



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

Posgrados en Ciencias de la Salud

Maestría en Ciencias de la Salud

**Comparación de la sintomatología en pacientes con COVID-19
con diferentes grados de obesidad con y sin vacuna
contra la COVID-19 en el estado de Oaxaca.**

Tesis para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta:

Víctor Casildo Bohórquez López

Asesor Principal:
Mtra. Mireya Montesano

Asesor Experto:
Mtra. Norma Eréndira Rivera Martínez.

Asesor Metodológico:
Dr. Juan Manuel Bravo Benítez

Sede del estudio:
Oaxaca Site Management Organization S.C.

Puebla, México, Noviembre 2022



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Habría muchos a quien agradecer, seguramente superarían las páginas de este trabajo describiendo a cada uno de ellos y el porqué. Todas las personas en mi camino me han aportado algo para lograr una meta más, algunos alentándome a seguir más adelante a pesar de que otros te digan que es imposible o que no tiene sentido prepararte.

Es ahí donde tu resiliencia te dice que todo es posible, que no hay límites y siempre recuerdo a esos seres maravillosos que en todo momento me lo demostraron en la vida diaria: mis padres, mi abuela, mi tía, hermanos y por supuesto, a esos amigos del alma y maestros que me acompañaron en esta travesía.

INDICE

	MARCO TEÓRICO	4
1.	ANTECEDENTES.	4
1.1	GENERALES	4
1.1.1	SISTEMA INMUNITARIO Y LA RESPUESTA INMUNE	4
1.1.2	INMUNIDAD INNATA	5
1.1.3	INMUNIDAD ADQUIRIDA	6
1.1.4	ANTICUERPOS	7
1.1.5	¿QUÉ SON LAS VACUNAS?	8
1.1.6	OBESIDAD	9
1.2	ESPECÍFICOS	10
1.2.1	EL SARS-COV-2, ETIOLOGÍA DE COVID-19 Y SUS EFECTOS EN LA SALUD	10
1.2.2	OBESIDAD Y COVID-19	17
1.2.3	OBESIDAD EN MÉXICO Y SUS CONSECUENCIAS EN LA PANDEMIA DE COVID-19	20
1.2.4	VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2 Y OBESIDAD	22
2.	JUSTIFICACIÓN	24
3.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA (PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA).	24
4.	HIPÓTESIS	25
5.	OBJETIVOS	25
5.1	OBJETIVO GENERAL	25
5.2	OBJETIVOS PARTICULARES	26
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.	26
6.1	TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO	26
6.2	DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO	26
6.2.1	POBLACIÓN FUENTE	26
6.2.2	POBLACIÓN ELEGIBLE	26
6.2.3	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y TÉCNICAS	27
6.2.4	DETERMINACIÓN DE ENFERMEDAD POR SARS-COV-2	27
6.2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
6.3	DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	29
6.3.1	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	29
6.3.1.1	CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	29

7.	RESULTADOS	30
8.	DISCUSIÓN	36
9.	CONCLUSIONES	37
10.	PERSPECTIVAS	38
11.	BIBLIOGRAFÍA	39

MARCO TEÓRICO.

1. ANTECEDENTES.

1.1. GENERALES.

1.1.1. SISTEMA INMUNITARIO Y LA RESPUESTA INMUNE.

El termino inmunidad proviene del latín *Immunitas*, que era la protección ofrecida a los senadores romanos como defensa ante alguna acción judicial durante su cargo, por lo que en el sentido histórico inmunidad significa, protección contra la enfermedad infecciosa, las células y las moléculas responsables de esta acción constituyen el sistema inmune y su reacción conjunta y coordinada frente a sustancias ajenas se denomina respuesta inmune (Abbas et al., 2008). En la actualidad nuestro mundo es hostil, debido a que está lleno de agentes infecciosos los cuales en su mayoría aun no descubrimos, sin embargo el sistema inmune nos protege para que no puedan replicar sus genes en nosotros (Delves et al., 2014), el cual ha ido evolucionando para proteger a los organismos multicelulares de organismos patógenos, es altamente adaptable, defiende al cuerpo contra invasores diversos y pequeños como virus intracelulares que pueden causar enfermedades como la poliomielitis o tan grandes como el parásito del riñón *Dioctophyme renale*, con lo cual el cuerpo ha desarrollado mecanismos de reconocimiento y eliminación para combatir a estos patógenos (Owen et al., 2016), el sistema inmunitario comprende órganos, moléculas, células y vías en procesos interconectados (Owen et al., 2016), los cuales pueden hacerlo a través de diferentes procesos intrínsecos, como la inmunidad Innata y la inmunidad adquirida (Delves et al., 2014) (Figura 1).



Figura 1. El sistema inmunitario comprende tres niveles de defensa, siendo la piel y las mucosas la primera, la segunda el sistema innato y por el ultimo el sistema inmune adaptativo/adquirido. Tomado de Delves (Delves et al., 2014)

1.1.2 INMUNIDAD INNATA.

La defensa contra microorganismos se da primero por la respuesta inmune innata y posteriormente por la adaptativa, la inmunidad innata también se le conoce como inmunidad natural o espontánea aporta la segunda línea de defensa frente a microbios (Abbas et al., 2008), Son las primeras defensas que están listas contra la infección inmediatamente después de que el huésped es atacado por un patógeno (virus, bacteria, hongos o parásitos), la inmunidad innata incluye barreras anatómicas contra la infección (tanto físicas, como químicas) así como respuestas celulares. Las barreras físicas (la primera línea de defensa) son las capas epiteliales de la piel y las superficies mucosas y de tejido glandular; estas barreras epiteliales evitan la infección al detener la entrada de agentes patógenos al organismo. Las barreras químicas se encuentran en estas superficies y son sustancias solubles especializadas que poseen actividad antimicrobiana como pH ácido. Los agentes patógenos que rompen las barreras físicas y químicas debido al daño o infección directa, de la capa de células epiteliales, pueden sobrevivir en los espacios extracelulares (algunas bacterias, hongos, parásitos); finalmente se replican y posiblemente se dimensionan hacia otras partes del cuerpo (Owen et al., 2016).

Más en específico, la inmunidad innata está formada por los siguientes componentes; 1) barreras físicas y químicas, como epitelios y sustancias antimicrobianas que se localizan en sus superficies, 2) células fagocíticas como neutrófilos y macrófagos, linfocitos citolíticos naturales (NK), 3) proteínas sanguíneas, como los factores del sistema del complemento y otros mediadores de inflamación y 4) unas proteínas denominadas citocinas que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células encargadas de la actividad innata (Abbas et al., 2008) (Figura 2).

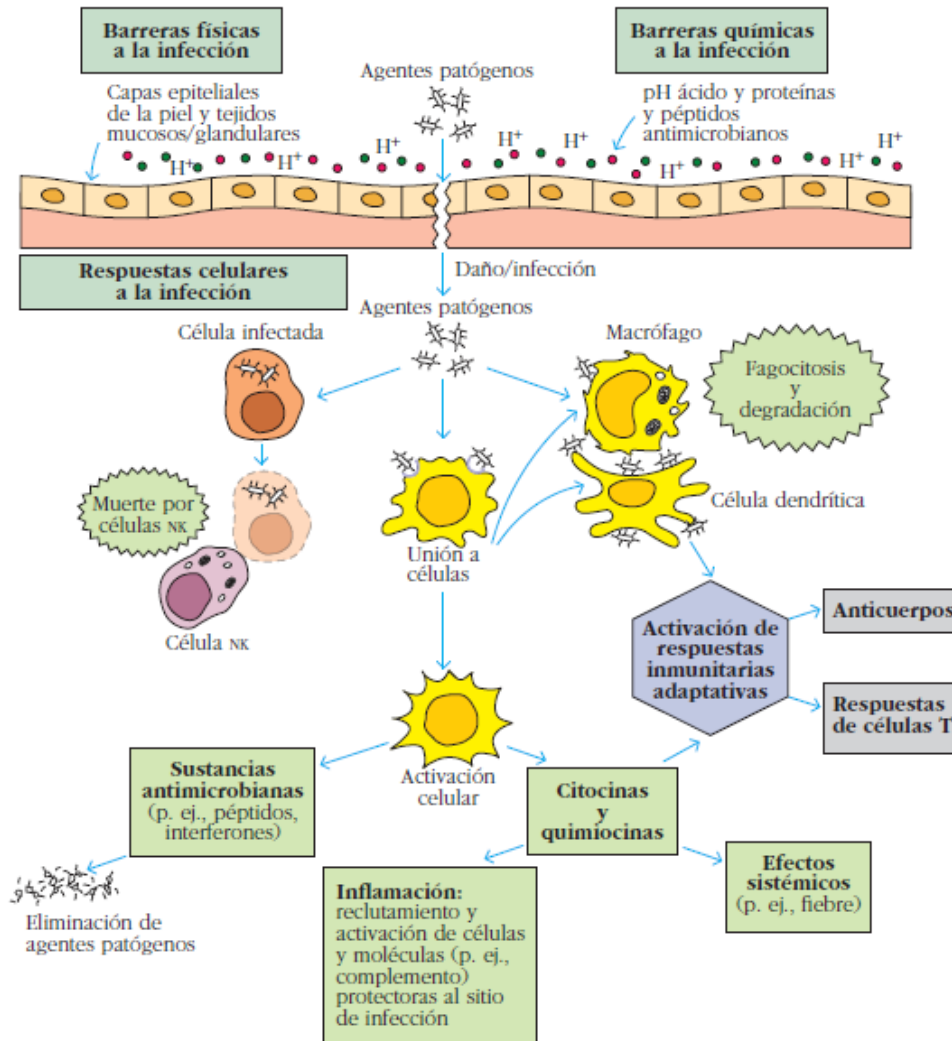


Figura 2. Se muestran los elementos de la Inmunidad Innata, como lo son las barreras físicas y químicas, así como las respuestas celulares a la infección y los mecanismos de acción de la respuesta inmune innata. Tomado de Owen (Owen et al., 2016).

1.1.3 INMUNIDAD ADQUIRIDA.

La inmunidad innata es importante en la protección contra patógenos sin embargo esta no mejoran ni se ajusta contra antígenos que pudieran atacarnos repetidamente lo cual si hace la respuesta inmune adquirida (Delves et al., 2014), para esto el sistema inmune debe reconocer una gran variedad de patógenos y para poder lograrlo debe generar un gran número de moléculas receptoras como lo son los linfocitos B y linfocitos T, cada linfocito B o T, expresa un receptor específico para cada antígeno (Delves et al., 2014). Cuando estos receptores se unen a sus antígenos correspondientes en las condiciones apropiadas, los linfocitos T y B proliferan y se diferencian hacia células efectoras que eliminan la amenaza microbiana (Owen et al., 2016). Por su parte mientras que la respuesta innata puede darse

en solo horas, la respuesta adaptativa puede tardar días posteriores a la infección (Paola, 2012) (Figura 3).

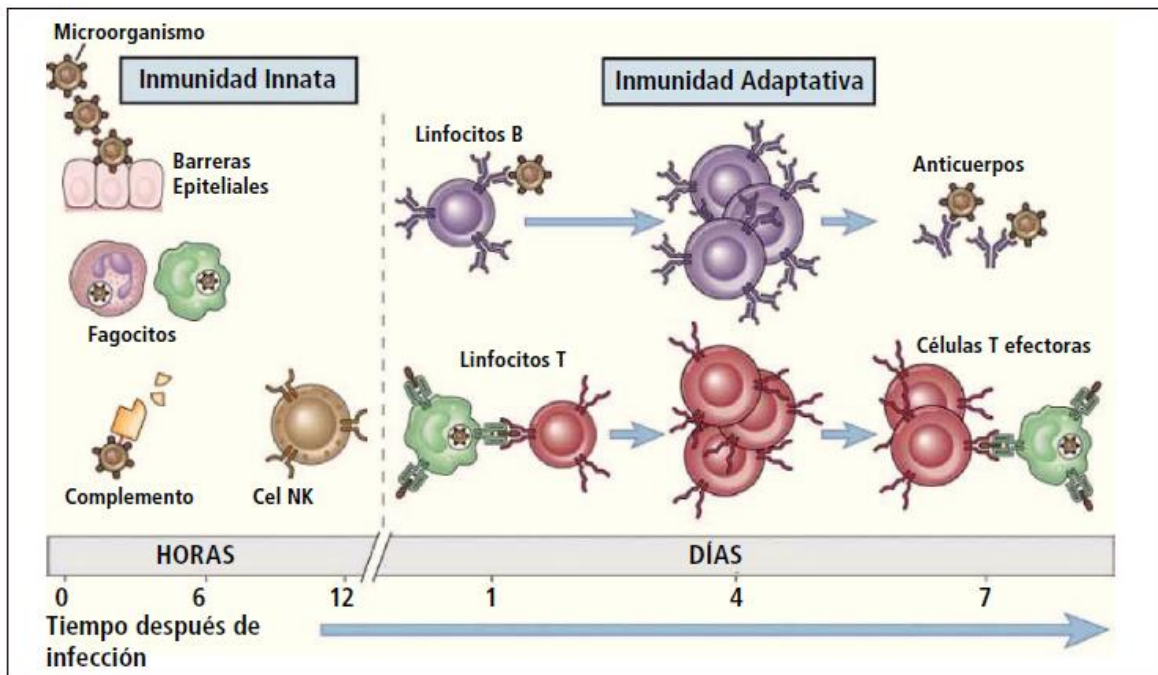


Figura 3. Se muestra la respuesta innata y adaptativa, y como se generan ambas a lo largo del tiempo que dura la infección, por su parte como trabajan los Linfocitos B y Linfocitos T. Tomado de Paola (Paola, 2012).

La respuesta inmunitaria adquirida es específica de antígeno y abarca inmunidades mediadas por células (células T) y mediadas por respuestas humorales (células B) que son críticas para impulsar la inflamación o reparación de tejidos. La respuesta de las células T implica 4 señales reguladoras distintas. La señal 1 (reconocimiento de antígeno) determina la especificidad de la respuesta de las células T. El péptido antigénico es presentado por MHC I/II en APC y se acopla con TCR (receptor de células T) específicos de antígeno en células T vírgenes. La señal 2 (punto de control inmunitario) está marcada por la unión de pares moleculares estimulantes/inhibidores. Señal 3 (estimulación de citocinas) fortalece la activación de las células inmunitarias. Activado Las APC producen varias citocinas que mejoran la expansión clonal de células T y diferenciación. Señal 4 (reconocimiento MADS) es una nueva señal que inducida por metabolitos moleculares pequeños que reconocen MADS:MS (Sun et al., 2020).

