

ARTICLE ESPECIAL

La colisión de dos pandemias: retos y oportunidades

The collision of two pandemics: challenges and opportunities

Luis Masmiquel Comas 

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Son Llàtzer. IdISBa

Correspondencia

Luis Masmiquel Comas

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Universitario Son Llàtzer. IdISBa

E-mail: lmasmiquel@hsl.es

Received: 21 - I - 2021

Accepted: 31 - III - 2021

doi: 10.3306/AJHS.2021.36.02.111

Resumen

Se revisan los datos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos que permiten afirmar que la COVID-19 ha entrado en colisión con la gran pandemia de obesidad. La obesidad implica un aumento del riesgo de infección y multiplica las posibilidades de mala evolución y muerte por COVID-19. También, al igual que la COVID-19, supone una carga económica y sociosanitaria de primera magnitud.

Reconocer el impacto de la obesidad sobre la COVID-19 implica retos y oportunidades en ámbitos que abarcan desde la investigación y la prevención hasta el tratamiento ambulatorio y hospitalario de ambas entidades.

Por otra parte, debemos admitir que la interrelación obesidad-COVID-19 es compleja y subyace sobre determinantes sociales de salud.

Así pues, para entender y abordar COVID-19 deberemos abordar la obesidad y sus derivadas; es decir, otras enfermedades no comunicables como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas y el cáncer. También, deberemos articular políticas y programas que reviertan las desigualdades. Realizar esfuerzos en esta línea sin duda mejorará nuestra salud e incrementará nuestra resiliencia frente a amenazas futuras.

Palabras clave: COVID-19, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, inflamación sistémica.

Abstract

The epidemiological, pathophysiological and clinical data that allow us to affirm that COVID-19 has collided with the great pandemic of obesity are reviewed.

Obesity confers an increased risk of infection and multiplies the chances of poor evolution and death from COVID-19. Also, like COVID-19, it supposes an economic, health and social burden of the first magnitude. Recognizing the impact of obesity on COVID-19 implies challenges and opportunities in areas ranging from research and prevention to outpatient and hospital treatment of both entities.

On the other hand, we must admit that the obesity-COVID-19 interrelation underlies social determinants of health that substantially increase its toll. Thus, to understand and address COVID-19 we must address obesity and its derivatives; that is, other non-communicable diseases such as diabetes, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases and cancer. Also, we must articulate policies and programs that reverse inequalities. Making efforts in this line will undoubtedly improve our health and increase our resilience against future threats.

Key words: COVID-19, obesity, hypertension, diabetes mellitus, systemic inflammation.

Introducción

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), producida por el nuevo coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV2), fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el día 11 de marzo de 2020¹. Aunque sus tasas de mala evolución pueden variar de un país a otro, se estima que alrededor de 1 de cada 5-10 adultos sintomáticos ingresan en el hospital. De éstos, las tasas de ingreso en UCI, dependiendo del país, oscilan entre el 5 y el 32%²⁻⁵. A finales de diciembre, el SARS CoV2 había infectado a alrededor de 82 millones de personas y provocado 1.800.000 muertes⁶.

Hace ya 3 años, como endocrinólogo, les hablaba de la obesidad como otra gran pandemia que es causa de grandes sufrimientos. La obesidad y el sobrepeso afectan conjuntamente a cerca del 50% de la población en los países industrializados y son el camino que nos lleva a muchas otras enfermedades no comunicables. La obesidad per se, supone un incremento del riesgo de hospitalización, de sufrir una enfermedad grave y de morir de forma prematura⁷.

Desafortunadamente, estas dos pandemias han entrado en colisión con repercusiones muy importantes para los individuos, las familias, los sistemas de salud, y la sociedad en general.

La infección por SARS-CoV2 tiene algunas similitudes con la gripe, por lo que podríamos decir que, en cierta manera, estábamos avisados. Desde la mal llamada gripe española de 1918, se sabe que la malnutrición, tanto por exceso como por defecto, comporta un peor pronóstico. En la misma línea, los datos recogidos durante las epidemias de gripe asiática de 1960 y de Hong Kong de 1968, indicaban que la obesidad se asociaba a una enfermedad más prolongada y a una mayor mortalidad. Finalmente, en 2009, la pandemia de gripe A (H1N1) permitió confirmar que la obesidad incrementaba la gravedad, el riesgo de hospitalización y el riesgo de muerte por gripe⁸.

En las próximas líneas revisaremos los datos epidemiológicos de la relación COVID-19-Obesidad, sus mecanismos potenciales y, finalmente, los retos terapéuticos y las oportunidades futuras derivadas de la colisión obesidad-COVID-19.

Evidencias clinicoepidemiológicas

Influencia de la obesidad sobre la COVID-19

Cai y colaboradores⁹, comunicaron por primera vez, en una serie de casi 400 pacientes de Shenzhen, que la obesidad incrementaba el riesgo de neumonía

en pacientes con COVID-19. La razón de riesgos de neumonía grave fue de 1,96 y 5,7 para los pacientes con sobrepeso y obesidad, respectivamente, en comparación con los individuos con normopeso. Poco después, en Francia, Simonnet y colaboradores¹⁰ mostraron, en una serie de 124 pacientes consecutivos ingresados en UCI, que aquellos con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 tenían 7 veces más riesgo de precisar ventilación mecánica. La prevalencia de obesidad en estos pacientes fue casi del 50%. En la serie americana de Petrelli¹¹ de 4103 pacientes, 445 precisaron ventilación mecánica. De éstos fallecieron el 36,4%. En esta serie, el factor de riesgo más importante de hospitalización fue la obesidad con IMC >40 kg/m², unas 6 veces más en comparación con el normopeso.

Algunas series que han estratificado la muestra por edad observan un riesgo de 2 a 4 veces mayor de ingreso en UCI en pacientes de menos de 60 años con IMC >30 kg/m². Parece pues que el efecto de la obesidad es especialmente dramático entre la población más joven¹². Por otra parte, es bien conocido que existe una relación muy potente entre la edad avanzada y el riesgo de mala evolución de la COVID-19. Probablemente por ello, la influencia de la obesidad se pierde en la población anciana, especialmente a partir de los 70 años¹³.

