

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Concentraciones séricas de aminotransferasa y su asociación a la obesidad en pacientes hospitalizados por covid-19

Serum aminotransferase concentrations and their association with obesity in patients hospitalized for covid-19

Concentrações séricas de aminotransferases e sua associação com obesidade em pacientes internados por covid-19

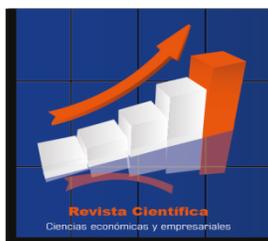
Herlinda Virginia Ponce Espinoza ^I
ponce-herlinda6959@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-7802-0659>

Augusto Leonel Durán Cañarte ^{II}
augusto.duran@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4967-7106>

Correspondencia: ponce-herlinda6959@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 26/11/2022

1. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.
2. Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador.



Resumen

Los hallazgos científicos preliminares indican que los fenómenos relacionados con COVID-19, son graves en personas que padecen obesidad, dado que influye en los distintos cambios bioquímicos y sistemas del organismo. Es importante vislumbrar en profundidad el resultado que tiene la obesidad en el desarrollo y padecimiento de la COVID-19. El objetivo del estudio fue analizar la asociación entre las concentraciones séricas de aminotransferasas y la obesidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. La investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar bajo criterios de inclusión 108 artículos publicados en los últimos años (2019-2022), relacionados al tema. Se evidenció una alta tasa de mortalidad en pacientes obesos con COVID-19 en comparación a sin obesidad, la prolongada estancia hospitalaria, oxigenoterapia, gravedad de la enfermedad, factor de riesgo sin restricción de edad, predisponen a casos graves e influyen en la peor progresión y el pronóstico. Los resultados clínicos, mostraron que las transaminasas, Fosfatasa Alcalina y Bilirrubina Total, tienden a permanecer en niveles altos en personas con obesidad. La evidencia sobre la severidad en pacientes obesos hospitalizados por COVID-19 indica gran variabilidad en la frecuencia de una mayor severidad asociada a la obesidad como factor de riesgo durante la COVID-19.

Palabras Claves: Infección; transaminasas; índice de masa corporal; sobrepeso; pronóstico.

Abstract

Preliminary scientific findings indicate that the phenomena related to COVID-19 are serious in people suffering from obesity, since it influences the different biochemical changes and systems of the organism. It is important to take a deep look at the result of obesity in the development and suffering of COVID-19. The objective of the study was to analyze the association between serum aminotransferase concentrations and obesity in patients hospitalized for COVID-19. The documentary design research with a descriptive and exploratory nature which allowed selecting under inclusion criteria 108 articles published in recent years (2019-2022), related to the subject. A high mortality rate was evidenced in obese patients with COVID-19 compared to those without obesity, prolonged hospital stay, oxygen therapy, severity of the disease, risk factor without age restriction, predispose to severe cases and influence worse progression and the forecast. The

clinical results showed that transaminases, Alkaline Phosphatase and Total Bilirubin, tend to remain at high levels in people with obesity. Evidence on severity in obese patients hospitalized for COVID-19 indicates great variability in the frequency of increased severity associated with obesity as a risk factor during COVID-19.

Key Words: Infection; transaminases; body mass index; overweight; forecast.

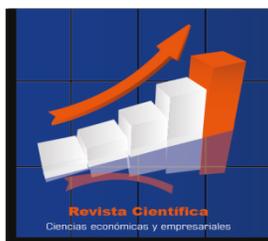
Resumo

Achados científicos preliminares indicam que os fenômenos relacionados ao COVID-19 são graves em pessoas que sofrem de obesidade, pois influencia as diferentes alterações bioquímicas e sistemas do organismo. É importante olhar com profundidade para o resultado da obesidade no desenvolvimento e sofrimento da COVID-19. O objetivo do estudo foi analisar a associação entre as concentrações séricas de aminotransferases e obesidade em pacientes internados por COVID-19. A pesquisa de desenho documental com natureza descritiva e exploratória que permitiu selecionar sob critérios de inclusão 108 artigos publicados nos últimos anos (2019-2022), relacionados ao assunto. Uma alta taxa de mortalidade foi evidenciada em pacientes obesos com COVID-19 em comparação com aqueles sem obesidade, internação prolongada, oxigenoterapia, gravidade da doença, fator de risco sem restrição de idade, predispõem a casos graves e influenciam pior evolução e a previsão. Os resultados clínicos mostraram que as transaminases, Fosfatase Alcalina e Bilirrubina Total, tendem a permanecer em níveis elevados em pessoas com obesidade. Evidências sobre a gravidade em pacientes obesos hospitalizados por COVID-19 indicam grande variabilidade na frequência de aumento da gravidade associada à obesidade como fator de risco durante a COVID-19.

Palavras-chave: Infecção; transaminases; índice de massa corporal; excesso de peso; previsão.

Introducción

En diciembre de 2019 se identificó al primer paciente con neumonía por Coronavirus (COVID-19) en Wuhan-China, la enfermedad se extendió en todo el mundo originando una pandemia, que se ha convertido en uno de los mayores retos en la historia de la humanidad, sobre todo a nivel de salud. Asimismo, la obesidad es una patología subyacente importante que se asocia con estado crítico de COVID-19. El 50% de estos pacientes presentan grados de alteración negativa en las



pruebas de función hepática, debido a que las personas con un desarrollo grave de la enfermedad, evidencian niveles altos de enzimas hepáticas (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha registrado cifras de sobrepeso u obesidad en la población mundial, que reflejan la ocurrencia a causa de estas enfermedades, de al menos 2.800.000 muertes cada año (2). La disponibilidad de hallazgos científicos actuales indica que los fenómenos relacionados con la enfermedad son de peor evolución en las personas que padecen obesidad, dado que influye en los distintos cambios bioquímicos y modifica las funciones de los sistemas del organismo. Es por ello que se hace necesario vislumbrar en profundidad el resultado que tiene de la obesidad en el desarrollo y padecimiento de la COVID-19 (3).

Las transformaciones bioquímicas hepáticas en pacientes con COVID-19, se refieren posiblemente a la alteración de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) acompañada con el incremento ligero de la bilirrubina; esta elevación de las enzimas hepáticas y bilirrubina se presentó entre el 14 y 53% de los pacientes que tienen sobrepeso u obesidad durante el COVID-19 (4). Las alteraciones a nivel hepático podrían estar causadas por la infección viral de los hepatocitos. Las células epiteliales de los conductos biliares expresan el receptor para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en una concentración 20 veces superior a los hepatocitos y la infección por el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) podría causar daño en estas células (5).

La incidencia de injuria hepática en pacientes con COVID-19, según datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a nivel mundial es de aproximadamente el 50%. Los niveles anormales de ALT y AST acompañados de discretos aumentos en la bilirrubina han sido los principales indicadores de la misma. La proporción de pacientes con daño hepático se asocia con infección progresiva, posiblemente relacionada con la infección directa de los hepatocitos. Algunos estudios han demostrado que las personas con formas más graves de la enfermedad tienen más daño en las células del hígado, lo que resulta en niveles más altos de transaminasas y bilirrubina (6).

En casos graves de pacientes con COVID-19 se han evidenciado enfermos con resultados de niveles séricos de ALT y AST que alcanzaron cifras de hasta 7.590 y 1.445 UI/L, respectivamente (7). En los casos de injuria hepática severa aproximadamente el 50-55% de los pacientes

presentaron hipoalbuminemia. Los valores de albúmina observados en pacientes con infecciones graves oscilaron entre 26,3 y 30,9 g/L (8,9). Un dato llamativo fue el encontrado en el estudio de Chen y col. (10), donde en un análisis retrospectivo de 99 casos, el 98% de ellos presentó hipoalbuminemia y solo el 43% presentó aumento de ALT y AST; la mortalidad en este grupo de pacientes fue del 11%.