1.1.4 ANTICUERPOS.

Para poder resistir los patógenos, el cuerpo ha desarrollado la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, este puede ser mejorada por contacto con el patógeno o la

vacunación, para esto necesitamos de anticuerpos y células T, más en específico los anticuerpos llevan a cabo dos funciones, siendo la primera la de reconocimiento y unión al antígeno en su superficie (determinantes antigénicos) las cuales son diferentes a las moléculas presentes en las células huésped, dichos determinantes antigénicos suelen expresarse en copias múltiples sobre proteínas o hidratos de carbono en la superficie de la célula bacteriana o en las espículas de las envolturas de los virus, un anticuerpo solo por unirse a la superficie del antígeno puede neutralizarlo. Por otro lado, la segunda función es activar la eliminación del antígeno a través de moléculas efectoras, donde el anticuerpo recubre el antígeno para activar mecanismos de eliminación como la fagocitosis por las células inmunes como neutrófilos y macrófagos, así como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) por las células NK (Delves et al., 2014) (Figura 4).

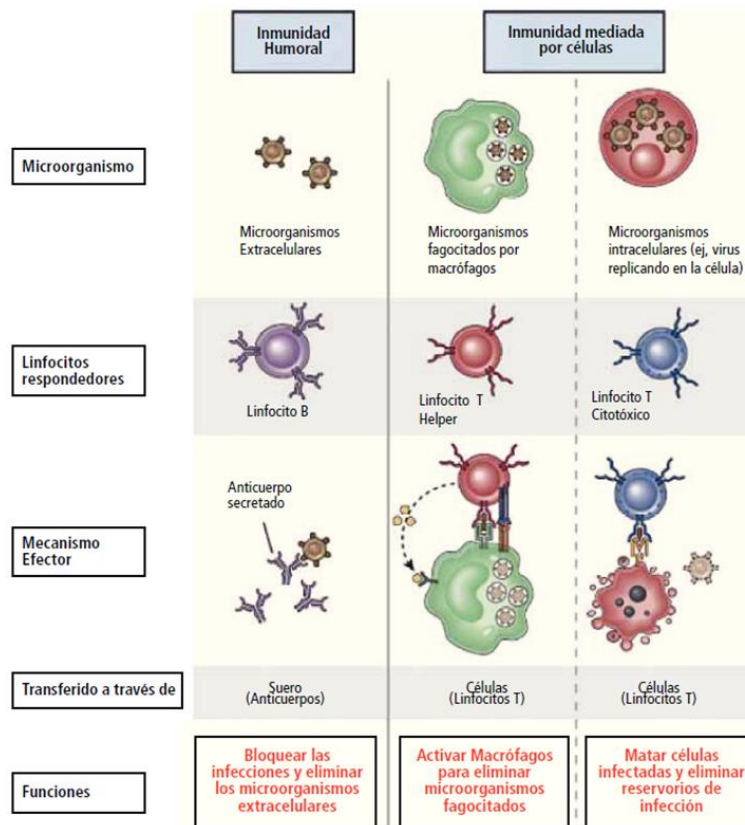


Figura 4. Inmunidad adquirida humoral y celular, se muestra la manera en que actúan los anticuerpos al reconocer un antígeno. Tomado de Paola (Paola, 2012).

A la respuesta inmune por anticuerpos se le conoce como respuesta humoral o por inmunoglobulinas (Ig), considerado el principal mecanismo de defensa frente a infecciones bacterianas. Los anticuerpos son polipéptidos compuestos por dos cadenas largas y dos cadenas pesadas. Poseen una región constante que determina su clase (G, A, M, D Y E), tienen funciones biológicas y una región variable de unión al antígeno. Los Ig reconocen y

neutralizan los antígenos mediante su región variable, iniciando diferentes mecanismos para su eliminación (activación del complemento, opsonización) (Paola, 2012). Los anticuerpos solo son sintetizados por los linfocitos B actuando como receptores para el antígeno y que los linfocitos B puedan reconocer al antígeno (Abbas et al., 2008).

1.1.5 ¿QUÉ SON LAS VACUNAS?

Las vacunas son soluciones que se pueden producir con toxoides, virus atenuados, muertos, adenovirus o más recientemente por ARNm, y las cuales se suministran a las personas para generar una inmunidad activa y que dure contra esa enfermedad, de manera que estimulen la producción de Ig. Con este método el sistema inmune reconoce al antígeno para producir los Ig para combatir la enfermedad. Todo esto se logra a través de generar inmunidad humoral, celular e inmunidad innata a través de las vacunas. Para esto se pueden considerar diferentes tipos de vacunación; 1) Inmunidad adquirida de forma pasiva, que se logra administrando anticuerpos preformados para tratar el ingreso de toxinas, 2) Inmunoglobulina Intravenosa, esto se logra a partir de infundir el plasma de pacientes que ya sufrieron la enfermedad y que se recuperaron, 3) Anticuerpos adquiridos a partir de la madre, donde los anticuerpos IgG son obtenidos a través del calostro de la madre y 4) Transferencia adoptiva de células T citotóxicas, se da a partir de transferencia de linfocitos T citotóxicos autólogos para reforzar respuestas inmunes específicas. Por su parte las vacunas son eficaces por la inmunidad adaptativa y la memoria inmunitaria, lo cual en la actualidad se logra desarrollando compuestos de las siguientes maneras; a) Microorganismos muertos, donde se usan microorganismos inactivos para desarrollar vacunas, b) microorganismos vivos atenuados, que es producir microorganismos modificados que imiten el comportamiento natural del microorganismo original sin causar una enfermedad significativa, c) Vectores Microbianos, por ejemplo utilizar virus no patógenos como portadores (un caballo de troya) para llevar los genes que codifican las proteínas del patógeno, d) Vacunas de subunidades, solo producir un poco del antígeno para generar inmunidad, e) Componentes purificados, se usa contra las bacterias produciendo exotoxinas utilizadas como inmunógenos para eliminar la capacidad de las toxinas, f) Vacunas de hidratos de carbono, se utilizan glucanos de los diversos patógenos para generar hidratos de carbono y poder atraer anticuerpos contra las células malignas, y g) Vacunas de DNA, se utiliza DNA cargado negativamente con lípidos catiónicos que se adhieren a la superficie con carga negativa para las células viables y así obtener acceso a estas, y sintetizar la proteína de interés para que pueda ser reconocida posteriormente por el sistema inmune (Delves et al., 2014).

1.1.6 OBESIDAD.

El sobre peso y la obesidad han aumentado en su incidencia tanto en países desarrollados como en México, posiblemente por factores como como la genética (Salazar López, 2020), por su parte la obesidad es un grave problema de salud pública en México, y puede traer problemas para el bienestar físico, social y emocional. El síndrome metabólico (SM) se encuentra dentro de las complicaciones físicas, y se trata de una de las complicaciones de la salud más comunes por la obesidad, la obesidad se vincula a un cambio de dieta a nivel global, debido al consumo de alimentos con un alto contenido calórico, es decir altos en carbohidratos, grasas y reducidas en vitaminas, minerales y micronutrientes, a su vez la disminución de la actividad física debido a los trabajos sedentarios, la forma de traslado y la urbanización. Por otro lado el síndrome metabólico es un grupo de trastornos que se presentan al mismo tiempo y aumentan el riesgo de enfermedad cardiaca, accidente cerebrovascular y diabetes tipo 2, incluyendo aumento de la presión arterial aumento de la azúcar en sangre y exceso de grasa alrededor de la cintura, así como niveles anormales de colesterol y triglicéridos (Rosero Ortega et al., 2019). Para poder ponderar la obesidad se utiliza el índice de masa corporal (IMC) [MBI para los anglosajones], el cual es expresado en kilogramos por metro cuadrado (peso [kg]/estatura [m]²) permitiendo realizar una primera clasificación del grado de obesidad. Los umbrales utilizados son los siguientes: 1) ≥ 25 y <30 sobre peso, 2) ≥ 30 para la obesidad, 3) ≥ 35 para la obesidad grave y 4) ≥ 40 para la obesidad mórbida, cabe aclarar que para las personas en pleno crecimiento estos umbrales no son válidos, también como cualquier otro parámetro debemos tener en cuenta el sexo y la edad a través de curvas específicas de la población de estudio (De Filippo, 2021).

1.2 ESPECÍFICOS.

1.2.1 EL SARS-COV-2, ETIOLOGÍA DE COVID-19 Y SUS EFECTOS EN LA SALUD.

Los coronavirus zoonóticos se descubrieron en la década de 1960. Desde entonces los coronavirus humanos patógenos fueron identificados a partir del descubrimiento del SARS-CoV en 2002. Con la reciente detección de SARS-CoV-2, actualmente hay siete coronavirus humanos, que provocan enfermedades leves, estos coronavirus son el 229E, OC43, NL63 y HKU1, y las especies patógenas son SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 (Rabaan et al., 2020). Los Coronavirus (orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae* y subfamilia *Orthocoronavirinae*) son esféricos (125nm de diámetro) y están envueltos con púas en forma de maza en la superficie que dan la apariencia de una corona solar. Dentro de la nucleocápside helicoidal se encuentra un ARN monocatenario. Existen cuatro géneros de coronavirus (α , β , γ y δ), coronavirus humanos (HCoV) los cuales se clasifican en α -CoV

(HCoV-229E y NL63) y β -CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43 y HCoV-HKU1). SARS-CoV-2 es un β -CoV y muestra una relación bastante estrecha con dos coronavirus similares a CoV derivados de murciélagos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21. Aun así, su genoma es similar a la de los CoV típicos. SARS-CoV y MERS-CoV se originaron en murciélagos, y parece ser así para SARS-CoV-2 como bien la posibilidad de que un huésped intermediario facilite la aparición del virus en humanos ya se ha demostrado con gatos de civeta que actúan como huéspedes intermediarios para SARS-CoV y dromedarios como los camellos para MERS-CoV. La transmisión de persona a persona se logra principalmente a través del contacto cercano de gotitas respiratorias, contacto directo con las personas infectadas, o por contacto con objetos y superficies (Gorbalenya et al., 2020; Malik, 2020) (Figura 4).

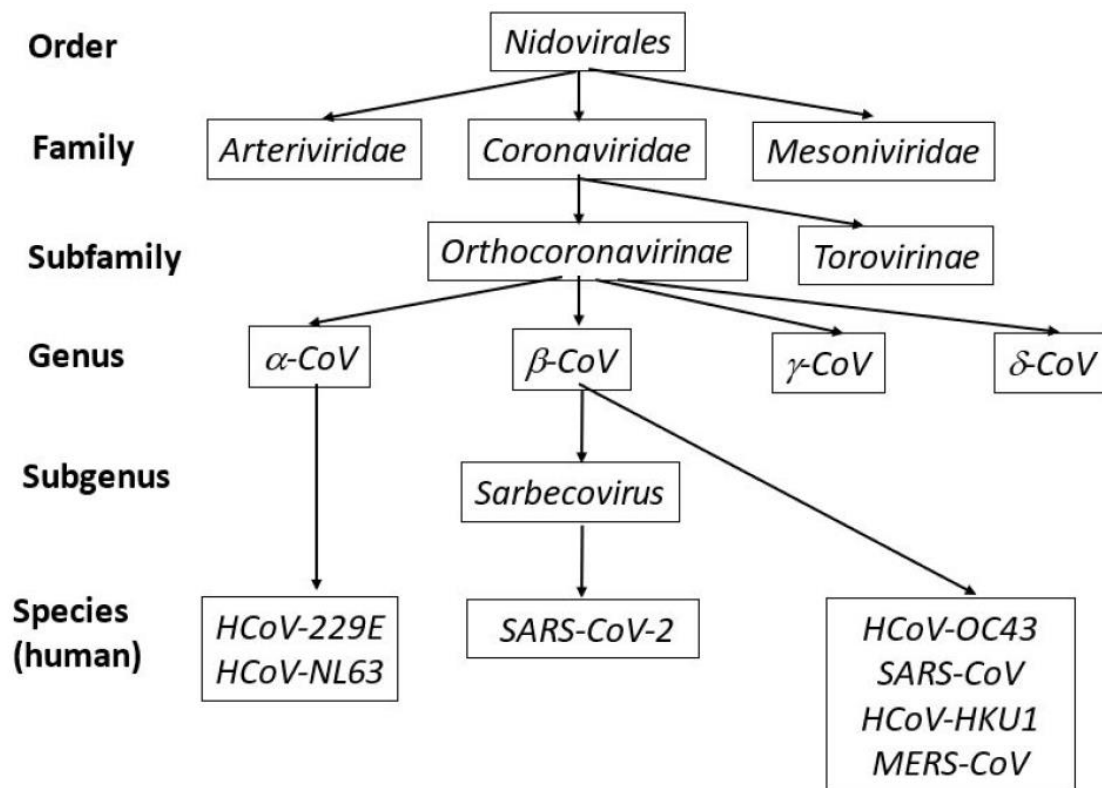


Figura 4. Clasificación de los coronavirus que infectan al Humano. Modificado de (Malik, 2020).

El genoma coronaviral contiene cuatro proteínas estructurales principales: la espiga (S), la membrana (M), envoltura (E) y la proteína de la nucleocápside (N), todos los cuales están codificados dentro del extremo 3' del genoma. La proteína S interviene en la unión del virus a los receptores de la superficie de la célula huésped, lo que resulta en la fusión y posterior

entrada viral. La proteína M es la proteína más abundante y define la forma de la envoltura viral. La proteína E es la más pequeña de las principales proteínas estructurales y participa en ensamblaje viral y gemación. La proteína N es la única que se une al genoma de ARN y es también participa en el ensamblaje viral y la gemación (R. Lu et al., 2020).

La replicación de los coronavirus comienza con la adhesión y la entrada. La Adhesión del virus al huésped; la célula se inicia por interacciones entre la proteína S y su receptor específico, siguiente receptor unión, el virus ingresa al citosol de la célula huésped a través de la escisión de la proteína S por una enzima proteasa, seguida por fusión de las membranas viral y celular. El siguiente paso es la traducción del gen que lo replicara. El ARN genómico del virión y luego la traducción y ensamblaje de los complejos de réplica viral (Perlman & Netland, 2009). Después de la replicación y la síntesis de ARN subgenómico, se produce la encapsidación que da como resultado la formación del virus maduro. Después del ensamblaje, los viriones son transportados a la superficie celular en vesículas y liberados por exocitosis (Shang et al., 2020; Wan et al., 2020). Mas en específico los coronavirus utilizan la glicoproteína Spike (SP) en su envoltura para adherirse al huésped, esta proteína es la mediadora entre la célula huésped y la fusión de la membrana viral durante la infección. La proteína SP tiene dos regiones S1 y S2, donde S1 es para la unión al receptor de la célula huésped y S2 es para la fusión de membranas. La región S1 también incluye un dominio N-terminal (NTD) y tres C-terminal (CTD1, CTD2 Y CTD3). Para el SARS-CoV, el sitio de unión al receptor se encuentra en el CTD1 de la región S1, por lo que el SARS-CoV se une a las células huésped humanas a través de la unión de la proteína RBD ubicada en la región de S1 a través de la unión de la enzima paso limitante de angiotensina II (ACE2) (Monkemuller et al., 2020; Satija & Lal, 2007; Walls et al., 2020; Wan et al., 2020). Por lo cual la interacción entre RBD y ACE2 es un requisito para la infección de SARS-CoV en el humano. Dado que a la similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 se espera que el SARS-CoV-2 también use la molécula de ACE2 como receptor para entrar en las células humanas (Gao et al., 2021; Gui et al., 2017; Kuhn et al., 2004; Song et al., 2018; Wan et al., 2020) (Figura 5).

