



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Revisión

### Respuesta inmune desregulada en pacientes obesos como agravante por COVID-19

Dysregulated immune response in obese patients aggravated by COVID-19

Jussara Malo-Castillo<sup>1,2,a</sup>, Victor Ludeña-Meléndez<sup>1,2,a</sup>, Meilyn Luján-Benites<sup>1,a</sup>, Harold Jimenez-Alvarez<sup>1,a</sup>, Danna Laiza-Pajilla<sup>1,2,a</sup>, Paula Ishikawa-Arias<sup>1,a</sup>, Ana Gutiérrez-Guerrero<sup>1,a</sup>, Cristhian Guevara-Coronel<sup>1,2,a</sup>, Jhony Juarez-Saavedra<sup>1,a</sup>, Leticia Amésquita<sup>1,b</sup>

1 Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú 2 Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo (SOCEMUNT) a Estudiante de Medicina; b Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas

Correspondencia: Victor Franzua  
Ludeña Meléndez

Teléfono: 9174688613 / 947428291

Correo electrónico:  
victorino\_2710@hotmail.com /  
TD11801720@unitru.edu.pe

Recibido: 29/03/21

Aceptado: 22/08/21

#### RESUMEN

La obesidad, enfermedad caracterizada por acumulación excesiva de tejido adiposo, es el factor asociado al mayor índice de severidad en la infección por SARS-CoV-2. Durante la pandemia, tanto investigaciones independientes como del Ministerio de Salud (MINSA-Perú) mostraron correlación entre obesidad y COVID-19. La investigación tiene como objetivo analizar de qué manera la respuesta inmune desregulada en pacientes obesos actúa como agravante de COVID-19. Para ello, se revisó evidencia científica disponible en diferentes bases de datos, tras lo cual se encontró que la respuesta inmune desregulada causada por la obesidad se amplifica al asociarse con COVID-19, ya que potencia la creación de un microambiente inflamatorio local de bajo grado inducido por secreciones de adipocitos disfuncionales. Asimismo, los pacientes obesos presentan mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 debido a la pérdida gradual de ASC funcionales que perjudica la angiogénesis, reduciendo así su eliminación; además, el tejido adiposo alterado propicia la sobreexpresión de receptores de proteasas que facilitarán su entrada. El agravamiento del cuadro clínico de COVID-19 se desencadenará en consecuencia de los procesos de disfunción endotelial y disminución de la angiogénesis puesto que, en conjunto, producirán hipoxia, fibrosis e insuficiencia funcional pulmonar. Se concluye que la respuesta inmune desregulada en pacientes obesos está estrechamente relacionada con la morbimortalidad a nivel cardio-metabólico, que conlleva al cuadro clínico severo y en algunos casos, al deceso del paciente infectado.

Palabras clave: Obesidad (DeCS), COVID-19 (DeCS), respuesta inmune (DeCS).

#### SUMMARY

Obesity, a disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue, is the factor associated with the highest severity index in SARS-CoV-2 infection. During the pandemic, both independent investigations and the Ministry of Health (MINSA-Peru) showed a correlation between obesity and COVID-19. The research aims to analyze how the dysregulated immune response in obese patients acts as an aggravation of COVID-19. To do this, scientific evidence available in different databases was reviewed, after which it was found that the dysregulated immune response caused by obesity is amplified when associated with COVID-19, since it enhances the creation of a low-grade local inflammatory microenvironment induced by dysfunctional adipocyte secretions. Likewise, obese patients are more susceptible to SARS-CoV-2 infection due to the gradual loss of functional ASC that impairs angiogenesis, thus reducing their elimination; also, the altered adipose tissue favors the overexpression of protease receptors that will facilitate their entry. The worsening of the clinical picture of COVID-19 will be triggered as a consequence of the processes of endothelial dysfunction and decreased angiogenesis since, together, they will produce hypoxia, fibrosis and pulmonary functional insufficiency. It is concluded that the dysregulated immune response in obese patients is closely related to morbidity and mortality at the cardio-metabolic level, which leads to a severe clinical picture and in some cases, the death of the infected patient.

Keywords: Obesity (MeSH), COVID-19 (MeSH), immune response (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El año 2020 significó un gran desafío para el sistema de salud y la tranquilidad de todas las familias con la llegada de COVID-19, enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2, el cual utiliza como receptor a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), responsable de funciones cardíacas y pulmonares (1), lo que explica su asociación a complicaciones del cuadro clínico de COVID-19 por afecciones preexistentes como enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad.