En Ecuador se registró el primer caso confirmado de COVID-19, el 29 de febrero del 2020, fue un caso importado desde España; a los 36 días de esto, se alcanzaron 3.368 casos confirmados con corte al 03 de abril del 2020, convirtiéndose en un grave problema de salud pública; El 12 de marzo se anunció la emergencia sanitaria en todo el territorio nacional, la medida se decretó luego de la declaración de la OMS, cambiando el término a pandemia por infecciones de la nueva cepa de coronavirus (11). Por otra parte, el 64,68% de la población de entre 19 y 59 años, vive con sobrepeso y obesidad, según la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 (12).

Al inicio de la pandemia, el índice de masa corporal (IMC) se mencionó entre los factores de riesgo significativos para el SARS-CoV-2. Esto se evidencia en los informes de China, Italia y Estados Unidos de América (EEUU). Sin embargo, en la medida que la pandemia fue prolongándose se ha notado que esta comorbilidad es de gran importancia, 4 de cada 10 positivos de COVID-19 son obesos, al conocer este antecedente y teniendo en cuenta que la obesidad es una comorbilidad, que hace que el cuadro se agrave y haya desbalance fisiológico en diferentes órganos. Por lo tanto, el estudio de las enzimas AST-ALT es importante para la valoración médica y el pronóstico de la enfermedad (11,13).

Datos estadísticos muestran que de los 13 cantones de la provincia Los Ríos, Quevedo ocupa el segundo lugar con más casos de personas positivas para COVID-19. Revisando antecedentes de investigación se evidencian pocos estudios del perfil hepático en pacientes obesos con COVID-19 hasta la actualidad (14), por tal motivo, el objetivo de la presente investigación fue documentar la asociación entre las concentraciones séricas de aminotransferasas a la obesidad de pacientes hospitalizados por COVID-19. Con el propósito de dar respuesta a la siguiente interrogante que constituye un vacío científico en la actualidad:

¿Las concentraciones séricas de las alaninoaminotransferasa y aspartato aminotransferasa se asocian a la obesidad y a mal pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19?

Antecedentes

Fan y col. (15), en su artículo publicado en el año 2020 sobre características clínicas de la anomalía funcional hepática y COVID-19, realizaron un estudio retrospectivo e incluyó casos de un centro salud pública de Shanghai, con el objetivo de aclarar las manifestaciones clínicas del daño hepático y COVID-19. De 148 pacientes, distribuidos en 49,3% mujeres y 50,7% hombres, 75 pacientes (50,7%) presentaron función hepática anormal al ingreso, propensos a tener un grado moderado-alto de fiebre (44% vs 27,4%). El número de linfocitos T CD4+ y CD8+ fue menor en el grupo de función hepática anormal que en el normal. Los autores concluyeron que más de un tercio de los pacientes ingresados en el hospital con infección por SARS-CoV-2 tienen función hepática anormal, y esto se asocia con una mayor estancia hospitalaria.

Simonnet y col. (16), en su estudio de cohorte retrospectivo sobre obesidad y el SARS-CoV-2, publicado en el año 2020, analizaron la relación entre las características clínicas y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) en 124 pacientes ingresados por SARS-CoV-2 en un único centro francés. Los resultados evidenciaron que la obesidad (IMC > 30) y obesidad grave (IMC>35) estuvieron presentes en el 47,6% y 28,2% de los casos, respectivamente. Demostraron una alta frecuencia de obesidad en pacientes con COVID-19, la gravedad de la enfermedad aumentó con el IMC. Los autores concluyeron que, la obesidad es un factor de riesgo para la gravedad del SARS-CoV-2, que requiere mayor atención a las medidas preventivas en personas susceptibles.

Sharma y Kumar (17), en su artículo de revisión sistemática, publicado en el año 2020 sobre disfunción metabólica e hígado graso como factor de riesgo de COVID-19 grave. Observaron que los estudios realizados son limitados y han mostrado un riesgo cuatro a seis veces mayor de COVID-19 grave en pacientes con enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD). Los pacientes con MAFLD y obesidad asociada, fibrosis grave y edad <60 años son más propensos a desarrollar COVID-19 grave. En base a la exhaustiva revisión los autores concluyeron que, la MAFLD se asocia con un aumento de 4-6 veces en la gravedad de COVID-19 en comparación con los pacientes sin MAFLD.

Kalligeros y col. (18), en su artículo publicado en el año 2020 sobre obesidad y enfermedades crónicas en pacientes con COVID-19; realizaron un estudio de cohorte retrospectiva de 103

hospitalizados con COVID-19, con el objetivo de explorar la posible asociación de la obesidad y otras enfermedades crónicas. Obtuvieron como resultados que de 103 pacientes, 44 pacientes (42,7%) ingresaron en unidad de cuidados intensivos (UCI) y 29 (65,9%) requirieron ventilación mecánica (VMI). La prevalencia de obesidad fue del 47,5%. Los autores concluyeron la obesidad severa ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) se asoció con el ingreso en UCI, mientras que los antecedentes de cardiopatía y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) se asociaron de forma independiente con el uso de VMI. Se justifica una mayor vigilancia y un tratamiento agresivo de los pacientes con obesidad y COVID-19.

Xie y col. (19), en su estudio retrospectivo sobre características clínicas de pacientes hospitalizados fuera de la UCI con enfermedad por coronavirus 2019 y daño hepático, publicado en el año 2020, realizaron un análisis clínico epidemiológico con la duración de la hospitalización en pacientes con COVID-19, con el objetivo de investigar los factores de riesgo relacionados con la lesión hepática en los pacientes con COVID-19. Del total de 79 pacientes con COVID-19, el 31,6 %, el 35,4 % y el 5,1 % de los pacientes con COVID-19 tenían niveles elevados de alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina, respectivamente. Los autores concluyeron que la lesión hepática es común en pacientes con COVID-19 hospitalizados fuera de la UCI. Puede estar relacionado con la inflamación sistémica.

Deng y col. (20), en su investigación sobre COVID-19 en pacientes jóvenes con obesidad como posible predictor de gravedad de la enfermedad, publicada en el año 2020; realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 65 pacientes con COVID-19 en el Hospital Zhongnan, con el objetivo de explorar los indicadores de gravedad de la enfermedad en pacientes entre 18 y 40 años. 53 fueron casos moderados y 12 casos graves o críticos. Se recopilaban características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio y datos de tratamiento. Implementaron un análisis de regresión logística multivariante para explorar los factores de riesgo, obteniendo que los pacientes con casos graves tenían un IMC más alto. Los autores concluyeron que la obesidad es un predictor importante de la gravedad de COVID-19 en pacientes jóvenes y el mecanismo principal está relacionado a daño del hígado y riñón.

Chang y col. (21), en su estudio documental bibliográfico publicado en el año 2020 sobre obesidad e IMC en la gravedad de la enfermedad por COVID-19, incluyeron 16 artículos en el metanálisis. Obtuvieron como resultados que el IMC era más alto en pacientes con estado crítico que en aquellos

con enfermedad leve o moderada. El IMC elevado se asoció con el uso de VMI. Además, hubo mayores probabilidades de uso de VMI y hospitalización en pacientes con obesidad. No hubo heterogeneidad sustancial. Los autores concluyen que la obesidad o el IMC elevado aumentaron el riesgo de hospitalización, estado crítico y necesidad de VMI en COVID-19 y recomiendan que los clínicos deben estar atentos a estos indicadores tempranos para identificar a los pacientes críticos. Yang y col. (22), en su artículo de revisión sistemática y metanálisis sobre obesidad y COVID-19, publicado en el año 2021, sostiene en base a artículos científicos publicados en las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science, llevado a cabo utilizando modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para calcular los odds ratios (OR) de varios resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 obesos y no obesos. Se incluyeron 20 estudios. El IMC fue más alto en los pacientes con COVID-19 grave/crítico que en casos leves. Los autores concluyen que la obesidad en los pacientes con COVID-19 se asoció con resultados desfavorables; COVID-19 grave, cuidados en la UCI, uso de VMI y progresión de la enfermedad. La obesidad como factor de riesgo fue mayor en los pacientes más jóvenes y no aumentó el riesgo de mortalidad hospitalaria.