La pandemia de COVID-19 es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El brote, fue atribuido a un virus emergente, identificado por primera vez a fines de noviembre de 2019, en Wuhan, China. La OMS declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (PHEIC) el 30 de enero de 2020, y lo reconoció como pandemia el 11 de marzo de 2020. A partir del 2 de agosto de 2020, se han notificado un total de 17.628.109 casos confirmados de COVID-19 en 213

países y territorios, lo que da como resultado aproximadamente 680.354 fallecidos. Más de 11 349 471 personas se han recuperado desde entonces (Abd et al., 2020). La secuencia del virus fue determinada por el grupo de Zhang, siendo un virus 96% similar al del SARS de murciélago, además de esto el SARS-CoV-2 también está estrechamente relacionado con otros coronavirus similares al SARS lo que hace que comparta una identidad de secuencia del 79.5% con el SARS-CoV, (siendo que de ahí provenga su nombre), esta similitud está dada por algunas proteínas como la proteinasa principal de los coronavirus (3CLpro) por lo que el SARS-CoV-2 es similar en su función patógena al SARS-CoV (Abd et al., 2020; He et al., 2020; P. Zhou et al., 2020). La similitud de la proteína S del SARS-CoV-2 con el SARSCoV y RaTG13 es aproximadamente del 76% y 97%, respectivamente. También muestra similitud en su dominio de unión al receptor (RBD) con aproximadamente 74% y 90.1% para SARS-CoV y RaTG13, respectivamente (Hoffmann et al., 2020; Leng et al., 2020; Ou et al., 2020). Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 del SARS-CoV para la entrada y la serina proteasa TMPRSS2 para el cebado de la proteína S. El SARS-CoV-2 ha sido identificado como del género β -coronavirus y comparte el 79,5% homología de secuencia con el SARS-CoV (Zheng et al., 2020). Los linfocitos juegan un papel importante en el mantenimiento de la inmunidad y la función del sistema. Por lo tanto, existe una relación entre cambios en el número de linfocitos y subgrupos y mecanismos patogénicos virales. En pacientes infectados con SARS-CoV-2, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, linfocitos B demostrando que las Células NK (NK) disminuyen en casos graves a un nivel más bajo comparados con los casos leves (Arslan & Timucin, 2020; F. Wang et al., 2020).

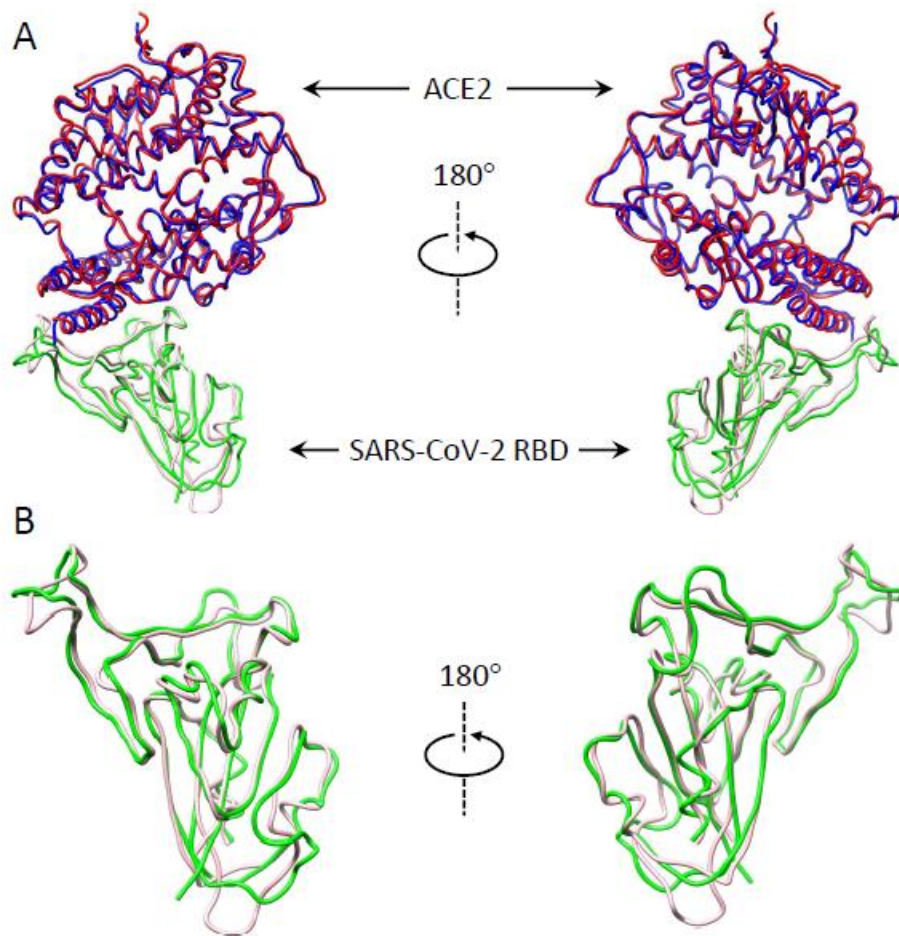


Figura 5. Comparación estructural entre los complejos predictivos y experimentales del SARS-CoV-2 RBD-ACE2. (A) Alineación de los complejos SARS-CoV-2 RBD-ACE2 predictivos y experimentales. (B) Alineación de las estructuras RBD predictivas y experimentales. El RBD y ACE2 de los complejos predictivos son de color rosa y azul. El RBD y ACE2 del complejo experimental (código PDB: 6M17) son de color verde y rojo. Modificado de He (He et al., 2020)

Las rutas de transmisión comunes del SARS--CoV-2 incluyen: 1) Exposición directa con tos, estornudo y la inhalación de gotas dentro de un rango de alrededor de 1,8 metros; y 2) Transmisión de contacto a través de contacto con membranas mucosas orales, nasales y oculares (C. W. Lu et al., 2020). También se ha sugerido que la transmisión del SARS-CoV-2 no solo se limita a las vías respiratorias (Huang et al., 2020), la mucosa ocular puede proporcionar al virus el portal para entrar en el cuerpo (Paraskevis et al., 2020). Del mismo modo, la saliva puede también transmitir directa o indirectamente el SARS-CoV-2 (To et al., 2020). La alta transmisibilidad del SARS-CoV-2 podría atribuirse a la mayor viabilidad ambiental de este virus en comparación con otros coronavirus humanos. Van Doremalen analizó la estabilidad de aerosoles y superficies del SARS-CoV-2 y lo comparó con el SARS-CoV-1, el coronavirus humano más estrechamente relacionado, comparo una

variedad de superficies en entornos domésticos y hospitalarios (aerosoles, cartón, plástico, cobre y acero inoxidable), estimo las tasas de decaída utilizando un modelo de regresión bayesiano. En el experimento, van Doremalen intentó imitar los depósitos virales de una persona infectada a las superficies cotidianas de un hogar o entorno hospitalario, como al toser o tocar objetos. Los investigadores utilizaron una máquina de alta potencia (aerosolizador de colisión) para generar diminutas partículas artificiales ($<5 \mu\text{m}$). La estabilidad en superficies se evaluó depositando $50 \mu\text{L}$ de virus y recuperar el inóculo mediante hisopado, mientras que la viabilidad del virus en todas las muestras de superficie y de aerosol se cuantificó mediante titulación de punto final en células Vero E6. A lo largo de la duración del experimento (3 horas), el SARS-CoV-2 permaneció viable y fue detectable, aunque con una caída en el título infeccioso de 103,5 a 102,7 TCID₅₀ por litro de aire. El virus era más estable sobre plástico y acero inoxidable (2-3 días) que sobre cobre (4 horas) y cartón (24 horas) (van Doremalen et al., 2020).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de COVID-19 van de leves a severas, con pocos casos terminando de manera fatal. Los más comunes reportados, son fiebre, tos, mialgia o fatiga, seguidos por neumonía y disnea, mientras que los síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, diarrea y hemoptisis. Pacientes con síntomas leves han reportado que se recuperaron después de una semana mientras que los severos experimentaron insuficiencia respiratoria progresiva debido al daño alveolar, que probablemente conduce a la muerte (Adhikari et al., 2020). Aunque los mecanismos fisiopatológicos exactos que subyacen a la enfermedad por SARS-CoV-2 no se conocen adecuadamente, las similitudes genómicas con el SARS-CoV pueden permitir inferir como está involucrada la respuesta inflamatoria en el desarrollo de casos graves de neumonía (Gan et al., 2022; Sarzi-Puttini et al., 2020) (Tabla 1). Observaciones histopatológicas de lesiones pulmonares de los casos de SARS no sólo muestran respuestas inflamatorias inespecíficas tales como edema e infiltración celular si no también una severa exfoliación de células epiteliales alveolares, ensanchamiento del tabique alveolar, daño a los tabiques alveolares, así como infiltración al espacio alveolar de una manera claramente organizada (Lauxmann et al., 2020).

Tabla 1. Resumen de los síntomas registrados en 191 pacientes confirmados de COVID-19 hospitalizados en el Hospital Jinyintan y Hospital Pulmonar Wuhan antes del 31 de enero del 2020 (45). (n= 191). Tomado de Lauxmann et al., 2020.

Fiebre (temperatura >37.3 °C)	Tos	Espudo	Mialgia	Fatiga	Diarrea	Nausea o Vomito
180 (94%)	151 (79%)	44 (23%)	29 (15%)	44 (23%)	9 (5%)	7 (4%)

La realización de pruebas masivas para identificar casos sospechosos de personas infectadas con COVID-19 son fundamentales para evitar una mayor propagación de la infección. Los ensayos de diagnóstico in vitro basado en la detección de los ácidos nucleicos virales usando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR) (~80 % de sensibilidad) sigue siendo el estándar de referencia (Corman et al., 2020; Vashist, 2020). La duración del ensayo se ha acortado de 2-3 horas a 45 minutos; sin embargo, no puede detectar el SARS-CoV-2 en etapas iniciales de la infección viral, dando falsos negativos en las personas infectadas hasta dos semanas después del inicio de los síntomas, las posibles razones de la baja eficiencia de detección podría ser una carga viral baja del paciente o una evaluación clínica inadecuada. En este sentido, la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (CT) (~65% de sensibilidad) representan una herramienta diagnóstica complementaria que permite a los médicos hacer un diagnóstico eficaz, alcanzando en muchos casos una mayor sensibilidad (~91%) combinando ambas herramientas (Ren et al., 2020).

Otros ensayos de diagnóstico in vitro, como inmunoensayos serológicos (Inmuno ensayos de flujo lateral inmunoensayo (LFIA), inmunoensayo de quimioluminiscencia automatizada (CLIA), y ELISA) detectan proteínas virales SARS-CoV-2 y anticuerpos como IgM e IgG, en el suero o plasma. La detección de IgM varía de 10 a 30 días después de la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, la de IgG a partir de los 20 días (Vashist, 2020). También se utilizan otros exámenes de rutina para monitorear el estado de la infección por COVID-19, como lo son función hepática y renal, marcadores miocárdicos, mioglobina, ferritina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), lactato, dímero D, hemograma completo, perfil de coagulación, prueba de orina, creatinina, quinasa, lactato deshidrogenasa, electrolitos y factores inflamatorios (interleucina (IL)-6, IL-10, TNF- α). Monitoreo de PCR y los niveles de PCT ayudan a distinguir si hay o fue una infección bacteriana en el pulmón. Dímero D infiere el riesgo de coagulación de la sangre (trombosis) y/o embolia trombótica. Se ha observado que en la mayoría de los pacientes

graves con COVID-19, el nivel del dímero aumenta significativamente mostrando frecuentes trastornos de la coagulación y formaciones microtrombóticas. Cuantificación de factores inflamatorios, especialmente IL-6, que puede ayudar a evaluar preliminarmente el estado inmunitario de los pacientes en términos del síndrome de liberación de citoquinas (P. Zhou et al., 2020).

1.2.2 OBESIDAD Y COVID-19.

Por su parte el SARS-CoV-2 está evolucionando rápidamente y progresa exponencialmente en todo el mundo, se prevé que cause una enorme morbilidad y mortalidad si la progresión no se detiene de inmediato. En consecuencia, esto puede dar lugar a enormes impactos socioeconómicos globales y también puede causar una alta carga sobre los recursos sanitarios. Desde la detección del SARS-CoV-2 a principios de diciembre 2019 en Wuhan, China, los datos epidemiológicos, demográficos, y las características clínicas de este virus pandémico han comenzado a aparecer en la literatura. Sin embargo, no está bien establecido si el sexo del paciente, la edad o las enfermedades comórbidas se asocian con un mayor riesgo de SARS-CoV-2 o que lleven a un resultado clínico adverso severo, por ejemplo, mortalidad. Se cree que el sexo, la edad y la comorbilidad del paciente podrían hacer que sea más vulnerable al aumento de la mortalidad o al aumento del riesgo de infección. Algunos estudios mostraron que el COVID-19 era más alto en los hombres que en las mujeres (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Yang et al., 2020), mientras que otros no mostraron hallazgos similares (Qian et al., 2020; X. Xu et al., 2020). De igual forma, se replica en algunos estudios que los pacientes mayores de ≥ 50 años tenían alta tasa de casos confirmados de COVID-19 (Yang et al., 2020; Zhang et al., 2020), mientras que otros los estudios no obtuvieron resultados similares (Z. Wang et al., 2020; Y. H. Xu et al., 2020). La Prevalencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 también fue altamente variable en muchos estudios (Biswas et al., 2020; B. Li et al., 2020). La infección por SARS-CoV-2 puede causar cambios patológicos, degeneración, infiltración e hiperplasia. El daño a las paredes arteriolares pulmonares intersticiales indican que la respuesta inflamatoria juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad a pesar de (o más allá) del efecto patógeno de los coronavirus (G. Li et al., 2020). Aunque el SARS-CoV-2 es menos letal que el MERS-CoV, hasta un 10-20%, las personas mayores de 60 años y aquellos con comorbilidades médicas subyacentes, son más propensos a desarrollar una enfermedad grave caracterizada por neumonía intersticial y dificultad respiratoria aguda (SDRA) o incluso shock séptico. De igual manera, es común observar altos niveles de fase aguda y características de activación de los macrófagos como hiperferritinemia, disfunción hepática

y coagulación intravascular difusa (Sarzi-Puttini et al., 2020). Para la definición de casos se consideran los síntomas como fiebre, disminución de linfocitos y glóbulos blancos, nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, y sin mejoría en los síntomas después de 3 días de tratamiento con antibióticos (Adhikari et al., 2020). Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 son heterogéneas (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; D. Wang et al., 2020; Yao et al., 2020). Se ha observado que del 20-51% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad, como diabetes (10-20%), hipertensión (10-15%) y otras enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (7-40%), todas estas siendo las más comunes (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Liu et al., 2020). Estudios previos han demostrado que la presencia de alguna comorbilidad ha sido asociada con un riesgo de 3 a 4 veces mayor probabilidad de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes con Infección por H7N9 (Gao et al., 2013). Al igual que con la influenza (Martinez et al., 2019; Mauskopf et al., 2013; Placzek & Madoff, 2014; Shiley et al., 2010), el SARS-CoV (Booth et al., 2003) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS-CoV) (Alanazi et al., 2020; Alqahtani et al., 2018; Badawi & Ryoo, 2016; Rahman & Sarkar, 2019), para el COVID-19 se está más predispuesto a insuficiencia respiratoria y muerte en pacientes con comorbilidades (Chen et al., 2020; Guan et al., 2020; D. Wang et al., 2020).

