
COVID-19 y obesidad

¿Cuál es la relación metabólica?

A poco más de un año del inicio de la pandemia, está claro que el paciente con obesidad tiene una mayor predisposición para desarrollar cuadros más severos de COVID-19. Aunque las primeras comunicaciones no citaban a la obesidad como un factor de riesgo, de hecho, en China su prevalencia solo alcanza al 6.2% (1), conforme el contagio se fue extendiendo por el mundo, su papel interviniente en el desarrollo de la enfermedad fue tomando forma. Es verdad que, en términos físicos, la obesidad específicamente abdominal es una condición clínica que está asociada con una ventilación mecánica disminuida a nivel de la base de los pulmones con la consiguiente reducción en la saturación de oxígeno en la sangre (2); sin embargo, el impacto de la obesidad en general va mucho más lejos de este evento particular. ¿Por qué la obesidad está asociada a cuadros más severos de COVID-19? A continuación, algunas razones.

Los pacientes con obesidad presentan un estado crónico de inflamación de bajo impacto. El crecimiento desordenado del panículo adiposo (adipocitos rodeados de tejido conectivo) a consecuencia de la hipertrofia de los adipocitos genera cambios significativos en el cuerpo, entre los que podemos citar: i) los macrófagos, la célula más abundante del tejido adiposo después de los adipocitos, empiezan a cambiar de un estado M2 o antiinflamatorio a un estado M1 o proinflamatorio; una producción continua de citoquinas entre las que podemos citar el factor de necrosis tumoral (TNF) que estimula la pérdida de proteína muscular y una mayor liberación de grasa visceral hacia el torrente sanguíneo contribuyendo a generar un hígado graso inflamatorio; una alta producción de radicales libres (evento que ha sido descrito como parte de la respuesta fallida del sistema inmune a nivel pulmonar); resistencia a la insulina, presente normalmente en el paciente con obesidad que, sin embargo, se exagera producto de la inflamación generada por el SARS-COV-2 [Nota. Se ha visto que los pacientes con hígado graso inflamatorio y obesidad tienen mayor riesgo de presentar una infección mucho más severa por COVID-19 que aquellos que no presentan estas condiciones (3)].

Los pacientes con obesidad presentan una respuesta inmunitaria alterada. El estado permanente de inflamación que aqueja a los pacientes con obesidad impacta negativamente sobre el funcionamiento de las células del sistema inmunológico. Bajo condiciones normales, la respuesta innata inicial (responsable de la inflamación) es seguida de la respuesta adaptativa; de la interacción de ambas depende la respuesta del individuo frente a una agresión. En el paciente con obesidad, el sistema inmune se encuentra debilitado por el proceso crónico de inflamación. Se ha demostrado que la obesidad afecta negativamente la respuesta de los linfocitos T y B, lo cual es un precedente grave para la respuesta del individuo porque las pruebas de laboratorio sugieren que el SARS-COV-2, por sí solo, disminuye significativamente el número de linfocitos T CD4, linfocitos T CD8, células B y células natural killer. Esta respuesta deficiente puede contribuir, en un inicio, al crecimiento de la carga viral, a una alta tasa de replicación y a la consiguiente diseminación del virus (4).

Los pacientes con obesidad podrían presentar un número anormal de lipofibroblastos en el tejido pulmonar. La progresiva consolidación del pulmón (reemplazo del aire por otro elemento, como por ejemplo el agua) es una de las complicaciones más comunes de la COVID-19. Esta consolidación es causada, principalmente, por una fibrosis pulmonar extendida que es probable que se encuentre presente desde antes del inicio de los síntomas típicos de la enfermedad. Aunque hasta el momento, la fisiopatología de la fibrosis pulmonar no está clara, sí se ha podido

demostrar que depende de la aparición y actividad incrementada de un tipo de células denominadas miofibroblastos.

En la actualidad se desconoce el origen de estos miofibroblastos, sin embargo, se sabe que durante la fibrosis cutánea o durante la fibrosis hepática asociada al hígado graso no alcohólico, se produce un proceso de transdiferenciación reversible de adipocitos hacia miofibroblastos. Los cambios moleculares presentes en estos procesos son muy similares a aquellos que se producen durante la fibrosis pulmonar de los pacientes con COVID-19, por lo cual, se ha postulado que los miofibroblastos pulmonares se transdiferencian a partir de un tipo de adipocito denominado lipofibroblasto.

