

Virus del SARS-CoV-2 y Obesidad

SARS-CoV-2 Virus and Obesity

Gustavo Mauricio Sánchez Salazar¹, Pablo Isaías Urgiles Siguencia¹, Michelle Guadalupe Pesantez Barbecho¹,
Roxana Estefanía Pastuizaca Paucar*¹

¹ Universidad Católica de Cuenca

*roxana.pastuisaca.92@est.ucacue.edu.ec



Recibido: 27 de abril de 2021

Aceptado: 12 de junio de 2021

Resumen

Antecedentes: la obesidad en personas con SARS-CoV-2 representa una de las condiciones más severas que ha provocado altos picos de mortalidad a nivel mundial, por presentar consecuencias asociadas propiamente a la obesidad. **Objetivo:** relacionar la obesidad con la infección del virus del SARS-CoV-2. **Método:** se trata de una revisión sistemática. La búsqueda de artículos fue desde enero 2020 hasta mayo 2021, en la base de datos: Pubmed, Science Direct y Web of Science, a través de términos de búsqueda de los DeCS y MeSH, utilizando además operadores booleanos AND, OR y NOT. Cumplieron los criterios de inclusión 21 artículos. **Resultados:** la clasificación del peso corporal por el IMC, resultó esencial para determinar que en pacientes obesos (≥ 30 kg / m²) el porcentaje de incidencia fue significativa en la infección por SARS-CoV-2, estando por encima del 20 %, desarrollando complicaciones, como estadía aumentada de hospitalización, ingreso a UCI, necesidad de oxigenación, ventilación mecánica e intubación y, en otros casos niveles considerables de mortalidad. **Conclusión:** la obesidad resulta ser un factor de riesgo que va a complicar el cuadro a personas infectadas por el SARS-CoV-2, por medio de mecanismos proinflamatorios alterando la respuesta inmune innata y adaptativa conllevando a mayor riesgo de infección, poca efectividad del tratamiento con antivirales.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus, SARS-CoV, Obesidad.

Abstract

Background: obesity in people with SARS-CoV-2 represents one of the most severe conditions that has caused high peaks in mortality worldwide, due to its consequences associated with obesity. **Objective:** to relate obesity with SARS-CoV-2 virus infection. **Method:** this is a systematic review. The search for articles was from January 2020 to May 2021, in the databases: Pubmed, Science Direct and Web of Science, through search terms of the DeCS and MeSH, also using Boolean operators AND, OR and NOT. Twenty-one articles met the inclusion criteria. **Results:** the classification of body weight by BMI was essential to determine that in obese patients (≥ 30 kg / m²) the incidence percentage was significant in the infection by SARS-CoV-2, being above 20%, developing complications, such as increased hospital stay, admission to the ICU, need for oxygenation, mechanical ventilation and intubation and, in other cases, considerable levels of mortality. **Conclusion:** obesity turns out to be a risk factor that will complicate the picture in people infected by SARS-CoV-2, through pro-inflammatory mechanisms altering the innate and adaptive immune response leading to a higher risk of infection, little effectiveness of the treatment with antivirals.

Key words: Coronavirus Infections, SARS-CoV, Obesity.

1 Introducción

En el mes de diciembre del año 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue notificada por un aumento de casos de neumonía dentro de Wuhan, ciudad China. La actual pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 se ha distendido alrededor del mundo con abrumadora velocidad, las investigaciones determinaron que la principal vía de contagio fue la propagación de persona a persona.¹ Todos los grupos de edad pueden estar infectados, la mayor prevalencia es en hombres y la mediana de edad de muerte

es 74 años.² Algunos factores de riesgo presentados en personas mayores de edad, incluyen diabetes, obesidad, hipertensión, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).³

Se reconoce a la obesidad como una enfermedad no transmisible de rápido crecimiento con proporciones pandémicas, un fenómeno de nivel global que reduce la esperanza de vida de una persona y aumenta la morbilidad. La obesidad es un factor de riesgo muy importante para

muchas patologías de tipo agudo o crónico y cabe recalcar que tiene un gran efecto en la fisiología respiratoria^{4,5} y, a la vez, la mayor parte de los pacientes que presentan infección por SARS-CoV-2, muestran síntomas de enfermedades respiratorias y los mecanismos pueden corresponder a que la fuerza pulmonar como el volumen pulmonar son menores entre pacientes que presentan obesidad.⁶