Badawi et al. (2), en la revisión realizada sobre el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) (infección de la misma línea que el SARS), asociaron la obesidad como factor determinante de neumonía, distrés respiratorio e incluso la muerte. Este precedente no fue tomado en cuenta al principio de la pandemia, solo se consideró la edad y el sexo como los principales factores de riesgo de COVID-19 (3,4). Sin embargo, durante el avance de la pandemia por COVID-19, se ha registrado fuerte correlación entre la obesidad y los peores resultados clínicos en pacientes con esta enfermedad, incluso aunque estos no presentaran otro tipo de comorbilidad (5).

A nivel internacional, Popkin et al. (6) describieron aumentos significativos de morbilidad y mortalidad que sirvieron para establecer la relación “obesidad y COVID-19” en todo el espectro, desde el riesgo hasta la mortalidad. En Perú, hasta finales del mes de junio de 2020, el 85,5% de los fallecidos por COVID-19 eran obesos, según el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF) del Ministerio de Salud (MINSA) (7), lo cual reafirma que la obesidad incrementa las complicaciones presentadas en estos pacientes y el riesgo de muerte.

La obesidad es una enfermedad crónica de carácter multifactorial caracterizada por la acumulación excesiva de tejido adiposo asociado comúnmente a un reservorio energético y a funciones endocrinas. Además, manifiesta una disminución de la activación del sistema inmunológico que conlleva a inflamación crónica, desequilibrio endotelial y disfunción metabólica lo cual, en presencia de COVID-19, genera la replicación descontrolada del virus SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio (8,9). Asimismo, el tejido adiposo promueve la síntesis de angiotensina II, produciendo aumento de la presión arterial y mayor susceptibilidad a la infección viral (9).

La importancia de analizar la asociación entre obesidad y COVID-19 se sustenta en la documentada relación que tiene con el aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad debido a las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas deficientes en los pacientes. La investigación se basó en la revisión bibliográfica acerca de los procesos moleculares vinculados a pacientes obesos y su repercusión negativa en la evolución del cuadro clínico de COVID-19 con el objetivo de analizar de qué manera la respuesta inmune desregulada en pacientes obesos actúa como agravante de COVID-19.

### *Procesos moleculares de la respuesta inmune desregulada en pacientes obesos como agravante por COVID-19*

#### **I. Aspectos moleculares y fisiopatológicos de COVID-19**

COVID-19 es una enfermedad causada por la nueva variante  $\beta$ -coronavirus de tipo 2 denominada SARS-CoV-2, correspondiente a uno de los siete tipos de coronavirus registrados con capacidad de infectar a humanos (10). Este virus es esférico (100-160 nm de diámetro), está envuelto por una bicapa lipídica y su genoma es ARN monocatenario (30 kb) con sentido positivo. Estructuralmente, está conformado por proteínas pico (S), de envoltura (E) y de membrana (M) que forman un armazón, dentro del cual se encuentran las proteínas de la nucleocápside (N) junto con al menos seis proteínas accesorias (11).

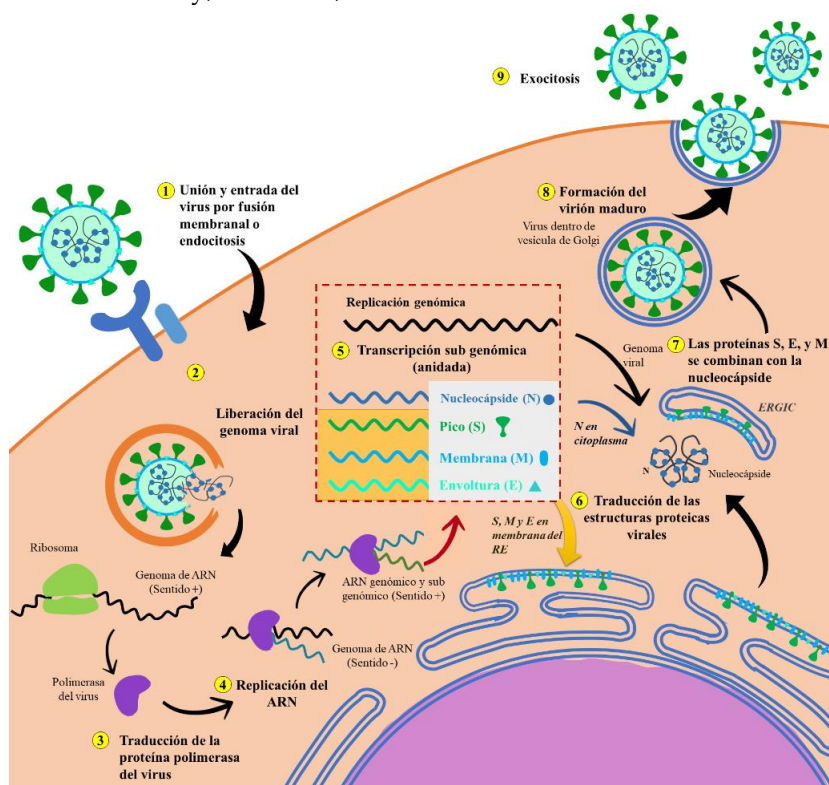
La proteína S es necesaria para iniciar el proceso de infección por medio de la unión de sus subunidades S1 y S2 a la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2), receptor de la superficie celular (Fig. 1) (12), el cual se expresa ampliamente en células epiteliales alveolares, enterocitos, células endoteliales de arterias y venas y células del músculo liso arterial en todos los órganos (13,14). La subunidad S1 reconoce y se une al receptor ECA2 por medio de uno de los seis aminoácidos susceptibles del dominio de unión al receptor (RBD), mientras que, la subunidad S2 facilita la fase de fusión de la membrana viral con la membrana celular (15,16).

