

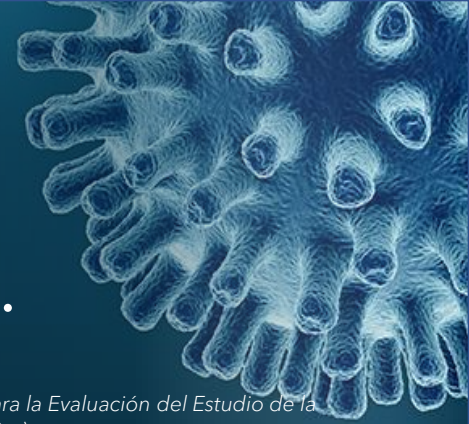
SARS-CoV-2 : Impacto en padecimientos crónico degenerativos y obesidad.

Dr. Daniel S. Díaz García

Abril 2020

Universidad La Salle, Colegio Mexicano de Bariátría, Certificado por el Consejo Mexicano para la Evaluación del Estudio de la Obesidad, Certificado por el Instituto del Corazón de la Universidad de Sao Paulo Brasil (InCor).

Published Online: 26 Apr 2020 | <https://www.medicobariatra.com.mx>



Abstract

Background

Since it was detected in December, 2019, in the city of Wuhan, China, the infection caused by CoVid-19 has presented 2,659,163 positive cases; 185,461 deaths (7.0%) and 730,393 recoveries (27.5%) ¹ until April 24th, 2020. On January 30th from the same year, the World Health Organization declares the epidemic caused by CoVid-19 like an international public health emergency, and on March 11th, the World Health Organization President, Tedros Adhanom Ghebreyesus declares that the epidemic caused by CoVid-19 goes from being an epidemic to a pandemic. ² The transmission of CoVid-19 is fast and powerful. The impact in patients with chronic-degenerative conditions such as hypertension and diabetes and in patients with obesity is notorious. Because there's no specific treatment or vaccine yet, the importance of preventing infections and risk reducing is more important day by day.

Objective

In this revision I present the natural story of the sickness of the SARS-CoV-2 to try and reach a conclusion about what are the factors that determine what patients who have chronic regenerative conditions and obesity or just obesity on itself, are the most vulnerable to suffer complications. Identifying if only patients with morbid obesity are at risk or any patient with BMI >25 (fat excess) and that fulfill with the diagnostic criteria for metabolic syndrome from the International Diabetes Federation and/or the ATP III (Adult Treatment Panel III) can be a risky subject due to its relation to the low grade cronic inflammation (metainflammation)

Conclusions

Although the information about the SARS-CoV-2 up to this day is vast and every day new publications surge, it's little what we know about it. In a few months it made us realize how fragile the human being can be, the health systems and governments. Even though it has been observed that CoVid-19 can affect young people who are in a healthy state, it's a fact that the most vulnerable group is older people, and all of those who suffer a specific illness. What has caught the attention along the last months is the incidence in complications from people who suffer hypertension, diabetes and obesity, being more common that this group finds itself inside that 6.1% of patients who require intensive care and using Intensive Mechanical Ventilation (IMV) on them. Likewise, a major rating of thromboembolism has been observed principally on patients with obesity. The explanation behind this is multifactorial and can be found in the antecedent that these patients have of presenting a state of low-grade sistematic inflammation, provoked by the immune cell infiltration to the adipose tissue, generating a constant flow of cytokines and proinflamatorial factors, joined to the hyperexpression of ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) in adipose tissue and that can complicate if levels in both glucose and free fatty acids are elevated. In Mexico 75% of the population has a degree of overweight or obesity, and it's important that we are conscious that CoVid-19 will still be there when we go out and new epidemics will surge, so we need to be prepared and until no vaccine is made, the only thing left to do is prevention teaching, so much for avoiding infections, and avoiding risk of complications in case of acquiring them.

Palabras Clave: CoVid-19, diabetes, hipertensión, obesidad, prevención.

Abreviaturas: CoV-19 (Coronavirus-19), CoVid-19 (Enfermedad por Coronavirus-19), SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2 por Coronavirus), ECA2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2).

Introducción

A principios de diciembre de 2019 un brote inexplicable de neumonía ocurrió en Wuhan en la provincia de Hubei en China. Desde el inicio del brote, se presentó un esparcimiento exponencial en el país y el mundo. Fue entonces que la Organización Mundial de la Salud la identificó como una emergencia de salud pública internacional.^{4, 5}

El periodo de incubación de esta enfermedad puede ir de 1 a 14 días.⁶ Los síntomas clínicos mas comunes son tos, fiebre, fatiga, anorexia y en algunos pacientes dolor de cabeza, diarrea, dolor muscular y dolor de garganta como primeros síntomas.⁷

Los antecedentes de los pacientes contagiados con CoViD-19 son determinantes en la evolución de la enfermedad y la probabilidad de complicaciones. Se ha encontrado que los grupos mas vulnerables a desarrollar complicaciones por CoViD-19 son personas mayores de 60 años, personas con antecedentes de enfermedades como: cardiovasculares e hipertensión arterial, diabetes, sobrepeso u obesidad, enfermedades pulmonares crónicas, cáncer, inmunodepresión y embarazo.^{8, 9, 10}

Principios de diciembre de 2019 se detectan primeros casos de neumonía por CoViD-19, 30 de enero de 2020 OMS declara epidemia por CoViD-19, 11 de Marzo de 2020 se declara que epidemia por CoViD-19 se convierte en pandemia.

Virología básica del SARS-CoV2

Los coronavirus pertenecen a la subfamilia de los *Coronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* son virus RNA monocatenarios (+) con envoltura exterior, presentan una capucha metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', dándole un gran parecido al ARN mensajero del hospedador. Los coronavirus (CoV) son canónicamente divididos en alfa- y beta-, gamma- y delta- genero predados en el agrupamiento genético. El alfa- y beta-CoV son conocidos por causar enfermedades en humanos comúnmente como infecciones respiratorias. El SARS-CoV2 y el SARS-CoV1 son beta-CoV.^{3, 4, 13}

Los CoV son llamados así por su característica "corona" de densidad de electrones que exhiben en las micrografías electrónicas. Se cree que esta apariencia es creada por el denso empaquetamiento de la proteína que genera aspecto puntiagudo de la membrana y es responsable de la unión al receptor en las membranas de las células diana. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.¹³

Se sabe que el SARS-CoV2 se une a las células por medio del mismo receptor que el SARS-CoV1, la glicoproteína ligada a membrana "Enzima Convertidora de Angiotensina 2" (ECA2). Una vez unido a

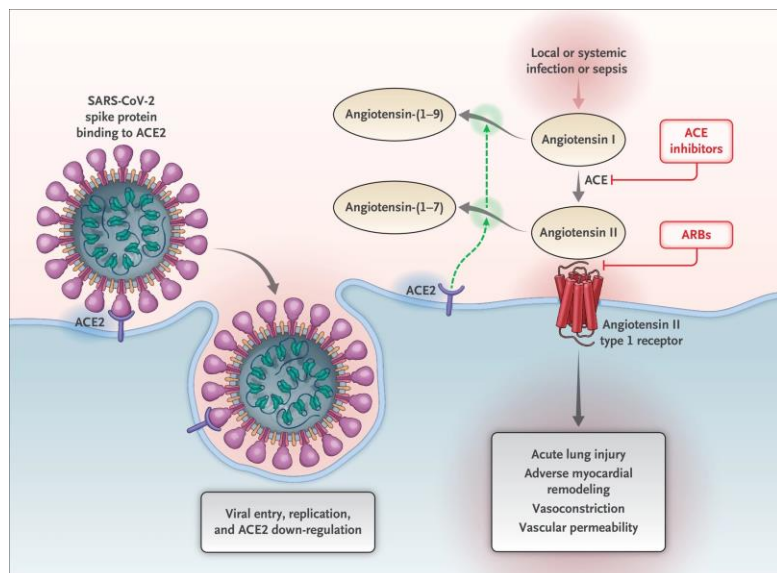


Fig. 1 Representación de la interacción del CoViD-19 con el ECA2, ingreso y replicación viral.

ECA2 el virus es internalizado por endocitosis sin tener acceso al compartimento celular del huésped sino hasta que la fusión de la membrana de este último se haya completado (Fig. 1).

A grandes rasgos, los coronavirus inician su replicación con la entrada de los viriones (forma infecciosa del virus), cuando pierden su envoltura y depositan su ARN viral en el citoplasma de la célula, donde el parecido con el ARNm del hospedador le permite adherirse directamente a los ribosomas para su traducción.^{3, 4, 13}

Es importante mencionar que las diferencia moleculares que existen entre SARS-CoV2 y SARS-CoV1 y marcan la diferencia en lo prolongado de la latencia, la amplia variedad de síntomas, la posible predisposición de individuos con condiciones cardiovasculares preexistentes y la predilección por complicaciones miocárdicas, aun es poco claro.

Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2)

La ECA2 es una proteína (enzima) que se puede encontrar unida a membrana o libre (Fig. 2), con actividad proteasa que elimina 2 residuos C-terminales de la Angiotensina 1 (vasodilatador) para convertirlo en Angiotensina II (vasoconstrictor) por efecto del incremento de la renina plasmática circulante. En los humanos se ha identificado la expresión de ECA2 en el epitelio pulmonar (en particular los neumocitos tipo II), el miocardio, endotelio, tracto gastrointestinal, médula ósea, riñones y bazo además de otros tejidos, esto potencialmente explica el daño multiorgánico observado por la infección de SARS-CoV2 (Fig. 2 y 3).¹³

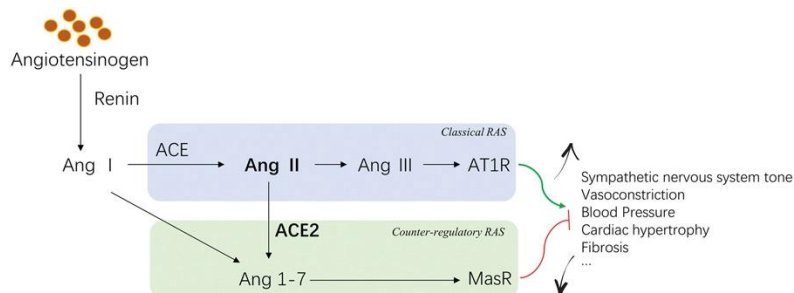


Fig. 2 Enzima Convertidora de Angiotensina como receptor del SARS-CoV-2.