Como bien saben ustedes, los datos basados en centros únicos son menos generalizables al estar sometidos a mayores sesgos. Sin embargo, estas observaciones vienen refrendadas por estudios multicéntricos y metaanálisis recientes.

A modo de ejemplo, la serie de Hendren y colaboradores¹³ aporta datos muy consistentes para las primeras economías al estudiar el *American Heart Association's COVID19 Cardiovascular Disease Registry* que recoge datos de 88 hospitales y más de 7000 pacientes. En él se observa que el riesgo combinado de muerte o ventilación mecánica fue un 28%, un 54% y un 80% más elevado para los IMC>30 kg/m², >35 kg/m² y >40 kg/m², respectivamente. El incremento aislado del riesgo de intubación fue de un 28%, un 88% y un 208% para las mismas categorías. Esta asociación fue particularmente intensa en menores de 50 años. Por último, en los pacientes con obesidad, también se objetivó, un riesgo aumentado de hemodiálisis y tromboembolismo. Parece claro pues que la obesidad incrementa el riesgo de mala evolución de la COVID-19 especialmente en los sujetos más jóvenes.

Finalmente, destacar los resultados del metanálisis de Popkin y colaboradores¹⁴ que recoge datos de 75 estudios sobre obesidad y COVID-19. En éste se concluye que la obesidad aumenta en un 100% el riesgo de hospitalización. Se objetiva que el riesgo de ingreso en UCI y de ventilación mecánica, en particular cuando el IMC es mayor de 35 Kg/m², se incrementa un 74% y un 69%, respectivamente; y también, se confirma un exceso de mortalidad del 48%.

Otro aspecto crucial es saber si los pacientes con obesidad son más susceptibles de ser infectados por SARS-CoV2. Existen pocos datos al respecto, pero el análisis de 2494 muestras del *UK Biobank* parece indicar que la respuesta es sí. El riesgo de tener una muestra positiva para SARS-CoV2 fue un 31%, un 55% y un 57% más elevado para pacientes con sobrepeso, obesidad con IMC >30 kg/m² y obesidad con IMC>35 kg/m², respectivamente¹⁵. En este mismo registro, un estudio de aleatorización mendeliana que compara 1211 pacientes europeos positivos con 387.079 individuos negativos indica que los pacientes en las categorías genéticas de alto riesgo para obesidad y dislipemia tienen mayor predisposición a la infección por SARS-CoV2¹⁶.

Influencia de la COVID-19 sobre la obesidad

La COVID-19 ha provocado la pérdida de puestos de trabajo y la falta de ingresos en una gran parte de la población. Esto se ha relacionado con un incremento de un bajo peso y malnutrición en los países pobres de Asia y África subsahariana¹⁷. Sin embargo, en los países con ingresos medios o elevados, algunos estudios objetivan un cambio hacia una mayor ingesta de alimentos procesados, con mayor densidad calórica, y de peor calidad nutricional. De la misma manera, se aprecia una mayor tendencia al sedentarismo^{18,19}. Todo ello, a pesar de no disponer de datos fidedignos en el momento actual, hace esperar un aumento de la prevalencia de obesidad y otras enfermedades no comunicables²⁰.

Mecanismos potenciales de la relación entre la COVID-19 y la obesidad

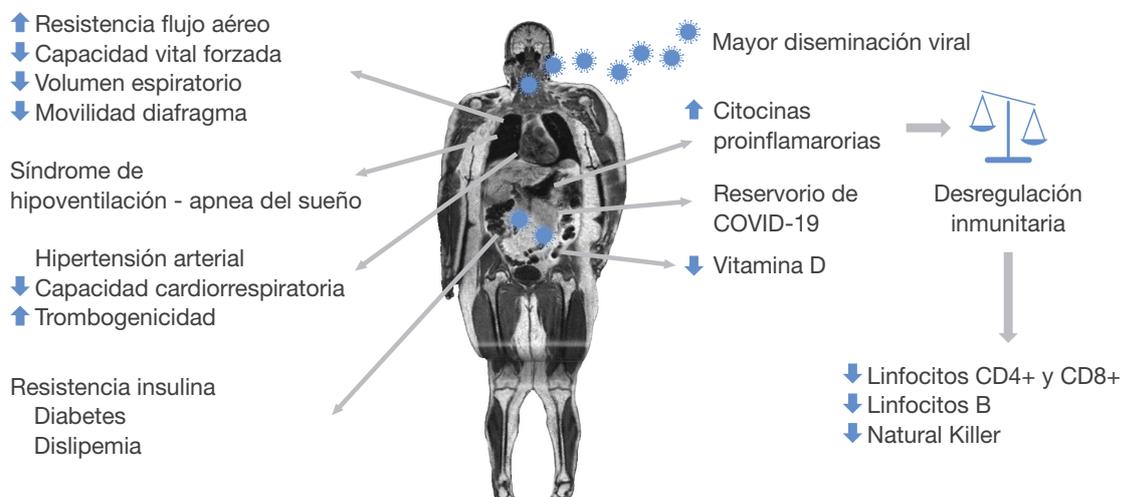
Diferentes mecanismos pueden explicar la relación COVID19-Obesidad (**Figura 1**).

La disfunción inmunológica

La obesidad es un estado inflamatorio sistémico de bajo grado que implica una activación crónica del sistema inmunológico. Esto afecta negativamente a los mecanismos de defensa y se asocia a una alta tasa de complicaciones infecciosas y fracasos de vacunación²¹.

El tejido adiposo es un órgano que juega un papel central en múltiples procesos fisiológicos entre los que se incluyen la inmunidad y la inflamación²². Secreta multitud de factores pro y antiinflamatorios que mantienen la homeostasis tisular. Cuando existe hipertrofia adiposa, se evidencia una infiltración por macrófagos que producen múltiples sustancias y se comunican con otras células del sistema inmune²³. En este estado, se observa un aumento de citocinas proinflamatorias (ej, la IL-6 y TNF- α) y una disminución de moléculas antiinflamatorias (ej. adiponectina). Todo ello, favorece la inflamación.