En esta fase, la proteína S se activa mediante la escisión de residuos de arginina en la región poli básica (RRAR) por proteasas como TMPRSS2, DPP4 y CD147 (11). La función de TMPRSS2 es cortar la proteína S y así activar las proteínas de la envoltura viral que se encargan de favorecer la fusión (16). Posteriormente, ocurre la separación del dominio

RBD (subunidad S1) con ECA2, la fusión de membranas e ingreso del virus a la célula por endocitosis (17).

Una vez en el citoplasma, el ARN genómico del SARS-CoV-2 con polaridad positiva actúa como un ARNm el cual es empleado por la célula para fabricar las poliproteínas pp1a y pp1ab, catalizadoras de la escisión en proteínas individuales como la replicasa del virus (12). Esta escisión está mediada por las proteasas virales PLpro y 3CLpro y origina proteínas no estructurales (nsp) que se asocian en el complejo viral de replicación-transcripción (17) (Fig. 1). Durante esta fase, las nsp forman vesículas membranosas derivadas del retículo endoplasmático rugoso (RER) dentro de las cuales, se sintetizan moldes de ARN de cadena negativa utilizados para replicar nuevos genomas virales y, además, la

ARNpol transcribe entre siete a nueve ARN sub genómicos necesarios para sintetizar proteínas estructurales virales, de las cuales S y M son glicosiladas en el Aparato de Golgi (18) y se asocian junto a E en el retículo endoplasmático (19). La cuarta proteína (N) es la encargada de formar la nucleocápside (Fig. 1) y la principal responsable de la unión, compactación y empaquetado del genoma viral en condensados separados en fases (20). Finalmente, los viriones son ensamblados en el compartimiento intermedio retículo endoplasmático-Golgi (CIREG) y luego son emitidos en vesículas hasta la membrana donde son liberadas por exocitosis (19). Se afirma que la infección concluye con la apoptosis, pues se ha observado efectos citopáticos asociados a este tipo de muerte celular en cultivos celulares (18).



**Figura 1. Proceso molecular y celular de infección por SARS-CoV-2 en la célula huésped. Adaptado de Cascella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).**

La enfermedad por COVID-19 inicia en el Estadio I o fase temprana, cuando surge el efecto citopático directo resultado de la replicación viral, en la cual la respuesta inmune innata es activada y permite la estabilidad del paciente, quien manifiesta síntomas leves como fiebre, tos, dolor de cabeza, astenia, diarreas, conjuntivitis, disgeusia y anosmia (21,22). Si

el paciente no se recupera en este nivel, la enfermedad progresa hacia el Estadio II o fase pulmonar, donde se activan las vías alternas de respuesta inmune, originando la liberación incrementada de cascada de citoquinas que afecta a los tejidos (21,23). Finalmente, en el Estadio III o fase hiper inflamatoria, el efecto tisular de la replicación viral y de la tormenta de



citoquinas compromete la disfunción orgánica de múltiples sistemas (21), ocasionando afecciones cardíacas y respiratorias como el síndrome respiratorio agudo, neumonías, fibrosis pulmonar y en su minoría, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (24, 25). El sistema renal se ve afectado con el desarrollo de la insuficiencia renal aguda (IRA), asociado a la expresión de ECA2 y serina TMPRSS en los túbulos contorneados proximales; así mismo, los síntomas gastrointestinales como diarreas y estreñimiento, se explican por expresión de receptores ECA2 en los enterocitos proximales y distales, así como en células del epitelio gástrico, duodenal y rectal (25). Además, se ha observado afecciones neurológicas que comprenden tres categorías: la primera, que abarca afecciones en el sistema nervioso central como vómitos, alteración en la conciencia y encefalopatías; la segunda, en el sistema nervioso periférico como hiposmia, neuralgia e hipogeusia; y la tercera, en el sistema musculoesquelético como mialgias (26).