Otro dato relevante acerca de la ECA2 es que la expresión de su gen está codificado en el cromosoma X, lo cual podría estar relacionado en la diferenciación sexual que se ha observado epidemiológicamente en la pandemia de CoViD-19, siendo en hombres mayor la propensión y el riesgo 2-1.^{13, 14}

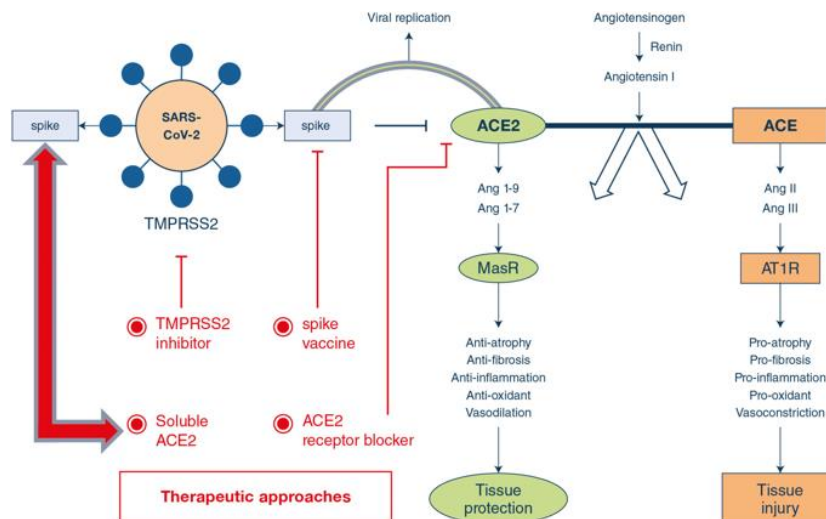


Fig. 3 Enzima Convertidora de Angiotensina y su relación con SARS-CoV-2. Implicaciones en un probable "target" para su tratamiento.

Transmisión

La exposición al mercado de mariscos de Huanan fue común entre los primeros casos que contribuyeron a la epidemia del SARS-CoV-2 en China, sugiriendo que esta era una enfermedad zoonótica con un animal huésped intermedio. Los análisis genómicos han identificado aproximadamente el 87% de homología entre la secuencia del ADN del SARS-CoV-2 y 2 SARS-CoV similares aislados del “murciélago herradura” de la provincia de Zhejiang en China. Curiosamente ningún murciélago se vendía en el mercado en el momento del brote; en Diciembre la mayoría de las especies de murciélagos de Wuhan se encuentran hibernando. Así como el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV los murciélagos son el reservorio natural del SARS-CoV-2 y aun no se tiene identificado si existe un animal huésped intermedio que será responsable de la transmisión animal-humano.¹³

Parecido a otros virus respiratorios SARS-CoV-2 se esparce primeramente a través de las pequeñas gotas provenientes de la respiración que son expelidas de individuos infectados y que pueden viajar aproximadamente de 1 a 2 metros. En un estudio realizado por Alex W H Chin y colaboradores, realizaron una inoculación por medio de goteo con pipeta con cultivo del virus (5ml) en una temperatura ambiente (22°) y una humedad relativa (65%) y observaron que el SARS-CoV-2 es menos estable en superficies rugosas como madera o tela, pudiendo permanecer ahí hasta el día 2, en superficies lisas como un billete o vidrio no se detectó después del día 4 y en superficies lisas como el plástico o el acero inoxidable, este podía permanecer hasta el día 7.²¹ Virus vivos han sido aislados y cultivados de muestras fecales sugiriendo la posibilidad de transmisión oro-fecal.¹³

Manifestaciones Clínicas

En un meta-análisis realizado en China en el cual se realizó una revisión de 2247 publicaciones y se extrajeron solo 43 estudios que cumplieran con los requisitos clínicos y de criterios diagnósticos e incluían 3600 pacientes (n=3600). Los estudios incluidos fueron publicados entre el 24 de enero de 2020 y el 28 de febrero de 2020, 25 de ellos en chino y el resto en inglés, la mayoría de los estudios incluidos se basaban en casos en serie retrospectivos.

Se observó la prevalencia de 16 síntomas clínicos en pacientes con CoViD-19 (Fig. 4) de los cuales los más comunes fueron fiebre (83.3% [95% CI 78.4-87.7]), tos (60.3% [54.2-66.3]) y fatiga (38.0% [29.8-46.5]), seguidos de incremento en la producción de esputo, dificultad para respirar, dolores musculares (mialgias). Once estudios reportaron una proporción de pacientes que no exhibieron síntomas obvios y el “pool” de prevalencia estimada fue de 5.6%.¹¹

La mayor experiencia acerca de CoViD-19 procede del brote de China. En este contexto, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología leve a moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13.8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥ 30 /min, saturación $O_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y 6.1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico) (Fig. 5). En esta situación no se pudo determinar el porcentaje de personas asintomáticas.¹²

Manifestaciones clínicas mas frecuentes

Fiebre 83.3%

Tos 60.3%

Fatiga 38.0%

Manifestaciones extrapulmonares

Los receptores ECA2 que son el sitio de unión del SARS-CoV-2 se encuentran expresados en diversas regiones extrapulmonares, las principales son el sistema cardiovascular, el epitelio gastrointestinal, los túbulos renales y las células de Leydig en los testículos.¹⁵ Esto plantea preocupaciones sobre sus posibles implicaciones y complicaciones.

Tracto Gastrointestinal e hígado

Un número considerable de pacientes ha reportado diarrea, vómito y dolor abdominal.^{12, 15} Esto no resulta inesperado ya que los receptores ECA2 se encuentran altamente expresados en el epitelio del intestino delgado.¹⁵ Estas observaciones subrayan la importancia de considerar un CoViD-19 cuando vemos un paciente y al evaluarlo este presenta fiebre, tos y diarrea.

Síntomas Clínicos	No. Reportes (n)	No. Pacientes (n)	Prevalencia % (95% CI)	p (%)	Egger's test
Fiebre	36	2817	83.3 (78.4-87.7)	95%	<0.001
Tos	35	2792	60.3 (54.2-66.3)	81%	0.136
Fatiga	23	2116	38.0 (29.8-46.5)	87%	0.960
Mialgias	21	2094	28.5 (21.2-36.2)	89%	0.009
Incremento de esputo	16	2042	26.9 (18.3-36.4)	91%	0.550
Dificultad para respirar	13	1981	24.9 (16.6-34.4)	85%	0.147
Dolor de pecho	9	423	14.9 (4.9-28.4)	88%	0.144
Escalofríos	4	1222	15.0 (0.3-41.4)	77%	0.385
Dolores de cabeza	20	2312	14.0 (9.9-18.6)	75%	0.441
Dolor de garganta	18	2086	12.3 (8.5-16.5)	66%	0.547
Mareos	4	270	7.6 (0.0-23.5)	53%	0.228
Diarrea	25	2415	8.4 (4.8-12.6)	82%	0.007
Rinorrea	6	290	3.5 (0.8-7.4)	0%	0.014
Nausea o vomito	7	1452	3.6 (1.0-7.4)	48%	0.826
Hemoptisis	3	1202	2.0 (0.0-11.4)	65%	0.036
Congestión nasal	5	1248	1.8 (0.4-3.9)	2%	0.209
Sin síntomas obvios	11	542	5.6 (1.4-11.6)	63%	0.029

Fig. 4 Meta-análisis de la prevalencia de síntomas clínicos en pacientes con CoViD-19

Las probabilidades de complicaciones dependerán en la mayoría de los casos de los antecedentes y factores de riesgo que tenga el paciente que curse con SARS-CoV-2.

La expresión de los receptores ECA2 igualmente se ha visto en las células epiteliales de el conducto biliar. Se han observado alteraciones en pruebas de función hepática en exámenes de laboratorio.¹¹ Se han reportado casos de esteatosis hepática y daño hepático.¹⁵ Esto podría deberse a efectos directos del CoViD-19 o efectos secundarios de los fármacos utilizados.

Riñones

Aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica o bien que han recibido un trasplante renal presentan un riesgo elevado en la infección por CoV-19. De hecho la sola infección por CoViD-19 puede desencadenar anomalías en la función renal e insuficiencia renal aguda. Aun no se detecta exactamente si esto es provocado por efecto de la sepsis o bien es directamente un efecto nefrotóxico por acción del virus. Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen

una elevada mortalidad por lo cual el monitoreo de la función renal podría ser parte del manejo de estos pacientes.¹⁵

Testículos

En casos de SARS-CoV-2 temprana se reportaron casos de orquitis. Aunque los receptores de la ECA2 se encuentran en las células de Leydig en los testículos, hasta ahora no hay datos clínicos significativos de estos receptores, sin embargo la función reproductiva deberá ser observada en un futuro en pacientes que se recuperaron de esta infección.¹⁵

Sistema Nervioso

En un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2.8%), ataxia (0.5%), epilepsia (0.5%), hipogeusia (5.6%), hiposmia (5%) y neuralgia (2.3%).¹⁷

Oftalmológico

En una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20.9% ojo seco, 12.7% visión borrosa, 11.8% sensación de cuerpo extraño y 4.7% congestión conjuntival (el 0.5% la presentaron como primer síntoma).¹⁸

Manifestaciones en Sistema Cardiovascular

Pacientes con antecedentes de padecimientos cardiovasculares, infectados con CoV-19 son los que mas alto riesgo tienen de presentar una evolución severa e incluso fallecer.^{15, 16} Esto puede parecer similar a lo observado por múltiples pacientes que pueden cursar con enfermedad respiratoria aguda o bien presentar daño miocárdico debido a que los receptores ECA2 están ampliamente expresados en los cardiomiocitos. Es importante mencionar que el daño cardiaco es multifactorial, incluyendo isquemia por demanda de oxígeno, toxicidad por daño directo del virus, estrés, inflamación, disfunción microvascular o rupturas de placas.¹³

Arritmias

Las arritmias han sido mencionadas en diversos reportes de publicaciones. En una serie de casos de 138 pacientes hospitalizados con CoViD-19, 16.7% (n=23) desarrollaron una arritmia no especificada durante su hospitalización; Niveles mas elevados fueron observados en pacientes admitidos en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) 44.4% (n=16). En una serie de casos de 187 pacientes hospitalizados proporcionaron información específica sobre el tipo de arritmia desarrollada, reportando taquicardia ventricular o fibrilación ventricular en 5.9% (n=11) de los pacientes, estos hallazgos son consistentes con las arritmias documentadas en influenza, que es conocido son causa ambas de disfunción del nodo AV y arritmias ventriculares.¹³

Insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico y miocarditis

La insuficiencia cardiaca y la disfunción del miocardio han sido descritas en diversas publicaciones de CoViD-19. En una serie de casos de 191 pacientes, la insuficiencia cardiaca fue observada como una complicación de CoViD-19 en 23% (n=44) de todos los pacientes y en un 52% (n=28) de los decesos, aunque la causa de la falla cardiaca no fue claramente detallada.¹³

Por otro lado en un pequeño estudio de 21 pacientes de edad avanzada en estado crítico realizado en Washington, reportaron incidentes de disfunción sistólica y choque cardiogénico en 7 pacientes (33%).¹³ Otros 2 casos fueron reportados con documentación de choque cardiogénico con un escenario de troponina elevada, elevación del segmento ST y reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo sin enfermedad coronaria en pacientes con CoViD-19.²⁰ Un caso fue reportado con miocarditis fulminante por resonancia magnética. Ningún paciente fue sometido a biopsia endomiocárdica, ambos casos fueron tratados con inotrópicos y esteroides con mejoría en la función del ventrículo izquierdo.

