT, Fatema K, Arefin S, Hussain F, Bhowmik DR, Hossain MS. Obesity, a major risk factor for immunity and severe outcomes of COVID-19. *Biosci Rep*. 2021. doi: 10.1042/BSR20210979.
 27. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, *et al*. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; **14**:1897-1904. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.029.
 28. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020; **12**:1466. doi: 10.3390/nu12051466.
 29. Caccialanza R, Formisano E, Klersy C, Ferretti V, Ferrari A, Demontis S, *et al*. Nutritional parameters associated with prognosis in non-critically ill hospitalized COVID-19 patients: The NUTRI-COVID19 study. *Clin Nutr*. 2021. doi: 10.1016/j.clnu.2021.06.020.
 30. Le Guen CL, King NA, Zhao H, Renza-Stingone EP, Gerhard GS, Soans RS. COVID-19 patients with obesity at risk for worse outcomes despite younger age and fewer inflammatory derangements. *Surg Obes Relat Dis*. 2021. doi: 10.1016/j.soard.2021.06.006.
 31. León J, Calderón M, Gutiérrez A. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. *Rev Cuba med*. 2021; **60**: e2117.

32. 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. *Diabetes Care*. 2020; **43**:1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576
33. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, *et al.* Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metab - Clin Exp*. 2020; **108**:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
33. Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A, Risegado RC, Guimarães MP, Freitas DC de, *et al.* Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Nutr ESPEN*. 2020; **40**:110-114. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.10.008.