## II. Mecanismos moleculares de la respuesta inmune desregulada en pacientes obesos

El tejido adiposo es, en esencia, un órgano endocrino fundamental en la segregación de diversas macromoléculas que intervendrán en la modulación del equilibrio energético, la homeostasis de glucosa y lípidos, la reparación tisular y la respuesta inflamatoria e inmune (27). Esta función está en íntima relación a su conformación ya que abarca entre 1 a 2 millones de adipocitos y de 4 a 6 millones de células de la fracción vascular estromal, de las cuales el 65% son leucocitos como neutrófilos, eosinófilos, células B y T que actúan en la respuesta inmune contra múltiples sustancias y macromoléculas, entre ellas, los virus (28,29).

En la obesidad, el aumento de determinadas células del sistema inmune y su sostenida activación a nivel del tejido adiposo origina inflamación y resistencia a la insulina, desencadenando la disfunción de adipocitos. Respecto a esto, se han observado cambios en las subpoblaciones linfocitarias tanto del sistema inmunológico innato como del adaptativo (30).

Además, las células del sistema inmune se infiltran de forma masiva dentro del tejido adiposo visceral de personas obesas debido al aumento de supervivencia y proliferación de células inmunes, así como a la quimiotaxis defectuosa producida por el mayor reclutamiento hacia este tejido y el menor retorno de estas células hacia la sangre periférica, lo cual asociado al menor número de células helper tipo 2, macrófagos

M2 y células T reguladoras crea un microambiente inflamatorio local de bajo grado (30).

La obesidad como un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad es el desencadenante de la resistencia a la insulina. Por lo tanto, se produce la disminución de combustible metabólico en los órganos diana que conlleva al mal rendimiento celular del tejido adiposo, muscular y hepático (30). Paralelamente, el tejido adiposo obeso activa el inflammasoma NLRP3 e induce secreción de citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-18, de este modo se generarán mayores complicaciones metabólicas (31).

La ingesta excesiva de nutrientes y ácidos grasos libres aumentan los receptores Toll (TLR) en células dendríticas y propician la activación de macrófagos M1. Este incremento genera la pérdida gradual de células escamosas atípicas (ASC) funcionales, reduce inmunomodulación y perjudica los procesos de ciliogénesis y capacidad angiogénica (31).

Por último, la sobreexpresión de adipocinas como leptina y resistina en el tejido adiposo de pacientes obesos provoca aumento de la expresión de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), conduciendo a disfunción vascular y estrés oxidativo. Estos factores contribuyen al daño de las células endoteliales y la reducción de la angiogénesis empeorando el estado hipóxico de AT (31). Finalmente, todo ello produce inflamación crónica, disfunción metabólica y daño endotelial.

## Respuesta inmune desregulada en pacientes obesos con COVID-19

La respuesta inmune deteriorada en la obesidad será agravada por la producción extensiva e incontrolada de citocinas inflamatorias asociadas a COVID-19 (32,33). Así, se desencadenarán con mayor rapidez los procesos de inflamación crónica, disfunción metabólica y daño endotelial asociadas a la obesidad que darán lugar a la deficiente ciliogénesis. El deterioro de los cilios móviles en las células epiteliales de las vías respiratorias afecta al funcionamiento de las escaleras mucociliares que conduce a déficit en la eliminación de agentes infecciosos como el SARS-CoV-2, hecho potenciado por sobreexpresión de receptores de proteasas en el tejido adiposo de pacientes obesos (31,34).

La infección de SARS-CoV-2 en la superficie de células humanas genera altos niveles de angiotensina II que

provocan vasoconstricción pulmonar e inflamación que dan como resultado lesiones pulmonares agudas; por lo que se vincula al tejido adiposo como un

importante reservorio viral que promueve desequilibrio del sistema inmune (34,35) (Fig. 2).