Trombosis

Uno de los hallazgos mas prominentes que se replica en diferentes estudios sobre CoViD-19 tiene que ver con un desorden en la coagulación y el sistema fibrinolítico. Se observó en pacientes hospitalizados con CoViD-19 moderado y severo y aquellos con peores resultados, que presentaban tiempos de protrombina (PT) prolongados, dímero-D y el tiempo de tromboplastina parcial activado elevados.



En el contexto clínico esto es determinante de coagulación intravascular diseminada, y sería razonable especular que el CoViD-19 podría estar asociado a formación de trombos arteriales o venosos, sin embargo la incidencia aun no ha sido publicada.¹³

Evidencia creciente de múltiples cohortes retrospectivas indican que pacientes hospitalizados con CoViD-19 a menudo podrían presentar una excesiva activación en la coagulación que conduce a un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial (incluyendo vasos de pequeño calibre) y una mala evolución clínica. Particularmente el dímero-D al momento de la hospitalización se ha convertido en un predictor de riesgo de desarrollar SARS-CoV-2, de ingreso a la UCI y de muerte.^{24, 25}

Coagulopatía Intravascular Pulmonar Difusa (CIPD)

La patología pulmonar que se presenta por CoViD-19 muestra de forma significativa trombosis microvascular y hemorragias relacionadas con la extensa inflamación alveolar e intersticial que comparte características con el Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM), por lo tanto decidieron denominar a esta inmunopatología pulmonar restrictiva como *Coagulopatía Intravascular Pulmonar Difusa* (CIPD) que es distinta de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) en sus primeras etapas. El dímero-D y las enzimas cardíacas elevadas que reflejan respetuosamente la trombosis y fibrinólisis del lecho vascular pulmonar y el estrés ventricular inducido por la hipertensión pulmonar emergente, frente a los niveles normales de fibrinógeno y plaquetas, son las características tempranas clave de la CIPD grave relacionada con CoViD-19.

La falta de confirmación de la viremia de CoViD-19 en etapas tempranas de la enfermedad con inmunotrombosis extensa en un amplio territorio vascular pulmonar, en lugar de la infección viral sistémica, explicarían el impacto adverso de CoViD-19 del sexo masculino, la obesidad, la hipertensión y la diabetes en el pronóstico y la evolución. Los mecanismos inmunológicos que subyacen a la inflamación difusa alveolar y pulmonar, que desencadenan la inmunotrombosis en un amplio territorio que evoluciona lentamente, pueden desenmascarar una enfermedad cardiovascular subclínica y aunque son parecidos al SAM y a la CID, son distintos (Fig. 6).²⁶

Clinical Features	Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) linked to HLH/MAS	Pulmonary Intravascular Coagulopathy (PIC) linked to COVID-19
Onset	Acute	Subacute
Hepatosplenomegaly	+++	
Adenopathy	++	
Pulmonary Involvement	50%	100%
Thrombosis	Multi-organ clotting	Lung only (with severe ARDS evolves into DIC)
Bleeding	Generalised	Intrapulmonary micro-haemorrhage
Active Infection Considerations	Yes- for primary HLH Secondary HLH may not have driving infection	Thought to be ongoing alveolar infection
Laboratory Parameters		
Liver Function	Raised Transaminase +++	+/-
Anaemia	+++	-
Thrombocytopenia	+++	Normal/low
Immune Cell Cytopenia	++	No- but lymphopenia a feature of COVID-19 in general
Creatinine Kinase	+ (skeletal and cardiac origin)	+ (worse prognosis)
Troponin-T	+	++ with higher levels associated with worse outcome
Haemophagocytosis	Generalised to marrow, liver and other sites detectable in 80%+	Occasional intrapulmonary and regional lymph node haemophagocytosis reported
Coagulation and Immunology		
Elevated PT/ APTT	+++ / +++	+/-normal
Fibrinogen levels	Decreased	Normal/slight increase
FDPs/D-Dimer	Increased	Increased
CRP	Elevated	Elevated
Ferritin Elevation	+++	Elevated
Hypercytokinaemia	+++	++

Fig. 6 Diferencias clínicas y de laboratorio entre Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y Coagulopatía Intravascular Pulmonar Difusa y su relación con CoViD-19

Recientemente describieron como la inmunopatología pulmonar similar al SAM característica del CoViD-19 es distinta a la Linfocitosis Hemofagocítica (LHH) clásica. La LHH es una característica cardinal del SAM y esta ha sido reportada en el SARS, este proceso puede implicar fagocitosis de glóbulos rojos extravasculares como consecuencia de daño microvascular pulmonar grave, micro hemorragias con hemofagocitosis fisiológica de glóbulos rojos extravasculares (Fig. 6) o posiblemente una enfermedad muy avanzada con patología franca del tipo de SAM y CID.²⁶ La hipercitocinemia, que es la reacción inmunitaria grave por la que el cuerpo libera muy rápido demasiadas citocinas en la sangre, del SAM/ LHH es a menudo asociada con niveles extremadamente elevados de concentraciones de ferritina en suero (10,000 - 100,000 ng/ml o más) mientras que en pacientes con CoViD-19, las concentraciones de ferritina en suero se encuentran atípicamente en el rango de 500 - 3,000 ng/ml en etapas tempranas de la enfermedad.²⁶

Se ha encontrado una extensa infiltración por macrófagos y otras células inmunes en la neumonía por SARS, con hallazgos similares en pacientes con neumonía por CoViD-19 que conducen a daño alveolar difuso. La naturaleza extensa de la infección viral por SARS-CoV-2 da como resultado una inflamación difusa que involucra la gran red vascular pulmonar yuxtapuesta y esta neumonía difusa, de evolución lenta que presenta CoViD-19, tiene similitudes con una imagen clínica y de laboratorio que es similar al SAM.²⁶ Estos hallazgos clínicos sugieren que se produce una Coagulopatía Intravascular Pulmonar Difusa (CIPD) en pacientes con neumonía por CoViD-19 que es distinta a la CID. En este artículo los autores proponen un modelo fisiopatológico donde describen cuán extensa es la infección por coronavirus y los cambios que se presentan con la edad y otros factores. La inmunidad combinada con la inmutrombosis pulmonar difusa explica la mortalidad cardiovascular en estos pacientes.²⁶

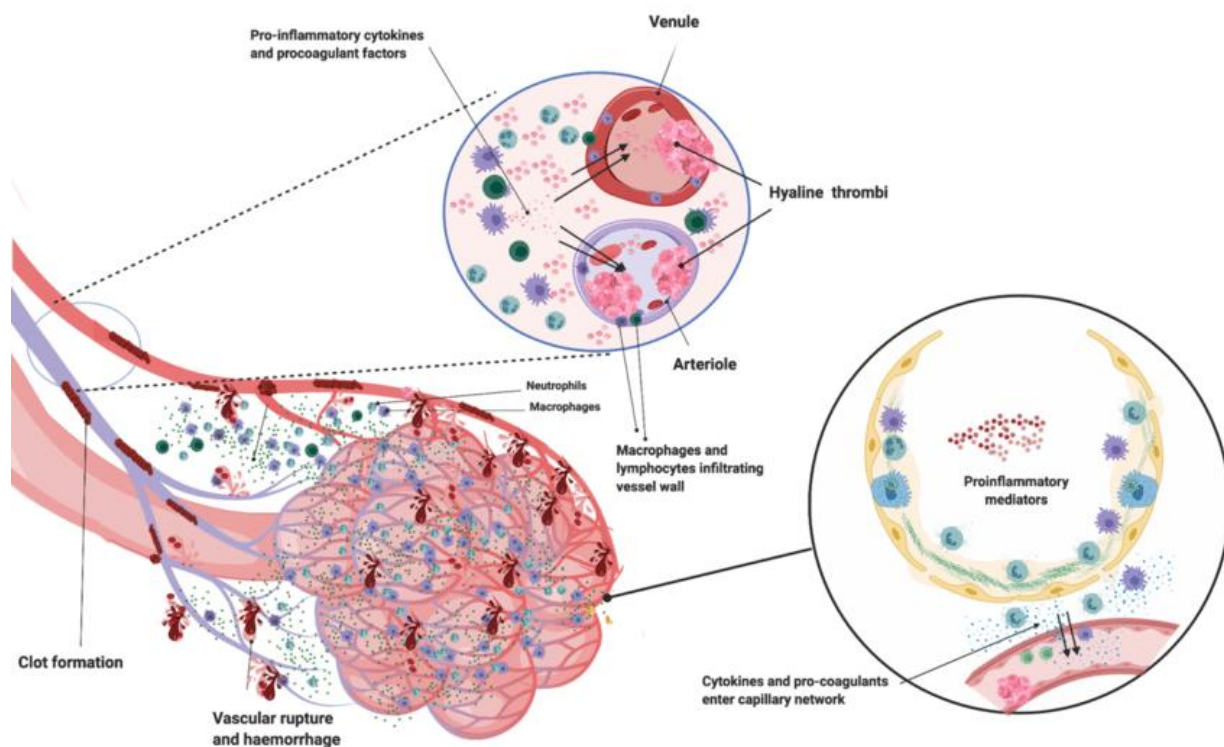


Fig. 7 La patología pulmonar de CoViD-19 muestra trombosis microvascular y hemorragias significativas relacionadas con la extensa inflamación alveolar e intersticial que comparte características con el Síndrome de Activación de Macrófagos. A esta nueva inmunopatología pulmonar restrictiva se le ha denominado Coagulopatía Intravascular Pulmonar Difusa (CIPD) que es distinta a la Coagulación Intravascular Diseminada.

