

**Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.**

**Facultad de Estomatología**



**I Fórum Científico Virtual. CienciaMayabeque@2020**

**Covid-19: su relación con enfermedades crónicas y autoinmunes.**

**Autores:**

Therina Rivera Castillo<sup>1</sup>

Sandra Tirado Saura<sup>2</sup>

Ana Beatriz Sánchez Cabrera<sup>3</sup>

**Tutor:**

MSc. Dr. Raúl Rivera Truyt<sup>4</sup>

**“Año 62 de la Revolución”**

**2020**

<sup>1</sup>Estudiante de 2do año de Estomatología. Alumna Ayudante de Cirugía Bucal

<sup>2</sup>Estudiante de 2do año de Estomatología. Alumna Ayudante de Ortodoncia

<sup>3</sup> Estudiante de 4to año de estomatología. Alumna Ayudante de Medicina Bucal II

<sup>4</sup>Especialista de 2do grado en Cirugía Maxilofacial. Profesor Asistente

## **Resumen:**

Introducción: La humanidad atraviesa por una etapa vertiginosa: se ve azotada por una pandemia que en tan solo seis meses se ha extendido a todo el globo. Las características clínicas de Covid-19 son variadas: pueden manifestarse desde una infección asintomática hasta una neumonía leve a severa. Los principales síntomas incluyen fiebre, tos seca, mialgia, fatiga y dificultad respiratoria; y en menor medida, diarrea, náuseas y vómitos.

Objetivo: Determinar la relación de la Covid-19 con otras enfermedades crónicas y autoinmunes.

Desarrollo: La hipertensión arterial per se no se constituye un factor favorecedor de enfermedad Covid-19, sin embargo, sí es claro que los pacientes con HTA representan una población de mayor riesgo para severidad de la enfermedad, mayores ingresos a UCI y mayor posibilidad de muerte.

Conclusiones: Los pacientes que presentan comorbilidades como HTA, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y esclerosis múltiple) y patologías hepáticas; tienen un mayor riesgo de severidad de la Covid-19, así como mayores probabilidades de entrada a la UCI y de muerte.

Palabras clave: Covid-19, diabetes mellitus, hipertensión arterial, artritis reumatoide, enfermedad renal crónica.

## **Introducción:**

La humanidad atraviesa por una etapa vertiginosa: se ve azotada por una pandemia que en tan solo seis meses se ha extendido a todo el globo. La Covid-19 ha puesto a prueba la eficiencia de los sistemas de salud y las capacidades de manejo de los gobiernos ante situaciones tan complejas. La nueva enfermedad a la par que se propaga de persona en persona, atenta contra la estabilidad económica y política de las naciones, creando un escenario de verdadero caos en muchos de los países desarrollados. Sin embargo, también ha servido para traer a la luz el ideal de humanismo y solidaridad de aquellas naciones que brindan sus médicos para ayudar en el control de la situación sanitaria en otros países, o de las que aportan medios materiales necesarios en la lucha que el planeta lleva adelante desde finales de diciembre del 2019.

Precisamente, el 12 de diciembre de 2019 apareció una nueva enfermedad infectocontagiosa respiratoria en Wuhan, provincia de China, que desde entonces se ha propagado rápidamente a 185 países, afectando hasta la fecha a casi 8 millones de personas y causando más de 430 000 muertes, según los datos aportados por la OMS el 17 de junio del 2020.

Un grupo inicial de casos fue relacionado con un mercado de mariscos en Huanan, producto del contacto de individuos con los animales vendidos en el mercado. Posteriormente, se observó que la transmisión hombre-hombre también ocurría, lo cual ocasionó que la enfermedad se expandiera rápidamente por toda China.

En estos pacientes se aisló un nuevo virus muy relacionado con el SARS-Cov que fue denominado SARS-CoV2, el cual se plantea como agente etiológico de esta nueva infección respiratoria. Según investigaciones realizadas, los murciélagos son los reservorios del progenitor de este virus. Aunque existen reportes de que ha sido aislado en otros animales.