La obesidad también se relaciona con un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, una variación en el intercambio de gases, disfunción de surfactantes y atrapamiento posicional del gas. Este tipo de cambios fisiológicos y funcionales se asocian con una neumonía que puede conducir a hipoventilación, hipertensión pulmonar y estrés cardíaco.⁷

Dentro de la fisiopatología, la obesidad está directamente relacionada con alteraciones endocrinas en los sistemas hormonales hipotalámico-hipofisario causando, deficiencia de cortisol, hipotiroidismo e hipogonadismo etc. En general, se relaciona con un sistema inmunitario que se encuentra deprimido y con una inflamación crónica de grado leve que se caracteriza por el aumento de citoquinas y adipocinas proinflamatorias, afectando las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas. Cuando los pacientes obesos están infectados de SARS-CoV-2, ambas patologías actúan de forma unánime para deteriorar la función del sistema inmune y así se alcanza una respuesta inflamatoria más complicada, asociándose a una mayor mortalidad por SARS-CoV-2.^{2,3}

La existencia de adipocitos hipertróficos, especialmente en el tejido adiposo blanco visceral, se observan macrófagos que inducen a una inflamación sistémica de grado leve, por medio de la producción excesiva de citoquinas inflamatorias, sobre todo IL6, IL-10, IL-1 TNF- α , Y MCP-1. En una infección por SARS-CoV-2 se puede dar una tormenta de citoquinas, la que se caracteriza por un conjunto de citoquinas similares ya descritas (IL-6, IL-7, IL-2, MCP-1, INF- γ , TNF- α).^{8,9} En particular la citocina IL-6 está asociada con una forma más grave de la enfermedad, ya que en pacientes que no sobrevivieron, se observaron niveles más altos de IL-6 en comparación con pacientes que sobrevivieron.

El tejido adiposo se comporta como un reservorio para la secreción y producción de IL-6, por esta razón, se puede ampliar la tormenta de citoquinas y así contribuye a una mortalidad mayor en la infección por SARS-CoV-2. Además, cabe recalcar, que cuando existen altos niveles de citoquinas que se secretan por las células grasas hipertróficas hacia el torrente sanguíneo, incluyendo la IL-6, se contrarresta la terminación de la respuesta inmunitaria antiviral en los pulmones y por esta razón, se promueve una tormenta de citoquinas en los pacientes con COVID-19 provocando un daño en los órganos y la muerte.⁸ En conclusión, cuando existen concentraciones elevadas de quimiocinas y citoquinas inflamatorias, se puede dar una inducción a la apoptosis de células endoteliales y epiteliales de los pulmones y la pérdida de la vasculatura, en una última instancia va a dar como resultado un daño severo en el pulmón.⁹

Los cambios que existen en la función pulmonar y la mecánica corporal, a la par con el sistema inmune disfuncional y un aumento de morbilidad en la obesidad, predisponen a los individuos a contraer infecciones respiratorias.² Existen diversas enzimas que se encargan de hacer sencillo el ingreso de SARS-CoV2 en células del cuerpo humano, dentro de este grupo se encuentra la enzima que es convertidora de angiotensina-2 (ACE2) y también la Dipeptidil Peptidasa 4 o DPP4.^{3,10} Del mismo modo, la obesidad habitualmente se encuentra acompañada de la resistencia a la insulina y leptina, lo que altera la depuración viral. El aumento de leptina en el sistema inmune innato estimula la supervivencia de los neutrófilos y estimula la quimiotaxis, fomentando la secreción de citoquinas proinflamatorias, una expresión mayor de moléculas de adhesión por parte de los basófilos y eosinófilos, proliferación de monocitos.¹¹ La hiperleptinemia crónica expresada en la obesidad puede tener efectos que perjudican la respuesta inmunitaria por la disfunción de las células inmunitarias y efectos proinflamatorios crónicos.¹²

Por lo descrito, se ha realizado esta revisión, para determinar la relación entre la obesidad y la infección por SARS-CoV2

2 Método

Se llevó a cabo una revisión sistemática, mediante la búsqueda de bibliografías certificadas en bases de datos de libre acceso y repositorios legitimados: Pubmed, Science Direct y Web of Science, se utilizó además la herramienta PICO: P (Obesity) I (Mortality) C (Coronavirus Infections) O (Pathophysiology). Los artículos fueron obtenidos en el idioma inglés y español desde el mes de enero 2020 hasta el mes de mayo 2021. Asimismo, las estrategias de búsqueda que incluían ingresar palabras claves en los Descriptores de Salud (DeCS) y para mejorar la búsqueda con el fin de minorar el riesgo de errores se examinaron los títulos y resúmenes y se extrajeron los artículos que resultaban de beneficio para esta revisión. También se evaluaron de manera completa los textos seleccionados de acuerdo a una serie de criterios de inclusión y exclusión.