Manifestaciones de Laboratorio y Gabinete

Las anormalidades mas comunes de laboratorio encontradas en pacientes que presentan CoViD-19 son elevación de la proteína C-reactiva (68% [58.2-78.2]) y disminución en el conteo de linfocitos (57.4% [44.8-69.5]), de la misma forma se puede observar incremento en lactato deshidrogenasa (51.6% [31.4-71.6]). En estudios de gabinete lo mas frecuentemente observado han sido opacidades con imagen de vidrio esmerilado (80.0% [67.3-90.4]) y neumonías bilaterales (73.2% [63.4-82.1]) . ¹¹

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con el síndrome hiperinflamatorio observado en otras infecciones como SARS-CoV-1 y la gripe aviar, conocido como "tormenta de citoquinas" que conduce al deterioro de los pacientes (85,105,106) y de este modo se ha observado una elevación progresiva de los niveles de neutrófilos, indicadores de inflamación y de daño miocárdico con la progresión de la enfermedad. ¹¹

La *American College of Cardiology* recomienda medir la *troponina 1* si el diagnóstico de IAM (infarto agudo del miocardio) se considera con base clínica y una troponina anormal no debe considerarse evidencia de un IAM sin evidencia corroborante. La magnitud de la elevación de troponina se correlaciona modestamente con el grado de elevación de hsCRP (Proteína C-reactiva de alta sensibilidad). El incremento dinámico de troponina está asociado a un alto rango de mortalidad. ¹³ De la misma forma pacientes con infección por CoViD-19 presentan elevación de péptido natriurético, aunque la razón aun es desconocida, por lo tanto, un nivel elevado de péptido natriurético en pacientes con CoViD-19 no debe tomarse como un indicador de insuficiencia cardiaca.

El dímero-D y el fibrinógeno tiende a estar elevado, lo cual se correlaciona con el incremento paralelo de marcadores inflamatorios.²⁵ El dímero-D incluso es considerado un factor pronóstico en la evolución del paciente y este puede ser considerado un predictor de riesgo del desarrollo del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SARS), de ingreso al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos e incluso de muerte.^{24, 25}

Tratamientos actuales

En la revisión realizada en 3600 pacientes, la gran mayoría recibieron terapia antiviral (90.0% [74.1-99.0]), terapia con antibiótico (71.5% [50.0- 89.7]) y oxígeno terapia (71.5% [28.0-99.7]) . ¹¹

La adopción temprana de hidroxiclороquina recuerda el tratamiento combinado con altas dosis de vitamina C, corticosteroides y tiamina para las sepsis. Estudios recientes no han encontrado un beneficio en la supervivencia con el uso de este tipo de cocteles, sin embargo las circunstancias que nos rodean no tienen precedentes tomando en cuenta que estamos en medio de una pandemia causada por un patógeno para el que no existe una terapia probada. ²³

Reconociendo la necesidad de ensayos sólidos de control aleatorio, la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizó recientemente un ensayo aleatorio multinacional, el ensayo SOLIDARITY, para estudiar el efecto de los medicamentos que se han identificado como prometedores en base a datos in vitro y la experiencia clínica temprana con CoViD-19, estos son: Remdesivir, Lopinavir y Ritonavir; Lopinavir y Ritonavir + Interferón; Cloroquina o Hidroxiclороquina. ²³

En un estudio observacional de pacientes con CoViD-19 que presentaban niveles elevados de dímero-D al inicio del estudio, mostró que la mortalidad a los 28 días fue menor en los que recibieron heparina que en los que no la recibieron.²⁴ Basado en la literatura disponible y publicaciones recomendadas por la *International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH), de la *American Society of Hematology*, de la *Society for Thrombosis and Haemostasis Research* y del trabajo realizado por la *Swiss Society of Hematology* propusieron recomendaciones para el manejo farmacológico de la tromboprofilaxis en pacientes con CoViD-19 basado en el uso de heparina de bajo peso molecular, heparina fraccionada considerando un incremento en dosis en pacientes con sobrepeso (>100kg), y antitrombina.²⁴

La elevación de IL-6 en pacientes con CoViD-19 ha incitado a considerar el uso de inhibidores de IL-6 como Tocilizumab y Siltuximab extrapolando del tratamiento para el Síndrome de Liberación de Citocinas. El Tocilizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado y el Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, ambos se unen a los receptores de IL-6 solubles y a los receptores unidos a membrana lo

que resulta en la inhibición de la señalización mediada por IL-6. En una serie de casos en China, 21 pacientes con CoViD-19 en estado grave o crítico tratados con Tocilizumab experimentaron un efecto de mejoría con resolución de fiebre, mejor oxigenación, mejoría de las opacidades pulmonares en la TAC de tórax, resolución de linfopenia y una reducción de los niveles de PCR a los pocos días de tratamiento en ausencia de eventos adversos significativos.¹³

Aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión y diabetes respecto a la infección por CoViD-19

Los adultos mayores y aquellos con afecciones médicas crónicas graves como enfermedades cardíacas, pulmonares, diabetes y obesidad tienen el mayor riesgo de complicaciones por la infección por COVID-19.

Las personas con enfermedades cardiovasculares e hipertensión (HTA) constituyen un grupo de mayor riesgo para desarrollar síntomas graves por COVID-19.⁹

Los niveles de ACE2 pueden estar aumentados en personas con enfermedad cardiovascular. Se ha observado que los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de la Angiotensina II (ARA II) utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca, aumentan la expresión y actividad de la ECA2. Esto podría explicar la hipótesis de una mayor predisposición de estas personas a infectarse por CoViD-19, aunque esto aún no se conoce con seguridad.⁹

Por otra parte, la reducción de las enzimas (que funcionan como receptor del CoViD) ACE2 y los altos niveles de Angiotensina II se relacionan con la insuficiencia respiratoria y el distrés respiratorio agudo. En los casos graves de COVID-19, se han observado mayores niveles de Angiotensina II, lo que puede estar en relación con la inhibición por parte del virus de la ACE2. Este efecto ya observado en otras infecciones que usan el mismo receptor, el SARS-CoV en 2003 y la encefalitis por virus de la fiebre del Nilo occidental sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar beneficioso en los casos graves de COVID-19.⁹

La hiperglucemia crónica afecta negativamente la función inmune y aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad debido a cualquier infección y está asociada a complicaciones orgánicas. Este es también el caso de la infección por COVID-19. Durante la pandemia de Influenza A (H1N1), la presencia de diabetes triplicó el riesgo de hospitalización y cuadruplicó el riesgo de ingreso en la UCI una vez hospitalizado.²⁸

Hiperglucemia crónica afecta negativamente la función inmune y aumenta riesgo de morbilidad y mortalidad.

La infección por COVID-19 y su gravedad pueden explicarse por la concentración de partículas virales del SARS-CoV-2 glucosiladas en el epitelio pulmonar, la concentración de receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) glucosilada en el epitelio pulmonar y el grado y control de la respuesta inmune pulmonar a la proteína *spike* (S) del SARS-CoV-2. La unión del CoV-19 al ECA2 en el SARS-CoV-2 también sugiere que la hiperglucemia no controlada prolongada, y no solo un historial de diabetes mellitus, puede ser importante en la patogénesis de la enfermedad.²⁷ Resulta tentador considerar que el mismo mecanismo que se da en el SARS pueda estarse presentando con CoViD-19 donde existe una respuesta inflamatoria excesiva mediada por macrófagos M1 actúan como anticuerpos neutralizantes contra la proteína *spike* (S) resulte en el Síndrome de

de Dificultad Respiratoria Aguda que presentan los pacientes susceptibles. Igualmente es tentador especular que las alteraciones en la glucosilación tanto de la proteína *spike* como de ACE2 pueden modular la unión viral.²⁷

La ECA2 glucosilada se encuentra potencialmente elevada y aberrante en el pulmón, las vías respiratorias nasales, la lengua y la orofaringe en la hiperglucemia no controlada, y esta también podría servir como un mayor

número de sitios de unión viral de SARS-CoV-2, lo que lleva a una mayor propensión a la infección por COVID-19 y una mayor gravedad de la enfermedad.²⁷

En un estudio de ratones diabéticos NOD, los niveles de la proteína ECA2 ubicados en el pulmón se elevaron supuestamente en comparación con los ratones control y volvieron al nivel de control cuando se administró insulina. Al reducir los niveles de la ECA2 glucosilada en el tejido pulmonar mediante el control glucémico, posiblemente podría reducir el número de sitios de unión viral glicosilados en el pulmón y, por lo tanto, posiblemente mejorar parte de la inflamación y los síntomas de la enfermedad de COVID-19.²⁷

Por lo tanto, un control glucémico deficiente podría hacer que la enfermedad sea más grave. En una serie de casos que incluía 138 pacientes con COVID-19, se usó terapia con glucocorticoides en el 44.9% de los pacientes que no se encontraban en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), así como en el 72.2% de los pacientes de la UCI, y presumiblemente el uso de glucocorticoides provocó hiperglucemia y esto a su vez que los síntomas clínicos fueran más graves. Una revisión reciente sobre glucocorticoides y su uso en enfermedades virales recomienda no usarlos en la neumonía por COVID-19 ya que sugirió podría causar daño.²⁷

El inicio agudo de la inflamación pulmonar en el SARS que resulta en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda parece estar estrechamente asociado con la polarización de monocitos / macrófagos y su función. Durante la infección aguda, los macrófagos activados muestran clásicamente un fenotipo inflamatorio M1 y expresan citocinas como IL-6. Los altos niveles de IL-6 se asociaron con una mayor mortalidad en un estudio con una serie de 191 pacientes hospitalizados con COVID-19.²⁷

El sobrepeso y la obesidad como un factor de riesgo en la morbilidad y mortalidad con relación a la infección por CoViD-19

Aunque hay muy pocos datos disponibles sobre el IMC (índice de masa corporal) y su relación en pacientes con infecciones por CoViD-19, no se debe ignorar el papel de la obesidad en la epidemia de CoViD-19. La obesidad juega un papel importante en la patogénesis de la infección por CoViD-19. De hecho, el sistema inmune, que tiene un rol clave en la patogénesis de CoViD-19, también juega un papel importante en la inflamación del tejido adiposo inducida por la obesidad. Esta inflamación del tejido adiposo produce una disfunción metabólica que puede conducir a dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular.²⁹

El aumento en la prevalencia de obesidad representa un fenómeno mundial asociado con varias enfermedades crónicas. Se han realizado publicaciones que muestran cómo la obesidad, sola o junto con el síndrome metabólico, induce defectos en las células B similares a los inducidos por el envejecimiento, como contribuye a la inflamación intrínseca sistémica y de las células B y aumenta la secreción de anticuerpos autoinmunes. Frasca y cols. mostraron que las personas obesas contraen más infecciones bacterianas, virales y fúngicas en comparación con los controles (personas delgadas). Estos incluyen infecciones periodontales, cutáneas, gástricas y del tracto respiratorio, así como infecciones posquirúrgicas que ocurren después del trasplante de órganos y cirugías para perder peso.^{31, 32}

Personas con obesidad
contraen más infecciones
bacterianas, virales y
fúngicas en comparación con
personas delgadas.