Por otro lado, nos encontramos dentro de una epidemia de obesidad a nivel mundial que ha ido empeorando. Se ha demostrado que las infecciones virales causadas por algunos miembros de *adenoviridae*, *herpesviridae* y *hepatitides* se asocian frecuentemente con individuos con obesidad, quienes a su vez muestran un mayor riesgo de enfermedad a ciertas infecciones virales durante la influenza y epidemias de dengue (Maier et al., 2018; Sang et al., 2019). Un metaanálisis entre la obesidad y la influenza durante la pandemia del 2009 encontró que, en comparación con el grupo de IMC normal, el riesgo de neumonía en los obesos (IMC ≥ 30) y obesidad mórbida (IMC ≥ 40) se elevó 1.33 veces (IC 95%: 1,05–1,63) y 4.6 veces (IC 95%: 2,2-9,8), respectivamente (Phung et al., 2013). En otros estudios clínicos de hospitalizados infectados con el virus de la influenza, la obesidad se asoció con un mayor riesgo de hospitalización. Además, la obesidad mórbida (IMC > 40) se ha vinculado con un doble riesgo de mortalidad por influenza (OR = 2,01, IC 95 %: 1,29–3,14). La obesidad aumenta el riesgo de enfermedad por el virus de la influenza y prolonga el período de eliminación del virus un 42% más que en los no obesos. Estos estudios metaanalíticos de relación-riesgo entre la obesidad y el virus respiratorio común antes de la pandemia de COVID-19 significan que la obesidad como comorbilidad empeora las neumonías virales (Liu et al., 2021; Phung et al., 2013; Sang et al., 2019; Tan et al., 2018).

Asu vez se ha propuesto el término “obesidad infecciosa” para definir la obesidad de etiología infecciosa (Sang et al., 2019; Tian et al., 2019). Considerando que el origen infeccioso de la obesidad sigue siendo discutible, se hace evidente que la obesidad progresivamente socava la homeostasis intersistémica que implica a los sistemas como lo son el metabólico, endocrino, neurológico e inmunológico, y que podría llevar a la vulnerabilidad de la población obesa a riesgos infecciosos por sus condiciones de salud (Khwatenge et al., 2021; Sang et al., 2019; Tian et al., 2019). Se ha reportado que la obesidad contribuye a la disfunción respiratoria y al deterioro inmunitario y también es responsable de las comorbilidades relacionadas con la COVID-19 grave (hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y enfermedad renal) (Figura 1); por lo tanto, las personas con obesidad pueden tener más probabilidades de desarrollar una COVID-19 grave (Liu et al., 2021) (Figura 6).

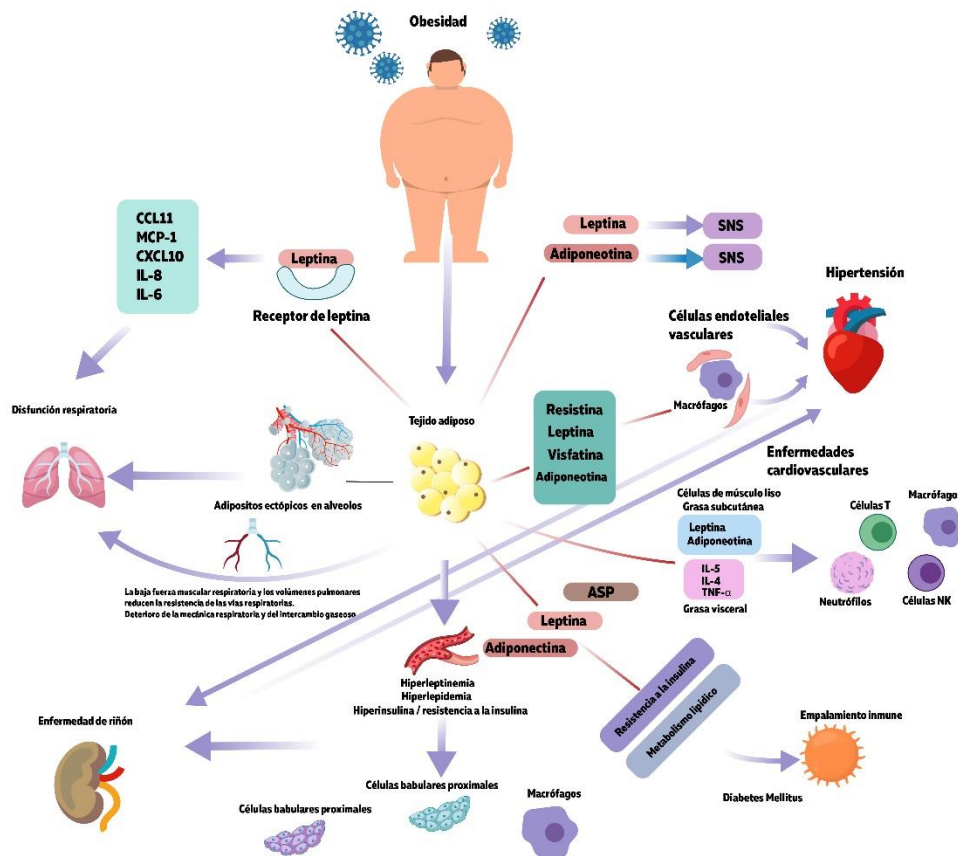


Figura 6. La centralidad de la obesidad en el curso de la COVID-19 grave. Esquema que demuestra la interacción entre la obesidad y múltiples sistemas corporales, lo que contribuye a la gravedad de la COVID-19. Modificado de Liu (Liu et al., 2021).

La proteína ACE2 es el receptor que media la entrada del SARSCoV-2 en las células huésped; por lo tanto, la expresión de ACE2 está estrechamente relacionada con la susceptibilidad a COVID-19. Además del corazón, los vasos, el intestino, los pulmones, los riñones, los testículos y el cerebro, la ACE2 también se expresa en el tejido adiposo (Gemhardt et al., 2005; Gupte et al., 2008). Este hallazgo está respaldado por un estudio que revela que los niveles elevados de ACE2 en suero de personas obesas se correlacionan con resultados graves de COVID-19 (Emilsson et al., 2020). Además, un estudio sugirió que la expresión de furina aumenta significativamente durante la adipogénesis (Shin et al., 2013), y la furina facilita la entrada del SARS-CoV-2 en las células y la liberación de partículas de virus de las células (Cyranski, 2020). Desafortunadamente, los datos sobre la expresión de furina en pacientes con obesidad y COVID-19 no se han reportado. Posterior a su entrada en las células huésped, los virus explotan el aparato de traducción celular para expresar proteínas virales (Nakagawa et al., 2016), para la mayoría de los coronavirus se cree que se somete a una traducción dependiente usando eIF4F debido a que la estructura de la región 5' en sus ARNm genómicos y subgenómicos facilita la producción de réplicas virales (Nakagawa et al., 2016). Por otro lado, no podemos olvidar la expresión de citoquinas en pacientes obesos, debido a que existe el Síndrome de tormenta de citoquinas, que es desencadenado por IL-6 y que es la principal causa de muerte relacionada con COVID-19 (Ruan et al., 2020). Por lo tanto, la grasa visceral es la más dañina de los dos tipos de grasa para pacientes con COVID-19. Un equipo de investigación de Sapienza, Universidad de Roma informó que entre 150 pacientes con COVID-19, la grasa visceral fue el predictor más fuerte de intubación, mientras que un área de grasa subcutánea elevada no aumenta el riesgo de ingreso en la UCI (Watanabe et al., 2020). Por lo cual concluyen que es de vital importancia estudiar la relación de obesidad y la enfermedad de COVID-19.

1.2.3 OBESIDAD EN MÉXICO Y SUS CONSECUENCIAS EN LA PANDEMIA DE COVID-19.

La población mexicana es metabólicamente diferente a las personas descendientes de asiáticos y europeos, teniendo una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad de inicio temprano. La sobrealimentación crónica en cantidad y frecuencia de alimentos altamente procesados ha desatado una epidemia de obesidad en las últimas décadas. Actualmente, el 75,2% de la población mexicana mayor de 20 años tiene sobrepeso, siendo que el 36.1% tiene un grado de obesidad y el 39,1% sufre de sobre peso; por lo tanto, el número de víctimas de COVID-19 podría ser mayor en México al afectar a personas más jóvenes en

comparación con poblaciones con una menor carga de enfermedad entre los adultos jóvenes (Vera-Zertuche et al., 2021). Se ha visto que una mayor edad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes mellitus (DM), obesidad, enfermedad renal crónica (ERC) y el inmunocompromiso se han establecido como los principales factores de riesgo de enfermedad grave en Pacientes mexicanos con COVID-19 (Denova-Gutierrez et al., 2020; Kammar-Garcia et al., 2020; Mancilla-Galindo et al., 2020; Prado-Galbarro et al., 2020). La obesidad es la comorbilidad con la asociación más fuerte con una prueba positiva para SARS-CoV-2 en pacientes mexicanos con predominio sintomático COVID-19 (Hernandez-Garduno, 2020). Sin embargo, el papel de la obesidad como factor de riesgo en COVID-19 sigue siendo controvertido por ejemplo una revisión sistemática encontró que la obesidad no era un fuerte predictor de la gravedad de COVID-19 y no se asoció con una mayor mortalidad (Zhou et al., 2021), mientras que otra revisión sistemática encontró que la obesidad se asoció con una mayor mortalidad pero esto se realizó en estudios con menos pacientes crónicos y críticos (Mesas et al., 2020), lo que sugiere que la falta de incluir pacientes dentro de todo el espectro de gravedad de COVID-19 y con menos comorbilidades podría enmascarar el riesgo atribuible a obesidad. El impacto de la obesidad como factor de riesgo contribuyente ha sido evaluados en estudios que incluyeron predominantemente adultos mayores multimórbidos, pero no cuando la obesidad es la única comorbilidad. Esto es problemático ya que los riesgos estimados en pacientes multimórbidos con COVID-19 podría atribuirse a complejas interacciones entre distintas enfermedades concomitantes y mayor edad. Por lo tanto, es importante dilucidar si las comorbilidades individuales presentes en pacientes predominantemente jóvenes actúan como factores de riesgo para resultados adversos relacionados con COVID-19 y para explorar el efecto de su combinación con otros individuos con comorbilidades (Mesas et al., 2020).

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en México se reportaron a finales de febrero del 2020; desde entonces, el número de casos de COVID-19 ha ido en constante aumento, asociándose la mayoría de los casos mortales a la presencia de comorbilidad y, en particular, de comorbilidades cardiometabólicas. Una alta prevalencia de enfermedades cardiometabólicas a nivel mundial representa un desafío durante la epidemia de COVID-19; un número elevado de pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen una enfermedad preexistente como obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica o cáncer (Simonnet et al., 2020; F. Zhou et al., 2020). La diabetes mellitus y la obesidad representan una gran parte de la carga de morbilidad

cardiometabólica de la región (Bello-Chavolla et al., 2017); además, la mayoría de los casos de diabetes permanecen sin diagnosticar o carecen de un control glucémico adecuado, lo que los pone en riesgo de una mayor gravedad de COVID-19. A pesar de varios informes que evalúan la carga de comorbilidades, incluida la obesidad, la diabetes y la hipertensión, en el curso clínico de COVID-19, el papel conjunto de la obesidad y la diabetes en la modificación de los resultados de COVID-19 no se ha explorado completamente (Grasselli et al., 2020). Las condiciones subyacentes asociadas con un mal resultado de COVID-19 siguen incluyendo hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, trastornos cardíacos y enfermedad renal crónica (Bello-Chavolla et al., 2020; Petrakis et al., 2020; Rodriguez-Villamizar et al., 2021). Múltiples informes han identificado la obesidad como un factor de riesgo importante para COVID-19 grave (Plumper & Neumayer, 2020; Popkin et al., 2020). La asociación de la obesidad con el COVID-19 grave es una preocupación en México debido a la alta prevalencia de este trastorno: se reportó que la obesidad estaba presente en el 36.1 % de los adultos mexicanos mayores de 20 años en 2018 (Noyola et al., 2021). Otro aspecto notable de la pandemia actual es que los países de todo el mundo han informado tasas de mortalidad por COVID-19 muy diferentes (Cacho et al., 2020; Oksanen et al., 2020; Woolcott & Castilla-Bancayan, 2021). Además de las características virales y del huésped, los factores ambientales y sociales pueden ser responsables de estas diferencias (Nazroo & Becares, 2020). Además, las diferencias en las prácticas de pruebas virológicas y las estrategias de contención de la transmisión entre países también podrían explicar algunas de estas diferencias. Sin embargo, esto también puede afectar la capacidad de identificar factores asociados a la población y que terminen con peores resultados. Estudios anteriores han informado que la tasa de mortalidad de COVID-19 está asociada con la prevalencia de la obesidad (Bello-Chavolla et al., 2020; Bray et al., 2020; Pena et al., 2021).

1.2.4 VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2 Y OBESIDAD.

Las personas que viven con obesidad muestran un deterioro de la respuesta inmune a la vacuna contra el virus de la influenza A (IAV) y al tratamiento antimicrobiano (Honice & Schultz-Cherry, 2019). Por lo tanto, la eficacia de otras vacunas podría reducirse en esta población. Aunque los datos sobre la eficacia de la vacunación para COVID-19 en personas con obesidad no está disponible, es conocido a partir de estudios sobre vacunación para IAV H1N1 que los factores asociados al huésped, como la obesidad, pueden reducir la eficacia de la vacuna (Sheridan et al., 2012). Se ha asociado un IMC más alto con una mayor disminución de anticuerpos contra la influenza después de 12 meses, lo que sugiere

que la obesidad puede afectar la capacidad de la respuesta inmune protectora al virus de la influenza. La efectividad relativamente menor de las vacunas contra la influenza en personas con obesidad se supone que está mediada por una función insuficiente de las células T, ya que en la sangre periférica las células mononucleares de adultos vacunados con obesidad muestran disminución de la activación de las células T citotóxicas y una reducción en la expresión de marcadores funcionales (Dhakal & Klein, 2019). Análisis de subgrupos en ensayos de vacunación contra la COVID-19 demostró que la eficacia entre adultos con obesidad fue consistente con lo observado en la población general (Polack et al., 2020). Un estudio estimó la eficacia de la vacuna a corto plazo, para pacientes con obesidad y otras condiciones coexistentes como la hipertensión, y encontró que la efectividad era ligeramente más baja entre aquellos con un mayor número de condiciones coexistentes (Dagan et al., 2021; Dicker et al., 2021). Estudios anteriores (Frasca et al., 2016; Green & Beck, 2017; Weber et al., 1985) han demostrado asociaciones entre la obesidad y una respuesta inmunitaria alterada a las vacunas que han provocado preocupaciones de que las vacunas contra el SARS-CoV-2 pueden no ser tan efectivas en personas con obesidad. Sin embargo, estas afirmaciones no se han comprobado hasta la fecha (Pellini et al., 2021). La memoria inmunológica, que es la base para una protección duradera después de la vacunación es compleja (Plotkin, 2010) y no se evalúa fácilmente mediante ningún tipo de medida, es decir, anticuerpos (Dan et al., 2021). Nuestra comprensión de la respuesta humoral y la protección inmunidad contra la COVID-19 después de la vacunación está evolucionando, pero aún no se ha dilucidado completamente para todos los individuos, con o sin obesidad (Butsch et al., 2021; Stefan, 2022; Townsend et al., 2021). Otro aspecto notable de la pandemia actual es que los países de todo el mundo han informado tasas de mortalidad por COVID-19 muy diferentes (Cacho et al., 2020; Oksanen et al., 2020; Woolcott & Castilla-Bancayan, 2021).