La homogeneidad y heterogeneidad de los artículos fueron resueltos a través de la discusión para establecer concordancia entre los mismos, obteniendo un número de 21 para el estudio de este trabajo.¹⁰

Entre los criterios de inclusión se tomó en cuenta estudios de casos, metanálisis, artículos de revisión, también se incluyó estudios que nos brinden información acerca de las características y el comportamiento de la relación Obesidad y SARS-CoV2 y la gravedad de su alianza. La definición de obesidad como enfermedad se basó en los parámetros de IMC y síntomas clínicos.¹³

Por otro lado, los criterios de exclusión se basaron en revisar artículos, comentarios u opiniones que nos brindaban información incompleta o artículos completo pero que no se encontraban disponibles.

La extracción de datos ejecutada se basó en estándares muy importantes como fecha de publicación, autores, región, índice de masa corporal, entre otros. Con el fin de que puedan dar respuesta a los parámetros planteados a través de tablas en los resultados los cuales incluían parámetros como muestra y número de pacientes, porcentaje de pacientes obesos con SARS-CoV2, índice de Masa corporal y las complicaciones que puede a llegar a padecer el paciente.

Con los estudios realizados tanto cualitativa y cuantitativamente, se establecieron similitudes y diferencias entre los artículos. Para luego analizar el equilibrio de los resultados a través del análisis independientemente.

3 Resultados

Luego de la revisión de los artículos y la aplicación de los criterios de elegibilidad, fueron seleccionados 21, como se evidencia en la figura ??.

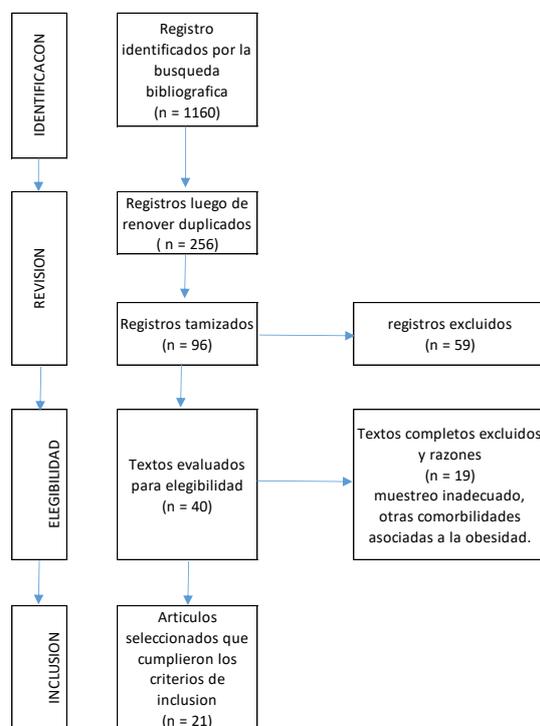


Fig. 1: Selección de los artículos de las bases de datos descritas

En los artículos seleccionado, se evidenció que las personas que padecen obesidad están directamente relacionadas con aumentos significativos en mortalidad y morbilidad por SARS-CoV-2, esta información lo puede corroborar los artículos hechos por Popkin M., *et al.*,¹³ quienes en el año 2020 determinaron que el sobrepeso aumentó el riesgo de contagio para SARS-CoV-2 en un 44% y, la obesidad lo duplicó al 88%; asimismo, Atkins A.,¹⁴ en año 2021, en Estados Unidos, evidenció que las personas con un IMC ≤ 35 kg/m² tienen 30% más probabilidades de infectarse

por SARS-CoV-2, lo que demuestra que la obesidad es un factor de riesgo directamente asociado a la infección por SARS-CoV-2.

En relación a la obesidad como factor de riesgo para las complicaciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2, mediante la utilización de 8 estudios, y tras realizar un análisis multivariado, se determinó la relación directa. Así lo evidencian los autores Dafallah A., *et al.*,¹ De Bandt J., *et al.*,¹⁵ Landecho M., *et al.*,¹⁶ Atkins A., *et al.*,¹⁴ Popkin M., *et al.*,¹³ Bolsoni-Lopes A., *et al.*,¹⁷ Mentella M., *et al.*,¹⁸ Petrova D *et al.*,¹⁹ en sus estudios, donde se demuestra que los pacientes con obesidad, debido a un IMC superior a 30kg/m² requieren un porcentaje mayor de ventilación mecánica, mayor riesgo de hospitalización y de ingreso en UCI, con incremento de la mortalidad.