Por analogía con otras infecciones respiratorias, la obesidad puede desempeñar un papel importante en la transmisión de CoViD-19. Por ejemplo, en el caso de la gripe A, la obesidad aumenta la duración de la eliminación del virus; los pacientes sintomáticos con obesidad eliminan el virus un 42% más lento que los adultos que no tienen obesidad. En la gripe H1N1, la obesidad es un factor de riesgo independiente para hospitalización y muerte.²⁹

Dado que se ha demostrado que la obesidad aumenta la vulnerabilidad a las infecciones, puede ser un factor de riesgo para la mortalidad relacionada con CoViD-19. Esto es aún más importante ya que no hay signos clínicos específicos que presagien la progresión de una infección leve por CoViD-19 a una forma grave. En comparación con pacientes normales, el IMC fue significativamente mayor en pacientes con una forma grave de infección por CoViD-19 (27.0 ± 2.5 [grupo crítico] versus 22.0 ± 1.3 [grupo general]; $P < 0.001$). Peng y col. publicó un análisis retrospectivo de 112 pacientes con infección por CoViD-19 ingresados en el distrito occidental del Hospital Unión en Wuhan, del 20 de enero de 2020 al 15 de febrero de 2020. En este estudio, el IMC del grupo crítico (25.5 [$23.0, 27.5$] kg / m²) fue significativamente mayor ($P = 0.003$) que la del grupo general (22.0 [$20.0, 24.0$] kg / m²). Los pacientes fueron divididos en dos grupos, sobrevivientes (84.8%) y no sobrevivientes (15.18%). Entre los no sobrevivientes, el 88.2% de los pacientes tenían un IMC > 25 kg / m², que es una proporción significativamente mayor ($P < 0.001$) que en los sobrevivientes (18.9%). Los autores concluyeron que el IMC más alto se observaba con mayor frecuencia en casos críticos y no sobrevivientes. Los eventos trombóticos fueron una causa agravante de muerte. Se sabe que el riesgo tromboembólico es mayor en pacientes con obesidad que en la población general. Se deduce lógicamente que la obesidad puede ser un factor de riesgo agravante de muerte por infección por CoViD-19.²⁹

Una explicación de los hallazgos anteriores es que COVID-19 tiene una alta afinidad por la enzima convertidora de angiotensina humana tipo 2 (ECA2). Se ha demostrado que ECA2 es el receptor para la entrada de CoViD-19 en las células huésped. La expresión tisular de ECA2 difiere en los riñones, el corazón y los pulmones de pacientes sanos y pacientes infectados con coronavirus. El nivel de expresión de ECA2 en el tejido adiposo es más alto que el del tejido pulmonar, por lo tanto un objetivo principal que pudiera ser afectado por CoViD-19. Este es un hallazgo importante porque el tejido adiposo también podría ser vulnerable a CoViD-19. Cabe señalar, sin embargo, que no hubo diferencia en la expresión de la proteína ECA2 por los adipocitos y las células madre adiposas entre los individuos con obesidad y los que no. Sin embargo, las personas con obesidad tienen más tejido adiposo y, por lo tanto, un mayor número de células que expresan ECA2 y, en consecuencia, una mayor cantidad de ECA2. Además, los tratamientos con medicamentos antihipertensivos específicos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] y bloqueadores del receptor de angiotensina [BRA]) aumentarán la expresión de ECA2 y aumentarán la susceptibilidad del paciente a la entrada y propagación de la célula huésped viral.²⁹

IMC es directamente
proporcional al uso de
ventilación mecánica invasiva
(VMI)

Otro factor también podría contribuir al aumento del riesgo de CoViD-19 para pacientes con obesidad. El tejido adiposo puede servir como reservorio del adenovirus humano Ad-36, el virus de la gripe A, el VIH, el citomegalovirus, el Trypanosoma gondii y la Mycobacterium tuberculosis. Por analogía, CoViD-19 también podría infectar el tejido adiposo y luego extenderse a otros órganos.²⁹

Jourdain y col. en un estudio de cohorte retrospectivo, analizó la relación entre las características clínicas, incluido el índice de masa corporal (IMC), y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (MVI) en 124 pacientes consecutivos ingresados en cuidados intensivos por SARS-CoV-2, en un centro francés. Los resultados muestran que la obesidad (IMC > 30 kg / m²) y la obesidad severa (IMC >

35 kg / m²) estuvieron presentes en el 47,6% y el 28,2% de los casos, respectivamente. En general, 85 pacientes (68,6%) requirieron MVI. La proporción de pacientes que requirieron MVI aumentó con el grado de IMC ($p < 0.01$, prueba de Chi cuadrado para la tendencia), y fue mayor en pacientes con IMC > 35 kg / m² (85.7%). En la regresión logística multivariada, la necesidad de MVI se asoció significativamente con el sexo masculino ($p < 0.05$) y el IMC ($p < 0.05$), independientemente de la edad, diabetes e hipertensión. El odds ratio para IMV en pacientes con IMC > 35 kg / m² frente a pacientes con IMC < 25 kg / m² fue 7.36 (1.63-33.14; $p = 0.02$). El presente estudio mostró una alta frecuencia de obesidad entre los pacientes ingresados en cuidados intensivos por SARS-CoV-2. La gravedad de la enfermedad aumentó con el IMC. La obesidad es un factor de riesgo para la gravedad del SARS-CoV-2 que requiere una mayor atención a las medidas preventivas en individuos susceptibles.³⁰

Además, debido a que las personas obesas tienen un sistema inmunitario comprometido, responden mal a la vacunación, esto se observó en diversos estudios en vacunas contra la influenza, la hepatitis B, el tétanos y la rabia. Los resultados en estas revisiones destacan la importancia de vacunar a las personas con obesidad y / o con síndrome metabólico para prevenir la morbilidad por enfermedades prevenibles por vacunación.^{31,32}

En uno de estos estudios se empleó una muestra de conveniencia para determinar la respuesta de anticuerpos a la vacuna antigripal trivalente inactivada (VTI) en el periodo de 2009-2010 en participantes de peso saludable, con sobrepeso y obesidad a los 1 y 12 meses posteriores a la vacunación. Además, se midió la activación de células T CD8 + y la expresión de interferón- γ y células B en cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por la gripe. En los resultados se observó que el índice de masa corporal (IMC) se correlacionó positivamente con un mayor aumento inicial en los anticuerpos IgG detectados por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas a VTI, confirmado por el anticuerpo HAI en un estudio de subconjunto. Sin embargo, 12 meses después de la vacunación, un IMC más alto se asoció con una mayor disminución en los títulos de anticuerpos contra la influenza. Los PBMC medidos con el virus de la cepa de la vacuna, demostraron que los individuos obesos habían disminuido la activación de las células T CD8 + y la expresión de proteínas funcionales en comparación con los individuos de peso saludable. Estos resultados sugieren que la obesidad puede afectar la capacidad de generar una respuesta inmune protectora al virus de la influenza.³³

Aunque algo especulativo, durante esta pandemia, resulta interesante evaluar la posibilidad de que en las personas con obesidad pueda estar involucrada una deficiencia / insuficiencia de vitamina D. Reconocida durante mucho tiempo como la "vitamina del sol", la forma biológicamente activa de la vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D / calcitriol) se ha implicado en varias enfermedades inflamatorias, infecciosas y pulmonares. De hecho, la evidencia experimental indica que el calcitriol ejerce efectos protectores de la lesión pulmonar inducida por lipopolisacáridos al modular la expresión de las enzimas convertidoras de angiotensina I y II (ECA1 y ECA2). Teniendo en cuenta la creciente disputa sobre el vínculo propuesto entre la mortalidad / morbilidad de los pacientes con CoViD-19 y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), parece prudente considerar también cómo podría ser la variación interindividual en el estado de la vitamina D involucrado en la inflamación pulmonar y la patogenicidad viral. Curiosamente, los datos emergentes postulan que la vitamina D podría ser un complemento para controlar el entorno proinflamatorio o "tormenta de citocinas" observado en pacientes con CoViD-19. Esto, a su vez, presenta una opción atractiva, ya que las implicaciones clínicas de la gravedad y el manejo de los síntomas parecen exacerbarse en el contexto de la hipertensión y la diabetes, que generalmente están relacionadas con la obesidad.³⁴

Alternativamente, la actividad física, centrada como gasto de energía atribuido a las contracciones del músculo esquelético, es un enfoque pragmático para aumentar el estado de la vitamina D, particularmente cuando se realiza al aire libre. Se sabe que la actividad física en exteriores habitual promueve la síntesis de vitamina D a través de la interacción entre la radiación UV y el 7-dehidrocolesterol en la piel. Debido a las directivas para limitar el contacto social, incluso la actividad física en interiores puede mejorar efectivamente el estado de la vitamina D a través de mecanismos biológicos más allá del 7-dehidrocolesterol.³⁴ Scott y cols. (2010) indicaron que la relación observada puede haberse atribuido a cambios favorables en la composición corporal a través de la actividad física (es decir, ↓ adiposidad; ↑ masa muscular esquelética). También vale la pena señalar que se ha demostrado que la suplementación diaria o semanal con vitamina D (D2 o D3) ofrece protección contra las infecciones respiratorias agudas.³⁴

Alteración de mecanismos en la función inmune del paciente con obesidad y sobrepeso