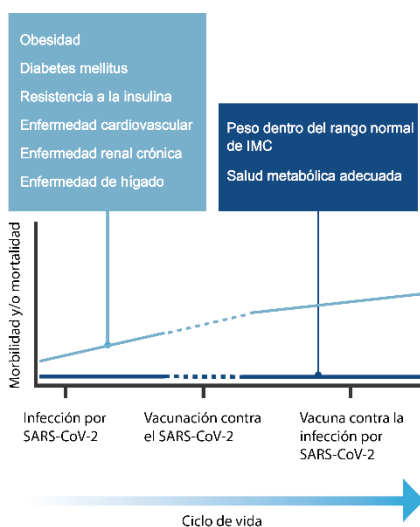


Figura 7. Obesidad, alteración de la salud metabólica, COVID-19 y el avance de la vacuna Infección por SARS-CoV-2. Relaciones entre la obesidad y el deterioro de la salud metabólica y morbilidad y mortalidad, con base en SARS-CoV-2 Infecciones y vacunas: avance Infecciones por SARS-CoV-2. Modificado de Stefan (Stefan, 2022).

2. JUSTIFICACIÓN.

La asociación de la obesidad con el COVID-19 grave es una preocupación en México debido a la alta prevalencia de este trastorno: siendo que la obesidad estaba presente en el 36.1 % de los adultos mexicanos mayores de 20 años en 2018 (Noyola et al., 2021). Además de las características virales y del huésped, los factores ambientales y sociales pueden ser responsables de estas diferencias (Nazroo & Becares, 2020). Sin embargo, esto también puede afectar la capacidad de identificar factores asociados en la población que termine con peores resultados. A su vez se ha asociado la tasa de mortalidad de COVID-19 con la prevalencia de la obesidad (Bello-Chavolla et al., 2020; Bray et al., 2020; Pena et al., 2021). Otros estudios han demostrado que las personas con obesidad muestran un deterioro de la respuesta inmune a la vacuna contra el virus de la influenza A y de los tratamientos antimicrobianos (Frasca et al., 2016; Honce & Schultz-Cherry, 2019), también se conoce que para IAV H1N1, la obesidad, pueden reducir la eficacia de las vacunas (Sheridan et al., 2012). Por lo tanto, la eficacia de otras vacunas contra diferentes enfermedades podría reducirse en la población con obesidad. Aunque los datos sobre la eficacia de la vacunación para COVID-19 en personas con obesidad no está disponible. Otros estudios (Frasca et al., 2016; Green & Beck, 2017; Weber et al., 1985) han demostrado asociaciones entre la obesidad y una respuesta inmunitario-alterada a las vacunas provocando preocupaciones de que las vacunas contra el SARS-CoV-2 pueden no ser tan efectivas en personas con obesidad. Sin embargo, estas afirmaciones no se han comprobado hasta la fecha (Pellini et al., 2021). No obstante, estudios previos a nuestro trabajo han tenido ciertas limitaciones en su diseño. incluidos los tamaños de muestra relativamente pequeños y las observaciones en un solo centro, por lo que el objetivo del presente trabajo fue analizar si la sintomatología de COVID-19 varía en pacientes ya vacunados con diferentes grados de obesidad en una muestra de dos mil pacientes de diferentes sitios en el estado de Oaxaca.

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA (PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA).

En la actualidad nuestro mundo es hostil, debido a que está lleno de agentes infecciosos los cuales en su mayoría aun no descubrimos, sin embargo el sistema inmune nos protege para que no puedan replicar sus genes en nosotros (Delves et al., 2014), este a su vez ha ido evolucionando para proteger a los organismos multicelulares de organismos patógenos, sin embargo desde la detección del SARS-CoV-2 a principios de diciembre 2019 en Wuhan, China, los datos epidemiológicos, demográficos, así como las características clínicas de este virus pandémico se han investigado para solucionar el problema de salud mundial

actual. Por otro lado, nos encontramos dentro de una epidemia de obesidad a nivel mundial que ha ido empeorando, a su vez se ha observado que el sobre peso y la obesidad han aumentado en su incidencia tanto en países desarrollados como en México (Salazar López, 2020), por su parte la obesidad es un grave problema de salud pública en México, y puede traer problemas para el bienestar físico, social y emocional, también se ha demostrado que las infecciones virales causadas por algunos miembros de *adenoviridae*, *herpesviridae* y *hepatitides* se asocian frecuentemente con individuos con obesidad, quienes a su vez muestran un mayor riesgo de enfermedad a ciertas infecciones virales como la influenza y dengue (Maier et al., 2018; Sang et al., 2019). Sin embargo, no está bien establecido si el sexo del paciente, la edad o las enfermedades comórbidas se asocian con un mayor riesgo de SARS-CoV-2 o que lleven a un resultado clínico adverso severo, por ejemplo, mortalidad. Se cree que el sexo, la edad y la comorbilidad del paciente podrían hacer que sea más vulnerable al aumento de la mortalidad o al aumento del riesgo de infección. Se ha reportado que la obesidad contribuye a la disfunción respiratoria y al deterioro inmunitario y también es responsable de las comorbilidades relacionadas con la COVID-19 grave (hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y enfermedad renal); por lo tanto, las personas con obesidad pueden tener más probabilidades de desarrollar una COVID-19 grave (Liu et al., 2021).

4. HIPÓTESIS.

Los síntomas que presentan los pacientes por SARS-CoV-2 varían de acuerdo con el grado de obesidad, y si están o no vacunados, así como el tipo de vacuna que recibió el paciente puede afectar el número de síntomas presentados de acuerdo con el sexo, grado de obesidad y edad que tenga el paciente.

5. OBJETIVOS.

5.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar si el tipo de vacuna que se le aplico a la población del estado de Oaxaca influye en el número de síntomas presentados por COVID-19 y si existe diferencia significativa entre el número de síntomas presentados por pacientes vacunados y no vacunados con diferentes grados de obesidad.

5.2 OBJETIVOS PARTICULARES.

- Determinar si existe diferencia significativa en la sintomatología causada por COVID-19 en pacientes vacunados con o sin obesidad.
- Analizar si existe diferencia significativa en el número de síntomas presentados por pacientes con COVID-19 vacunados y no vacunados con diferentes grados de obesidad
- Encontrar si existe diferencia significativa en el número de síntomas que presentan los pacientes con obesidad vacunados contra COVID-19 con las diferentes vacunas utilizadas en México.
- Precisar si existe diferencia significativa en el número de síntomas causados por la COVID19 entre hombres y mujeres con obesidad y sin obesidad que hayan sido vacunados.
- Analizar si existe diferencia significativa en el número de síntomas causados por la COVID19 entre hombres y mujeres con obesidad y sin obesidad que no recibieron vacuna.
- Determinar si existe diferencia significativa en el número de síntomas causados por la COVID19 en pacientes vacunados y no vacunados con obesidad en diferentes rangos de edad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO.

El presente estudio es del tipo observacional ya que se registró el evento de vacunación y la respuesta de las vacunas en la población sin intervenir, retrospectivo debido al análisis de datos recabados en las jornadas de detección de COVID-19, transversal ya que se llevó a cabo durante el periodo de julio del 2021 a diciembre del 2021, y del tipo epidemiológico para determinar la efectividad de las vacunas contra COVID-19 en personas con diferentes grados de obesidad.

6.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.

6.2.1 POBLACIÓN FUENTE.

Todos los pacientes que se les realizo pruebas rápidas de hisopado nasal para la detección de SARS-CoV-2 en el estado de Oaxaca realizadas por la RedOSMO.

6.2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE.

La muestra total de 2008 pacientes en edades de 18 a 90 años que se encontraban vacunados o no vacunados contra la COVID-19 que tuvieran y no tuvieran comorbilidades como obesidad, en los diferentes municipios del estado de Oaxaca se seleccionó al azar mediante un algoritmo de aleatorización en Excel (Microsoft Office, USA). El recabado de

datos personales como lo son: nombre, edad, sexo, peso, altura, sintomatología y vacuna recibida se obtuvo por parte del interrogatorio del personal de brigadas de la RedOSMO. La evaluación antropométrica se midió utilizando el indicador de IMC que se obtiene dividiendo el peso del individuo en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2) definido por la OMS como sobrepeso el IMC igual o superior a 25 y obesidad el IMC igual o superior a 30.

6.2.3 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y TÉCNICAS.

Para determinar las medidas antropométricas se utilizó una báscula mecánica con columna mecánica y capacidad de hasta 140 kg (BAME, Modelo 420 México) con precisión de 0.1 Kg y con estadiómetro de precisión de 0.1 cm, la cual se calibró entre cada una de las mediciones realizadas.

6.2.4 DETERMINACIÓN DE ENFERMEDAD POR SARS-COV-2 POR MEDIO DE PRUEBAS RÁPIDAS.

Para determinar si los pacientes vacunados y no vacunados que presenten o no presenten obesidad han sido infectados por el virus SARS-CoV-2, se tomaron muestras rápidas SARS-CoV-2/Rapid por delante de las fosas nasales, en la parte posterior, este método es conocido como hisopado de cornete medio (NMT swab, en inglés) Antigen Test (Roche Diagnostic GmH, Mannheim, Alemania). Para lo cual primero inclina la cabeza hacia atrás, se inserta suavemente un hisopo en una fosa nasal, se gira el hisopo y se deja allí durante 10 a 15 segundos, posteriormente se retira el hisopo para introducirlo en la segunda fosa nasal con la misma técnica y por el último se retira el hisopo (Figura 8).



Figura 8. Se muestra la obtención de Datos de pacientes vacunados contra EL SARS-CoV-2; A: Llegada del paciente, B: Registro de datos, D, E, F Y G: Toma de signos vitales, H, I y J: Toma de muestra, K y: Procesamiento de muestra, M y N: Registro y entrega de resultados

6.2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para analizar nuestra población se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central para determinar los porcentajes de pacientes entre las diferentes variables nominales, por último, para determinar si existen diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad, sexo, pacientes no vacunados vs vacunados, y la marca de la vacuna se realizará un análisis de varianza seguida de una prueba de Tukey para datos no paramétricos mediante el software Graphpad Prism. 8.1.

6.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

6.3.1 DEFINICIÓN CONCEPTUAL.

6.3.1.1 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo de variable (Definición conceptual)	Definición operacional	Escala de medición (Definición operacional)	Tipo de variable (dependencia)	Indicadores
COVID-19	CUALITATIVA NOMINAL	PRESENTE O NO LA ENFERMEDAD	NOMINAL	VARIABLE DEPENDIENTE	CUALITATIVA
SEXO	CUALITATIVA NOMINAL	MASCULINO O FEMENINO	ORDINAL	VARIABLE INDEPENDIENTE	CUALITATIVA
EDAD	CUANTITATIVA CONTINUA	DE 18 A 90 AÑOS	INTERVALO	VARIABLE INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA
IMC	CUANTITATIVA CONTINUA	SOBREPESO CUANDO SU IMC ESTÁ ENTRE 25.0 Y 29.9; OBESIDAD GRADO I CUANDO EL IMC ESTÁ ENTRE 30.0 Y 34.9; OBESIDAD GRADO II CUANDO EL IMC ESTÁ ENTRE 35.0 Y 39.9, Y OBESIDAD GRADO III CUANDO EL IMC ES IGUAL O MAYOR A 40	INTERVALO	VARIABLE DEPENDIENTE	CUANTITATIVA
SINTOMAS	CUANTITATIVA DISCRETA	PRESENCIA O AUSENCIA	NOMINAL	VARIABLE DEPENDIENTE	CUANTITATIVA
VACUNA	CUALITATIVA NOMINAL	SI O NO	NOMINAL	VARIABLE DEPENDIENTE	CUALITATIVA
NOMBRE DE LA VACUNA	CUALITATIVA ORDINAL	LABORATORIO DE PROCEDENCIA, CANSINO SPUTNIK, PFIZER, AZTRASENECA Y MODERNA	NOMINAL	VARIABLE DEPENDIENTE	CUALITATIVA

7. RESULTADOS.

Para el presente estudio se analizó un total de 2008 con o sin antecedentes de vacunación de igual forma con comorbilidad establecida de obesidad, las brigadas se encontraban distribuidas dividida de la siguiente manera; Oaxaca de Juárez (1678 pacientes), Miahuatlán de Porfirio Díaz (205 pacientes), Candiani (12 pacientes), San Bartolo Coyotepec (72 pacientes) y Zimatlán de Álvarez (41 pacientes), por otra parte, la población se dividió para su análisis de la siguiente manera población vacunada del 59% (1175 pacientes) y 41% (830 pacientes) no vacunados (Figura 9A), el 44% fueron mujeres (893 pacientes) y el 56% (1115 pacientes) fueron hombres (Figura 9B), lo cual nos arroja una mayor incidencia de COVID-19 en la población masculina.

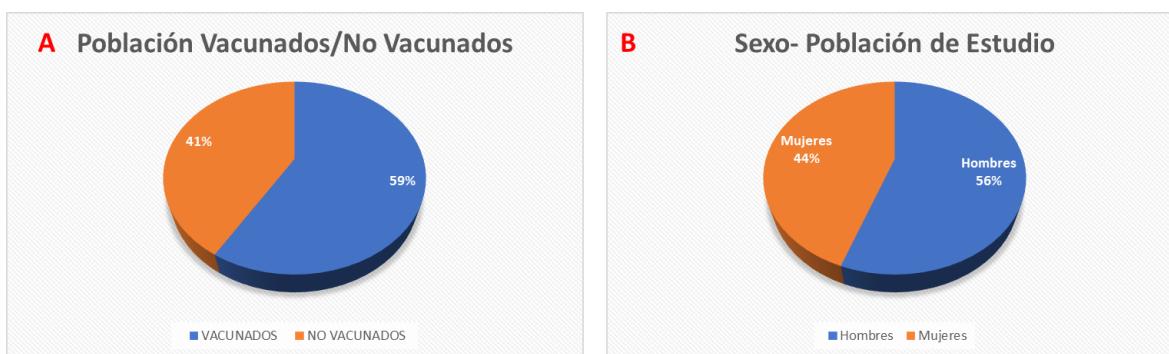


Figura 9. Se muestran el análisis descriptivo de la población del estudio entre los periodos de Julio del 2020 a diciembre del 2020; A: Porcentaje de pacientes vacunados y no vacunados y B: Porcentaje de la población de estudio.