4 Discusion

En el presente trabajo, distintos estudios demostraron que la obesidad es un factor de riesgo asociado al SARS-CoV-2. Esto se explica porque el virus del SARS-CoV-2 se ensambla al receptor de la enzima ACE2, este proceso permite que se regule la expresión de esta enzima, haciendo que las células alveolares se vean perjudicadas; sin embargo, este receptor se manifiesta de forma alterada en el tejido adiposo de pacientes contagiados obesos, ya que tendrán más receptores de ACE2 y. De igual modo, en obesos se observará un incremento en el tejido hepático y adiposo de DPP4, que es una glicoproteína que cumple varias funciones como la regulación inmunológica, el metabolismo de la insulina y de la glucosa. esta glicoproteína tiene la potencialidad de activar la proliferación de las células T, y también de las citosinas que como resultado provoca hiperinflamación.

Esta relación se pudo evidenciar en el estudio realizado por De Bandt J., *et al.*,¹⁵ en el año 2021 en la ciudad de París demostrando que los pacientes obesos con forma grave de SARS-CoV-2 equivalen a 75,8% e indican tener IMC > 30 , mientras que en el estudio realizado a 307 personas, por Landecho M., *et al.*, (16), en el año 2021 en la ciudad de Pamplona, España indica que en los pacientes menores de 60 años con IMC entre 30 y 34 tienen el doble de probabilidades de ser ingresados a la unidad de cuidados agudos, y un 1,8% de posibilidad de ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI). De la misma forma, en el año 2020, en un estudio realizado por Dafallah A., *et al.*, (1), en un Hospital de Washington indicó que en 24 pacientes con obesidad y contagiados de SARS-CoV-2, el 85% de ellos requirieron de ventilación mecánica, mientras que el 62% fallecieron. A su vez, y dentro del mismo estudio, 13 pacientes sin Obesidad, y contagiados de SARS-CoV-2, mostraron que el 64% de ellos requirieron de ventilación mecánica, mientras que el 32% fallecieron. Estos datos pueden contrastarse con el estudio realizado por Landecho M., *et al.*,¹⁶ en el 2021, el cual indica que en un espacio muestral de 781.000 adultos entre 18 a 34 años

internados por SARS-CoV-2, el 10 % de ellos necesitaron ventilación mecánica, y el 2,7 % de ellos falleció.

El estudio realizado por Mentella M., *et al.*,¹⁸ en el año 2021 en Italia demuestra que existen factores relacionados entre la obesidad, mortalidad intrahospitalaria y la ventilación mecánica, en la que la obesidad es considerada como un factor independiente y de gran riesgo generando resultados desfavorables, también está asociado con la mortalidad al ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con el 90 % , requerimiento de ventilación mecánica con el 95 % y el ingreso a hospitales en todos los casos. Datos que se diferencian con el estudio de Petrova D., *et al.*,¹⁹ en el año 2020 en España, quienes indican una prevalencia de obesidad en pacientes con SARS-CoV-2 del 40 %, los mismos que están hospitalizados, pero no requieren de (UCI). En Estados Unidos un estudio realizado por Atkins A *et al.*,¹⁴ con 9.000 pacientes nos indica que personas menores de 60 años con un IMC mayor a 30 kg/m² tienen más riesgo de muerte y hospitalización. En este mismo estudio, pero con una población diferente, nos señala que 270.000 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 tienen un 30 % más de posibilidades de contagiarse si presenta un IMC mayor o igual a 35 kg/m². De igual manera, dentro del mismo estudio se destaca que una población de adultos mayores de 2.600 personas que presentan un IMC mayor o igual a 35kg/m², presentaron un 77 % de riesgo de ventilación y un 42 % de riesgo de muerte. Para contrastar esto, un estudio de reflexión realizado por Bolsoni-Lopes A., *et al.*,¹⁷ en Brasil, nos indica una similitud ya que el 85 % de pacientes obesos con IMC mayor o igual a 40 kg/m² afectados por SARS-CoV-2, necesitaron ventilación mecánica invasiva, lo cual nos demuestra las similitudes entre los valores y porcentajes de los dos estudios. En este último estudio también podemos destacar la diferencia entre los pacientes con un IMC mayor o igual a 40 y las personas con un IMC menor o igual a 25 kg/m², ya que solo el 47 % de estos últimos pacientes necesitaron ventilación.