Como consecuencia de la inflamación, la inmunidad innata - primera línea de defensa- en la que participan interferones y células *natural killer*, y la inmunidad adaptativa, en la que participan linfocitos T-citotóxicos y B generadores de anticuerpos contra antígenos virales, están alteradas en los sujetos con obesidad²³. Por ello, responden peor frente a las infecciones víricas, observándose mayor carga viral, un ciclo vital más prolongado del virus y una peor capacidad de recuperación. En esta línea, se ha descrito una menor efectividad de antivirales y vacunas en los pacientes con obesidad. A modo ilustrativo, en las personas con obesidad, se describe una peor respuesta de células T CD8+ y de títulos de anticuerpos frente a la gripe tras la vacunación²⁴.



Por último, en los pacientes infectados por SARS-CoV2, si bien la respuesta inmune es vital para eliminar el virus, en algunas ocasiones, es persistente y exagerada causando una producción masiva de citocinas proinflamatorias. Como resultado, se produce una gran lesión tisular. Este fenómeno es lo que se conoce como "tormenta de citocinas". La tormenta de citocinas es una de las principales causas de progresión y muerte en los estadios finales de la enfermedad²⁵⁻²⁷. Curiosamente, estos pacientes con mala evolución, en sus estadios iniciales, presentan menor contaje de linfocitos CD4+, CD8+ y NK, así como mayores niveles de IL-6 y TNF. Por tanto, muestran un cierto paralelismo con lo que se observa en los pacientes con obesidad, aunque lógicamente, a una mayor escala²⁸.

El sistema Renina-Angiotensina

El sistema renina angiotensina (RAS) comprende péptidos implicados en procesos fisiológicos clave. Entre sus principales funciones está la regulación de la presión arterial y del equilibrio hidroelectrolítico. Uno de sus componentes principales es el enzima conversor de la angiotensina de tipo 1 (ACE1), que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Esta última es el principal efector del sistema. Sin embargo, también promueve señales inflamatorias, protrombóticas y profibróticas que contribuyen a cambios patológicos en diferentes enfermedades como la insuficiencia renal y cardíaca. Múltiples evidencias implican al RAS en la patofisiología de la diabetes y de la enfermedad cardiovascular, ambas, comorbilidades bien reconocidas de la obesidad^{29,30}.

Por otro lado, el ACE de tipo 2 (ACE2) mitiga las acciones deletéreas de la angiotensina II al convertirla en angiotensina [1-7] (inactiva). Esta enzima, ha sido identificada como el receptor del SARS-CoV2³¹. La unión ACE2-SARS-CoV2, además de reducir la actividad de la enzima, se considera pues un factor de infectividad. Asimismo, los macrófagos alveolares que expresan ACE2 se han postulado como objetivos primarios del virus y actores importantes de la tormenta de citocinas. Por ello, la cantidad tisular de ACE2 se relaciona con la gravedad de las complicaciones y el pronóstico de los pacientes³².

Puesto que la obesidad se caracteriza por una hiperactividad del RAS, tanto a nivel adiposo como sistémico, es tentador especular que el eje RAS-SARS-CoV2 contribuye a las complicaciones y a la mala evolución de los pacientes con obesidad. También, puesto que el tejido adiposo expresa ACE2, se ha argumentado que la grasa visceral puede servir como lugar de reserva del virus. Este hecho podría contribuir a la mayor carga viral y al mayor tiempo de diseminación observado en los pacientes con obesidad³³.

La comorbilidad metabólica, renal y cardíaca de la obesidad

La obesidad es una de las principales causas de diabetes y de enfermedad cardiovascular. Estas comorbilidades están aceptadas como factores de riesgo de mala evolución de la COVID-19³⁴⁻³⁶. El mal control de la glucemia se ha relacionado con un aumento de mortalidad. También, se asocia a complicaciones crónicas implicadas en la mala evolución de la COVID-19 como microangiopatía, la enfermedad renal diabética y la enfermedad cardiovascular³⁷. La obesidad per se también provoca glomeruloesclerosis y favorece la aparición de insuficiencia renal. La enfermedad renal crónica está entre las 10 comorbilidades principales asociadas a la mala evolución de la COVID 19^{38,39}.

Es destacable también que la obesidad es una de las principales causas de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Una publicación del Instituto Nacional de Salud Italiano indica que la fibrilación auricular estaba presente en el 25% de los fallecidos por COVID-19 y era la cuarta comorbilidad por orden de frecuencia. El Departamento de Salud del Estado de Nueva York también ha situado a la fibrilación auricular entre las 10 comorbilidades más prevalentes^{38,40}.

Por último, la obesidad se asocia a enfermedad del hígado graso no alcohólico. Una revisión sistemática reciente indica que esta comorbilidad se relaciona de forma independiente con una mala evolución de la COVID-19⁴¹.

La hipercoagulabilidad y la trombosis

Los pacientes con COVID tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso y de coagulación intravascular diseminada, incluso a pesar de ser sometidos a anticoagulación sistémica. Este estatus de hipercoagulabilidad y trombosis se conoce como "coagulopatía asociada a COVID-19" y es proporcional a su gravedad⁴².

Es importante destacar que los pacientes con obesidad, con y sin síndrome metabólico, presentan hipercoagulabilidad y mayor riesgo de trombosis venosa de manera proporcional al IMC. La lista de mecanismos implicados es muy larga, desde la disfunción endotelial y la hipoactividad del inhibidor del activador del plasminógeno hasta la hiperactividad del fibrinógeno, FVII, FVIII y Factor Von Willebrand, pasando por el desequilibrio de citocinas y del RAS⁴³. Por tanto, es posible especular que el estatus procoagulante de la propia obesidad contribuye a la coagulopatía asociada a COVID.