Con respecto a la población vacunada y no vacunada de acuerdo al sexo: el 26% (513 pacientes) fueron hombres vacunados, 33% mujeres vacunadas (662 pacientes), 19% nombres no vacunados (450 pacientes) y 22% mujeres no vacunadas (450 pacientes) (Figura 10A), para analizar el número de síntomas de acuerdo a la edad de los pacientes, se utilizaron intervalos de confianza siendo que el mayor número de pacientes se encontraba en el rango de 18-30 años de edad (38%), el segundo de 31-40 años de edad (28%), 41-50 (17%), 51-60 (9%) y 60> (8%) (Figura 10B).



Figura 10. Se muestran el análisis descriptivo de la población del estudio entre los periodos de Julio del 2020 a diciembre del 2020; A: Porcentaje de la población vacunada y no Vacunada entre hombres y mujeres y B: Porcentaje de los rangos de edad de los participantes.

Respecto a los rangos de edad para hombres el mayor porcentaje fue de 18-30 años (38%, 340 pacientes) y mujeres también de 18-30 años (37%, 414 pacientes). Para el IMC el promedio para la población de estudio fue de 27.8 incluyendo hombres y mujeres (Figura 11A), por otro lado al analizar el IMC de la población se determinó que los hombres presentaron en su mayoría sobrepeso (45%, 404 pacientes) (Figura 11B), las mujeres también presentan un sobrepeso con un 41% (Figura 11C, 454 pacientes), con respecto a las vacunas el mayor porcentaje de asistentes lo tuvo AstraZeneca con el 40%, seguida de Cansino con el 22% y Pfizer también con el 22%, Sinovac (16%), Moderna y Sputnik V no figuran en porcentaje debido a la baja vacunación en el estado con estas vacunas. Con respecto al sexo la mayoría de la población de Hombres se vacuno AstraZeneca (42%), Pfizer (21%), CansinoBio (18%), Sinovac (18%) y Sputnik V (1%). Para mujeres el mayor porcentaje recibido fue AstraZeneca (39%), Cansino (24%), Pfizer (23%), Sinovac (14%) (Figura 11D).

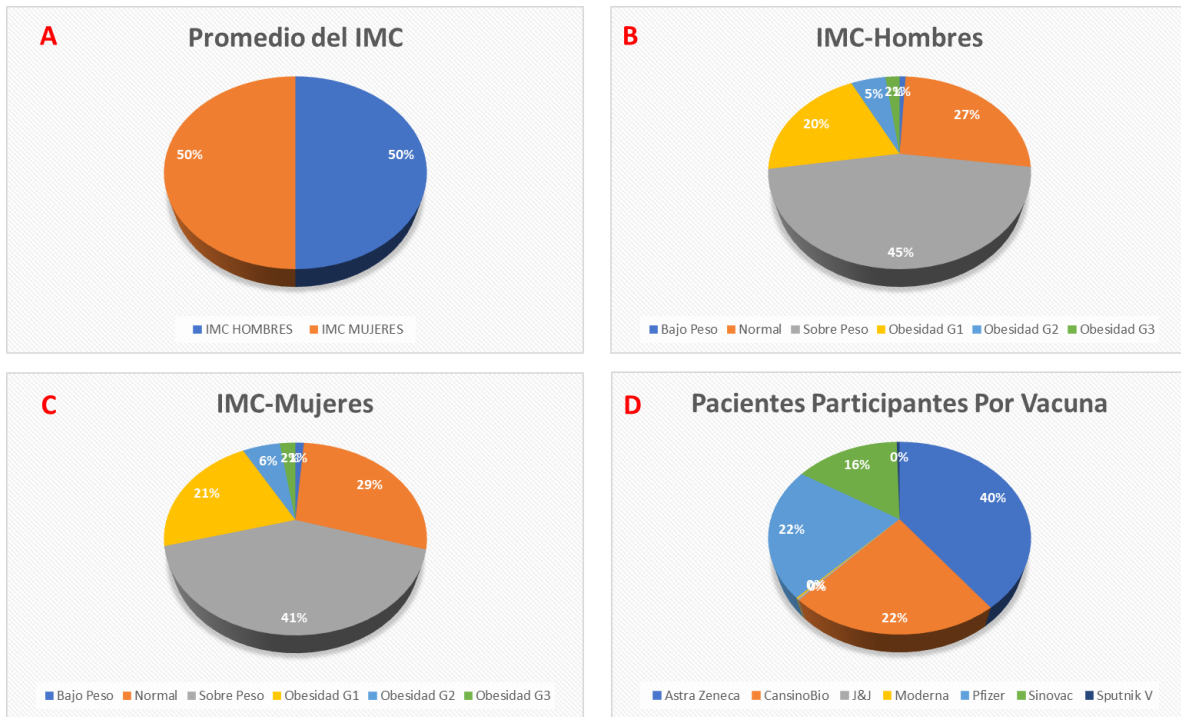


Figura 11. Distribución en porcentajes de la población de estudio; A: Porcentaje del promedio de IMC de pacientes según el sexo, B: Distribución del porcentaje de pacientes hombres de acuerdo con el grado de IMC, C: Distribución del porcentaje de pacientes mujeres de acuerdo con el grado de IMC y D: Porcentaje de participantes según la vacuna aplicada.

Para el análisis del número de síntomas presentados en pacientes vacunados (C/V) contra pacientes no vacunados (S/V) con diferentes grados de obesidad (IMC), el análisis estadístico mostro que no hay diferencias significativas entre el número de síntomas presentados y el grado de IMC que presenta el paciente ($p > 0.05$), siendo que el mayor número de síntomas de COVID-19 lo presentaron los pacientes con obesidad grado 3 que no recibieron vacunas (7.4 ± 0.75 ESM) (Figura 12A), por su parte al comparar entre pacientes hombres y mujeres con obesidad Vs IMC normal que recibieron y no recibieron vacuna, el análisis estadístico mostro que tampoco existe diferencia significativa entre sexos y el número de síntomas presentados en pacientes con IMC mayor al normal en ambos sexos ($p > 0.05$) (Figura 12B).

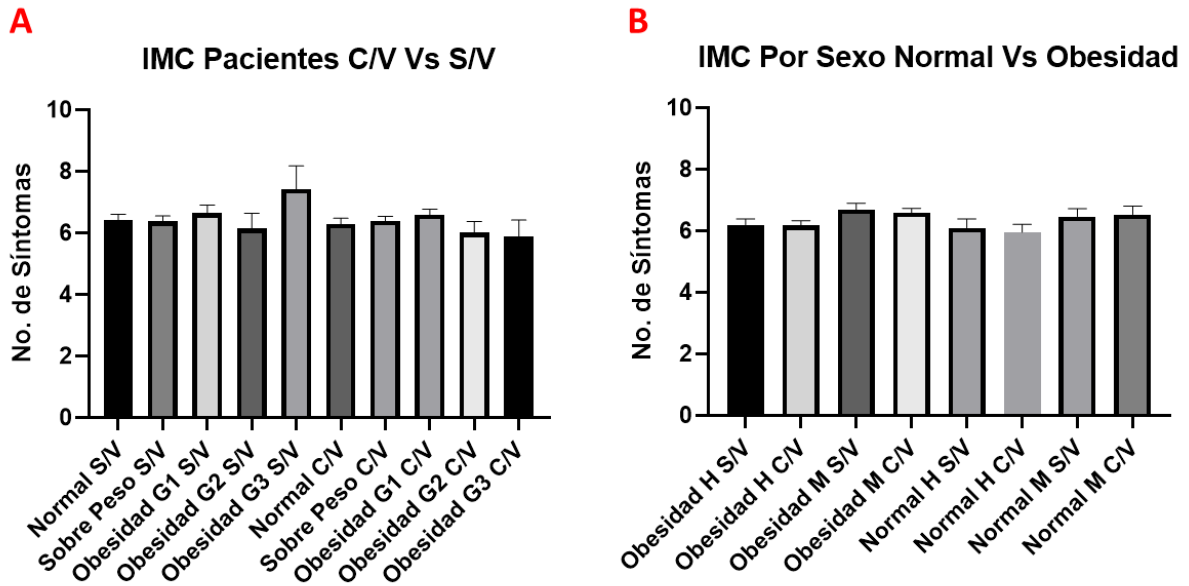


Figura 12. Se muestra la estadística inferencial; A: Comparación del número de síntomas entre los diferentes grados de Obesidad de pacientes vacunados (C/V) y Pacientes no vacunados (S/V) y B: Comparación del número de síntomas de pacientes con IMC normal e IMC con obesidad según el sexo Hombres (H), Mujeres (M) así como si se encuentran vacunados (C/V) y no vacunados (S/V), ($p > 0.05$) (ANDEVA seguida de Tukey).

Para el número de síntomas en los diferentes intervalos de edad se encontró diferencia significativa ($P < 0.05$) entre los pacientes con obesidad vacunados en el rango de edad de 31-40 años de edad (6.834 ± 0.189 ESM) comparados con los pacientes mayores de 60 años sin obesidad y que recibieron algún tipo de vacuna (4.77 ± 0.46 ESM), por otra parte los pacientes con obesidad en los rangos de 31-40 (6.834 ± 0.187 ESM) y de 51-60 años de edad (5.478 ± 0.65 ESM) tuvieron diferencias significativas en el número de síntomas que expresaron cada uno de ellos ($p < 0.05$) (Figura 13). Con respecto al tipo de vacuna recibida y la reducción del número de síntomas en pacientes con obesidad se encontró diferencia significativa de acuerdo al número de síntomas que presentaron los pacientes positivos a COVID-19 comparados con los pacientes que no recibieron algún tipo de vacuna (S/V) ($p < 0.0001$), los pacientes de Cansino (5.592 ± 0.160 ESM) y Pfizer (5.71 ± 0.1846 ESM) comparados con S/V (6.394 ± 0.1142 ESM) tuvieron diferencia significativa respecto al número de síntomas presentados, mientras que Sinovac (6.434 ± 0.2296 ESM) y AstraZeneca (6.67 ± 0.149 ESM) ($p > 0.05$) (Figura 14).

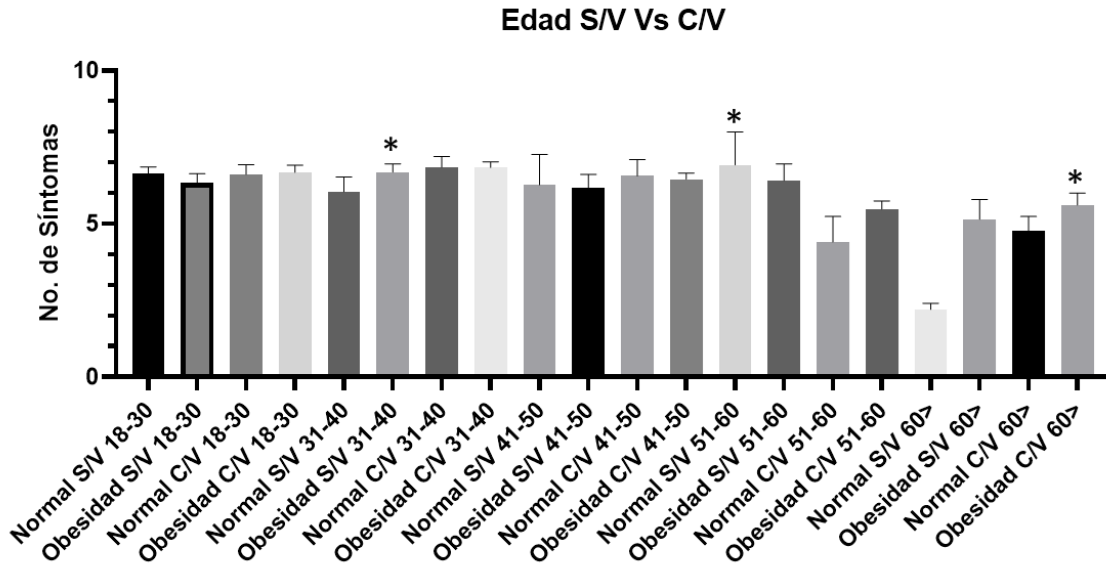


Figura 13. Análisis del número de síntomas presentados entre pacientes con IMC de obesidad y pacientes con IMC normal en los diferentes rangos de edad, así como si se encuentran vacunados (C/V) y no vacunados (S/V), (* $p < 0.05$) (ANDEVA seguida de Tukey)

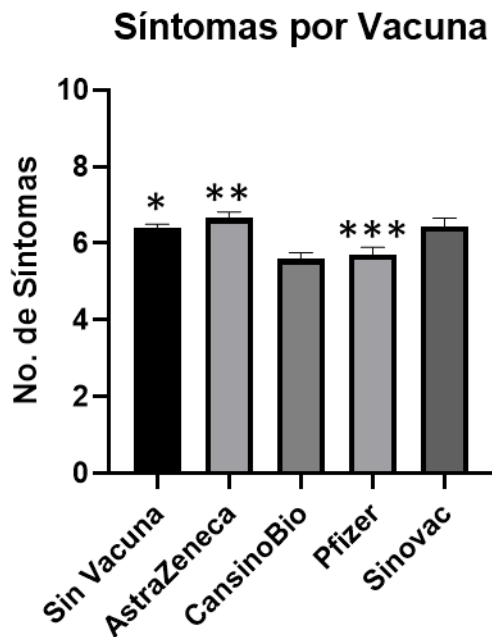


Figura 14. Análisis del número de síntomas presentados entre pacientes con IMC de obesidad y pacientes con IMC normal en los diferentes rangos de edad, así como si se encuentran vacunados (C/V) y no vacunados (S/V), (* $p < 0.05$, ** $p < 0.05$ y *** $p > 0.05$) (ANDEVA seguida de Tukey).

Por otro lado al analizar los datos de los pacientes por vacunas encontramos que los pacientes vacunados con Sinovac y AstraZeneca con diferentes grados de obesidad vs los no vacunados con diferentes grados de obesidad no tenían diferencia significativa entre el número de síntomas presentados por COVID-19 ($p > 0.05$) (Figura 15 A y B), en cuanto a los pacientes vacunados con Pfizer encontramos que había diferencia significativa en el

número de síntomas presentados entre pacientes con sobrepeso no vacunados y pacientes con los diferentes grados de obesidad que recibieron vacuna, mostrando una disminución en el número de síntomas de los pacientes que recibieron la vacuna (5.2 ± 0.25 ESM Vs 7.7 ± 0.7 ESM, $p < 0.05$) (Figura 15C), para los pacientes que recibieron cansino también se encontró diferencia significativa entre los pacientes que recibieron vacuna con obesidad y los pacientes que no recibieron vacuna en los diferentes grados de obesidad (4.7 ± 0.6 Vs 6.6 ± 0.20 ESM, $p < 0.05$) (Figura 15D).