Krishnan y col. (24) en su estudio observacional retrospectivo sobre químicas hepáticas anormales como predictor de la gravedad de la COVID-19 y los resultados clínicos en pacientes hospitalizados, publicado en el año 2022, realizado con el objetivo de evaluar la prevalencia de químicas hepáticas elevadas en pacientes hospitalizados con COVID-19 y comparar las químicas hepáticas séricas para predecir la gravedad y la mortalidad hospitalaria. Un total de 2698 (70,4%) tenían alanina aminotransferasa (ALT) anormal en el momento del ingreso. Otras químicas hepáticas anormales más prevalentes fueron la aspartato aminotransferasa (AST) (44,4 %), la fosfatasa alcalina (ALP) (16,1 %) y la bilirrubina total (T-Bil) (5,9 %). Los factores asociados con la lesión hepática fueron la edad avanzada, la etnia asiática, otra raza, el sobrepeso y la obesidad. Los niveles más altos de ALT, AST, T-Bil y ALP se asociaron más comúnmente con la gravedad de la enfermedad.

Obesidad y COVID-19

Las manifestaciones clínicas por COVID-19 varían desde casos asintomáticos a moderados e incluso severos; el 80% de pacientes se recuperan exitosamente y el restante sufre complicaciones,

como síndrome respiratorio agudo y en varios casos la muerte (31). Estudios han asociado la presencia de enfermedades crónicas como la diabetes, cardiovasculares o la enfermedad pulmonar crónica con los casos severos y desenlaces fatales (32, 33). Luego de evidenciar el comportamiento de la enfermedad, se ha reconocido el rol de la obesidad como factor de riesgo independiente para estado crítico en COVID-19 (34,35).

La presencia de obesidad y la severidad de esta enfermedad ha sido reportada para otras infecciones respiratorias virales. Como es el caso del virus H1N1, en el que las personas con obesidad y enfermedades crónicas preexistentes tienen una mayor probabilidad de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo que puede evolucionar a falla orgánica múltiple y muerte (10, 36, 37). De igual manera, un estudio acerca del COVID-19 reportó que la obesidad estuvo presente en el 16% de los casos graves y podría predisponer a procesos inflamatorios que sensibilizarían a los individuos a desarrollar complicaciones y conllevar a muerte (38).

La evidencia de que la obesidad es un factor de riesgo para severidad por COVID-19 aumenta, ya que los reportes de COVID-19 se actualizan frecuentemente y la información vertida facilita entender mejor el comportamiento de la enfermedad, formular estrategias de prevención y contención (38, 39). El avance de la nueva enfermedad mundial COVID-19 es acelerado, el espectro clínico es complejo y variado. Varía desde manifestaciones leves hasta presentarse como una patología de manifestación sistémica, el grado de severidad guarda una estrecha relación con la desregulación de la respuesta inmune inducida por el virus (40,41).

El 46% de los pacientes con obesidad y el 56% de los que requerían ventilación mecánica tenían obesidad grave. Todo esto aumenta la probabilidad que la obesidad sea un factor de riesgo independiente para el pronóstico de pacientes con COVID-19. En México, al corte del 29 de marzo, el 50% de los fallecimientos a causa de COVID-19 presentaron obesidad, sin tener ajuste poblacional (51).

Respuesta inmunológica en COVID-19 y obesidad

El factor principal en la severidad y letalidad por COVID-19, es la neumonía con síndrome de liberación de citoquinas (SLC), el cual se evidencia en infecciones severas. El principal mecanismo de este síndrome es la incorporación rápida de células inflamatorias, células T y macrófagos entre otros, por medio de una descarga exagerada de citoquinas (52). La reacción en cadena del SLC,

genera lesiones inflamatorias en múltiples órganos y falla aguda funcional (53). El SLC relacionado con infección por COVID-19, se caracteriza por: disminución de circulación de linfocitos T CD4, CD8 y células NK, incremento de IL-6 en sangre periférica, fiebre continua, daño de tejidos y órgano causado por reacción inmune debido a liberación de citoquinas y disfunción en coagulación (54).

La obesidad es una condición de inflamación crónica leve, y las interleucinas pueden influir en la función de las células grasas de diferentes maneras. Las interleucinas pro-inflamatorias que aumentan en personas obesas, como TNF- α , IL-1 α e IL-6 secretadas por macrófagos tipo I (MCP-1), provocan efectos indeseables que conducen a resistencia a la insulina y complicaciones cardiovasculares en pacientes con obesidad (55). El estrés del retículo endoplásmico asociado con el aumento de la generación de radicales de oxígeno y la lipotoxicidad activan los mediadores inflamatorios I κ B y NF- κ B en el tejido adiposo, provocando el aumento de la producción de las citoquinas (56).

Injuria hepática

Se informó daño hepático en el 78% de los pacientes que murieron por COVID-19. El daño hepático en COVID-19 se considera una manifestación clínica común que puede ocurrir en pacientes con síntomas leves, incluso con síntomas más severos. La evidencia sobre el mecanismo de daño hepático en la infección por SARS-CoV-2 es limitada. Los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), que los virus usan para ingresar a las células e infectar al huésped, también se expresan en las células del hígado y los conductos biliares, y en infecciones virales directas. Esto puede ser la clave para el desarrollo de lesión hepática en pacientes con COVID-19 (39, 41, 60, 61).

Obesidad y mayor vulnerabilidad a COVID-19

La obesidad se asocia con niveles bajos de estado proinflamatorio y un mayor número de citoquinas que conducen desregulación de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (64). Este estado inmunitario conlleva a una mayor susceptibilidad a las infecciones y una respuesta deficiente a los tratamientos antivirales y de vacunas (65). En la obesidad la peor respuesta de los linfocitos T,

junto a la linfocitopenia secundaria a la infección y la apoptosis por COVID-19, favorece afectación pulmonar, y la presencia de más macrófagos contribuyendo a una rápida liberación de citocinas inflamatorias que juegan un papel importante en la falla multiorgánica asociada a la infección por COVID-19 (66).

Aunque no hay evidencia directa de que el SARS-CoV-2 infecte el tejido adiposo, por otro lado, se conoce que en dicho tejido se expresa también ECA-2, y no se excluye la posibilidad de que la grasa intratorácica, perirrenal, pericárdica y mesentérica pueda servir como lugar de reserva y diseminación del virus (67).

Monitoreo bioquímico y pronóstico de los pacientes con COVID-19

Los cambios en los parámetros de laboratorio observados en la infección por SARS-CoV-2 están estrechamente relacionados con la importancia clínica de la enfermedad y la aparición de daño orgánico secundario a la progresión de la enfermedad. Muchas de las variables observadas al ingreso han sido sugeridas con fines pronósticos y de control. Además, son más frecuentes en pacientes que requieren hospitalización (69, 70).

Los pacientes obesos con COVID-19 de UCI tienen: recuentos de glóbulos blancos más altos (50 %), recuentos de neutrófilos más altos (70 %), recuentos de linfocitos más bajos (10 %), valores de LDH más altos (110 %), actividad de ALT más alta (50 %), AST más alta (80%), bilirrubina total más alta (20%), creatinina más alta (10%), hs-TnI más alta (120%), DD más alta (250%) y PCT más alta (20%). La proporción de pacientes ingresados en UCI con valores anormales fue 3 veces mayor que los que no tienen obesidad (46, 71).