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios, pertenecientes a la familia Coronaviridae, con capacidad de mutación y recombinación rápida. Esta familia se divide en dos grupos Coronavirinae y Torovirinae. Su

nombre se debe a que al ser observado al microscopio electrónico se puede constatar la presencia de proyecciones proteicas que le dan el aspecto de corona.

Dentro de los coronavirus se identifican cuatro grupos, uno de ellos son los coronavirus humanos (HCoV), los primeros se identificaron en los años 60. A la fecha se han identificado siete diferentes cepas de CoV que infectan a los humanos; los más conocidos hasta el momento son el SARS-CoV (Síndrome Respiratorio Agudo Severo-Coronavirus), el MERS-CoV (Síndrome Respiratorio del Medio Este-Coronavirus) y el último identificado, el SARS-CoV2, que ha causado infecciones respiratorias letales en humanos.

Según la epidemiología, el período de incubación del virus oscila entre 2 y 14 días, presentándose la aparición de síntomas aproximadamente al 5to día. Las características clínicas de Covid-19 son variadas, las que pueden manifestarse desde una infección asintomática hasta una neumonía leve a severa. Los principales síntomas incluyen fiebre, tos seca, mialgia, fatiga y dificultad respiratoria; y en menor medida, diarrea, náuseas y vómitos. Generalmente, muchos de los pacientes presentan síntomas respiratorios leves. Sin embargo, los adultos mayores y pacientes con comorbilidades subyacentes, tales como, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y/o enfermedad cardiovascular, pueden desarrollar cuadros de mayor gravedad como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y shock séptico, los que podrían conducir incluso a la muerte.

---

#### **Objetivos:**

Determinar la relación de la Covid-19 con otras enfermedades crónicas y autoinmunes.

---

#### **Desarrollo:**

El Covid-19 presenta una alta mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión. Estos trastornos comparten la fisiopatología subyacente relacionada con el sistema renina-angiotensina (RAS). Este sistema, regulado por ECA y ECA2, puede verse alterado en pacientes con Covid-19. Sin embargo, es controvertido si se usan fármacos antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE1) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), lo que podría potencializar el daño ocasionado por el virus o contrarrestar su efecto sobre todo a nivel pulmonar.

Varios reportes se han hecho desde China, algunos con menos de 1 000 pacientes hasta reportes con más de 40 000 pacientes, entre ellos las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (HTA) entre un 14.9% y 30%, diabetes mellitus entre un 7.4% y 10% y enfermedad cardiovascular establecida entre un 4% y 15%. El reporte más grande se hizo con 44 672 pacientes, y arrojó una mortalidad total de 2.3%, sin embargo, la tasa de mortalidad para los pacientes con comorbilidades fue mayor, para el grupo de HTA fue del 6% y de diabetes del 7.3%.

Por otra parte, cohortes más pequeñas realizadas en China han mostrado cifras de mortalidad asociadas a comorbilidades mucho más alarmantes mostrando para HTA 48%, diabetes 31% y enfermedad coronaria 24%. En la mayoría de reportes, los mayores factores de riesgo asociados a mortalidad son la edad mayor a 60 años, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades. Comorbilidades como la HTA y la diabetes mellitus son 2 a 4 veces más frecuentes en los pacientes con Covid-19 que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tienen los peores desenlaces.

- **Relación entre Covid-19 e Hipertensión Arterial**

Wan, et al., en enero de 2020 publicaron un artículo en el cual hacen referencia a la asociación entre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la fisiopatología de la afección por SARS-CoV 2. Los coronavirus se unen a sus células diana a través de una proteína espícula (S), cuya unidad de superficie S1 se acopla a la ECA 2 como receptor y de esta manera entra a la célula. Este mecanismo, el cual fue descrito anteriormente en el virus SARS-CoV se estima es el mismo utilizado por el SARS-CoV-2.

La ECA2 tiene 2 formas: una soluble circulante y otra forma completa predominante en los pneumocitos tipo 2. Esta forma completa contiene un dominio estructural transmembrana al cual se une la proteína espícula S del SARS-Cov-2.