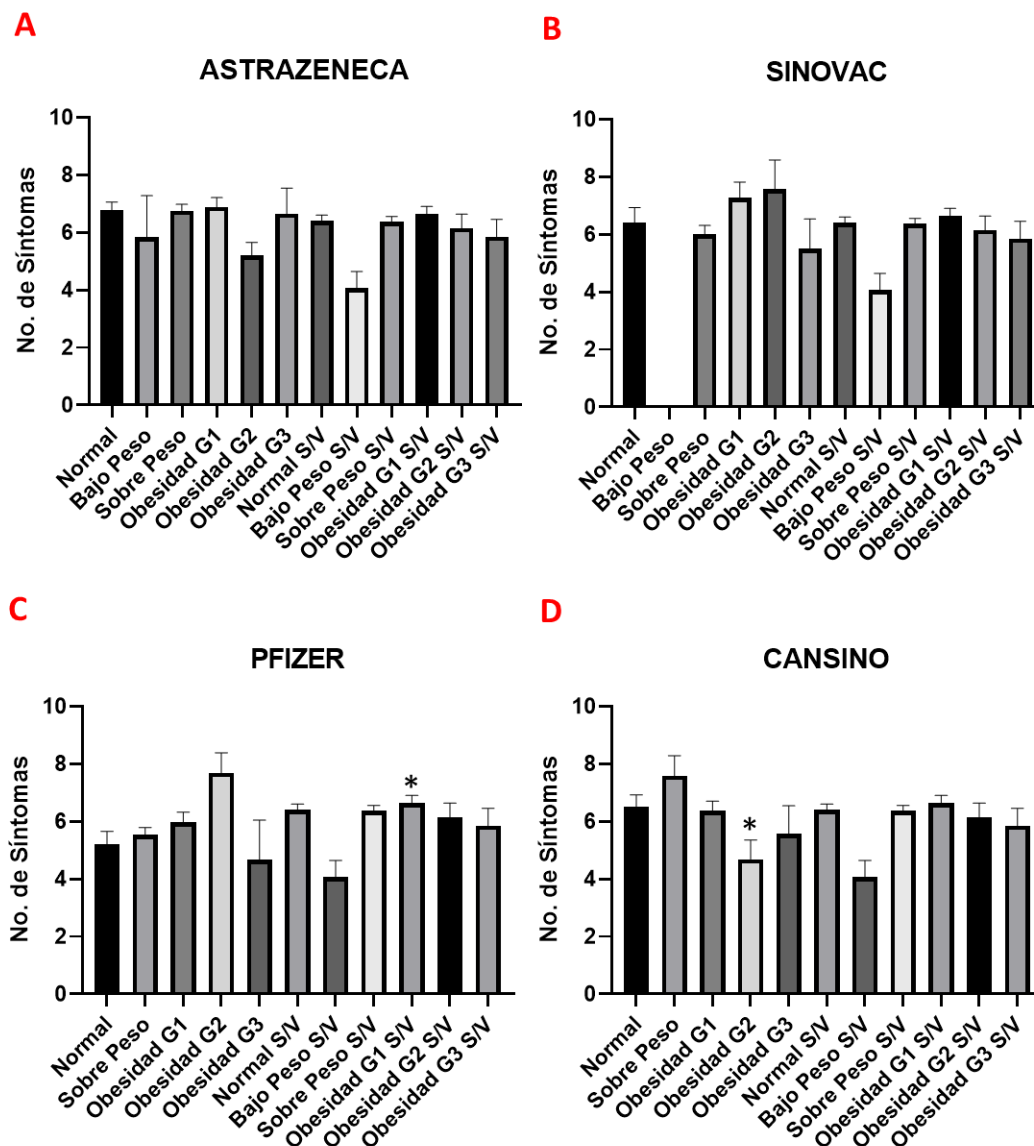


Figura 15. Se muestran el número de síntomas de los pacientes con y sin comorbilidad de obesidad con las diferentes vacunas del estudio durante el periodo de julio a diciembre del 2021; A: AstraZeneca, B: Sinovac, C: Pfizer y D: Cansino (* $p < 0.05$, ANDEVA seguida de Tukey).

8. DISCUSIÓN.

Nuestros resultados comparados con el trabajo de Phung (Phung et al., 2013) donde asocia un mayor IMC de pacientes con obesidad a complicaciones por neumonía son similares ya que también pudimos asociar un mayor número de síntomas de COVID-19 en pacientes con un IMC arriba del normal y sin vacunas en edades a partir de los 41 años, con lo cual estaríamos comprobando que conforme aumenta la edad del paciente y si tiene un IMC arriba del normal estaría en mayor riesgo de una complicación por COVID-19, por otra parte también se ha asociado el riesgo de neumonía con un IMC mayor al normal donde se comparó pacientes con IMC normal vs pacientes IMC arriba del normal, y observaron que el riesgo de neumonía en los obesos (IMC ≥ 30) y obesidad mórbida (IMC ≥ 40) se elevó 1.33 veces (IC 95%: 1,05–1,63) y 4.6 veces (IC 95%: 2,2-9,8), respectivamente. En otros estudios clínicos de hospitalizados infectados con el virus de la influenza, la obesidad se asoció con un mayor riesgo de hospitalización. Además, la obesidad mórbida (IMC > 40) se ha vinculado con un doble riesgo de mortalidad por influenza (OR = 2,01, IC 95 %: 1,29–3,14). Aunque nosotros no dimos seguimiento a una complicación por COVID-19, otros trabajos han mostrado que a mayor edad la EPOC, ECV, DM, obesidad y la ERC se han establecido como los principales factores de riesgo de enfermedad grave en pacientes mexicanos con COVID-19 (Denova-Gutierrez et al., 2020; Kammar-Garcia et al., 2020; Mancilla-Galindo et al., 2020; Prado-Galbarro et al., 2020).

Por otra parte nosotros comprobamos las afirmaciones de Hernandez-Garduno (Hernandez-Garduno, 2020) donde asocia a la obesidad como la comorbilidad más fuerte en pacientes mexicanos con predominio sintomático de COVID-19. A su vez el papel de la obesidad como factor de riesgo en COVID-19 es controvertido, los estudios previos a nuestro trabajo han encontrado que la obesidad no era un fuerte predictor de la gravedad de COVID-19 y no se asoció con una mayor mortalidad (Zhou et al., 2021), mientras que otros autores han postulado que la obesidad se asoció con una mayor mortalidad (Mesas et al., 2020). Además de las características virales y del huésped, los factores ambientales y sociales pueden ser responsables de estas diferencias (Nazroo & Becares, 2020). Sin embargo, esto también puede afectar la capacidad de identificar factores asociados con peores resultados, debido a que se ha asociado la tasa de mortalidad de COVID-19 con la prevalencia de la obesidad (Bello-Chavolla et al., 2020; Bray et al., 2020; Pena et al., 2021). Otros estudios han demostrado que las personas con obesidad muestran un deterioro de la respuesta inmune a la vacuna contra el virus de la influenza A y de los tratamientos antimicrobianos (Frasca et al., 2016; Honce & Schultz-Cherry, 2019), también se conoce

que para IAV H1N1, la obesidad, puede reducir la eficacia de las vacunas (Sheridan et al., 2012). Por lo tanto, la eficacia de otras vacunas contra diferentes enfermedades podría reducirse en la población con obesidad. Aunque los datos sobre la eficacia de la vacunación para COVID-19 en personas con obesidad no estaba disponible hasta nuestro estudio donde reportamos que si existe diferencia significativa en la reducción del número de síntomas por COVID-19 en pacientes vacunados con un IMC arriba del normal pero que la reducción en la sintomatología dependerá del tipo de vacuna aplicada, siendo que Cansino y Pfizer serían las recomendadas para población con obesidad. El análisis de la relación del sexo del paciente y la sintomatología nos indica que el sexo no es determinante en la reducción de síntomas de COVID-19 ya que no encontramos diferencia significativa entre pacientes con un IMC arriba del normal y el sexo al que pertenece, por otro lado estudios previos al nuestro su principal limitante es la muestra de pacientes reducidas y que solo se han realizado en un solo sitio, nuestra población fue multicéntrica debido a la participación de pacientes en diferentes sitios a lo largo del estado de Oaxaca donde se realizó el muestreo, sin embargo falta extender hacia otros estados así como continuar el análisis de datos que tenemos sobre cada variante del SARS-CoV-2, para poder determinar la mejor relación vacuna-sintomatología-obesidad para la población mexicana, a su vez la falta de otros estudios de gabinete para asociar no solo la presencia del virus en los resultados positivos de pruebas rápidas si no las modificaciones bioquímicas que pudiera tener el paciente como las interleucinas que se asocian a complicaciones por virus y así poder dar un mejor diagnóstico y manejo de pacientes infectados por SARS-CoV-2.

9. CONCLUSIONES.

- El sexo no es una determinante en la sintomatología de COVID-19, ya que no se encontró diferencia significativa entre pacientes obesos del sexo masculino y femenino.
- La edad es un factor que participa en el desarrollo de la sintomatología por COVID-19, siendo que la población más afectada es la población adulta comparada con los pacientes adultos-jóvenes y mayores, esto debido a que posiblemente a que es también la población que presenta mayor número de porcentaje de IMC arriba del normal.
- El tipo de vacuna que se aplica a la población es determinante para la reducción de síntomas para personas con IMC arriba del normal por lo que sería preferible que la población con comorbilidades tuviera una vacuna recomendada para ellos.

10. PERSPECTIVAS.

El presente estudio sirve como base para poder relacionar la obesidad con la sintomatología de COVID-19 y la eficacia de las diferentes vacunas en la reducción de esta, por otra parte falta aumentar la cantidad de pacientes y un muestreo mayor así como estudios de laboratorio que nos lleven a analizar los procesos inmunológicos y metabólicos que ocurren en los pacientes con obesidad para poder dar un mejor diagnóstico predictivo y una mejor recomendación sobre su manejo antes y después de la vacunación ya sea para COVID-19 o para alguna otra enfermedad.

11. BIBLIOGRAFÍA.

Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2008). *Inmunología Celular Y Molecular* (6TA ed.). Elsevier.

Abd, E. W., Eassa, S. M., Metwally, M., Al-Hraishawi, H., & Omar, S. R. (2020). SARS-CoV-2 Transmission Channels: A Review of the Literature. *MEDICC Rev*, 22(4), 51-69. <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N4.3>

Adhikari, S. P., Meng, S., Wu, Y. J., Mao, Y. P., Ye, R. X., Wang, Q. Z., . . . Zhou, H. (2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>

Alanazi, K. H., Abedi, G. R., Midgley, C. M., Alkhamis, A., Alsaqer, T., Almoaddi, A., . . . Watson, J. T. (2020). Diabetes Mellitus, Hypertension, and Death among 32 Patients with MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*, 26(1), 166-168. <https://doi.org/10.3201/eid2601.190952>

Alqahtani, F. Y., Aleanizy, F. S., Ali El Hadi Mohamed, R., Alanazi, M. S., Mohamed, N., Alrasheed, M. M., . . . Alhawassi, T. (2018). Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a retrospective study. *Epidemiol Infect*, 147, e35. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002923>

Arslan, B. A., & Timucin, A. C. (2020). Immunotherapy approaches on innate immunity for SARS-Cov-2. *Acta Virol*, 64(4), 389-395. https://doi.org/10.4149/av_2020_401

Badawi, A., & Ryoo, S. G. (2016). Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 49, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>

Bello-Chavolla, O. Y., Bahena-Lopez, J. P., Antonio-Villa, N. E., Vargas-Vazquez, A., Gonzalez-Diaz, A., Marquez-Salinas, A., . . . Aguilar-Salinas, C. A. (2020). Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(8). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>

Bello-Chavolla, O. Y., Rojas-Martinez, R., Aguilar-Salinas, C. A., & Hernandez-Avila, M. (2017). Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev*, *75*(suppl 1), 4-12. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw030>

Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T. K., Haque, Z., & Ibrahim, B. (2020). Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*, 1-12. <https://doi.org/10.1159/000512592>

Booth, C. M., Matukas, L. M., Tomlinson, G. A., Rachlis, A. R., Rose, D. B., Dwosh, H. A., . . . Detsky, A. S. (2003). Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*, *289*(21), 2801-2809. <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.JOC30885>

Bray, I., Gibson, A., & White, J. (2020). Coronavirus disease 2019 mortality: a multivariate ecological analysis in relation to ethnicity, population density, obesity, deprivation and pollution. *Public Health*, *185*, 261-263. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.056>

Butsch, W. S., Hajduk, A., Cardel, M. I., Donahoo, W. T., Kyle, T. K., Stanford, F. C., . . . Jastreboff, A. M. (2021). COVID-19 vaccines are effective in people with obesity: A position statement from The Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)*, *29*(10), 1575-1579. <https://doi.org/10.1002/oby.23251>

Cacho, P. M., Hernandez, J. L., Lopez-Hoyos, M., & Martinez-Taboada, V. M. (2020). Can climatic factors explain the differences in COVID-19 incidence and severity across the Spanish regions?: An ecological study. *Environ Health*, *19*(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00660-4>

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., . . . Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, *395*(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., . . . Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, *25*(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

Cyranoski, D. (2020). Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*, 581(7806), 22-26. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., . . . Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*, 384(15), 1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529). <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>

De Filippo, G. (2021). Obesidad y síndrome metabólico. *EMC - Pediatría*, 56(1), 1-7. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(21\)44717-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1245-1789(21)44717-7)

Delves, P. J., Martin, S. J., Burton, D. R., & Roitt, I. M. (2014). *Inmunología: Fundamentos* (S. Rondinone, Trans.; 12^a ed.). Editorial Médica Panamericana.