Materiales y métodos

1. Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema, donde los autores exponen los resultados obtenidos del mismo, logrando así obtener un conocimiento amplio con respecto a las concentraciones séricas de aminotransferasa y su asociación a la obesidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

2. Alcance del estudio

Este estudio por su naturaleza es de alcance descriptivo.

3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, SciELO, Elsevier y Redalyc, también se incluyeron páginas oficiales de la OMS/OPS y reportes de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “aminotransferasas”, “transaminasas”, “COVID-19”, “obesidad”, “pronóstico”. Se emplearon operadores booleanos “and”, “or”, para facilitar la búsqueda de la información.

4. Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se han incluido artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis, textos de divulgación científica y páginas oficiales de la OMS referentes al tema de investigación; considerando artículos sin restricción de idioma y de países a nivel mundial, publicados en el periodo comprendido entre los años 2019 al 2022. Se excluyeron las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, tesis, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

5. Consideraciones éticas

Se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual y hacer la citación correcta de los autores según las normas Vancouver (76).

6. Proceso de selección y síntesis de la información

7. En la selección inicial se incluyeron 227 artículos de las bases de datos antes mencionadas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 113 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (77) (Figura 1).

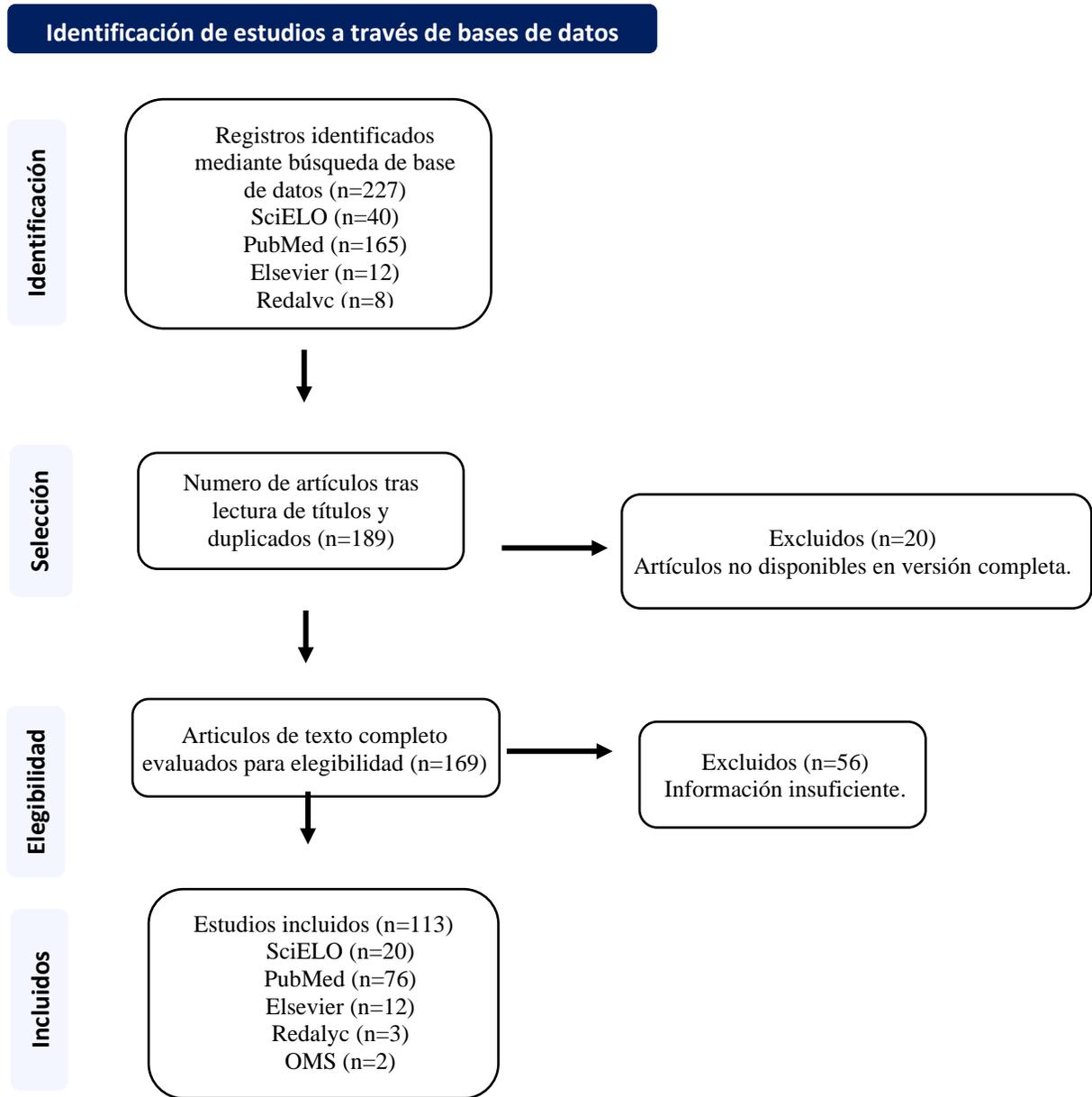
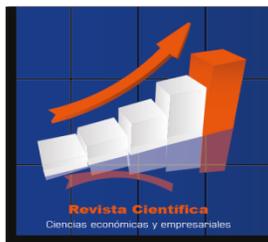


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA utilizado para la selección de artículos. Estrategia de búsqueda y selección del material científico para el desarrollo de la revisión (77).



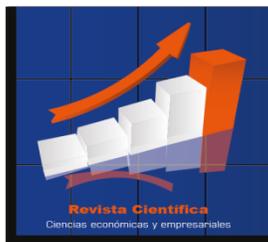
RESULTADOS

Autor	Año	País	Muestra	Resultados
Moriconi y col. (78)	2020	Italia	100 pacientes: (45 obesos, 55 no obesos).	Los pacientes obesos tuvieron un período de tiempo más largo para alcanzar el destete de oxígeno.
Simonnet y col. (16)	2020	Francia	124 pacientes: 59 con obesidad, 35 obesidad grave, 30 no obesos.	La obesidad y obesidad grave se hallaron en el 47,6% y 28,2% de los casos, respectivamente. El VMI aumentó con IMC alto, independientemente de la edad, diabetes e hipertensión.
Lighter y col. (79)	2020	Estados Unidos	87 pacientes obesos.	Pacientes con IMC entre 30-34 tenían 2,0% y 1,8% probabilidades de ser ingresados en UCI, respectivamente, en comparación con los individuos con IMC <30, los pacientes con IMC > 35 tenían 2,2% y 3,6% más probabilidades de UCI.
Palaiodimos y col. (80)	2020	Estados Unidos	200 pacientes con: 112 obesos, 88 no obesos.	24% de pacientes con obesidad grave murieron durante la hospitalización. 45% de los pacientes había necesitado oxígeno durante la atención hospitalaria.
Huang y col. (81)	2020	Australia	75 pacientes: (38 obesos, 37 no obesos).	Los pacientes obesos tenían insuficiencia respiratoria y mayor gravedad que los no obesos.
Bello y col. (82)	2020	México	92 pacientes: (52 obesos, 40 no obesos).	Los pacientes obesos tuvieron tasas más altas de mortalidad e ingreso en UCI y más probabilidades de intubación.