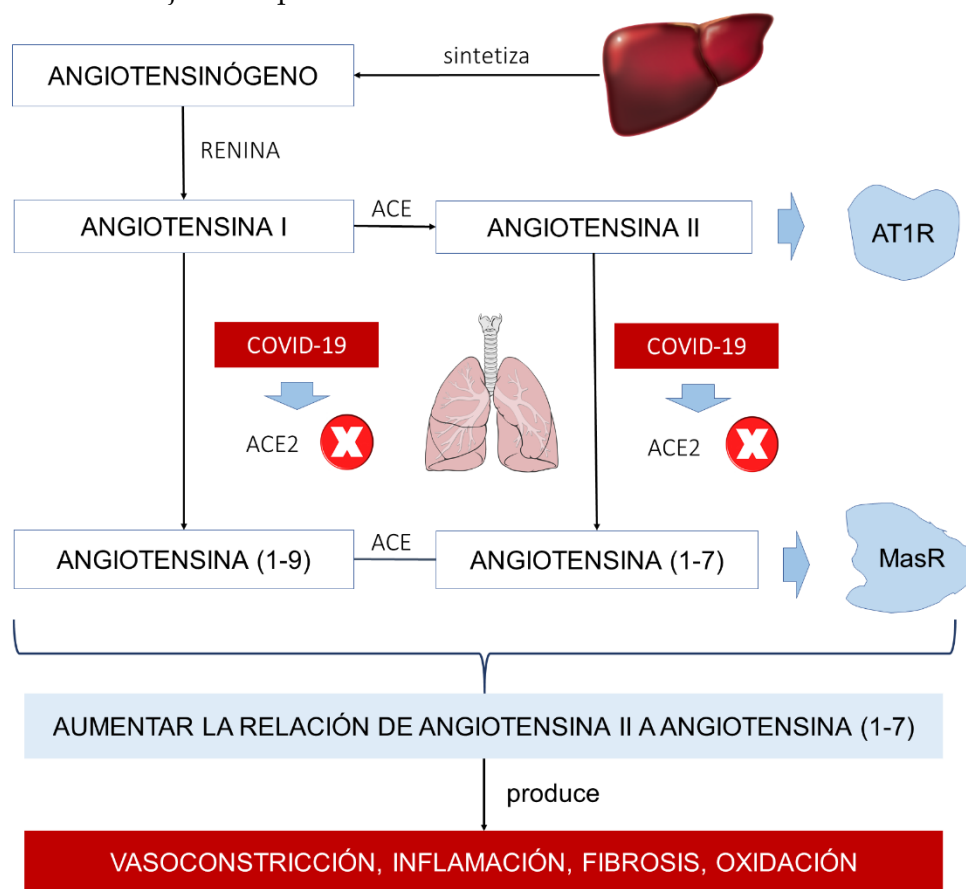


Figura 2. Sobreactivación del sistema renina-angiotensina como resultado de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes obesos. (AT1R = Receptor de Ang II Tipo I; MasR = Receptor Mas)

### Repercusión de la obesidad en la evolución del cuadro clínico de COVID-19

La documentación científica establece fuerte correlación entre la obesidad y la peor evolución de enfermedades infecciosas, como COVID-19 (36). Dentro de los principales trastornos asociados a la obesidad se hallan la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, las cuales constituyen a su vez tres de las cuatro comorbilidades asociadas a la gravedad y mortalidad por COVID-19 (37) (Fig. 3).

La evolución negativa del cuadro clínico de COVID-19 se caracteriza principalmente por fibrosis pulmonar. Esta complicación grave tiene como

precedente el constante estado hipóxico producido por la disfunción de las células endoteliales y la reducción de la angiogénesis característicos de la obesidad; y tiene como resultado a la insuficiencia respiratoria (38).

Además, los pacientes obesos presentan deficiencia de vitamina D; lo que aumenta el riesgo de padecer el síndrome de hipoventilación donde el exceso de tejido adiposo de la pared torácica dificulta la respiración normal (39), produciendo un sobreesfuerzo en los pulmones; que fomenta la hipoxia y conlleva a la necesidad de un respirador artificial (40).

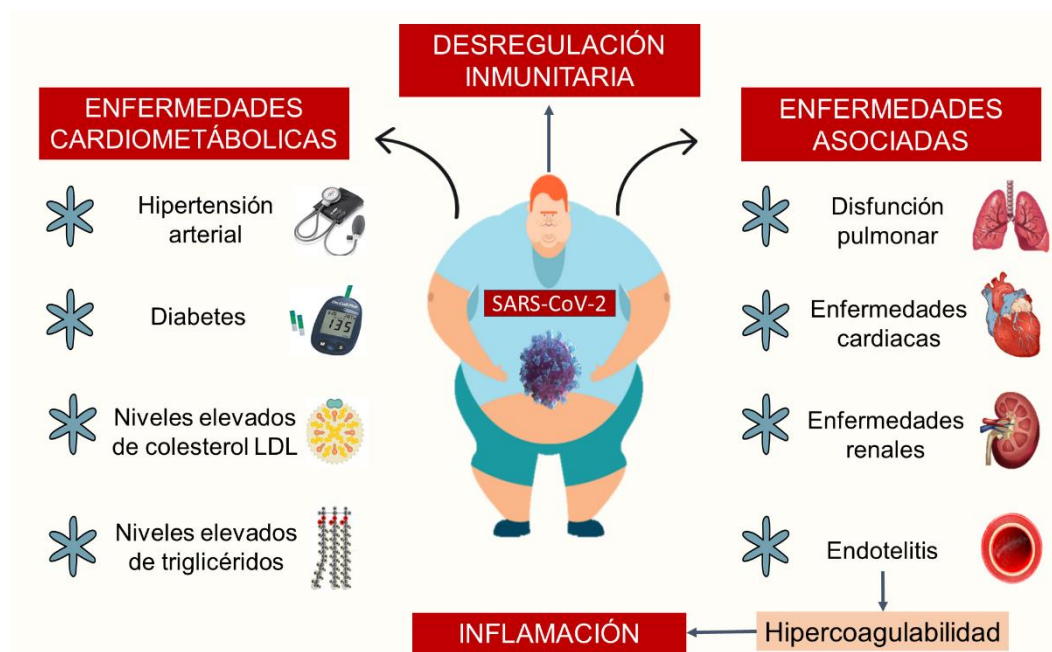


Figura 3. Comorbilidades asociadas a la obesidad como agravantes en el cuadro clínico de COVID-19.