La malnutrición y la obesidad sarcopénica

Los pacientes con obesidad suelen presentar anomalías metabólicas complejas, cambios en el estilo de vida y un historial de terapias de pérdida de peso. En conjunto, estos elementos pueden contribuir a un estatus nutricional y físico inadecuado que dificulta el mantenimiento de la masa muscular. Así pues, paradójicamente, la malnutrición y la sarcopenia son frecuentes en la obesidad. En los últimos años, múltiples estudios demuestran una relación directa entre sarcopenia y morbimortalidad en los pacientes con obesidad. Así, la *European Association for the Study of Obesity (EASO)* ha reconocido a la obesidad con baja masa muscular como un problema clínico y científico prioritario⁴⁴. En esta línea, investigadores de nuestro grupo junto con otros, hemos relacionado el estatus nutricional con la mala evolución y el pronóstico de la infección por SARS-CoV2^{45,46}.

De la misma manera, y quizás en relación con la nutrición y la sarcopenia, se describen niveles de vitamina D bajos en las personas con obesidad. Los niveles de vitamina D se correlacionan de forma inversa con los niveles de citocinas inflamatorias y podrían estar relacionados con la tormenta de citocinas de la COVID-19. Asimismo, la vitamina D se relaciona con la secreción de catelicidinas y defensinas que interfieren en la replicación viral. También modula la expresión de ACE 2 y se ha objetivado que tiene un efecto protector sobre la lesión pulmonar inducida por lipopolisacárido⁴⁷⁻⁴⁹. Sin embargo, hoy en día, no se sabe con seguridad si los niveles de vitamina D y su normalización podrían influir en la evolución de la COVID-19.

La disfunción respiratoria de la obesidad

Diferentes alteraciones respiratorias que coexisten con la obesidad podrían deteriorar el curso de la infección por SARS-CoV2. En primer lugar, se describe un deterioro del intercambio de gases en comparación con las personas delgadas⁵⁰. El exceso de grasa abdominal disminuye la

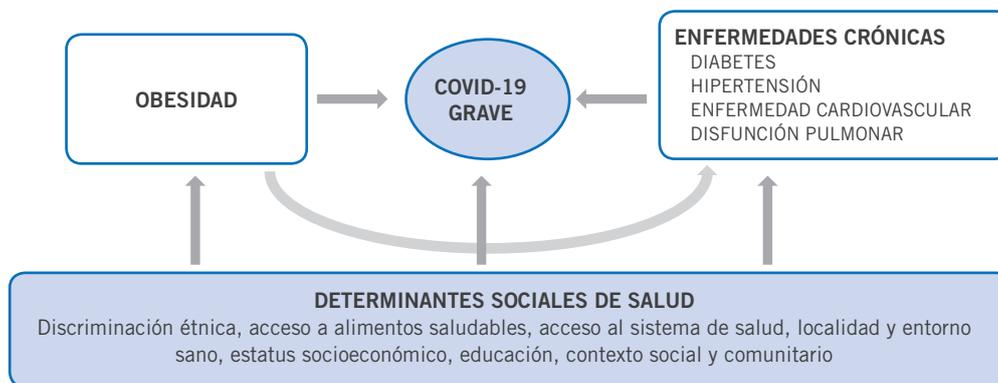
excursión del diafragma y reduce la ventilación de las bases pulmonares con la consiguiente menor saturación de oxígeno. Además, tanto el volumen pulmonar como la fuerza muscular son menores. Se ha demostrado que el aumento del IMC reduce de forma exponencial la capacidad funcional residual y el volumen de reserva espiratorio. En los pacientes con obesidades extremas, la capacidad vital y la capacidad pulmonar total también se ven afectadas⁵¹. En segundo lugar, la obesidad se asocia a asma, EPOC, síndrome de hipoventilación asociado a la obesidad, hipertensión pulmonar y apnea obstructiva del sueño. Todo ello puede favorecer el deterioro de la EPOC, el síndrome de hipoventilación en UCI y la evolución al fracaso respiratorio cuando existe un *distress* respiratorio^{52,53}.

En el asma, el SAOS y la mala evolución del *distress* respiratorio asociados a la obesidad, al igual que en la COVID-19 grave, se han implicado el incremento de la leptina, de las citocinas proinflamatorias y la deficiencia de interferón⁵⁴.

Los determinantes sociales de salud

Por último, he de destacar que la COVID-19 está afectando de forma desproporcionada a las comunidades más desfavorecidas. Entre las condiciones no médicas implicadas y que claramente influyen en la salud podemos enumerar a la estabilidad económica, el entorno físico, el racismo, la discriminación, el acceso a una nutrición de calidad, el acceso a los sistemas de salud y el acceso a una buena educación, todas ellas dependientes del contexto socio-comunitario. Con todas, la obesidad se relaciona de forma bidireccional y podríamos considerarla un denominador común⁵⁵. No debemos olvidar que tanto la pandemia de COVID-19 como la pandemia de obesidad se enmarcan dentro del concepto de sindemia, acuñado por Merrill Singer en 1990⁵⁶. Según Singer, el concepto sindémico revela interacciones biológicas y sociales que son importantes para el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades (**Figura 2**).

Figura 2: Interacción entre obesidad, enfermedades no comunicables y determinantes sociales de salud relacionados con la COVID-19.



Retos y oportunidades

El binomio COVID-19 obesidad nos enfrenta a una serie de retos y también, por qué no, si los solventamos, nos abre una ventana de oportunidad para mejorar las perspectivas actuales y futuras.

Puesto que el impacto de la infección por SARS-CoV2 y la respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas es diferente en el paciente con obesidad, es absolutamente crucial que se recoja el fenotipo metabólico en todos los casos. Esto es el IMC, las circunferencias de la cintura y la cadera y los niveles de glucosa. Estos datos nos ayudarán en la toma de decisiones y permitirán estratificar los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos.