Fang, et al en una editorial publicada en Lancet, basado en que la expresión de ECA2 es mayor en pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y a que esta expresión aumentada proporciona más receptores potenciales al SARS-CoV-2 plantean la hipótesis de que los pacientes hipertensos o con otras afecciones cardiovasculares que requieren tratamiento con IECA/ARA tienen un mayor riesgo de desarrollar formas severas de Covid-19.

La renina es una enzima que se almacena como prorenina, una forma inactiva, en las células yuxtglomerulares de los riñones. Ante caídas de la tensión arterial se libera la renina que actúa sobre el angiotensinógeno, producto a la acción de la renina se produce angiotensina 1, que posee ligeras propiedades vasoconstrictoras, insuficientes para alterar de manera significativa la función circulatoria. La ECA es una enzima presente en los pulmones y en menor medida en el corazón y la vasculatura sistémica que se encarga de la conversión de angiotensina I en angiotensina II al escindirle 2 aminoácidos, además de intervenir en la degradación de las bradiquininas. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que modifica la tensión arterial mediante dos mecanismos: por la intensa actividad vasoconstrictora sobre las arteriolas que produce aumento de la resistencia vascular periférica; por la retención directa de sal y agua por los riñones o a partir de la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, lo que produce a largo plazo inflamación vascular y remodelado cardiaco.

En la actualidad, las Guías de Práctica Clínica recomiendan el tratamiento combinado para la mayoría de los pacientes hipertensos a partir de la evidencia científica recogida en numerosos ensayos clínicos y meta-análisis. Existe un consenso generalizado entre las sociedades cardiológicas sobre el beneficio absoluto de los fármacos IECA y/o de los fármacos ARA en la reducción de las cifras de tensión arterial y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores a largo plazo, ya sea en combinación con un bloqueador de los canales de calcio o un diurético, así como en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. El estudio LIFE de 2002 evaluó la combinación de un ARA y un diurético en comparación con un betabloqueador y un diurético en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo y arrojó una reducción de 26 % del riesgo de accidente cerebrovascular.

A pesar de la teoría fisiopatológica que fundamenta la relación entre la ECA 2 y el SARS-Cov-2, hasta la fecha no existen estudios que relacionen de forma estadísticamente significativa el consumo de IECA o ARA con un curso evolutivo desfavorable de Covid-19. Sin embargo, sí se ha evidenciado la relación entre la HTA como patología de base y las complicaciones en pacientes con Covid-19.

Un reciente meta-análisis con 19 estudios y 656 individuos, arrojó que la HTA (presente en 18,6 % de los individuos) se asoció con Covid-19 de forma significativa ( $p < 0,001$ ). La presencia de otras patologías cardiovasculares (14,6 %;  $p < 0,001$ ) y la edad (media 51.97 años;  $p < 0,001$ ) también arrojaron asociación en el análisis.

Una revisión bibliográfica llevada a cabo por Lai, et al, concluyó que la evolución desfavorable de pacientes con Covid-19 es más probable en ancianos o en quienes padecen comorbilidades tales como la HTA, otras afecciones cardiovasculares y la Diabetes Mellitus.

Un estudio publicado en JAMA con 201 afectados por Covid-19, arrojó asociación estadística significativa entre la HTA y el desarrollo de SDRA (HR 1,82; 95 % IC: 1,13-2,95; p=0,01). Otras variables como la DM y la edad mostraron asociación estadísticamente muy significativa con esta complicación.

Yang, et al, realizaron un meta-análisis que incluyó a 46 248 pacientes, el cual arrojó que la hipertensión se asocia con las formas severas de Covid-19 (OR 2,36; 95 % IC: 1,46-3,83).

Finalmente, la hipertensión arterial per se no se constituye un factor favorecedor de enfermedad Covid-19, sin embargo, sí es claro que los pacientes con HTA representan una población de mayor riesgo para severidad de la enfermedad, mayores ingresos a UCI y mayor posibilidad de muerte.