De acuerdo a la información brindada por la Encuesta Demográfica y de Salud familiar (ENDES) durante el año 2019, el 37,8% de la población presenta sobrepeso y el 22,3% de 15 años a más presentan obesidad, principalmente en el rango de 40 a 49 años de edad (32,7%) con IMC mayor o igual a 30, estas personas tienen mayor predisposición a padecer otras enfermedades relacionadas, principalmente cardiovasculares (41). Cabe resaltar que el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal superior y el área de tejido adiposo visceral son parámetros importantes en la obesidad.

A la fecha, existen diversos estudios que identifican a la obesidad como un factor agravante de COVID-19, entre ellos se encuentra la publicación realizada por Leveau-Bartra et al. (42), quienes establecieron la correlación entre obesos y el incremento de mortalidad por COVID-19 en 0.283 veces comparado a los no obesos; así mismo, Mejía et al. (43) estudiaron a los pacientes COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia-Lima, Perú donde se determinó que los pacientes menores a 60 años con obesidad tienen el doble de riesgo de ingreso a UCI en comparación a los pacientes que no presentan esta afección. Así mismo, Fiestas-Saldarriaga et al. (41) reportan que el 35,3% de pacientes COVID-19 (+) eran obesos y los pacientes que presentaban un IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> tenían un mayor riesgo de hospitalización en UCI, dentro de los cuales, el IMC mayor a 40 kg/m<sup>2</sup> se asoció a una evolución negativa y crítica.

### Control de la obesidad en la optimización de la salud pública ante COVID-19

#### Obesidad, patología de origen multifactorial

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el desequilibrio entre los hábitos alimenticios en el consumo y gasto de energía. Sin embargo, también existe un componente emocional que influye en el consumo de alimentos como la polidipsia, polifagia y la necesidad de ingesta de glucosa (44).

Al ser la obesidad una patología de etiología multifactorial, es necesario abordar también el estilo de vida de los pacientes obesos desde una perspectiva psicológica. Respecto a este enfoque, Tamayo-Lopera et al. (45) afirman que la obesidad tiene como principales causas la sobreingesta de alimentos y el sedentarismo presente en la conducta de los pacientes, pero también resalta que las condiciones psicosociales debilitantes como la depresión, baja autoestima y ansiedad determinan a su vez patrones conductuales y modelos de personalidad capaces de influir en los hábitos del paciente obeso como la ingesta calórica y el gasto de energía, cuyo desbalance, es determinante en la ganancia de peso (44).

Por otro lado, Ortega-Miranda (46) identifica como las principales alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad a las dificultades en la maduración

psicológica y problemas de adaptación social, además de la depresión y la ansiedad. Asimismo, se plantea que la obesidad sumada a la baja autoestima, trastornos afectivos y alteraciones en la autopercepción-autoimagen del paciente podrían contribuir como factores que predisponen o mantienen la obesidad.

### Correlación de la vida saludable y COVID-19

La adherencia a una vida saludable podría verse complicada por el confinamiento como medida de prevención de COVID-19 (47).

Las decisiones en nuestra vida cotidiana pueden ayudar a nuestro cuerpo a prevenir la obesidad y estar en óptimas condiciones para combatir enfermedades crónicas e infecciosas, como COVID-19. Por un lado, promover una dieta balanceada ha demostrado que influye positivamente en la optimización de nuestro sistema inmunológico (proliferación y aumento de la actividad de los leucocitos). Asimismo, se sugiere evitar el consumo excesivo de carbohidratos y azúcares refinados, puesto que se ha asociado con una disminución en la capacidad de respuesta inmunitaria. Del mismo modo, el ejercicio físico regular ha demostrado tener un impacto positivo en la actividad del sistema inmune, incluso llegando a disminuir efectos de la inmunosenescencia, por lo que su práctica es aconsejable en los grupos etarios. Cabe resaltar que la actividad física muy intensa tiene un impacto negativo en la función inmunitaria, por lo que se sugiere realizar ejercicio físico moderado (48).

Por otro lado, ciertas actividades como el no dormir lo suficiente y estar sometido a estrés crónico, disminuye la capacidad de nuestro sistema inmunológico para combatir las infecciones, por lo que se recomienda descansar lo suficiente (entre siete a ocho horas por la noche) y evitar el constante ambiente de tensión (48).