Denova-Gutierrez, E., Lopez-Gatell, H., Alomia-Zegarra, J. L., Lopez-Ridaura, R., Zaragoza-Jimenez, C. A., Dyer-Leal, D. D., . . . Barquera, S. (2020). The Association of Obesity, Type 2 Diabetes, and Hypertension with Severe Coronavirus Disease 2019 on Admission Among Mexican Patients. *Obesity (Silver Spring)*, 28(10), 1826-1832. <https://doi.org/10.1002/oby.22946>

Dhokal, S., & Klein, S. L. (2019). Host Factors Impact Vaccine Efficacy: Implications for Seasonal and Universal Influenza Vaccine Programs. *J Virol*, 93(21). <https://doi.org/10.1128/JVI.00797-19>

Dicker, D., Golan, R., Baker, J. L., Busetto, L., Fruhbeck, G., Goossens, G. H., . . . Farpour-Lambert, N. J. (2021). Vaccinating People with Obesity for COVID-19: EASO Call for Action. *Obes Facts*, 14(3), 334-335. <https://doi.org/10.1159/000516524>

Emilsson, V., Gudmundsson, E. F., Aspelund, T., Jonsson, B. G., Gudjonsson, A., Launer, L. J., . . . Gudnason, V. (2020). ACE2 levels are altered in comorbidities linked to severe outcome in COVID-19. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20122044>

Frasca, D., Ferracci, F., Diaz, A., Romero, M., Lechner, S., & Blomberg, B. B. (2016). Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*, 24(3), 615-625. <https://doi.org/10.1002/oby.21383>

Gan, Y., Ma, J., Peng, H., Zhu, H., Ju, Q., & Chen, Y. (2022). Ten ignored questions for stress psychology research. *Psych J*, 11(1), 132-141. <https://doi.org/10.1002/pchj.520>

Gao, H. N., Lu, H. Z., Cao, B., Du, B., Shang, H., Gan, J. H., . . . Li, L. J. (2013). Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*, 368(24), 2277-2285. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305584>

Gao, X., Qin, B., Chen, P., Zhu, K., Hou, P., Wojdyla, J. A., . . . Cui, S. (2021). Crystal structure of SARS-CoV-2 papain-like protease. *Acta Pharm Sin B*, 11(1), 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.08.014>

Gembardt, F., Sterner-Kock, A., Imboden, H., Spalteholz, M., Reibitz, F., Schultheiss, H. P., . . . Walther, T. (2005). Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides*, 26(7), 1270-1277. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.01.009>

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., . . . Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., . . . Network, C.-L. I. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>

Green, W. D., & Beck, M. A. (2017). Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. *Ann Am Thorac Soc*, 14(Supplement_5), S406-S409. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-447AW>

Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., . . . China Medical Treatment Expert Group for, C. (2020). Comorbidity and its impact on 1590

patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>

Gui, M., Song, W., Zhou, H., Xu, J., Chen, S., Xiang, Y., & Wang, X. (2017). Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Res*, 27(1), 119-129. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.152>

Gupte, M., Boustany-Kari, C. M., Bharadwaj, K., Police, S., Thatcher, S., Gong, M. C., . . . Cassis, L. A. (2008). ACE2 is expressed in mouse adipocytes and regulated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295(3), R781-788. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00183.2008>

He, J., Tao, H., Yan, Y., Huang, S. Y., & Xiao, Y. (2020). Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Viruses*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/v12040428>

Hernandez-Garduno, E. (2020). Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract*, 14(4), 375-379. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.06.001>

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., . . . Pohlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280 e278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Honce, R., & Schultz-Cherry, S. (2019). Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol*, 10, 1071. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01071>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Kammar-Garcia, A., Vidal-Mayo, J. J., Vera-Zertuche, J. M., Lazcano-Hernandez, M., Vera-Lopez, O., Segura-Badilla, O., . . . Navarro-Cruz, A. R. (2020). Impact of Comorbidities in Mexican Sars-Cov-2-Positive Patients: A Retrospective Analysis in

- a National Cohort. *Rev Invest Clin*, 72(3), 151-158.
<https://doi.org/10.24875/RIC.20000207>
- Khwatenge, C. N., Pate, M., Miller, L. C., & Sang, Y. (2021). Immunometabolic Dysregulation at the Intersection of Obesity and COVID-19. *Front Immunol*, 12, 732913. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.732913>
- Kuhn, J. H., Li, W., Choe, H., & Farzan, M. (2004). Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci*, 61(21), 2738-2743.
<https://doi.org/10.1007/s00018-004-4242-5>
- Lauxmann, M. A., Santucci, N. E., & Autran-Gomez, A. M. (2020). The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol*, 46(suppl.1), 6-18.
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101>
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., . . . Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*, 11(2), 216-228.
<https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., . . . Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 109(5), 531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., . . . Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*, 92(4), 424-432.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Liu, D., Zhang, T., Wang, Y., & Xia, L. (2021). The Centrality of Obesity in the Course of Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 620566.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.620566>
- Liu, K., Fang, Y. Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M. F., Ma, J. P., . . . Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*, 133(9), 1025-1031.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
- Lu, C. W., Liu, X. F., & Jia, Z. F. (2020). 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet (London, England)*, 395(10224), e39.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., . . . Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

Maier, H. E., Lopez, R., Sanchez, N., Ng, S., Gresh, L., Ojeda, S., . . . Gordon, A. (2018). Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis*, 218(9), 1378-1382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>

Malik, Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*, 42(1), 3-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32342926>

Mancilla-Galindo, J., Vera-Zertuche, J. M., Navarro-Cruz, A. R., Segura-Badilla, O., Reyes-Velazquez, G., Tepepa-Lopez, F. J., . . . Kammar-Garcia, A. (2020). Development and validation of the patient history COVID-19 (PH-Covid19) scoring system: a multivariable prediction model of death in Mexican patients with COVID-19. *Epidemiol Infect*, 148, e286. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002903>

Martinez, A., Soldevila, N., Romero-Tamarit, A., Torner, N., Godoy, P., Rius, C., . . . Surveillance of Hospitalized Cases of Severe Influenza in Catalonia Working, G. (2019). Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PLoS One*, 14(1), e0210353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210353>

Mauskopf, J., Klesse, M., Lee, S., & Herrera-Taracena, G. (2013). The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ*, 16(2), 264-277. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.752376>

Mesas, A. E., Cavero-Redondo, I., Alvarez-Bueno, C., Sarria Cabrera, M. A., Maffei de Andrade, S., Sequi-Dominguez, I., & Martinez-Vizcaino, V. (2020). Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*, 15(11), e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>

Monkemuller, K., Fry, L., & Rickes, S. (2020). COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig*, 112(5), 383-388. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7137/2020>

- Nakagawa, K., Lokugamage, K. G., & Makino, S. (2016). Viral and Cellular mRNA Translation in Coronavirus-Infected Cells. *Adv Virus Res*, 96, 165-192. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.001>
- Nazroo, J., & Becares, L. (2020). Evidence for ethnic inequalities in mortality related to COVID-19 infections: findings from an ecological analysis of England. *BMJ Open*, 10(12), e041750. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041750>
- Noyola, D. E., Hermosillo-Arredondo, N., Ramirez-Juarez, C., & Werge-Sanchez, A. (2021). Association between obesity and diabetes prevalence and COVID-19 mortality in Mexico: an ecological study. *J Infect Dev Ctries*, 15(10), 1396-1403. <https://doi.org/10.3855/jidc.15075>
- Oksanen, A., Kaakinen, M., Latikka, R., Savolainen, I., Savela, N., & Koivula, A. (2020). Regulation and Trust: 3-Month Follow-up Study on COVID-19 Mortality in 25 European Countries. *JMIR Public Health Surveill*, 6(2), e19218. <https://doi.org/10.2196/19218>
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., . . . Qian, Z. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*, 11(1), 1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- Owen, J. A., Punt, J., Stranford, S., & Jones, P. (2016). *Kuby. Inmunología* (7e. ed.). <https://doi.org/https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1953§ionid=143392292>
- Paola, T. P. (2012). Visión panorámica del sistema inmune [10.1016/S0716-8640(12)70335-8]. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 446-457. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)
- Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*, 79, 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
- Pellini, R., Venuti, A., Pimpinelli, F., Abril, E., Blandino, G., Campo, F., . . . Ciliberto, G. (2021). Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody

responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *EClinicalMedicine*, 36, 100928. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100928>

Pena, J. E., Rascon-Pacheco, R. A., Ascencio-Montiel, I. J., Gonzalez-Figueroa, E., Fernandez-Garate, J. E., Medina-Gomez, O. S., . . . Borja-Aburto, V. H. (2021). Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res*, 52(4), 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.12.002>

Perlman, S., & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 7(6), 439-450. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2147>

Petrakis, D., Margina, D., Tsarouhas, K., Tekos, F., Stan, M., Nikitovic, D., . . . Tsatsakis, A. (2020). Obesity a risk factor for increased COVID19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*, 22(1), 9-19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>

Phung, D. T., Wang, Z., Rutherford, S., Huang, C., & Chu, C. (2013). Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 14(10), 839-857. <https://doi.org/10.1111/obr.12055>

Placzek, H. E., & Madoff, L. C. (2014). Association of age and comorbidity on 2009 influenza A pandemic H1N1-related intensive care unit stay in Massachusetts. *Am J Public Health*, 104(11), e118-125. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302197>

Plotkin, S. A. (2010). Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*, 17(7), 1055-1065. <https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10>

Plumper, T., & Neumayer, E. (2020). The pandemic predominantly hits poor neighbourhoods? SARS-CoV-2 infections and COVID-19 fatalities in German districts. *Eur J Public Health*, 30(6), 1176-1180. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa168>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., . . . Group, C. C. T. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., . . . Shekar, M. (2020). Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev*, 21(11), e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>

Prado-Galbarro, F. J., Sanchez-Piedra, C., Gamino-Arroyo, A. E., & Cruz-Cruz, C. (2020). Determinants of survival after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Mexican outpatients and hospitalised patients. *Public Health*, 189, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.09.014>

Qian, G. Q., Yang, N. B., Ding, F., Ma, A. H. Y., Wang, Z. Y., Shen, Y. F., . . . Chen, X. M. (2020). Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM*, 113(7), 474-481. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>

Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., . . . Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*, 28(2), 174-184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275259>

Rahman, A., & Sarkar, A. (2019). Risk Factors for Fatal Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections in Saudi Arabia: Analysis of the WHO Line List, 2013-2018. *Am J Public Health*, 109(9), 1288-1293. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305186>

Ren, X., Liu, Y., Chen, H., Liu, W., Guo, Z., Zhang, Y., . . . Shan, H. (2020). Application and optimization of RT-PCR in diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*, 2020.2002.2025.20027755. <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20027755>

Rodriguez-Villamizar, L. A., Belalcazar-Ceron, L. C., Fernandez-Nino, J. A., Marin-Pineda, D. M., Rojas-Sanchez, O. A., Acuna-Merchan, L. A., . . . Herrera-Galindo, V. M. (2021). Air pollution, sociodemographic and health conditions effects on COVID-19 mortality in Colombia: An ecological study. *Sci Total Environ*, 756, 144020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144020>

Rosero Ortega, L. Y., Rosero Aguirre, J. A., Limones Moncada, M. S., & Soledispa Cevallos, E. R. (2019). Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. *Recimundo*, 3(4), 456-478. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(4\).diciembre.2019.456-478](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(4).diciembre.2019.456-478)

- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46(5), 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Salazar López, R. (2020). La obesidad y su tratamiento a lo largo del tiempo. *Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva; Vol. 26, Núm. 1 (2020)*. <http://www.ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/138>
- Sang, Y., Shields, L. E., Sang, E. R., Si, H., Pigg, A., & Blecha, F. (2019). Ileal transcriptome analysis in obese rats induced by high-fat diets and an adenoviral infection. *Int J Obes (Lond)*, 43(11), 2134-2142. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0323-2>
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Sirotti, S., Marotto, D., Ardizzone, S., Rizzardini, G., . . . Galli, M. (2020). COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*, 38(2), 337-342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202240>
- Satija, N., & Lal, S. K. (2007). The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci*, 1102, 26-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1408.002>
- Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(21), 11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Sheridan, P. A., Paich, H. A., Handy, J., Karlsson, E. A., Hudgens, M. G., Sammon, A. B., . . . Beck, M. A. (2012). Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*, 36(8), 1072-1077. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.208>
- Shiley, K. T., Nadolski, G., Mickus, T., Fishman, N. O., & Lautenbach, E. (2010). Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(7), 676-682. <https://doi.org/10.1086/653204>
- Shin, K., Pandey, A., Liu, X. Q., Anini, Y., & Rainey, J. K. (2013). Preferential apelin-13 production by the proprotein convertase PCSK3 is implicated in obesity. *FEBS Open Bio*, 3, 328-333. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.08.001>

Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., . . . Obesity study, g. (2020). High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*, 28(7), 1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>

Song, W., Gui, M., Wang, X., & Xiang, Y. (2018). Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*, 14(8), e1007236. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>

Stefan, N. (2022). Metabolic disorders, COVID-19 and vaccine-breakthrough infections. *Nat Rev Endocrinol*, 18(2), 75-76. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00608-9>

Sun, L., Wang, X., Saredy, J., Yuan, Z., Yang, X., & Wang, H. (2020). Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biol*, 37, 101759. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>

Tan, V. P. K., Ngim, C. F., Lee, E. Z., Ramadas, A., Pong, L. Y., Ng, J. I., . . . Dhanoa, A. (2018). The association between obesity and dengue virus (DENV) infection in hospitalised patients. *PLoS One*, 13(7), e0200698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200698>

Tian, Y., Jennings, J., Gong, Y., & Sang, Y. (2019). Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity. *Biomolecules*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/biom9110726>

To, K. K., Tsang, O. T., Yip, C. C., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M., . . . Yuen, K. Y. (2020). Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin Infect Dis*, 71(15), 841-843. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>

Townsend, M. J., Kyle, T. K., & Stanford, F. C. (2021). COVID-19 Vaccination and Obesity: Optimism and Challenges. *Obesity (Silver Spring)*, 29(4), 634-635. <https://doi.org/10.1002/oby.23131>

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., . . . Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382(16), 1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

- Vashist, S. K. (2020). In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics (Basel)*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040202>
- Vera-Zertuche, J. M., Mancilla-Galindo, J., Tlalpa-Prisco, M., Aguilar-Alonso, P., Aguirre-Garcia, M. M., Segura-Badilla, O., . . . Vidal-Mayo, J. J. (2021). Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: a national observational study. *Epidemiol Infect*, 149, e109. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001023>
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292 e286. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*, 94(7). <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., . . . Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., . . . Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*, 221(11), 1762-1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
- Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71(15), 769-777. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
- Watanabe, M., Caruso, D., Tuccinardi, D., Risi, R., Zerunian, M., Polici, M., . . . Gnessi, L. (2020). Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*, 111, 154319. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154319>

Weber, D. J., Rutala, W. A., Samsa, G. P., Santimaw, J. E., & Lemon, S. M. (1985). Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA*, 254(22), 3187-3189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2933532>

Woolcott, O. O., & Castilla-Bancayan, J. P. (2021). The effect of age on the association between diabetes and mortality in adult patients with COVID-19 in Mexico. *Sci Rep*, 11(1), 8386. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88014-z>

Xu, X., Yu, C., Qu, J., Zhang, L., Jiang, S., Huang, D., . . . Liu, J. (2020). Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47(5), 1275-1280. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>

Xu, Y. H., Dong, J. H., An, W. M., Lv, X. Y., Yin, X. P., Zhang, J. Z., . . . Gao, B. L. (2020). Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect*, 80(4), 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., . . . Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8(5), 475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Yao, Y., Tian, Y., Zhou, J., Ma, X., Yang, M., & Wang, S. (2020). Epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 infections in Shaanxi, China by 8 February 2020. *Eur Respir J*, 55(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00310-2020>

Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., . . . Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 75(7), 1730-1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>

Zheng, Y., Ma, X., Su, D., Zhang, Y., Yu, L., Jiang, F., . . . Ma, F. (2020). The Roles of Siglec7 and Siglec9 on Natural Killer Cells in Virus Infection and Tumour Progression. *J Immunol Res*, 2020, 6243819. <https://doi.org/10.1155/2020/6243819>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., & Wang, Y. (2021). Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*, 37(2), e3377. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>