Los lipofibroblastos pulmonares se ubican cerca de las células epiteliales alveolares tipo 2 en el intersticio alveolar. Su aparición en el tejido pulmonar puede obedecer a una acumulación ectópica de grasa (en lugares donde no debería estar) muy común en la obesidad y su activación y consiguiente transdiferenciación hacia miofibroblastos estar relacionada con los cambios moleculares producidos por la propia inflamación (5).

Los pacientes con obesidad presentan alteraciones en el metabolismo de glucosa. La obesidad, mientras más crónica y severa sea, tiene un impacto negativo mayor sobre el metabolismo de la glucosa. Tanto la acumulación excesiva de grasa en el citoplasma de los adipocitos como el efecto de las citoquinas propias del estado inflamatorio de bajo impacto que acompaña a la obesidad, reducen significativamente la sensibilidad del receptor de insulina a la acción estimulante de la hormona, evento denominado resistencia a la insulina. Esta sensibilidad disminuida presenta como consecuencia una mayor secreción de insulina que mantiene la glicemia en niveles falsamente “normales” a la espera de que cualquier evento desencadenante que los sincere llevándolos a niveles elevados. Durante una infección, quemadura, o cualquier otra injuria, la producción de citoquinas reduce, del mismo modo, la actividad del receptor de insulina generando cuadros de hiperglicemia que son directamente proporcionales a la magnitud de la injuria presente.

Se ha observado que el 51% de los pacientes que padecen COVID-19 presentan hiperglicemia cuyos mecanismos moleculares parecen ir más allá del impacto conocido que tienen las citoquinas de la inflamación sobre la actividad del receptor de insulina. En estos pacientes, la hiperglicemia podría estar asociada adicionalmente con una falla pasajera de la función de las células beta pancreáticas, evento que ha sido descrito previamente como parte de la acción del SARS-CoV y del MERS-CoV. Esta alteración estaría relacionada con la acción de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) sobre la actividad de las incretinas [NOTA. La DPP-4 degrada el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) que estimula la liberación de insulina por parte de las células B del páncreas] (6).

Las personas con obesidad presentarían mayor cantidad de receptores para el SARS-COV-2. Se piensa que las gotas de grasa presentes en el citoplasma de los adipocitos pueden servir como sitio de ensamblaje del virus o que la acumulación ectópica de grasa puede contribuir al daño de los tejidos como se ha propuesto en el caso de los lipofibroblastos. Además, en la membrana celular existen sitios específicos denominados balsas de lípidos que son particularmente ricos en fosfolípidos y colesterol y podrían facilitar el ingreso del virus a las células (4).

El tema obesidad es extremadamente difícil de abordar y en el contexto de los pacientes con COVID-19 ha demostrado ser un factor determinante en el curso de la enfermedad.

Lamentablemente, el problema no radica en todo lo que se sabe y cómo abordarlo, la dificultad más importante es que para la mayoría de los profesionales de la salud la obesidad se circunscribe a dos cosas: comer demasiado y un IMC mayor a 30.



Robinson Cruz Gallo
Director Instituto IIDENUT
Presidente del Comité Interancional (CIENUT)
Nutricionista Clínico
Especialista en Bioquímica Nutricional

Referencias bibliográficas

1. Kass D, Duggal P, Cingolani O. La obesidad podría hacer la infección por COVID-19 más grave en adultos jóvenes. *www.thelancet.com* Published online April 30, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
2. Stefan, N., Birkenfeld, A.L., Schulze, M.B. et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>.
3. Zheng K, Gao F, Wang X, Sun Q, Pan K, Wang T, Ma H, et al. Obesity as a Risk Factor for Greater Severity of COVID-19 in Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Metabolism*. 2020 Apr 19;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244. Online ahead of print.
4. Zhu X, Yang L, Huang K. COVID-19 and Obesity: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2020;13 4953–4959
5. Kruglikov I, Scherer P. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity | VOLUME 28 | NUMBER 7 | JULY 2020*
6. Bass M. COVID-19 and Comorbidities: A Role for Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) in Disease Severity. 2020 May 11. doi: 10.1111/1753-0407.13052. Online ahead of print