Cai y col. 2020 (83)	China	383 pacientes: 211 obesos, 172 no obesos.	Los pacientes obesos presentaron tos, fiebre, y COVID-19 grave a diferencia de los pacientes no obesos.
Tartof y col. 2020 (84)	Estados Unidos	206 pacientes: 113 obesos, 93 no obesos.	En los pacientes obesos se encontró una alta asociación entre IMC alto y mortalidad.
Hajifathalia n y col. (85)	Estados Unidos	95 pacientes con: 56 obesos, 39 no obesos.	Los pacientes obesos alcanzaron una alta tasa de ingresos en UCI y mortalidad.
Wang y col. 2020 (86)	China	82 pacientes con: 43 obesos, 39 no obesos.	Los pacientes obesos presentaron neumonía bilateral, diabetes y estado crítico. El tiempo de hospitalización fue mayor.
Steinberg y col. (87)	Estados Unidos	210 pacientes con: 58 obesos, 152 no obesos.	En los pacientes obesos el 38% murieron durante la hospitalización, el 17% requirieron ventilación mecánica y el 45% ingresaron en el hospital.
Kang y col. 2020 (88)	China	95 pacientes con: 56 obesos, 39 no obesos.	Los pacientes obesos presentaron alta tasa de mortalidad, con cambios patológicos más graves en el pulmón y presentaron niveles alterados en la mayoría de los parámetros proinflamatorios.
TOTAL		1749: 930 (53,2%) obesos, 819 no obesos (46,8%)	Mayor severidad desde 1,8% hasta 47,6%

Tabla 1. Severidad en pacientes obesos con COVID-19

Con la finalidad de evidenciar la severidad en pacientes obesos con COVID-19, se seleccionaron 12 estudios provenientes de seis países en los cuales se incluyeron 1749 pacientes, 930 (53,2%) obesos y 819 no obesos (46,8%) como grupo control, y en el cual se observó una gran variabilidad en la frecuencia de una mayor severidad asociada a la obesidad como factor de riesgo durante la COVID-19. Estos hallazgos describen que los pacientes obesos e infectados por SARS-CoV-2



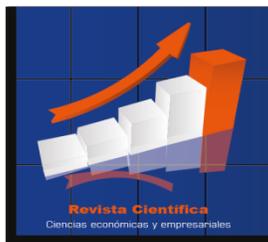
necesitaron hospitalización e ingreso a UCI y oxígeno prolongado. La obesidad y un IMC alto contribuye al aumento de las tasas de morbilidad y de mayor severidad de la COVID-19 (Tabla 1).

Autor	Año	País	Muestra	Resultados
Huang y col. (81)	2020	Australia	75	Niveles altos de AST, ALT (>40 UI/L).
Deng y col. (89)	2020	China	65	Altos niveles de ALT en pacientes en estado crítico (>60 UI/L).
Forlano y col. (4)	2020	Inglaterra	61	ALT: 31 (21–56 UI/L). La presencia de EHGNA no se asoció con el ingreso en la UCI (ni con la mortalidad hospitalaria)
Steinberg y col. (87)	2020	Estados Unidos	210	Niveles altos de ALT (>60 UI/L).
Signorello y col. (95)	2021	Estados Unidos	5700	ALT (39%), AST (58%)
Campos-Varela y col. (94)	2021	España	370	ALT 130 (35,1%), AST 167 (45,1%)
Pott-Junior y col. (93)	2021	Brasil	209	ALT (24,6%), AST (18, 5%)
Ding y col. (92)	2021	China	1.873	ALT (23,8%), AST (23,1%)
Wijarnprecha y col. (91)	2021	Global	11.245	ALT 31,8% (n = 5098), AST 32,9% (n = 4876)
Badedi y col. (96)	2021	Arabia Saudita	304	ALT 49,5% (31,0–85,2), AST 56,8% (33–123,5)
Krishnan y col. (24)	2022	Estados Unidos	3.830	1074 pacientes con ALT (19-49 UI/L), AST (29-64 UI/L)

Tabla 2. Elevación de las concentraciones séricas de aminotransferasas (ALT y AST) en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Para establecer una posible elevación de las concentraciones séricas de aminotransferasas en los pacientes hospitalizados infectados con COVID-19, se seleccionaron once estudios de siete países y uno a nivel mundial, donde se evidenció una afectación hepática importante en pacientes con COVID-19, traducida a una elevación en los estudios donde reportaron las concentraciones desde 21 hasta 64 UI/L en ambas aminotransferasas y en las investigaciones que describen la frecuencia de alteración por elevación se encontró para la ALT un rango desde 23,8% hasta un 39% de los pacientes, mientras que para la AST este rango se ubicó 18,5% hasta 58% (Tabla 2).

Autor	Año	País	Muestra	Resultados
Zheng y col. (90)	2020	China	214	La presencia de obesidad en pacientes con hígado grado aumentó seis veces el riesgo de COVID-19 grave
Petrilli y col. (99)	2020	Estados Unidos	5279	Entre los pacientes ingresados en UCI, el 47,6% y el 28,2% tenían un IMC >30 kg/m ² y un IMC >35 kg/m ² , respectivamente. La obesidad es un factor de riesgo para la gravedad de la COVID-19. De 990 pacientes críticamente enfermos, 70 (7,1%) tenían IMC >40, 304 (30,7%) de 30-39, y niveles de transaminasas: ALT 36% (24-57 U/L) y AST 53% (36-82 U/L)
Yang y col. (100)	2020	Global	753.597	Los pacientes obesos tenían un mayor riesgo de infección por SARS-CoV2 en comparación con aquellos sin obesidad y con un IMC 25-29,9, IMC ≥ 30 e IMC ≥ 35 tuvieron tasas más altas de ingreso hospitalario que aquellos con un IMC <25.
Badedi y col. (96)	2021	Arabia Saudita	304	Más de dos tercios de los pacientes fallecidos por COVID-19 tenían diabetes (70%), hipertensión (69%), y obesidad (30%). Con alteración de ALT en 49,5% y AST en el 56,8%.
Lazova y col. (97)	2021	Bulgaria	89	Los niños tratados en la UCI tenían AST/ALT ligeramente elevados al ingreso en el hospital. Sin embargo, en el caso



de desenlace fatal, se observó tendencia a la elevación gradual de AST y ALT (17–133–567 y 9–184–359, respectivamente)

Krishnan y col. (24)	y 2021	Estados Unidos	2698	70,4% con ALT anormal y AST (44,4 %). Los factores asociados con la lesión hepática fueron la edad el sobrepeso y la obesidad. Los niveles más altos de transaminasas se asociaron con la gravedad de la enfermedad.
Vidal-Cevallos col. (101)	y 2021	México	377	20,9% de los pacientes fallecieron durante la hospitalización, con una mediana de edad de 46,7 ± 25,7 años, la mayoría eran hombres. Una ALT > 61 U/L, PCR >231 mg/l, LDH >561U/l se asociaron con mayor probabilidad de muerte hospitalaria.

Tabla 3. Asociación entre las concentraciones séricas de transaminasas y la frecuencia de mortalidad en pacientes con obesidad y COVID-19 hospitalizados.

Con la finalidad de indagar sobre la asociación de entre la alteración de las concentraciones séricas de transaminasas y la frecuencia de mortalidad en pacientes con obesidad y COVID-19, solo se encontraron siete estudios para establecer esta asociación en pacientes hospitalizados, donde se observó que un mayor índice de masa corporal (IMC) está asociado a una mayor severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, aunado a ello la alteración de las aminotransferasas en más del 30% de los casos graves es considerada un factor contribuyente a la mortalidad en estos pacientes (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica sistemática se analiza la asociación entre las concentraciones séricas de aminotransferasas y la obesidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, en virtud que han sido muchos los factores descritos como predisponentes a una mayor severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, en virtud que esta pandemia se ha convertido en un problema complejo

que se superpone con la obesidad, un problema de salud pública creciente (91). El estado nutricional está íntimamente relacionado con un mejor o peor pronóstico de las infecciones virales. El exceso de peso ha sido reconocido como un factor de riesgo para las complicaciones de COVID-19.