- **Relación entre Covid-19 y diabetes mellitus:**

La diabetes es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con Covid-19, con una prevalencia que varía según las series publicadas entre el 7 y el 30%. En un meta-análisis de 12 estudios en población china, incluyendo pacientes ambulatorios y hospitalizados, con una edad media de 49,6 años, la prevalencia de diabetes fue del 10,3%, superponible o incluso ligeramente inferior a la prevalencia de diabetes en población china ajustada por edad. Sin embargo, una vez adquirida la Covid-19, la diabetes ha demostrado de forma consistente ser un factor de riesgo de mal pronóstico. La probabilidad de desarrollar un cuadro severo e ingresar en las UCI es de más del doble en las personas con diabetes y la mortalidad descrita es hasta 3 veces superior (21-31%).

Los síntomas de Covid-19, entre ellos fatiga intensa y dolores de cabeza, náuseas y diarrea, y pérdida del sentido del olfato y gusto, también interfieren con la capacidad de controlar la diabetes. “A veces, todas estas fluctuaciones en los niveles de azúcar en la sangre se deben a que las personas simplemente no comen tanto como lo hacen normalmente”, comenta la Dra. Emily Nosova (médica becaria en endocrinología en la Facultad de Medicina Icahn en Mount Sinai, en la ciudad de Nueva York). “Su apetito, y cualquier problema gastrointestinal, afectarán la manera en que metabolizan o digieren los medicamentos para la diabetes. Los tratamientos también pueden afectar drásticamente los niveles de azúcar en la sangre”. Algo que complica las cosas aún más es que las personas con diabetes tipo 2 tienen un riesgo más alto de sufrir enfermedades cardiovasculares y a menudo son de mayor edad y tienen sobrepeso. Además, presentan un mayor riesgo de infección, fundamentalmente por un defecto de la inmunidad innata que afecta a la fagocitosis, la quimiotaxis de neutrófilos y la inmunidad celular, que los hace ser especialmente vulnerables.

Estos factores pueden aumentar más el riesgo de casos graves de la enfermedad que causa el nuevo coronavirus. “Mientras más problemas médicos crónicos tenga la persona, particularmente quienes no se controlan adecuadamente, mayor es su riesgo de desarrollar complicaciones por la Covid-19”, explica Nosova.

En la actualidad no hay ninguna información relativa a que unas formas de diabetes sean más peligrosas que otras frente a la Covid-19; según puntualiza el Dr. Pérez: “La evolución depende de otros factores como la edad, el grado de control de la diabetes, la presencia de complicaciones crónicas u otras patologías. Las formas graves de Covid-19 son más frecuentes en las personas mayores con complicaciones, mientras que los niños y adultos jóvenes con diabetes bien controlada no parecen tener más riesgo ante la infección por coronavirus”.

En concreto, la Federación Internacional de Diabetes cita que parece que hay dos razones para esto:

1. El sistema inmunitario se ve comprometido, lo que dificulta la lucha contra el virus y probablemente conduce a un período de recuperación más largo.
2. El virus puede prosperar en un entorno de glucosa elevada en la sangre.

Otro fenómeno interesante en pacientes con infección por Covid-19 radica en el tremendo requerimiento de insulina que precisan durante el curso severo de la infección, y que se ha de tener en cuenta en el tratamiento durante la hospitalización. Desde una perspectiva clínica se ha planteado que tanto la hiperglucemia en ayunas como la diabetes tipo 2 son predictores independientes de la morbimortalidad en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo.

En este contexto, una hipótesis plausible sería que el virus agrava la inflamación crónica de bajo grado característica en los pacientes con diabetes tipo 2, desencadenando un síndrome de liberación de citocinas, con una respuesta sistémica hiperinflamatoria y no controlada, que resulta de la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias por células inmunoefectoras, como son los macrófagos activados por la infección. En el peor de los escenarios, esta tormenta de citocinas causará Síndrome de Distress Respiratorio Agudo con fallo orgánico múltiple y, finalmente, conducirá a la muerte en los casos graves de infección. Esto, en parte, podría justificar el hallazgo en pacientes hospitalizados en los que el mal control metabólico del paciente con diabetes tipo 2 aumentaba la tasa de mortalidad.