Y en relación a las complicaciones provocadas por los efectos de la replicación del SARS-CoV-2, se expone que este atraviesa la barrera epitelial endotelial e infesta a las células endoteliales capilares pulmonares, lo induce una reacción inflamatoria, desencadenando un ingreso de neutrófilos y monocitos, dando lugar la infiltración de los espacios alveolares con la creación de membranas hialinas con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), además los tejidos pulmonares inflamados provocan los microtrombos.²⁰

Como se describió, los pacientes obesos tienen niveles elevados de leptina, la cual tiene efectos en el sistema inmune adaptativo, inhibe las células T reguladoras y activa los linfocitos T y B.^{21,22} Asimismo, cabe mencionar que, los niveles de leptina pueden aumentar en presencia de sepsis o infección.²³ Por otro lado, en la infección por SARS-CoV-2 aumenta la expresión del gen que codifica el SOCS3 (supresor de la señalización de citocinas 3) en el epitelio del pulmón, que es clave en la regulación de

la inflamación y como inhibidor de la señalización de la leptina. Por tal razón, el aumento de SOCS3 en pacientes con SARS-CoV-2 influye de forma negativa en la respuesta inmune.²⁴

Continuando con la descripción de la literatura revisada; la hiperleptinemia es un factor de riesgo para la formación de trombos, puesto que, mejora la expresión de proteínas protrombóticas de la coagulación de la sangre y antifibrinolíticas en células inflamatorias y vasculares.²⁵ El PAI-1 (inhibidor 1 del activador del plasminógeno) es producido por los adipocitos y puede aumentar en la obesidad, tiene la función de ser el inhibidor principal de la activación del plasminógeno. Cuando existe el incremento del PAI-1 a nivel plasmático se ve afectado el mecanismo fisiológico de la depuración de la fibrina y desencadena la trombosis.^{26,27}

5 Conclusiones

La evidencia existente hasta el momento nos da a conocer que la obesidad es un factor de riesgo de mortalidad y gravedad por infección con SARS-CoV-2.

En individuos que padecen obesidad, por el un acumulo de tejido adiposo en la zona abdominal y el mediastino, la ventilación de los pulmones se perturba y conlleva a una disminución del aporte del oxígeno en sangre y la zona pulmonar inferior no se ventila eficientemente debido a que en pacientes que padecen obesidad la capacidad residual funcional está cercana al volumen pulmonar residual. Lo descrito explica la necesidad de ventilación mecánica y hospitalización en pacientes obesos con infección SARS-CoV-2.

En estos pacientes, también se da una inflamación crónica y tienen respuestas inmunitarias adaptativas e innatas defectuosas, estos son los vínculos entre la obesidad y la gravedad del SARS-CoV-2 y, es importante destacar que un aumento en la expresión del DPPA y ACE2 en el tejido adiposo puede dar un aumento en la carga viral y así inducir a una gravedad de esta patología.

La obesidad no solo va a aumentar los riesgos de complicaciones y de infección, sino que también existe evidencia nueva que nos revela que una gran cantidad de población con obesidad puede aumentar la posibilidad de que aparezca una cepa más virulenta, también se puede prolongar la diseminación de este virus en la población y así aumentan mucho más la tasa de mortalidad por SARS-CoV-2.

Como se describió, acerca del papel de la obesidad dentro del SARS-CoV-2, nos indican que pacientes con obesidad tienen más peligro de ingresar a las UCI, ventilación mecánica, hospitalización y muerte.

Por otra parte, los pacientes que padecen de obesidad no responden de manera efectiva a los tratamientos antivíricos o a vacunas, por lo que se considera como probable causa de la respuesta inadecuada de los anticuerpos, o a su vez, que no exista una absorción efectiva de la vacuna debido a la alta cantidad de tejido adiposo.

En resumen, una buena comprensión de estas afecciones y su papel en el SARS-CoV-2, puede ayudar a mejorar

los procesos de manejo y detección de pacientes obesos con esta patología, ya que es de suma importancia una intervención temprana para poder prevenir la mortalidad de la enfermedad.

6 Fuentes financieras

Este estudio es autofinanciado

7 Conflictos de intereses

No existen por parte de los autores conflictos de intereses personales, financieros o profesionales.