Es bien sabido que la obesidad está asociada con un estado de inflamación crónica de bajo grado tanto en el tejido adiposo blanco como a nivel sistémico. Además, la obesidad se caracteriza por niveles alterados de hormonas circulantes y nutrientes como glucosa y lípidos. Las células inmunes circulantes y las que residen en los tejidos periféricos están expuestas a un entorno rico en energía en el contexto de concentraciones alteradas de hormonas metabólicas. Comprender cómo este medio proinflamatorio y de exceso de energía afecta la función de las células inmunes es clave para comprender el estado de inmunodeficiencia asociado con la obesidad.³⁵

Adipocinas inmunomoduladoras y hormonas en la obesidad y el sobrepeso

Las adipocinas inmunomoduladoras derivadas de tejido adiposo primario incluyen leptina, adiponectina y las citocinas proinflamatorias: TNF- α , IL-6 e IL-1b. Se ha demostrado que la adiponectina, cuyos niveles disminuyen durante la obesidad, altera la citotoxicidad de las células NK (*Natural Killer*) y la producción de citocinas por las células mieloides humanas. Por el contrario, hay un exceso de producción de TNF- α , IL-6 e IL-1b en el tejido adiposo blanco de los obesos. Estas citocinas pueden secretarse a la sangre y potencialmente tener efectos distales.³⁵

Los efectos pleiotrópicos de la leptina sobre la actividad de las células inmunes son muy diversos y complicados. Casi todas las células del sistema inmune innato expresan la isoforma del receptor de leptina, obRb, necesaria para la señalización de leptina. En los monocitos, la leptina regula la producción de citocinas proinflamatorias de IL-6, IL-12 y TNF- α , así como la actividad fagocítica. En los neutrófilos polimorfonucleares de individuos sanos, la señalización de leptina induce quimiotaxis, generación de especies reactivas de oxígeno e influye en la capacidad oxidativa. Las células NK están altamente influenciadas por la señalización de leptina, incluidos los aspectos de diferenciación, proliferación, activación y actividad. Dada la importancia de la leptina para la función inmune innata de las células, se deduce que casi todas las células inmunes innatas están dañadas en ratones que carecen de señalización de leptina intacta.³⁵

Alteración del metabolismo de las células inmunes en un entorno metabólico anormal.

Las células inmunitarias tanto de las defensas innatas como adaptativas requieren nutrientes como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos para satisfacer las necesidades de energía. Sin embargo, las demandas energéticas y la preferencia de nutrientes dependen del tipo celular y la actividad celular. Por ejemplo, una vez que se activan las células T, se vuelven altamente proliferativas y secretoras, y por lo tanto requieren una fuente abundante de energía que producirá rápidamente grandes cantidades de ATP. Por el contrario, los macrófagos y neutrófilos generalmente se consideran no proliferativos y, por lo tanto, tienen un perfil metabólico y requerimientos nutricionales diferentes. Aunque la glucosa y los ácidos grasos son fuentes importantes de energía para la defensa del huésped y la función inmune, los niveles elevados de estos nutrientes, como se presentan en los obesos y pacientes con sobrepeso, pueden tener consecuencias para la actividad de las células inmunes.³⁵

La absorción de glucosa por las células inmunes es facilitada por la familia de proteínas transportadoras de glucosa, GLUT (glucotransportadores). Una variedad de GLUT se expresa en las células inmunes. Por ejemplo, se produce una mayor expresión de GLUT3 y GLUT5 durante la diferenciación de monocitos a macrófagos. GLUT1 parece ser el glucotransportador primario en las células T y funciona para mantener la captación de glucosa para los requerimientos metabólicos básicos. Tras la estimulación, se demostró que los niveles de GLUT1 y GLUT3 aumentaban en las células T y los monocitos. Se requiere glucosa para la adecuada proliferación y supervivencia de las células T. Sin embargo, también se ha demostrado que la exposición de las células T a altas concentraciones de glucosa puede provocar la generación de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación de lípidos. Aunque se sabe poco de los efectos in vivo de la hiperglucemia en la función de las células inmunes, Jacobs et al. demostró que la sobreexpresión de GLUT1 en las células T de ratón dio como resultado un metabolismo alterado de las células T y la producción de citocinas. Los mecanismos por los cuales la glucosa elevada influye en la función de las células inmunes no están del todo claros, pero la glucosa juega un papel crucial en la actividad de las células inmunes y, por lo tanto, es probable que los niveles excesivos tengan un impacto significativo en la función celular.³⁵

Se ha demostrado que los ácidos grasos libres desencadena respuestas inflamatorias tanto en macrófagos como en células dendríticas, lo que indica que las respuestas inmunes innatas y adaptativas pueden verse afectadas.³⁵

Después de esta información, se recomienda atención y precauciones adicionales para pacientes con obesidad y sobrepeso durante esta pandemia. Siempre que se sospeche una infección por CoViD-19, la detección debe ser sistemática, especialmente si el paciente tiene obesidad no importa el grado o bien sobrepeso. El tejido adiposo puede ser un modelo de investigación para ayudar a comprender la patogénesis de la infección por CoViD-19 y desarrollar un tratamiento efectivo.²⁹

Inflamación sistémica de bajo grado

La inflamación sistémica se caracteriza por la elevación en los niveles circulantes de citocinas inflamatorias; así como aumento en la infiltración de macrófagos en tejidos periféricos. Este escenario inflamatorio no induce lesión o pérdida de la funcionalidad en el tejido infiltrado, rasgo distintivo de un estado de inflamación sistémica de grado bajo. La inflamación sistémica de grado bajo posee una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el paciente con obesidad, por lo que este estado de alteración inmune también ha recibido el nombre de metainflamación.³⁶

Evidencia reciente tanto experimental como clínica sugiere que el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular podrían ser la consecuencia de un proceso inflamatorio sistémico¹. Este cuadro de inflamación sistémica posee diferencias importantes con respecto a una respuesta inflamatoria clásica (Fig. 8). De manera específica, la inflamación sistémica es caracterizada por una elevación en los niveles circulantes de proteínas de fase aguda y citocinas con actividad inflamatoria, tales como la proteína C reactiva (pCr), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL) 1 β , 6 y 17, así como aumento en la infiltración de células inmunes como macrófagos y linfocitos T en tejido insulino dependiente. Además, múltiples líneas de evidencia concuerdan en que la inflamación sistémica no induce lesión en el tejido inmunológicamente infiltrado, rasgo distintivo por el que se le ha acuñado el término de inflamación sistémica de grado bajo. En otras palabras, durante un cuadro de inflamación sistémica de grado bajo el tejido exhibe niveles altos de factores inflamatorios y células inmunes infiltradas y, al mismo tiempo, no muestra alteraciones estructurales o pérdida en sus funciones primarias. Por otro lado, debido a su estrecha relación con el desarrollo de disfunciones cardiometabólicas en el paciente con obesidad, la inflamación sistémica de grado bajo ha recibido recientemente el nombre de metainflamación o inflamación metabólica.³⁶

Inflamación clásica	Inflamación sistémica de grado bajo	
Duración	Aguda, subaguda	Crónica
Ubicación	Localizada	Sistémica, tejido insulino dependiente
Infiltrado celular	Neutrófilos, eosinófilos, células NK, linfocitos T, macrófagos	Macrófagos, linfocitos T
Citocinas y factores solubles	TNF- α , IL-1 β , IL-6, ERO	TNF- α , IL-6, proteína C reactiva, ERO
Activadores	PAMP y DAMP	DAMP metabólicos
Lesión tisular	Presente	Ausente
Patologías relacionadas	Colitis, peritonitis, SRIS, etc.	Dislipidemia, aterogénesis, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica

Fig. 8. Principales diferencias entre la inflamación clásica y la inflamación sistémica de grado bajo

DAMP: patrones moleculares asociados a daño; ERO: especies reactivas del oxígeno; NK: células asesinas naturales; IL: interleucina; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF: factor de necrosis tumoral.

Inflamación del tejido adiposo visceral: el inicio de la inflamación sistémica de grado bajo

Uno de los primeros mecanismos implicados en el inicio de la inflamación sistémica de grado bajo es la inflamación en el tejido adiposo blanco o visceral (fig. 9). Como consecuencia del desbalance entre el consumo y el gasto energético, los adipocitos tienden a acumular grandes cantidades de ácidos grasos en su interior, lo cual conduce a procesos expansivos del tejido adiposo blanco como la hiperplasia y la hipertrofia adipocitaria (aumento en número y tamaño, respectivamente). En respuesta a modificaciones en el espaciamiento de la fracción vascular-estromal del tejido adiposo visceral, algunos adipocitos localizados en zonas lejanas a los vasos sanguíneos sufren hipoxia y posteriormente necrosis, tras lo cual son rodeados por células fagocíticas que inician un proceso inflamatorio orientado a la remoción de esas células. Por otro lado, la gran cantidad de ácidos grasos almacenados en estas células es capaz de exacerbar procesos oxidativos como la lipoperoxidación, consistente en la oxidación de moléculas lipídicas al interior del adipocito. La lipoperoxidación que ocurre durante la hiperplasia/hipertrofia adipocitaria que conlleva a un escenario de estrés oxidativo celular caracterizado por un aumento considerable en los niveles de especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno, tales como el ion superóxido (O_2^-) y el óxido nítrico (ON) respectivamente. Como consecuencia de este estallido oxidativo, numerosas células inmunológicas son reclutadas desde la periferia hacia el tejido adiposo, iniciando un proceso inflamatorio a nivel local caracterizado por elevación en los niveles de $TNF-\alpha$ y leptina, así como disminución en IL-10 y adiponectina. Por otro lado, bajo condiciones de estrés como la hipoxia y la hiperoxidación de ácidos grasos, los adipocitos muestran alteraciones funcionales caracterizadas por un marcado estrés reticular asociado a procesos de plegamiento incorrecto de proteínas y autofagia, lo cual es capaz de desencadenar apoptosis en estas células. Aunado a los eventos celulares descritos, este proceso apoptótico converge en un punto medular en el inicio de la inflamación sistémica de grado bajo, la inflamación del tejido adiposo blanco.³⁶