En la presente revisión se compilan estudios recientes que evidencian asociación entre los peores resultados clínicos en COVID-19 y la obesidad, incluso en ausencia de otras comorbilidades. Simonnet y col. (16), en un centro francés encontraron que la obesidad se presentó en el 47,6% y el 28,2% de los casos graves, asociados con IMC >30 e IMC >35, respectivamente, con la necesidad consecuente de VMI, independientemente de la edad, la diabetes y la hipertensión.

Por otra parte, Lighter y col. (79), mencionan que la obesidad en pacientes <60 años contribuye al aumento de las tasas de morbilidad por COVID-19. Asimismo, Bello y col. (82), añaden que la obesidad afecta los resultados clínicos en COVID-19 y aumenta la mortalidad debido a factores mecánicos e inmunológicos. De igual manera, Cai y col. (83), atribuyen que la obesidad junto con el COVID-19 y comorbilidades hepáticas se asocian con peor pronóstico de vida. Tartof y col. (84), describen que la obesidad afecta la función pulmonar de varias maneras, incluido el mecanismo y la inflamación, aumento de la expresión de ACE2 y eliminación viral más prolongada, disminución del volumen espiratorio y viabilidad obligada. Huang y col. (81), sostienen que la COVID-19 predispone a los obesos a síntomas respiratorios y desarrollo de insuficiencia respiratoria. Wang y col. (86), refieren que esta enfermedad sistémica induce una inflamación crónica debido al aumento de la secreción de citocinas, entre ellas, el factor de necrosis tumoral alfa, que pueden acelerar el daño pulmonar y del parénquima pulmonar.

Una posible explicación de todos estos hallazgos anteriormente descritos es que el entorno proinflamatorio crónico relacionado con la obesidad funciona como un entorno de exceso de energía almacenada fuera del espacio de almacenamiento normal de la grasa subcutánea que conduce a anormalidades metabólicas y micro inflamación que a su vez conducen a complicaciones (103). En el caso de COVID-19, un IMC alto se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria y, por lo tanto, la necesidad de ventilación mecánica, tal como se evidencia en los resultados mostrados en la presente investigación, esto último posiblemente relacionado a que los pacientes con obesidad pueden presentar una dinámica de ventilación pulmonar comprometida porque el sobrepeso aumenta la presión en el diafragma, dificultando la

respiración durante la infección, promoviendo un aumento relativo del espacio muerto anatómico. Por lo tanto, se produce una disminución del volumen de reserva espiratoria, la capacidad funcional y la distensibilidad del sistema respiratorio (104).

En cuanto a hallazgos clínicos y severidad de la COVID-19 en pacientes obesos hospitalizados, Moriconi y col. (78), demostraron que la obesidad es un factor principal para prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes infectados con COVID-19. Deng y col. (20,89), atribuyen que estos pacientes tienen más probabilidades de tener fiebre, tos y dificultad para respirar, albúmina sérica baja y niveles altos de bilirrubina directa, lipoproteínas, ALT, AST y PCR.

Los resultados encontrados reflejan inflamación crónica, que se caracteriza por la obesidad que conduce a alteraciones metabólicas e inmunitarias. A medida que se ha aclarado la fisiopatología de la infección por COVID-19, es claro que la obesidad y los adipocitos disfuncionales producen un exceso de citocinas que conducen a un mayor reclutamiento de macrófagos. Estas células, producen grandes cantidades de moléculas proinflamatorias, provocan inmunidad innata defectuosa y facilita la respuesta hiperinflamatoria mediada por el síndrome de activación de macrófagos en casos graves de COVID-19. Otros hallazgos clave que se compilan en este estudio son la alta prevalencia de lesión hepática, definida por una elevación en los niveles de ALT, en pacientes hospitalizados con COVID-19; los parámetros hepáticos anormales durante la hospitalización están fuertemente asociados con la mortalidad y una asociación fuerte de AST, con la gravedad de la infección por COVID-19 (72,87,89,93,94),

Es de destacar en particular, la elevación de las concentraciones de ALT que se observaron en la mayoría de los estudios seleccionados de los pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario, y mucho más incrementadas en un gran porcentaje de los pacientes con infección grave. Según las evidencias recientes, se estima que la ALT anormal ocurre en ~15 % de los pacientes con COVID-19.

Los resultados presentados sobre la asociación entre la alteración de las concentraciones séricas de transaminasas y la frecuencia de mortalidad en pacientes con obesidad y COVID-19, poco descrito en la literatura, evidencian que un mayor índice de masa corporal (IMC) está asociado a una mayor severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, aunado a ello la alteración de las

aminotransferasas en más del 30% de los casos graves es considerado un factor contribuyente a la mortalidad en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sobre la severidad en pacientes obesos hospitalizados por COVID-19 indica una gran variabilidad en la frecuencia de una mayor severidad asociada a la obesidad como factor de riesgo durante la COVID-19.

Al establecer las concentraciones séricas de aminotransferasas en los pacientes hospitalizados infectados con COVID-19, se evidenció una afectación hepática importante en pacientes con COVID-19, traducida a una elevación de las concentraciones en ambas aminotransferasas, no obstante, se debe profundizar en la fisiopatología para explicar estos hallazgos.

La asociación entre las concentraciones séricas de transaminasas y la frecuencia de mortalidad en pacientes con obesidad y COVID-19 hospitalizados, ha sido poco documentada, sin embargo, está descrito que un mayor índice de masa corporal (IMC) está asociado a una mayor severidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, aunado a ello la alteración de las aminotransferasas en más del 30% de los casos graves es considerada un factor contribuyente a la mortalidad en estos pacientes

Referencias

1. Shoab N, Noureen N, Munir R, Shah FA, Ishtiaq N, Jamil N, Batool R, Khalid M, Khan I, Iqbal N, Zaidi N. COVID-19 severity: Studying the clinical and demographic risk factors for adverse outcomes. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255999. doi: 10.1371/journal.pone.0255999. PMID: 34379690; PMCID: PMC8357125.
2. Gargallo Vaamonde JG, Álvarez-Món MA. Obesidad y sobrepeso. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2020; 13(14):767-776. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.07.010>
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

4. Forlano R, Mullish BH, Mukherjee SK, Nathwani R, Harlow C, Crook P, Judge R, Soubieres A, Middleton P, Daunt A, Perez-Guzman P, Selvapatt N, Lemoine M, Dhar A, Thursz MR, Nayagam S, Manousou P. In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19. *PLoS One*. 2020; 15(10):e0240400. doi: 10.1371/journal.pone.0240400. PMID: 33031439; PMCID: PMC7544083.
5. Padilla Machaca PM, Cárdenas Ramírez BE, Cabrera Cabrejos MC. Impacto del COVID-19 en las enfermedades hepáticas y la salud pública en el Perú [Internet]. Vol. 40, *Rev gastroenterol Peru*. 2020; 40(2): 162–172. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1144655>
6. López LE, Mazzucco MD. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2020; Vol. 54 (3): 293–307. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000300006&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v54n3/v54n3a06.pdf
7. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020; Vol. 40 (5): 998–1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
8. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(3):364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
9. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43(0):E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005. PMID: 32026671.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)

11. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. COVID-19 en Ecuador - OPS/OMS. 2021 [cited 2022 Apr 13]. Available from: <https://www.paho.org/es/ecuador>
12. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2018. Ecuador. La obesidad complica aún más los cuadros de pacientes con COVID-19. Estadísticas sociodemográficas. Disponible en: <https://anda.inec.gob.ec/anda/index.php/catalog/891>
13. Gonzalo Callejón MG, Caballero Villarraso J, Bobillo Lobato J, Díaz Portillo J. Contribuciones analíticas para el estudio de pacientes con infección COVID-19. Soc Andaluza Análisis Clínicos y Med Lab. 2020; (5):1–29. Disponible en: https://www.sanac.org/images/site/covid2019/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analiticas.pdf
14. Nogueira-de Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued F da V. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. J Pediatr. 2020; Vol. 96: 546–558. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.07.001>
15. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, Zhang Y, Huang S, Liu Z, Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(7):1561-1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002. PMID: 32283325; PMCID: PMC7194865.
16. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity. 2020; 28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Erratum in: Obesity (Silver Spring). 2020 Oct;28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.
17. Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. Diabetes Metab Syndr. 2020;14 (5):825-827. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.013. PMID: 32540736; PMCID: PMC7834636.
18. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, Mylonakis E. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus

- Disease 2019. *Obesity*. 2020; 28(7):1200-1204. doi: 10.1002/oby.22859. PMID: 32352637; PMCID: PMC7267224.
19. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int*. 2020; 40(6):1321-1326. doi: 10.1111/liv.14449. PMID: 32239591; PMCID: PMC7228333.
 20. Deng M, Qi Y, Deng L, Wang H, Xu Y, Li Z, Meng Z, Tang J, Dai Z. Obesity as a Potential Predictor of Disease Severity in Young COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Obesity*. 2020; 28(10):1815-1825. doi: 10.1002/oby.22943. PMID: 32602202; PMCID: PMC7361308.
 21. Chang TH, Chou CC, Chang LY. Effect of obesity and body mass index on coronavirus disease 2019 severity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020; 21(11):e13089. doi: 10.1111/obr.13089. PMID: 32929833.
 22. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(1):257-261. doi: 10.1002/jmv.26237. PMID: 32603481; PMCID: PMC7361606.
 23. Perez A, Cantor A, Rudolph B, Miller J, Kogan-Liberman D, Gao Q, Da Silva B, Margolis KG, Ovchinsky N, Martinez M. Liver involvement in children with SARS-COV-2 infection: Two distinct clinical phenotypes caused by the same virus. *Liver Int*. 2021; 41(9):2068-2075. doi: 10.1111/liv.14887. PMID: 33826804; PMCID: PMC8251417.
 24. Krishnan A, Prichett L, Tao X, Alqahtani SA, Hamilton JP, Mezey E, Strauss AT, Kim A, Potter JJ, Chen PH, Woreta TA. Abnormal liver chemistries as a predictor of COVID-19 severity and clinical outcomes in hospitalized patients. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(5):570-587. doi: 10.3748/wjg.v28.i5.570. PMID: 35316959; PMCID: PMC8905016.
 25. Russo A, Pisaturo M, Palladino R, Maggi P, Numis FG, Gentile I, Et al. On Behalf Of CoviCam Group. Prognostic Value of Transaminases and Bilirubin Levels at Admission to Hospital on Disease Progression and Mortality in Patients with COVID-19- An

- Observational Retrospective Study. *Pathogens*. 2022;11(6):652. doi: 10.3390/pathogens11060652. PMID: 35745506; PMCID: PMC9227474.
26. Elnaggar M, Abomhya A, Elkhattib I, Dawoud N, Doshi R. COVID-19 and liver diseases, what we know so far. *World J Clin Cases*. 2022;10(13):3969-3980. doi: 10.12998/wjcc.v10.i13.3969. PMID: 35665122; PMCID: PMC9131221.
 27. Siddiqui MA, Suresh S, Simmer S, Abu-Ghanimeh M, Karrick M, Nimri F, Musleh M, Mediratta V, Al-Shammari M, Russell S, Jou J, Dang D, Salgia R, Zuchelli T. Increased Morbidity and Mortality in COVID-19 Patients with Liver Injury. *Dig Dis Sci*. 2022; 67(6):2577-2583. doi: 10.1007/s10620-021-07007-0. PMID: 33945064; PMCID: PMC8094979.
 28. Ozkurt Z, Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases*. 2022; 10(4):1140-1163. doi: 10.12998/wjcc.v10.i4.1140. PMID: 35211548; PMCID: PMC8855202.
 29. Dawood DRM, Salum GM, El-Meguid MA. The Impact of COVID-19 on Liver Injury. *Am J Med Sci*. 2022; 363(2):94-103. doi: 10.1016/j.amjms.2021.11.001. PMID: 34752738; PMCID: PMC8571104.
 30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
 31. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020; Vol. 323: 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
 32. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Internet]*. 2020; 1–12. <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043133>

33. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(4):655-659. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020. PMID: 32438328; PMCID: PMC7217103.
34. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity.* 2020; 28(6):1005. doi: 10.1002/oby.22818. PMID: 32237206.
35. De la Cruz-Cano E, Jiménez-González CDC, Díaz-Gandarilla JA, López-Victorio CJ, Escobar-Ramírez A, Uribe-López SA, Huerta-García E, Ayala-Sumuano JT, Morales-García V, Gutiérrez-López L, González-Garrido JA. Comorbidities and laboratory parameters associated with SARS-CoV-2 infection severity in patients from the southeast of Mexico: a cross-sectional study. *F1000Res.* 2022; 11:10. doi: 10.12688/f1000research.74023.2. PMID: 35464048; PMCID: PMC9005987.
36. Tenorio-Mucha J, Hurtado-Roca Y. Revisión sobre obesidad como factor de riesgo para mortalidad por COVID-19. *Acta Medica Peru.* 2020; 37(3):324–329. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.373.1197>
37. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care.* 2020; 58:29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.04.004>
38. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395(10223):514–523. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)
39. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239):1763-70. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)

41. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020; 368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
42. Kammar-García A, Vidal-Mayo J de J, Vera-Zertuche JM, Lazcano- Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of comorbidities in mexican SARS-CoV-2 positive patients: a retrospective analysis in a national cohort. *Rev Investig Clin*. 2020;72(3):151-8. doi: 10.24875/RIC.20000207.
43. Palmieri L, Vanacore N, Donfrancesco C, Noce C Lo, Canevelli M, Punzo O, et al. Clinical characteristics of hospitalized individual dying with COVID-19 by age group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;XX:1-5. doi: 10.1093/gerona/glaa146.
44. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061–1069. Disponible en: 10.1001/jama.2020.1585
45. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020; Vol. 58: 1063–1069. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>
46. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; Vol. 141: 1648–1655. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941>
47. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*; 2018; Vol. 102: 13–33. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>
48. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity*. 2020;2 8(9):1595-9. doi: 10.1002/oby.22913.
49. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Aten Primaria*. 2020; 52(7):496–500. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.aprim.2020.05.003>

50. Rosero RJ, Polanco JP, Sánchez P, Hernández E, Pinzón JB, Lizcano F. Obesidad: un problema en la atención de COVID-19. *Rev Repert Med y Cirugía*. 2020; 10–4. Available from: [10.31260/RepertMedCir.01217372.1035](https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1035)
51. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlöber HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018; Vol. 6. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
52. Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):545–553. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910607>
53. Wang W, Liu X, Wu S, Chen S, Li Y, Nong L, et al. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients with Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. *J Infect Dis*. 2020; 222(9):1444–1451. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>
54. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; 130(5): 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/jci137244>
55. Rakotoarivelo V, Variya B, Langlois MF, Ramanathan S. Chemokines in human obesity. *Cytokine*. 2020; 127:154953. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154953. PMID: 31865065.
56. Moreno-Fernandez J, Ochoa J, Ojeda ML, Nogales F, Carreras O, Díaz-Castro J. Inflammation and oxidative stress, the links between obesity and COVID-19: a narrative review. *J Physiol Biochem*. 2022; 22:1–11. doi: 10.1007/s13105-022-00887-4. PMID: 35316507; PMCID: PMC8938224.
57. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; Vol. 109: 531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
58. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res*. 2020; Vol. 7. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