8 Consentimiento informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de la paciente para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

- Dafallah A. The potential impacts of obesity on covid-19. *Clin Med J R Coll physicians london*. 2020;20(4):109–13.
- Kwok S, Adam S. Obesity: a critical risk factor in the covid-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020;10(6):1–11.
- Dhanraj P, Pitere R. The impact of obesity on the cellular and molecular pathophysiology of covid-19. *South african Med J*. 2021;111(3):211–4.
- Parameswaran K, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13(4):203–10.
- Ji W, Lee R. Overweight and obesity are risk factors for coronavirus disease 2019: a propensity score-matched case-control study. *Endocrinol Metab*. 2021;36(1):196–200.
- Rychter A, Zawada A. Should patients with obesity be more afraid of covid-19? *Obes Rev*. 2020;21(9):1–8.
- Aghili S, Ebrahimpur M. Obesity in covid-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and metaanalysis. *Int J Obes*. 2021;45(5):998–1016.
- Leeuw A, Luttikhuis M. Obesity and its impact on covid-19. *J Mol Med*. 2021;99(6):17.
- Rossi A, Gottin L. Obesity as a risk factor for unfavourable outcomes in critically ill patients affected by covid 19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;31(7):8.
- Cuschieri S, Grech S. Obesity population at risk of COVID-19 complications. *Glob Heal Epidemiol genomics*. 2020;6(1):6.
- Abu-Farha M, Al-Mulla F. Impact of diabetes in patients diagnosed with covid-19. *Front Immunol*. 2020;11(1):1–11.
- Luzi L, Radaelli M. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for covid-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020;57(6):759–64.
- Popkin B, Du S, Shekar M. Individuals with obesity and covid19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020;21(11):1–17.
- Atkins D. Unraveling the connection between obesity and outcomes in covid-19. *Obesity*. 2021;29(5):786–7.
- De Bandt J, Monin C. Obesity, nutrients and the immune system in the era of covid-19. *Nutrients*. 2021;13(2):1–14.
- Landecheo M, Marin M, Recalde B. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – covid-19 as a case study. *Eur J Intern Med*. 2020;88(5):8.
- Bolsoni-Lopes A, Furieri L, AlonsoVale MIC. Obesity and covid-19: a reflection on the relationship between pandemics. *Rev Gauch 14 Enferm*. 2021;42(2):6.
- Mentella M, Scaldaferrri F, Gasbarrini A. The role of nutrition in the covid-19 pandemic. *Nutrients*. 2021;13(4):1–13.
- Petrova D, Salamanca E. Obesity as a risk factor in covid-19: possible mechanisms and implications. *Aten primaria*. 2020;52(7):496–500.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [Internet]. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jun 24]. p. 782–93. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- Bruno, A. ; Conus, S. ; Schmid, I. ; Simon, H.-U. Las vías apoptóticas son inhibidas por la activación del receptor de leptina en los neutrófilos. *J. Immunol*. 2015 , 174 , 8090–8096.
- Abella, V. ; Scotece, M. ; Conde, J. ; Pino, J. ; González-Gay, MA; Gómez-Reino, JJ La leptina en la interacción de la inflamación, el metabolismo y los trastornos del sistema inmunológico. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2017 , 13 , 100–109.
- Agrawal, S. ; Gollapudi, S. ; Su, H. ; Gupta, S. La leptina activa las células B humanas para que secreten TNF- α , IL-6 e IL-10 a través de la vía de señalización JAK2 / STAT3 y p38MAPK / ERK1 / 2. *J. Clin. Immunol*. 2011 , 31 , 472–478.
- Conde, J. ; Scotece, M. ; Abella, V. ; López, V. ; Pino, J. ; Gómez-Reino, JJ Actualización sobre la leptina como inmunomodulador. *Rev. Experto Clin. Immunol*. 2014 , 10 , 1165-1170.
- Heialy, SA; Hachim, M. ; Senok, A. ; Tayoun, AA; Hamoudi, R. ; Alsheikh-Ali, A. Regulación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la obesidad: implicaciones para COVID-19. 2020. Disponible en línea: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.17.046938> (consultado el 18 de Junio de 2021).
- Schafer, K. ; Konstantinides, S. Mecanismos que relacionan la leptina con la trombosis arterial y venosa: posibles dianas farmacológicas. *Curr. Pharm. Des*. 2014 , 20 , 635–640.
- Andrade F, Gualberto A. The weight of obesity in immunity from influenza to covid-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11(2):1–14.