En el ámbito hospitalario

A nivel individual, el paciente con obesidad que precisa hospitalización presenta una mayor complejidad terapéutica. Su intubación es más difícil, se necesitan camas, camillas y sillas bariátricas que fuera de los hospitales con unidades especializadas pueden no estar disponibles. La obtención de pruebas de imagen, por la limitación física de algunos equipos, puede ser complicada y retrasar algunos diagnósticos. El transporte y colocación de los pacientes es más complejo y, al igual que las gestantes, la posición prona puede ser, en ocasiones, imposible. De la misma manera, la decisión del momento de extubación de los pacientes con grandes obesidades es más difícil. La puesta en evidencia de estas limitaciones quizás favorecerá la mejora de la atención a los pacientes con obesidad grave en el futuro.

Desde el punto de vista farmacológico, el comportamiento de algunos fármacos es peor conocido en pacientes con grandes obesidades y sería deseable disponer de más datos. En este sentido se ha objetivado un mayor aclaramiento para algunos antivirales como por ejemplo el oseltamivir⁵⁷. De la misma manera, es posible que su capacidad de control de la replicación viral sea diferente en pacientes con obesidad grave. También, algunos autores sugieren que los individuos con enfermedad por hígado graso podrían presentar mayor hepatotoxicidad⁵⁸. Asimismo, se ha descrito que el efecto de la dexametasona sobre la atenuación de la producción de IL6 está alterado en los pacientes obesos, por lo que es posible que esta estrategia deba modificarse en función del IMC⁵⁹.

En referencia al uso de ARA2 o IECAs, con frecuencia utilizados por los pacientes con obesidad, las sociedades científicas remarcan que no hay evidencias que justifiquen su retirada y que ésta, podría descompensar a los pacientes de alto riesgo, o a aquellos con antecedentes de insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio⁶⁰. Por otra

parte, la obtención de datos clínicos y experimentales sobre el efecto de los IECAs o ARA2 sobre la COVID-19 es importante ya que podría tratarse de un arma de doble filo dependiendo de la fase de la enfermedad. En los primeros momentos, un aumento de expresión de ACE2 precipitado por el uso de estos fármacos podría incrementar la infectividad. Por el contrario, en fases más avanzadas, su sobreexpresión podría tener efectos protectores sobre la lesión tisular⁶¹.

En el ámbito ambulatorio

En el ámbito ambulatorio, parece importante aumentar la vigilancia y priorizar la detección de la COVID-19. También, mantener una actitud terapéutica proactiva sobre la obesidad. Esto es más crítico para aquellas personas con IMCs en los rangos superiores. Enfatizando la proactividad, algunos estudios indican que el antecedente de cirugía bariátrica reduce el riesgo de muerte y de ventilación mecánica por COVID^{62,63}.

Por otro lado, es destacable que, en la actualidad, no existen guías específicas sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la COVID-19 en personas con obesidad, pero parece lógico acoger las siguientes recomendaciones:

En referencia a la dieta y al estilo de vida, es aconsejable perder peso y mantener un buen control de la tensión arterial y de la glucemia. La dieta deberá introducir un déficit calórico moderado y ser equilibrada garantizando la ingesta adecuada de proteínas, vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados W3 esenciales para una adecuada función inmunológica^{64,65}. Es remarcable que estas recomendaciones se emiten en base a datos experimentales y observacionales que indican que influirán de forma beneficiosa en los parámetros inflamatorios. Sin embargo, aún no se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados orientados a resolver estas cuestiones. Por último, puesto que la deficiencia de vitamina D se ha relacionado con el riesgo de desarrollar infecciones, parece recomendable mantener unos niveles adecuados. En el momento actual, se están realizando estudios para valorar la relación entre los niveles de vitamina D3 y el pronóstico de la COVID-19. También se están desarrollando ensayos sobre los beneficios de su suplementación⁶⁶.

En referencia a los aspectos psicológicos, es importante tener en cuenta que los pacientes con obesidad son más vulnerables al estrés y al impacto psicológico del aislamiento social. Estos aspectos pueden influir de forma negativa en el manejo adecuado de la obesidad. Por ello, al igual que en condiciones normales, el apoyo psicológico debe ser uno de los elementos del manejo del binomio obesidad-COVID-19. Sin embargo, de manera similar a la dieta, sería deseable investigar en

ensayos clínicos cómo el apoyo psicológico ayudará a esta población más vulnerable al estrés y al aislamiento⁶⁷.

En referencia al ejercicio físico, es destacable un estudio reciente con la cohorte del *UK Biobank* en el que, datos objetivos obtenidos mediante acelerómetro, indican que tiene un efecto protector sobre la evolución de la COVID⁶⁸. El ejercicio tiene una influencia positiva sobre la inflamación, la salud cardiometabólica y la función pulmonar; además, reduce el riesgo de infecciones respiratorias y puede en parte contrarrestar la unión SARS-CoV2 al receptor ACE2. Por tanto, parece recomendable prescribir ejercicio de intensidad moderada, particularmente en los pacientes en los que una ganancia adicional de peso puede tener consecuencias serias, incluidas una rápida pérdida de capacidad residual funcional y de volumen de reserva espiratoria^{69,70}. En esta línea, sería interesante investigar si las apps u otras iniciativas virtuales como videos o webinars pueden reducir el sedentarismo y el tiempo de inactividad durante la pandemia.

De cara a la vacunación, artículos clave demuestran que existen células T de memoria, de supervivencia larga, que reconocen al SARS-CoV2 y, también, que la generación de la respuesta inmune mediada por éstas es crítica para el desarrollo de la vacuna. Desafortunadamente, la respuesta de las células T está alterada en los sujetos con obesidad. Por tanto, es posible que las vacunas sean menos eficaces en poblaciones con una alta prevalencia de obesidad⁷¹. Así pues, incluir el IMC como variable de confusión en los estudios sobre eficacia y seguridad de las diferentes vacunas parece de importancia capital. En este sentido es remarcable que el IMC medio en uno de los estudios recientes en los que se publican los resultados de la fase 2 del desarrollo de la vacuna de nanopartículas de la proteína Spike recombinante (NVX-CoV2373) es de 25.19 +/- 3,6 Kg/m².⁷² En cuanto a la fase 3 del desarrollo clínico, en diciembre se habían publicado, con buenos resultados de eficacia y seguridad, los datos de la vacuna BNT162b2 mRNA (*Pfizer*) y de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV2 (*Moderna*) con 43.548 y 30.420 participantes, respectivamente. Aunque ambos ensayos no tenían potencia estadística suficiente para el análisis por subgrupos de IMC, cabe pensar que la obesidad (IMC >30 Kg/m²) estaba bien representada. En el primer estudio, los pacientes con IMC >30 kg/m² suponían el 35% de la muestra. Por otro lado, *Moderna* comunicaba un IMC medio de 29,3 kg/m² y una prevalencia de obesidad grave del 6,7%^{73,74}.