La existencia de base en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación podrían estar entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la morbimortalidad de la Covid-19 en las personas con diabetes. Se ha descrito además un posible daño directo al páncreas por el SARS-CoV-2, que podría empeorar la hiperglucemia, o incluso inducir la aparición de diabetes transitoria.

Una persona con diabetes presenta altos niveles de azúcar en sangre, por lo que tienen más motivos para estar pendientes de sus niveles de azúcar. Mantenerlos bajo control no solo los ayudará a vivir con la enfermedad y evitar complicaciones como enfermedades cardiovasculares y daño renal, sino también los ayudará a estar a salvo durante la pandemia del nuevo coronavirus. Para tener una idea del por qué, los investigadores están analizando el papel que desempeña la glucosa en la sangre: “Se cree que las personas con niveles descontrolados de azúcar en la sangre pueden ser más susceptibles a los efectos de la Covid-19, en parte por la manera en que el virus entra a nuestras células”, comenta Nosova. “Cuando a alguien con diabetes se le diagnostica Covid-19, incluso si tienen síntomas leves y la posibilidad de recuperarse en casa, se han observado patrones irregulares de azúcar en la sangre; ya sea aumentos o descensos drásticos”.

En el caso de los diabéticos que contraen el coronavirus, “la glucosa en la sangre se debe controlar al igual que todo lo demás”, comenta la Dra. Anne Peters, (profesora de medicina clínica en la Facultad de Medicina Keck en la Universidad de California del Sur y directora de los Programas Clínicos para Diabéticos en la misma institución). “Tienen que asegurar que sus niveles de azúcar en la sangre no sean ni muy altos ni muy bajos. Si son muy bajos, pueden perder el conocimiento; los niveles muy altos pueden provocar que las células del cuerpo que combaten infecciones no funcionen como deben”. Los niveles bajos de glucosa aumentan el riesgo de un trastorno potencialmente mortal conocido como cetoacidosis diabética (CAD), que dificulta controlar la ingesta de líquidos y los niveles de electrolitos, dos factores clave para prevenir la sepsis, complicación de la Covid-19 que podría ser mortal. Los altos niveles de glucosa también pueden impedir

que se liberen glóbulos blancos que combaten infecciones, lo que aumenta aún más el riesgo de contraer una infección.

Con el paso del tiempo esto puede ocasionar problemas en ciertas partes del cuerpo como los riñones, los nervios, los pies, los ojos, según alerta el Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales estadounidense. Aparte, menciona que al tener diabetes se puede aumentar el riesgo de tener enfermedades cardíacas, así como trastornos óseos o articulares, o bien problemas en la piel, en el aparato digestivo, disfunción sexual, e incluso problemas en los dientes y en las encías. “Cuando las personas con diabetes desarrollan una infección viral puede ser más difícil de tratar debido a las fluctuaciones en los niveles de glucosa en la sangre y, posiblemente, a la presencia de complicaciones de la diabetes”, indica. No disponemos hasta el momento de estudios que relacionen la hiperglucemia con los resultados clínicos en pacientes con diabetes y Covid-19. Sin embargo, existen datos experimentales que sugieren el papel de la hiperglucemia en la patogénesis y el pronóstico de otras enfermedades virales. La hiperglucemia se asocia con mayor riesgo de diferentes tipos de infección y mayor morbilidad en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave y la optimización del control glucémico reduce las complicaciones, incluidas las infecciones. En este contexto, nuestra práctica debe dirigirse a mantener un buen control glucémico en los pacientes con y sin Covid-19, ya que puede ayudar a reducir el riesgo de infección y modular la gravedad de la enfermedad. El escenario actual de la pandemia puede favorecer el deterioro del control en las personas con diabetes por las dificultades de acceso al sistema sanitario, la falta de actividad física y el aumento del estrés asociado con el confinamiento. Por lo tanto, las estrategias deben dirigirse a facilitar el acceso al sistema sanitario mediante la telemedicina para asesorar sobre la adaptación del tratamiento o cualquier otra situación médica manejable de forma remota, y orientar a los pacientes y cuidadores en el control de la diabetes en situación de enfermedad para prevenir la hospitalización.