La obesidad es un factor de predisposición a la aparición de muchas enfermedades sobre todo infecciosas y se considera como agravante de COVID-19 motivo por el cual debe tener una atención especial en la promoción de la salud pública. Al confirmarse la relación obesidad-COVID-19 se espera que los programas de salud incluyan medidas de abordaje eficientes para atender este problema de salud pública prevalente en nuestro país.

### CONCLUSIÓN

Se concluye que la respuesta inmune desregulada en pacientes obesos actúa como agravante por COVID-19 con repercusión negativa en el cuadro clínico debido a que genera un microambiente inflamatorio local de bajo grado que conduce al déficit en la eliminación del SARS-CoV-2 y a la sobreexpresión de receptores de proteasas en la infección viral.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tenorio-Mucha J, Hurtado-Roca Y. Revisión sobre obesidad como factor de riesgo para mortalidad por COVID-19. *Acta Médica Peru* [Internet]. 2020;37(3):324–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.373.1197>
2. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016; 49:129–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
3. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2020;21(7):915–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>
4. Peckham H, de Grijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(6317):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
5. 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* [Internet]. 2020;319(1):E105–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>
6. 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* [Internet]. 2020;21(11):1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
7. Ministerio de Salud (Perú). El 85.5 % de pacientes fallecidos con comorbilidades por Covid-19 padecían obesidad [Internet]. Lima; 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/286005-el-85-5-de-pacientes-fallecidos-concomorbilidades-por-covid-19-padecian-obesidad>
8. Culquichicón C, Araujo-Castillo R, Hurtado-Roca Y, Suarez-Moreno V, Tenorio-Mucha J, Soto-Becerra P. Factores de riesgo asociados a infección severa y muerte por neumonía de coronavirus-19 en pacientes del seguro social de salud [Internet]. Lima; 2020. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc\\_invest\\_salud/Protoc\\_Factores\\_de\\_riesgo\\_asociados\\_COVID\\_19\\_ESSALU\\_D.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/direcc_invest_salud/Protoc_Factores_de_riesgo_asociados_COVID_19_ESSALU_D.pdf)



9. Michalakis K, Ilias I. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):469–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.033>
10. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):450–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
11. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* [Internet]. 2020;181(4):914-921.e10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
12. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* [Internet]. 2020;61(2):63–79. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2340-98942020000200001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001)
13. Roychoudhury S, Das A, Jha NK, Kesari KK, Roychoudhury S, Jha SK, et al. Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health. *Open Biol* [Internet]. 2021;11(1):200347. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rsob.200347>
14. Márquez-Salom G, López-Jaramillo P. Papel de la angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo del síndrome metabólico. *Acta Méd Colomb* [Internet]. 2004;29(3):112–6. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/03-2004-05.pdf>
15. Tolosa A. Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas. *Genética Médica News* [Internet]. 2020 May 18; Disponible en: [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas](https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas)
16. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020;117(21):11727–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
17. Pastrian Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune*. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020;14(3):331–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
18. Oliva-Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta* [Internet]. 2020;3(2):79–86. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
19. Fernández-Camargo DA, Morales-Buenrostro LE. Biología del SARS-CoV-2. *Rev Mex Traspl* [Internet]. 2020;9 (Supl. 2):139–48. Available from: <https://dx.doi.org/10.35366/94503>
20. Lu S, Ye Q, Singh D, Cao Y, Diedrich JK, Yates JR (III), et al. The SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein forms mutually exclusive condensates with RNA and the membrane-associated M protein. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(502):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20768-y>
21. Alves-Cunha AL, Quispe-Cornejo AA, Ávila-Hilari A, Valdivia-Cayoja A, Chino-Mendoza JM, Vera-Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. *Cuad Hosp Clínicas* [Internet]. 2020;61(1):77–86. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es)
22. Abarca-Rozas B, Vargas-Urria J, García-Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Chil Infectología* [Internet]. 2020;37(3):265–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300265>
23. Gordo-Vidal F, Calvo-Herranz E, Abella-Álvarez A, Salinas-Gabiña I. Toxicidad pulmonar por hiperoxia. *Med Intensiva* [Internet]. 2010;34(2):134–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2009.04.007>
24. Ponce-Lino LL, Muñoz-Tóala SJ, Mastarreno-Cedeño MP, Villacreses-Holguín GA. Secuelas que enfrentan los pacientes que superan el COVID 19. *Rev Científica Mundo la Investig y el Conoc* [Internet]. 2020;4(3):153–62. Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/858>
25. Padilla-Machaca PM, Cárdenas-Ramírez BE, Cabrera-Cabrejos MC. Impacto del COVID-19 en las enfermedades hepáticas y la salud pública en el Perú. *Rev Gastroenterol del Perú* [Internet]. 2020;40(2):162–72. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292020000200162&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292020000200162&lng=es)
26. Vergara JP, Tolosa C. Covid 19: manifestaciones neurológicas TT - COVID-19: Neurological manifestations. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2020;36(2 (Supl. 1)):7–10. Disponible en: <https://doi.org/10.22379/24224022288>
27. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Células y tejidos del sistema inmunitario. En: Elsevier Inc, editor. *Inmunología celular y molecular*. 9na Ed. Barcelona: Elsevier España; 2018. p. 13–38.
28. Sánchez-de la Rosa R, Sánchez-de la Rosa E, Rodríguez-Hernández N. La respuesta inmune antiviral. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 1998;14(1):93–8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251998000100013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000100013&lng=es)
29. Punt J, Stanford SA, Jones PP, Owen JA. Visión general del sistema inmunológico. En: Mc-Graw-Hill Interamericana, editor. *Inmunología de Kuby*. 8va Ed. Ciudad de México: Mc-Graw-Hill Interamericana Editores; 2020. p. 22–56.
30. Rodríguez-López CP, González-Torres MC, Aguilar-Salinas CA, Nájera-Medina O. Mecanismos inmunológicos involucrados en la obesidad. *Invest Clin* [Internet]. 2017;58(2):175–96. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372951141008>
31. Ritter A, Kreis N, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular mechanisms linking both pandemics. *Rev Int Molecular Sciences*. [Internet]. 2020; 21 (1): 57-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32806722/>



32. Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(6):545–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910607>
33. Rosero RJ, Polanco JP, Sánchez P, Hernández E, Pinzón JB, Lizcano F. Obesidad: un problema en la atención de Covid-19. *Repert Med y Cirugía* [Internet]. 2020;29 (Supl. 1):10–4. Disponible en: <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1035>
34. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM. Obesidad y sistema inmune. *Nutr Hosp* [Internet]. 2004;19(6):319–24. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112004000600002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000600002&lng=es)
35. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020;95(7):1445–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>
36. Honce R., Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front. Immunol.* 2019; Doi: [10.3389/fimmu.2019.01071](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01071)
37. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE, Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2020;19. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es&nrm=iso&tling=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es&nrm=iso&tling=es)
38. Parra-Avila I. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2020; 9(S2):160-6. Doi: [10.1016/j.nefro.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.002)
39. Fitch A, Hutter M. Understanding Links Between COVID-19 and Obesity. *Massachusetts General Hospital* [Internet]. 2020 May 12; Disponible en: <https://www.massgeneral.org/es/coronavirus/comprendiendo-los-vinculos-entre-el-covid-19-y-obesidad>
40. Rico-Fontalvo JE, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Saenz-López J, et al. Obesidad y Covid-19. *Arch Med* [Internet]. 2020;16(4):1–5. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/obesidad-y-covid19.pdf>
41. Fiestas-Saldarriaga FA, Peralta-Aguilar VV, Zavala-Loayza JA, Barrionuevo-Moreno P. Reporte breve No 36: Obesidad como factor de riesgo de COVID-19 [Internet]. IETSI-EsSalud. Lima; 2020. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid\\_19/RB\\_36\\_Obesidad\\_30\\_jul\\_20.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_36_Obesidad_30_jul_20.pdf)
42. Leveau-Bartra H, Leveau-Bartra OA, Ausejo-Galarza JR, Córdova-Tello JL, Chávez-Navarro J, Geng-Olaechea LE. Obesidad como factor de riesgo para mortalidad por COVID-19. *Rev Médica Panacea* [Internet]. 2020;9(3):184–8. Disponible en: <https://doi.org/10.35563/rmp.v9i3.372>
43. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Aldave J, et al. Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú. [Internet]. *Scielo Preprints*. Lima: Scielo.org; 2020. p. 1–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.858>
44. Reséndiz-Barragán AM, Hernández-Altamirano SV, Sierra-Murguía MA, Torres-Tamayo M. Hábitos de alimentación de pacientes con obesidad severa. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015;31(2):672–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.2.7692>
45. Tamayo-Lopera D, Restrepo M. Aspectos psicológicos de la obesidad en adulto. *Rev Psicol Univ Antioquia* [Internet]. 2014;6(1):91–112. Disponible en: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2145-48922014000100007&lng=pt&tling=es](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2145-48922014000100007&lng=pt&tling=es)
46. Ortega-Miranda EG. Alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad infantil. *Rev Médica Hered* [Internet]. 2018;29(2):111–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v29i2.3352>
47. 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. *Atención Primaria* [Internet]. 2020;52(7):496–500. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.05.003>
48. Flórez LG. Pandemia COVID-19: ¿Qué más puedo hacer? *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2020;20(2):175–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2941>