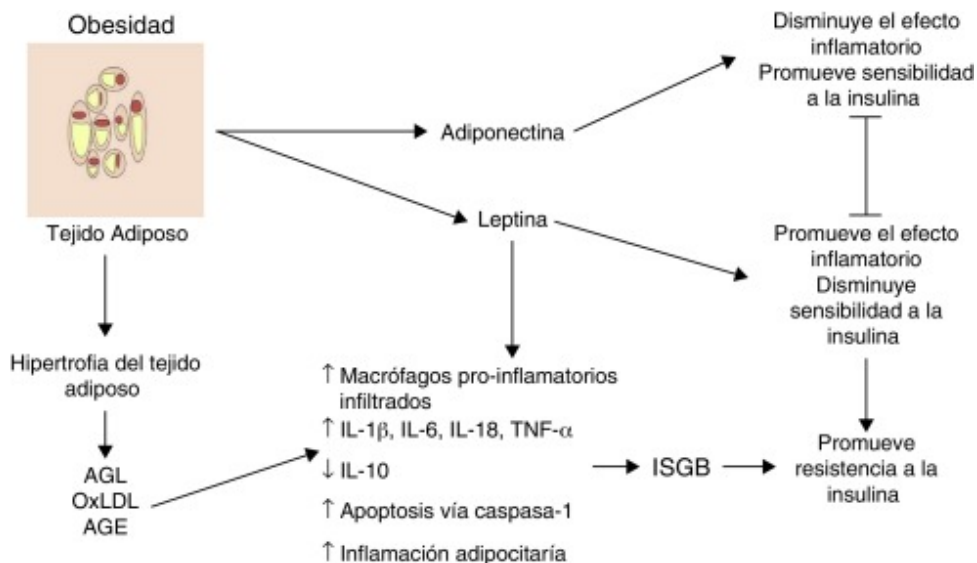


Fig. 9. La inflamación del tejido adiposo visceral es una señal detonante en el inicio y la propagación de la inflamación sistémica de grado bajo.

AGE: productos terminales de glucosilación avanzada; AGL: ácidos grasos libres; IL: interleucina; ISGB: inflamación sistémica de grado bajo; oxLDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; TNF: factor de necrosis tumoral

Histológicamente, la inflamación del tejido adiposo es caracterizada por un infiltrado compuesto principalmente por macrófagos y secundariamente linfocitos T citotóxicos, con ausencia o muy poca presencia de neutrófilos. Los macrófagos rodean a los adipocitos formando estructuras parecidas a corona (CLS, por sus siglas en inglés, de crown-like structures) (Fig. 10A y 10B); un rasgo distintivo de la inflamación de grado bajo en el tejido adiposo. Es importante resaltar que la infiltración de células inmunes es per se una fuente permanente de citocinas y factores proinflamatorios en el tejido adiposo hiperplásico e hipertrófico, el cual exhibe niveles elevados de IL-1 β , IL-6, TNF- α y leptina, así como una mayor producción de proteínas con actividad quimio-atrayente o quimiocinas. De hecho, el tejido adiposo hiperplásico e hipertrófico expresa concentraciones altas de quimiocinas como la proteína quimio-atrayente de macrófagos (MCP-1), el factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF-1) y RANTES, todas estas con capacidad de atraer más macrófagos y linfocitos periféricos, perpetuando así el proceso de invasión inmune al tejido. Por otra parte, un cuerpo creciente de evidencia sugiere que los cambios a nivel del tejido adiposo visceral hiperplásico e hipertrófico no solo podrían tener una afectación autocrina y paracrina sino también endocrina, debido a que en sujetos con distintos grados de obesidad se observan niveles significativamente aumentados de citocinas, quimiocinas y monocitos-macrófagos inflamatorios en circulación.^{36, 37}

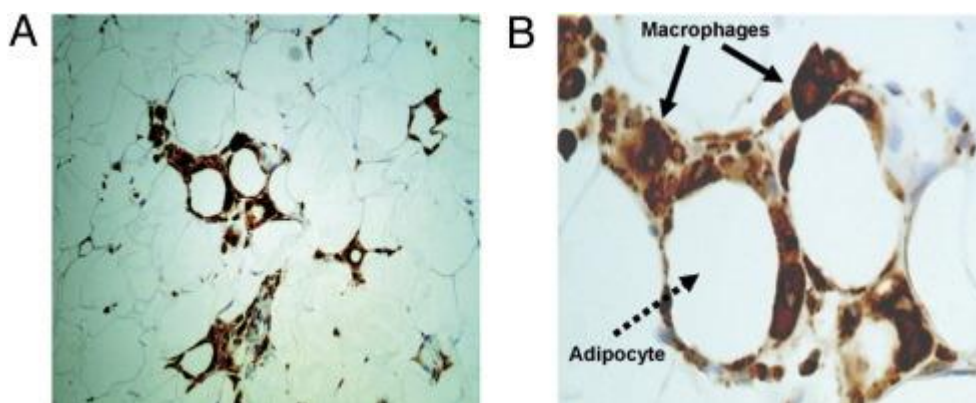


Fig. 10. Representación histológica del tejido adiposo subcutáneo humano visto con microscopio de luz.

Por lo tanto, durante la obesidad la inflamación del tejido adiposo visceral podría desencadenar un proceso de inflamación sistémica, el mismo que afecta otros tejidos insulinodependientes como el hepático y muscular que perpetúa el estado inflamatorio a nivel adipocitario. Hasta ahora, hemos descrito el panorama celular que subyace a la inflamación del tejido adiposo visceral y su posible contribución al desencadenamiento de la inflamación sistémica de grado bajo.³⁶

Las células inmunológicas, como los macrófagos y las células dendríticas, expresan un conjunto de receptores de membrana que forman parte de la respuesta innata ante estímulos externos e internos conocidos como receptores de reconocimiento de patrones (PRR, de *Pattern Recognition Receptor*). Dentro de los diferentes grupos de PRR, el grupo integrado por los receptores tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés, de toll-like receptor) ha sido caracterizado ampliamente como un conjunto de receptores cruciales para el reconocimiento tanto de PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) como de DAMP.³⁶

Por otro lado, además de reconocer al lipopolisacárido (LPS, una molécula derivada de bacterias gramnegativas), el TLR-4 es también capaz de reconocer proteínas séricas glucosiladas denominadas productos terminales de glucosilación avanzada (AGE, de *advanced glycation end-products*). Durante un estado hiperglucémico diversas proteínas como la hemoglobina, la albúmina o las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son glucosiladas de manera no enzimática en residuos de lisina y arginina dando origen a los AGE. En células como los macrófagos,

estos AGE pueden unirse al TLR-4, el cual se encuentra sobreexpresado en enfermedades metabólicas. La activación de TLR conduce a una cascada de señalización intracelular mediada por el factor nuclear kappa B (NF- κ B), el cual una vez translocado al núcleo activa la transcripción de genes que codifican para citocinas y quimiocinas inflamatorias, tales como IL-1 β , TNF- α y CXCL8, promoviendo así el inicio de una respuesta inflamatoria en respuesta a la hiperglucemia.³⁶

Por lo tanto, estados metabólicos alterados como la dislipidemia y la hiperglucemia pueden inducir una respuesta inflamatoria en el macrófago a través de la activación por PRR, la misma que podría extenderse posteriormente a nivel sistémico cuando esta célula migre hacia tejido insulino dependiente y altere el microambiente de citocinas presente en el organismo.³⁶

Prevención

Las medidas de prevención debemos dividir las en 2 grupos:

- Prevención de contagio
- Prevención de complicaciones

Prevención de contagio

El distanciamiento social a partir de la fase II de la pandemia ha intentado prevenir el contagio y con esto aplanar la curva de casos. Sin embargo es importante tomar medidas con las cuales si fuese necesario salir al exterior ayudaran a protegernos de cualquier contagio, estas medidas probablemente tengan que ser llevadas aun cuando el periodo de aislamiento haya terminado ya que el CoV-19 permanecerá de forma indefinida en nuestra vida diaria, el adaptarnos y tener una buena preparación sobre como vivir con ello evitará contagios. Algunas medidas son sencillas y otras requerirán que nos acostumbremos a ellas. El lavado de manos con agua y jabón será indiscutiblemente la medida por excelencia ya que el CoV-19 presenta 2 capas lipídicas que al contacto con el jabón permitirá la eliminación del mismo. El uso de hidrogel con alcohol al 70% igualmente ayudará a la inactivación del virus.

Considerar que todo lo que viene del exterior se encuentra potencialmente contaminado pareciera una medida extrema pero puede evitar contraer SARS-CoV-2. Al salir de casa toda prenda de vestir que se encuentra en contacto con personas o superficies deben ser separada para lavarse y no ingresar hasta nuestro dormitorio. Al ingresar a casa debemos limpiar las suelas de nuestros zapatos con alguno de los productos mencionados abajo o bien quedarse en un área gris y usar otro calzado diferente dentro de casa. Al comprar artículos en un centro de autoservicio debemos limpiar con un paño y una mezcla de desinfectante todos y cada uno de ellos antes de guardarlos en alacena o refrigerador.

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 log¹⁰ tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftalaldehído al 0,05% serían menos efectivos. En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 log¹⁰ a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxlenol 0,05%, clorhexinina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49. En un hospital de Singapur, tras la limpieza dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas. Se ha demostrado la termolabilidad del virus in vitro. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de 106.8 DITC50), SARS-CoV-2 es muy estable a 4°C (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22°C, 37°C, 56°C y 70°C, respectivamente. Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10.(21).²¹

Los datos de transmisión respaldan las recomendaciones clínicas basadas en las gotas que pueden permanecer suspendidas en el aire, estas recomendaciones incluyen el uso de máscaras N-95, que deben implementarse en entornos de producción de aerosoles, así como durante todos los otros encuentros con personas infectadas.²²

El uso de guantes de látex o nitrilo son indispensables en el personal sanitario, sin embargo es controversial en alguien que no trabaja con pacientes o con material infecto-contagioso, en personas que no pertenecen a este grupo su uso puede ser sustituido por el lavado de manos o de solución de hidrogel con alcohol al 70%.

Al encontrarse en el exterior se cuente o no con cubrebocas, careta de protección o goggles, NO debe tocarse la cara si sus manos han estado en contacto con otras personas o superficies que pudieran estar contaminadas.

Prevención de complicaciones

Si se padece hipertensión y/o diabetes el adecuado control de la presión y la glucosa sanguínea serán de gran importancia si se llegara a contraer CoViD-19 para evitar complicaciones. Sin embargo la asociación de estos con sobrepeso u obesidad puede complicar el panorama, por lo tanto mantener un peso adecuado con un IMC por debajo de 25 acompañado de una dieta adecuada rica en vitaminas principalmente A y D así como Zinc será de suma importancia para prevenir complicaciones en una infección con CoViD-19.