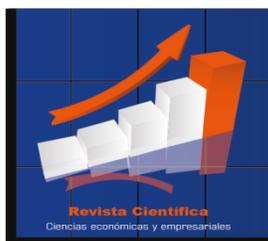
59. Liu K, Wang X, Song G. Association of epicardial adipose tissue with the severity and adverse clinical outcomes of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022; 120:33-40. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.013. PMID: 35421580; PMCID: PMC8996473.
60. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, Le Roux CW, Soran H, Syed AA. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020; 10(6):e12403. doi: 10.1111/cob.12403. PMID: 32857454; PMCID: PMC7460880.
61. Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fracanzani AL. MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14(10):867-872. doi: 10.1080/17474124.2020.1801417. PMID: 32705906.
1. 64. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; Vol. 318: E736–41. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
2. 65. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763. PMID: 32361250; PMCID: PMC7165294.
3. 66. Rubio Herrera MA, Bretón Lesmes I. Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2021; 68(2):123–129. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-obesidad-tiempos-COVID-19-un-desafio-S2530016420302123>
4. 67. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020; 142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. PMID: 32293910.
5. 69. Gutata D, Alemu ZA. Factors Associated for COVID19 Severity Among Patients Treated at Selgalu Treatment Center Assosa in Ethiopia: A Case-Control Study. *Int J Gen Med.* 2022; 15:3303-3313. doi: 10.2147/IJGM.S351125. PMID: 35355795; PMCID: PMC8959867.
6. 70. Fadl N, Ali E, Salem TZ. COVID-19: Risk Factors Associated with Infectivity and Severity. *Scand J Immunol.* 2021; 93(6):e13039. doi: 10.1111/sji.13039. PMID: 33710663; PMCID: PMC8265317.

7. 71. Ramkissoon R, Wang XJ. The Impact of COVID-19 in Gastroenterology and Hepatology. *J Clin Gastroenterol.* 2021; 55(9):757-765. doi: 10.1097/MCG.0000000000001600. PMID: 34420001; PMCID: PMC8409901.
8. 72. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(19):2323-2332. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2323. PMID: 32476796; PMCID: PMC7243653.
9. 73. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020; 31(6):1068-1077.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
10. 74. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020; 75(7):1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
11. 75. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15(7 July). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235458>
12. 76. Abad-García MF. El plagio y las revistas depredadoras como amenaza a la integridad científica. *Anales de Pediatría.* 2019; Volume 90 (1):57.e1-57.e8J2021; 57:21-34. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.003>
13. 77. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
14. 78. Moriconi D, Masi S, Rebelos E, Viridis A, Manca ML, De Marco S, et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. *Obes Res Clin Pract.* 2020; 14(3):205–209. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.009>
15. 79. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020; Vol. 71: 896–897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>

16. 81. Huang JF, Wang XB, Zheng KI, Liu WY, Chen JJ, George J, et al. Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2020; Vol. 108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154249>
17. 82. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(8). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
18. 83. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020; 6(10):1192–1198. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
19. 84. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med*. 2020; 173(10):773–781. <https://doi.org/10.7326/m20-3742>
20. 85. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisko T, et al. Obesity is Associated with Worse Outcomes in COVID-19: Analysis of Early Data from New York City. *Obesity*. 2020; 28(9):1606–12. <https://doi.org/10.1002/oby.22923>
21. 86. Wang J, Zhu L, Liu L, Zhao X an, Zhang Z, Xue L, et al. Overweight and Obesity are Risk Factors of Severe Illness in Patients with COVID-19. *Obesity*. 2020; 28(11):2049–2055. <https://doi.org/10.1002/oby.22979>
22. 87. Steinberg E, Wright E, Kushner B. In young adults with COVID-19, obesity is associated with adverse outcomes. *West J Emerg Med*. 2020;21(4):752–755. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.5.47972>
23. 88. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*; 2020; Vol. 7:e14. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30047-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30047-x)
24. 89. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective study. *Chin Med J*. 2020; 133(11):1261–1267. Disponible en: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/06050/Clinical_characteristics_of_fatal_and_recovered.1.aspx

25. 90. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, Liu WY, George J, Zheng MH. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244. PMID: 32320741; PMCID: PMC7166301.
26. 91. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawatanan P, Harnois DM, Zaver HB, Ahmed A, Kim D. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33(7):990-995. doi: 10.1097/MEG.0000000000001817. PMID: 32639420; PMCID: PMC8162043.
27. 92. Ding ZY, Li GX, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, Tongji Multidisciplinary Team for Treating COVID-19 (TTTC) Et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2021; 74(6):1295-1302. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.012. PMID: 33347952; PMCID: PMC7749734.
28. 93. Pott-Junior H, Bittencourt NQP, Chacha SFG, Luporini RL, Cominetti MR, Anibal FF. Elevations in Liver Transaminases in COVID-19: (How) Are They Related? *Front Med*. 2021; 8:705247. doi: 10.3389/fmed.2021.705247. PMID: 34336904; PMCID: PMC8319468.
29. 94. Campos-Varela I, Villagrasa A, Simon-Talero M, Riveiro-Barciela M, Ventura-Cots M, Aguilera-Castro L, Et al. The role of liver steatosis as measured with transient elastography and transaminases on hard clinical outcomes in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021; 14:17562848211016567. doi: 10.1177/17562848211016567. PMID: 34104210; PMCID: PMC8170328.
30. 95. Signorello A, Lenci I, Milana M, Grassi G, Baiocchi L. COVID-19 in normal, diseased and transplanted liver. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(20):2576-2585. doi: 10.3748/wjg.v27.i20.2576. PMID: 34092976; PMCID: PMC8160629.
31. 96. Badedi M, Darraj H, Alnami AQ, Makrami A, Mahfouz MS, Alhazmi K, Mahmoud N, Mosa H. Epidemiological and Clinical Characteristics of Deceased COVID-19 Patients. *Int J Gen Med*. 2021; 14:3809-3819. doi: 10.2147/IJGM.S320713. PMID: 34335047; PMCID: PMC8317935.

32. 97. Lazova S, Alexandrova T, Gorelyova-Stefanova N, Atanasov K, Tzotcheva I, Velikova T. Liver Involvement in Children with COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome: A Single-Center Bulgarian Observational Study. *Microorganisms*. 2021; 9(9):1958. doi: 10.3390/microorganisms9091958. PMID: 34576853; PMCID: PMC8467138.
33. 98. Valenzise M, D'Amico F, Cucinotta U, Lugarà C, Zirilli G, Zema A, Wasniewska M, Pajno GB. The lockdown effects on a pediatric obese population in the COVID-19 era. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):209. doi: 10.1186/s13052-021-01142-0. PMID: 34663397; PMCID: PMC8521262.
34. 99. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.
35. 100. Yang J, Ma Z, Lei Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;149:e11. doi: 10.1017/S0950268820003027. PMID: 33349290; PMCID: PMC7844214.
36. 101. Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chávez-Tapia NC, Sanchez-Giron F, Cerda-Reyes E, Rosales-Salyano VH, Servin-Caamaño A, Vázquez-Medina MU, Méndez-Sánchez N. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Ann Hepatol*. 2021; 24:100338. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100338. PMID: 33647501; PMCID: PMC7908830.
37. 102. Sanoudou D, Hill MA, Belanger MJ, Arao K, Mantzoros CS. Obesity, metabolic phenotypes and COVID-19. *Metabolism*. 2022; 128:155121. doi: 10.1016/j.metabol.2021.155121. PMID: 35026232; PMCID: PMC8743503.
38. 103. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):469-471. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.033. PMID: 32387864; PMCID: PMC7189186.
39. 104. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, Muller Kobold AC, Knoester M, Calkhoven CF, Hamming I, van Meurs M. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related



respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. 2020; 6(8):e04696. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04696. PMID: 32844126; PMCID: PMC7439829.

40. 105. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun;16(6):297-298. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9. PMID: 32242089; PMCID: PMC7113912.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).