En el ámbito de la política sanitaria

Debido a la elevada prevalencia global de obesidad, los gobiernos deben tener como objetivos prioritarios reconocer a la obesidad como una enfermedad y

actuar en consecuencia priorizando la investigación, la prevención y el tratamiento. Si logramos reducir la carga de la obesidad probablemente reduciremos el número futuro de casos de COVID-19 y mejoraremos su evolución. También, disminuiríamos la incidencia de enfermedades no comunicables que afectan negativamente a las estadísticas de la pandemia.

Entre las estrategias preventivas y terapéuticas posibles a nivel poblacional caben todas aquellas que favorezcan la monitorización y regulación del consumo de alimentos ultraprocesados y de baja calidad. También las que favorezcan el consumo de alimentos saludables y el ejercicio físico. Algunos datos demuestran que la subvención parcial de frutas y vegetales favorece su consumo^{75,76}. Asimismo, a pesar de que las experiencias son escasas, modelos como el israelí, que combinan políticas fiscales con leyes de etiquetado de alimentos y promoción de hábitos saludables han demostrado cierto impacto positivo⁷⁷. Por otra parte, es vital combinar educación con regulación por lo que parecen imprescindibles las políticas basadas en las escuelas⁷⁸.

Por último, el enfoque sindémico del tándem COVID-obesidad invita a un tratamiento amplio del problema que abarca todos los factores relacionados. Aquí debo reiterar que tanto la COVID-19 como la obesidad subyacen sobre determinantes sociales y económicos de salud. No importa cuán efectiva sea una vacuna o un tratamiento. Si perseguimos puramente una solución biomédica, probablemente fracasaremos⁵⁵. De hecho, según un editorial de la prestigiosa revista *Lancet*, limitar el daño causado por la COVID-19 exigirá mucha más atención a las enfermedades no transmisibles y a la desigualdad socioeconómica que lo admitido hasta el momento⁵⁶. Por tanto, habilitar políticas en esta dirección debería considerarse una obligación por parte de los gobiernos.

Conclusión o reflexión final

Durante el último año, la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto global sin precedentes en los sistemas sanitarios. También, un coste social y económico que perdurará años e incluso décadas.

Tenemos suficientes datos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos para afirmar que la COVID-19 ha entrado en colisión con otra gran pandemia: la obesidad. La obesidad implica un aumento del riesgo de infección y multiplica las posibilidades de mala evolución y muerte por COVID-19. También, al igual que la COVID-19, supone una carga económica y sociosanitaria de primera magnitud.

Reconocer el impacto de la obesidad sobre la COVID-19 implica retos y oportunidades en ámbitos que abarcan

desde la investigación y la prevención hasta el tratamiento ambulatorio y hospitalario de ambas entidades.

Por otra parte, debemos admitir que la interrelación obesidad-COVID-19 es compleja y subyace sobre determinantes sociales de salud que incrementan de forma sustancial su peaje.

Así pues, para entender y abordar COVID-19 deberemos abordar la obesidad y sus derivadas; es decir, otras

enfermedades no comunicables como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas y el cáncer. También, deberemos articular políticas y programas que reviertan las desigualdades, con una agenda que no deberá ser exclusiva de los países ricos, ya que son causa desatendida de enfermedad, especialmente cuando existen pocos recursos. Realizar esfuerzos en esta línea sin duda mejorará nuestra salud e incrementará nuestra resiliencia frente a amenazas futuras.

Bibliografía

1. <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gittlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.
4. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394. PMID: 32250385; PMCID: PMC7136855.
5. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semples MG; ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.
6. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acceso 30 de diciembre de 2020
7. Masmiquel L. Obesidad: visión actual de una enfermedad crónica (Obesity as a chronic disease: current approach). *Medicina Balear* 2018; 33(1):48-58. DOI 10.3306/MEDICINABALEAR 33.01.48
8. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020 Jun;57(6):759-764. doi: 10.1007/s00592-020-01522-8. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32249357; PMCID: PMC7130453.
9. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020;43:1392-1398. PMID: 32958624 PMCID: PMC7510038 DOI: 10.2337/dc20-1195.
10. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Oct;28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.
12. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415. PMID: 32271368; PMCID: PMC7184372.
13. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, Rosenblatt A, Walchok JG, Omar W, Khara R, Hegde AA, Drazner MH, Neeland IJ, Grodin JL. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2020 Nov 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936. Epub ahead of print. PMID: 33200947.
14. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M, Alazemi N, Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*. 2020 Nov;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845580; PMCID: PMC7461480.
15. Yates T, Razieh C, Zaccardi F, Davies MJ, Khunti K. Obesity and risk of COVID-19: analysis of UK biobank. *Prim Care Diabetes*. 2020 Oct;14(5):566-567. doi: 10.1016/j.pcd.2020.05.011. Epub 2020 May 28. PMID: 32493608; PMCID: PMC7254007.
16. Aung N, Khanji MY, Munroe PB, Petersen SE. Causal Inference for Genetic Obesity, Cardiometabolic Profile and COVID-19 Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet*. 2020 Nov 11;11:586308. doi: 10.3389/fgene.2020.586308. PMID: 33262790; PMCID: PMC7686798.