Diversos estudios han informado que la pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad redujo la inflamación crónica de bajo grado y mejoró la esteatosis hepática no alcohólica, el puntaje de fibrosis para hígado graso (NFS), diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, riesgo de cáncer³⁹ y estado inmunológico.⁴⁰

Después de la pérdida de peso se informaron de varios cambios en la inmunidad adaptativa, como la reducción en el recuento de células T CD4+ y CD8+, una disminución en la relación Th1/Th2, un aumento en las células reguladoras B y una reducción en la secreción de citocinas proinflamatorias. En general hubo un cambio importante en varias poblaciones de linfocitos de un fenotipo proinflamatorio a un fenotipo antiinflamatorio. Igualmente después de la pérdida de peso se observó mayor actividad antioxidante así como reducción de productos provenientes de la oxidación de lípidos. Este artículo destaca el cambio en el sistema inmunitario adaptativo en respuesta a la pérdida de peso y la mejora de la sensibilidad a la insulina, así como la interacción entre las adaptaciones inmunológicas y metabólicas como resultado de la pérdida de grasa corporal.⁴⁰ Es importante hacer hincapié que tomando en cuenta que el sobrepeso y la obesidad son consideradas como una enfermedad, deberán ser tratadas por un médico especialista en el área y certificado en la materia.

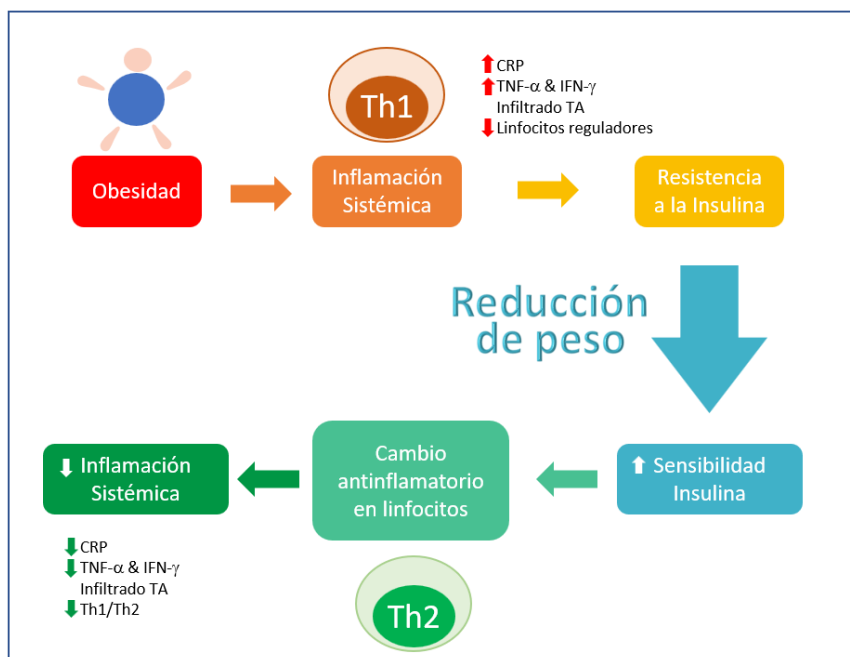


Fig. 11. Mecanismo potencial en la mejora en el estado inflamatorio y en inmunidad adaptativa generados con la reducción de peso corporal a base de grasa corporal.

Conclusión

A pesar de que la información sobre el SARS-CoV-2 hasta el día de hoy es vasta y todos los días surgen nuevas publicaciones, es poco lo que conocemos de él. En pocos meses nos hizo darnos cuenta lo frágil que puede ser el ser humano, los sistemas de salud y los gobiernos.

Aunque se ha observado que CoViD-19 puede afectar a personas jóvenes y con buen estado de salud, es un hecho que los grupos mas vulnerables son la personas mayores así como todos aquellos que padecen alguna enfermedad específica. Lo que ha llamado la atención a lo largo de los últimos meses es la incidencia en complicaciones de personas que padecen hipertensión, diabetes y obesidad siendo mas común que este grupo se encuentre dentro del 6.1% de pacientes que requieren ingresar a la unidad de cuidados intensivos y el uso de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) en ellos. Así mismo es en estos grupos en quienes se ha observado mayor índice de tromboembolias principalmente en pacientes con obesidad.

La explicación detrás de esto es multifactorial y podría encontrarse en el antecedente que tienen estos pacientes de presentar un estado de inflamación sistémica de bajo grado, provocado por la infiltración de células inmunes al tejido adiposo generando así una fuente constante de citocinas y factores proinflamatorios, aunado a la hiperexpresión de ECA2 en tejido adiposo y que pueden complicarse si los niveles tanto en glucosa como en ácidos grasos libres se encuentran elevados.

En México 75% de la población tiene algún grado de sobrepeso u obesidad y es importante que seamos conscientes que el CoViD-19 seguirá ahí cuando salgamos y vendrán nuevas epidemias por lo cual debemos estar preparados y hasta que no exista una vacuna lo único que nos queda es la educación sobre prevención, tanto para evitar el contagios como para evitar riesgos de complicaciones en caso de adquirirlos. Las complicaciones por SARS-CoV-2 no son exclusivas de pacientes con obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²), estas pueden presentarse aun en pacientes con sobrepeso y el riesgo de presentarlas irá en aumento con el incremento del IMC.

Mantener bajo control los niveles de glucosa y presión arterial de nuestros pacientes serán un objetivo primordial así mismo mantener un Índice de Masa Corporal (IMC) adecuado donde los niveles de grasa corporal se encuentren en niveles óptimos fomentando igualmente una dieta balanceada rica en vitamina A, D y zinc y ejercicio. Es prudente mencionar que al ser el sobrepeso un problema de salud y la obesidad una enfermedad deberán ser tratados por un médico especialista en el área.

Bibliografía

1. Epidemic-Stats.com
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (CoViD 19) outbreak
3. Chan, J.F.; Kok, K.H.; Zhu, Z.; Chu, H.; To, K.K.; Yuan, S.; Yuen, K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microb. Infect.* 2020, 9, 221-236, doi:10.1080/22221751.2020.1719902.
4. Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* 2020, 94, e00127-20, doi:10.1128/JVI.00127-20.
5. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(4):441-447. doi: 10.1002/jmv.25689.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. 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.* 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
7. Sun C, Zhang XB, Dai Y, Xu XZ, Zhao J. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Clinical analysis of 150 cases of 2019 novel coronavirus infection in Nanyang City, Henan Province. 2020 Apr 15;43(0):E042. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200224-00168
8. 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 Lond Engl.* 30 de enero de 2020.
9. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 4 de abril 2020. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. España.
10. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831.
11. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin Y, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Shu Y, Li L, Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30170-5. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
12. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
13. Atri D, Siddiqi HK, Lang J1, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.
14. Hao Cheng Yan Wang Gui-Qiang Wang. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J of Medical Virology.* 2020 March 27
15. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May - Jun;14(3):251-254. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.012. Epub 2020 Mar 25.
16. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020 Mar 12
17. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv [Internet].* 25 de febrero de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.02.22.20026500. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>
18. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: Across-sectional study | medRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* marzo de 2020;395(10229):1033-4.
20. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020.

21. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
22. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 4 de marzo de 2020
23. Alpern JD, Gertner E. Off-Label Therapies for COVID-19-Are We All In This Together? *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr 20. doi: 10.1002/cpt.1862
24. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med Wkly*. 2020 Apr 11;150:w20247. doi: 10.4414/smw.2020.20247. eCollection 2020 Apr 6.
25. Lee A, Connors J, Baumann L, Murphy M. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. *American Society of Hematology*. 2020 Apr 14. Source:<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
26. O'donnell, James & Sharif, Kassem & Emery, Paul & Bridgewood, Charlie & McGonagle, Dennis. Why the Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy in COVID-19 Pneumonia are Distinct from Macrophage Activation Syndrome with Disseminated Intravascular Coagulation. 2020 Apr. 10.13140/RG.2.2.19782.83521.
27. Brufsky A. Hyperglycemia, Hydroxychloroquine, and the COVID-19 Epidemic. *J Med Virol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25887.
28. Puig-Domingo, M., Marazuela, M. & Giustina, A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 68, 2-5 (2020). doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5
29. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obesity Reviews*. 2020 March 31. doi.org/10.1111/obr.13034
30. Simonnet A, Chetboun M, Pattou F, Jourdain M. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity Research J*. 2020 Apr 19 doi.org/10.1002/oby.22831
31. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Vaccination Success. Weinberger B (ed): *Vaccines for Older Adults: Current Practices and Future Opportunities*. Interdiscip Top Gerontol. *Geriatr*. Basel, Karger, 2020, vol 43, pp 86-97. doi.org/10.1159/000504440
32. Frasca D, Ferracci F, Diaz A, Romero M, Lechner S, Blomberg BB: Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:615-625.
33. Sheridan, P., Paich, H., Handy, J. et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes* 36, 1072-1077 (2012). doi.org/10.1038/ijo.2011.208
34. Carter S, Baranaskas M, Fly A. Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amidst the COVID-19 pandemic *Obesity Research J*. 2020 Apr 16. doi.org/10.1002/oby.22838
35. Milner J, Beck M. 5th International Immunonutrition Workshop; Micronutrients, immunology and inflammation The impact of obesity on the immune response to infection. *Nutr Society* (2012), 71, 298-306. 2012 March 14. doi:10.1017/S0029665112000158
36. León-Pedroza J, González-Tapia L, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cirugía y Cirujanos*. Volume 83, Issue 6, November-December 2015, Pages 543-551.
37. K. Suárez-Álvarez, L. Solís-Lozano, S. Leon-Cabrera, A. González-Chávez, G. Gómez-Hernández, M.S. Quiñones-Álvarez, et al. Serum IL-12 is increased in Mexican obese subjects and associated with low-grade inflammation and obesity-related parameters *Mediators Inflamm*, 2013 (2013), p. 967067
38. Sattiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1-4. doi.org/10.1172/JCI92035
39. Dalzell C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Mauriege P, et al. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):434-40. 10.1016/j.cjca.2013.11.033 .
40. Villarreal-Calderón J, Cuéllar R, Ramos-González M, et al. Interplay between the Adaptive Immune System and Insulin Resistance in Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Volume 2019 |Article ID 3940739 | 14 pages | doi.org/10.1155/2019/3940739