Sobre el manejo de medicamentos antihiperglucemiantes en pacientes no hospitalizados, la información disponible en la actualidad no permite establecer consideraciones clínicas específicas relacionadas con la Covid-19, y el buen control glucémico debe ser el objetivo, sin que esté justificado el uso de un medicamento sobre otro.

Un primer mecanismo que podría explicar la relación entre la Covid-19 y la diabetes involucra a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que actúa degradando las hormonas incretínicas GLP-1 y GIP. En estudios celulares, la enzima DPP-4 se identificó como un receptor funcional para el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio. Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra DPP-4 inhibieron la infección por este virus a nivel celular.

La enzima DPP-4 es una glucoproteína transmembrana de tipo II, expresada de forma ubicua, que desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina y que favorece la inflamación en la diabetes de tipo 2. La cuestión que se plantea es si este fenómeno observado para el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio se puede extrapolar a la Covid-19 y si, por tanto, el tratamiento con inhibidores DPP-4 en la práctica clínica podría modificar el curso de la infección, reduciendo las concentraciones de DPP-4 y siendo una buena herramienta terapéutica para pacientes con Covid-19.

Existen hipótesis que orientan a que el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y/o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (arGLP-1) podrían tener un efecto protector frente a la Covid-19, pero son necesarios todavía más datos para confirmar dichas hipótesis.

Aunque la evidencia disponible es limitada, una hipótesis apunta a que los fármacos incretínicos pueden producir un efecto beneficioso a través de la activación de la ruta no clásica del sistema renina-angiotensina, potenciando el eje ECA, con el consiguiente aumento de la angiotensina (1-7), que favorece los fenómenos antiinflamatorios, antifibróticos, natriuréticos y antiproliferativos. A través de esta ruta, los análogos del GLP-1 mejorarían el control glucémico y de presión arterial, reduciendo el daño vascular. Estos fármacos podrían competir con el propio virus por el receptor ECA2, ejerciendo su efecto beneficioso a través de la combinación de varios mecanismos: mejora del perfil metabólico, antiinflamatorio y antiviral. Del mismo modo, estudios in vitro en células renales humanas tratadas con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado un incremento en la angiotensina (1-7), con importantes efectos antiinflamatorios y antifibróticos.

En los pacientes con Covid-19 debe valorarse la supresión de los iSGLT2 si existe riesgo de hipovolemia y/o de cetoacidosis diabética. Con respecto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II), tal y como reconocen las sociedades científicas internacionales, no existe evidencia concluyente que apoye su interrupción y se ha alertado sobre el aumento del riesgo derivado de su supresión en los pacientes con Covid-19.

Además del estrés causado por la infección y los factores comunes a otros motivos de hospitalización, existen factores asociados con la fluctuación de la glucemia de especial relevancia en los pacientes con diabetes y Covid-19. La utilización de glucocorticoides condiciona grandes excursiones glucémicas a lo largo de las 24 horas que deben considerarse para establecer la pauta de insulina y, por otra parte, el tratamiento con hidroxicloroquina aumenta la sensibilidad a la insulina, por lo que puede ser necesario realizar ajustes del tratamiento hipoglucemiante. Aunque existe controversia sobre los objetivos óptimos de control glucémico en el paciente hospitalizado, glucemias entre 110 y 180 mg/dL se consideran apropiadas. La insulina es el fármaco de elección para el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital, y las pautas de administración de insulina más eficaces y seguras son la infusión intravenosa continua de insulina en los pacientes críticos y la administración subcutánea de insulina en pauta basal-bolo-corrección, adaptada al tipo de nutrición, en los pacientes no críticos.

De acuerdo con un informe reciente en la revista Lancet, el riesgo de morir por Covid-19 es un 50% más alto para las personas con diabetes que para aquellos que no sufren de esta enfermedad.