17. Independent Expert Group of the Global Nutrition Report. 2020 Global nutrition report: action on equity to end malnutrition. Development Initiatives: Bristol, UK 2020; 172.
18. Kantar. Covid-19: wave 2, 27-30 March among connected South African consumers. Kantar World Panel: Johannesburg 2020.
19. Euromonitor Passport . The impact of coronavirus on packaged and fresh food. Euromonitor International London 2020.
20. Pries AM, Ferguson EL, Sharma N, Upadhyay A, Fliteau S. Exploratory Analysis of Nutritional Quality and Metrics of Snack Consumption among Nepali Children during the Complementary Feeding Period. *Nutrients*. 2019 Dec 4;11(12):2962. doi: 10.3390/nu11122962. PMID: 31817203; PMCID: PMC6950298.
21. Talbot HK, Coleman LA, Crimin K, Zhu Y, Rock MT, Meece J, Shay DK, Belongia EA, Griffin MR. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*. 2012 Jun 6;30(26):3937-3943. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.071. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22484350; PMCID: PMC3770527.
22. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1-2):20-44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012. PMID: 24439368; PMCID: PMC3934003.
23. Khan S, Chan YT, Revelo XS, Winer DA. The Immune Landscape of Visceral Adipose Tissue During Obesity and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:267. doi: 10.3389/fendo.2020.00267. PMID: 32499756; PMCID: PMC7243349.
24. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, Holland LA, Weir S, Noah TL, Beck MA. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Aug;36(8):1072-7. doi: 10.1038/ijo.2011.208. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22024641; PMCID: PMC3270113.
25. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25; PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
26. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*. 2018 Apr;104:8-13. doi: 10.1016/j.cyt.2018.01.025. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29414327; PMCID: PMC7129230.
27. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, Lit LC, Hui DS, Chan MH, Chung SS, Sung JJ. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004 Apr;136(1):95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x. PMID: 15030519; PMCID: PMC1808997.
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
29. Goossens GH. The renin-angiotensin system in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Obes Facts*. 2012;5(4):611-24. doi: 10.1159/000342776. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22986649.
30. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):121-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.059. Epub 2006 May 9. PMID: 16784934.
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
32. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8. Epub 2020 Feb 9. PMID: 32048163; PMCID: PMC7088566.
33. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1191-1194. doi: 10.1002/oby.22843. Epub 2020 May 31. PMID: 32314868; PMCID: PMC7264526.
34. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020 Feb 20;9(2):575. doi: 10.3390/jcm9020575. PMID: 32093211; PMCID: PMC7074453.
35. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.
36. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(7):6049-6057. doi: 10.18632/aging.103000. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267833; PMCID: PMC7185114.
37. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021. Epub 2020 May 1. PMID: 32369736; PMCID: PMC7252168.
38. New York State Department of Health. Fatalities. <https://covid19tracker.health.ny.gov/views/NYS-COVID19-Tracker/NYSDOHCOVID-19Tracker-Fatalities?%3Aembed%2Fyes&%3Atoolbar%2Fno>.
39. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020 Jun;52(6):1193-1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222883; PMCID: PMC7103107.
40. COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on April 6th, 2020. https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_6_april_2020.pdf.
41. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med*. 2020 Nov 6:1-4. doi: 10.1007/s42399-020-00631-3. Epub ahead of print. PMID: 33173850; PMCID: PMC7646222.

42. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfeufferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 May 6. PMID: 32374815; PMCID: PMC7240772.
43. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013 Nov 14;122(20):3415-22. doi: 10.1182/blood-2013-05-427708. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24092932; PMCID: PMC3829115.
44. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, Toplak H, Van Gossum A, Yumuk V, Vettor R. Sarcopenic Obesity: Time to Meet the Challenge. *Obes Facts.* 2018;11(4):294-305. doi: 10.1159/000490361. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30016792; PMCID: PMC6189532.
45. de la Rica R, Borges M, Aranda M, Del Castillo A, Socias A, Payeras A, Rialp G, Socias L, Masmiquel L, Gonzalez-Freire M. Low Albumin Levels Are Associated with Poorer Outcomes in a Case Series of COVID-19 Patients in Spain: A Retrospective Cohort Study. *Microorganisms.* 2020 Jul 24;8(8):1106. doi: 10.3390/microorganisms8081106. PMID: 32722020; PMCID: PMC7463882.
46. Nicolau J, Ayala L, Sanchís P, Olivares J, Dotres K, Soler AG, Rodríguez I, Gómez LA, Masmiquel L. Influence of Nutritional Status on Clinical Outcomes Among Hospitalized patients with COVID-19. *Clinical Nutrition (en Revisión)*
47. Palaniswamy S, Gill D, De Silva NM, Lowry E, Jokelainen J, Karhu T, Mutt SJ, Dehghan A, Sliz E, Chasman DI, Timonen M, Viinamäki H, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Hyppönen E, Herzig KH, Sebert S, Järvelin MR. Could vitamin D reduce obesity-associated inflammation? Observational and Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr.* 2020 May 1;111(5):1036-1047. doi: 10.1093/ajcn/nqaa056. PMID: 32232398; PMCID: PMC7198294.
48. Grant WB, Lahore H, Rockwell MS. The Benefits of Vitamin D Supplementation for Athletes: Better Performance and Reduced Risk of COVID-19. *Nutrients.* 2020 Dec 4;12(12):3741. doi: 10.3390/nu12123741. PMID: 33291720; PMCID: PMC7761895.
49. Carter SJ, Baranuskas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1176-1177. doi: 10.1002/oby.22838. Epub 2020 May 21. PMID: 32299148; PMCID: PMC7311254.
50. Huang JF, Wang XB, Zheng KI, Liu WY, Chen JJ, George J, Zheng MH. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism.* 2020 Jul;108:154249. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154249. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32333938; PMCID: PMC7195293.
51. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006 Sep;130(3):827-33. doi: 10.1378/chest.130.3.827. PMID: 16963682.
52. McCallister JW, Adkins EJ, O'Brien JM Jr. Obesity and acute lung injury. *Clin Chest Med.* 2009 Sep;30(3):495-508, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.05.008. PMID: 19700048; PMCID: PMC2731710.
53. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2018 Feb;23(1):15-22. doi: 10.1007/s40519-017-0456-z. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29110280.
54. Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, Johnston SL. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax.* 2013 Jul;68(7):684-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203009. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23436045.
55. 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 Sep 10;383(11):e69. doi: 10.1056/NEJMp2021264. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32668105.
56. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet.* 2020 Sep 26;396(10255):874. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6. PMID: 32979964; PMCID: PMC7515561.
57. Chairat K, Jittamala P, Hanpithakpong W, Day NP, White NJ, Pukrittayakamee S, Tarning J. Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jun;81(6):1103-12. doi: 10.1111/bcp.12892. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26810861; PMCID: PMC4876175.
58. Ferron PJ, Gicquel T, Mégarbane B, Clément B, Fromenty B. Treatments in Covid-19 patients with pre-existing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A potential threat for drug-induced liver injury? *Biochimie.* 2020 Dec;179:266-274. doi: 10.1016/j.biochi.2020.08.018. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32891697; PMCID: PMC7468536.
59. Huang CJ, Acevedo EO, Mari DC, Randazzo C, Shibata Y. Glucocorticoid inhibition of leptin- and lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production in obesity. *Brain Behav Immun.* 2014 Jan;35:163-8. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.004. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24126150.
60. Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). [Internet]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. 2020 [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
61. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug;81(5):537-540. doi: 10.1002/ddr.21656. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129518; PMCID: PMC7228359.
62. Lannelli A, Bouam S, Schneck AS, Frey S, Zarca K, Gugenheim J, Alifano M. The Impact of Previous History of Bariatric Surgery on Outcome of COVID-19. A Nationwide Medico-Administrative French Study. *Obes Surg.* 2020 Nov 18:1-9. doi: 10.1007/s11695-020-05120-z. Epub ahead of print. PMID: 33210274; PMCID: PMC7673863.
63. Aminian A, Fathalizadeh A, Tu C, Butsch WS, Pantalone KM, Griebeler ML, Kashyap SR, Rosenthal RJ, Burguera B, Nissen SE. Association of prior metabolic and bariatric surgery with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2021 Jan;17(1):208-214. doi: 10.1016/j.soard.2020.10.026. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33243670; PMCID: PMC7682430.
64. Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Aug;74(8):1117-1121. doi: 10.1038/s41430-020-0634-3. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32313188; PMCID: PMC7167535.
65. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggensdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020 Apr 23;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181. PMID: 32340216; PMCID: PMC7230749.

66. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2. Epub 2020 May 20. PMID: 32445630; PMCID: PMC7239633.
67. Sockalingam S, Leung SE, Cassin SE. The Impact of Coronavirus Disease 2019 on Bariatric Surgery: Redefining Psychosocial Care. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jun;28(6):1010-1012. doi: 10.1002/oby.22836. PMID: 32294297; PMCID: PMC7262315.
68. Zhang X, Li X, Sun Z, He Y, Xu W, Campbell H, Dunlop MG, Timofeeva M, Theodoratou E. Physical activity and COVID-19: an observational and Mendelian randomisation study. *J Glob Health.* 2020 Dec;10(2):020514. doi: 10.7189/jogh-10-020514. PMID: 33312507; PMCID: PMC7719276.
69. Zbinden-Foncea H, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does High Cardiorespiratory Fitness Confer Some Protection Against Proinflammatory Responses After Infection by SARS-CoV-2? *Obesity (Silver Spring).* 2020 Aug;28(8):1378-1381. doi: 10.1002/oby.22849. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32324968; PMCID: PMC7264673.
70. Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini F. Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some indirect evidence related to obesity). *Obes Med.* 2020 Sep;19:100245. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100245. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342019; PMCID: PMC7184978.
71. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol.* 2020 Jul 17;5(49):eabd6160. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160. PMID: 32680954.
72. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, Cloney-Clark S, Zhou H, Smith G, Patel N, Frieman MB, Haupt RE, Logue J, McGrath M, Weston S, Piedra PA, Desai C, Callahan K, Lewis M, Price-Abbott P, Formica N, Shinde V, Fries L, Lickliter JD, Griffin P, Wilkinson B, Glenn GM. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2320-2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877576; PMCID: PMC7494251.
73. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;NEJMoa2034577. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub ahead of print. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
74. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Kehtan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub ahead of print. PMID: 33378609.
75. Mozaffarian D, Rogoff KS, Ludwig DS. The real cost of food: can taxes and subsidies improve public health? *JAMA.* 2014 Sep 3;312(9):889-90. doi: 10.1001/jama.2014.8232. PMID: 25182094; PMCID: PMC6129188.
76. Kanter R, Boza S. Strengthening Local Food Systems in Times of Concomitant Global Crises: Reflections From Chile. *Am J Public Health.* 2020 Jul;110(7):971-973. doi: 10.2105/AJPH.2020.305711. Epub 2020 May 14. PMID: 32407131; PMCID: PMC7287531.
77. Gillon-Keren M, Kaufman-Shrqui V, Goldsmith R, Safra C, Shai I, Fayman G, Berry E, Tirosh A, Dicker D, Froy O, Gordon E, Chavia Ben-Yosef AC, Nitsan L, Altman H, Blaychfeld-Magnazi M, Endevelt R. Development of Criteria for a Positive Front-of-Package Food Labeling: The Israeli Case. *Nutrients.* 2020 Jun 23;12(6):1875. doi: 10.3390/nu12061875. PMID: 32585990; PMCID: PMC7353345.
78. Garden EM, Pallan M, Clarke J, Griffin T, Hurley K, Lancashire E, Sitch AJ, Passmore S, Adab P. Relationship between primary school healthy eating and physical activity promoting environments and children's dietary intake, physical activity and weight status: a longitudinal study in the West Midlands, UK. *BMJ Open.* 2020 Dec 22;10(12):e040833. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040833. PMID: 33371029.