“En el caso de la infección por Covid-19, la información disponible sugiere que las personas con diabetes tienen en general un mayor riesgo de complicaciones, incluida la muerte. Además, la infección vírica, como cualquier situación de enfermedad, puede suponer un deterioro del control glucémico durante los días de enfermedad, lo que también puede contribuir a la mayor gravedad de la infección”, asegura el Dr. Antonio Pérez (presidente electo de la Sociedad Española de Diabetes). Así deja claro que el riesgo que tiene una persona con diabetes de contraer la infección que causa Covid-19 es el mismo que el de la población general, aunque si se contrae la infección, su gravedad y evolución pueden ser diferentes según la edad, el grado de control de la diabetes y la presencia de complicaciones crónicas u otras patologías.

### **Medidas que deben tener en cuenta los diabéticos ante el Covid-19:**

Además del distanciamiento social, usar una mascarilla y lavarse las manos frecuentemente, los expertos recomiendan que los diabéticos consideren las medidas a continuación para cuidar su salud:

1. **Buscar oportunidades:** Si bien las órdenes de permanecer en casa hacen que realizar actividades como ejercitarse y hacer las compras sean más difíciles, las personas con diabetes tienen que estar

alertas y controlar sus niveles de azúcar en la sangre. La clave, según Peters, es crear patrones fáciles de seguir. Dedicar determinado tiempo en el día para ejercitarse (ya sea con un video, caminar o levantar pesas de mano) y programar alarmas para mantenerse en movimiento a determinadas horas. Peters dice que muchos de sus pacientes diabéticos han mejorado en el control de su enfermedad porque consumen alimentos preparados en el hogar que pueden ser más saludables que la comida de restaurantes y han encontrado maneras de permanecer activos.

2. **Monitorear frecuentemente los niveles de glucosa en la sangre:** Medir el azúcar en la sangre al despertar, antes de comer y antes de dormir, sugiere Nosova, es fundamental. Comuníquese con su médico si los niveles están por encima de 250 mg/dL por una hora, ya que podría estar en riesgo de CAD, que ocurre cuando el cuerpo quema grasa para generar energía, lo que produce un compuesto ácido en la sangre conocido como cetosas. Con el tiempo, las cetosas pueden envenenar al cuerpo. Si se pincha los dedos para medir su glucosa, es particularmente importante que lave las manos antes de hacerlo. Si alguien le ayuda a hacerlo, asegúrese de que esa persona también practique una buena higiene.
3. **Planificar con anticipación:** Para asegurar que puede controlar su diabetes si contraes Covid-19, cree un kit de hospital. Llénelo con todo lo que necesitas para mantener bajo control su diabetes y evitar que interactúe con la Covid-19. Asegúrese de incluir Gatorade (bebida isotónica usada para rehidratar y recuperar carbohidratos y electrolitos), jugo y tabletas de glucosa, así como suficientes reservas de sus medicamentos recetados, suficiente insulina para al menos dos semanas (si necesita insulina), un medidor de glucosa de repuesto (con baterías y tiras de prueba adicionales) y tiras de prueba para detectar cetonas.

“Es importante que las personas con diabetes sigan de forma estricta las medidas de protección y aislamiento recomendadas por las autoridades sanitarias, mantengan el mejor control glucémico posible, dispongan del material necesario para el tratamiento, aparte de tener a mano las instrucciones de su médico o enfermera en caso de enfermedad”, aconseja el Dr. Antonio Pérez en última instancia.

- **Relación entre Covid-19 y artritis reumatoide**

A la luz de los eventos actuales, teniendo en cuenta las evidencias que existen, aún no se conoce lo suficiente acerca de cómo interactúa este nuevo coronavirus en los pacientes con enfermedades reumáticas. Hasta la fecha, no se han reportado muertes asociadas con enfermedades reumáticas.

Ante el actual brote de la pandemia en Cuba, se han generado muchas inquietudes entre los pacientes y sus familiares, en particular los que padecen alguna enfermedad reumática de la infancia. Muchos de estos niños llevan tratamientos de los llamados inmunosupresivos con medicamentos como los esteroides, metotrexate u otras drogas modificadoras de la actividad reumática, así como terapia biológica, por lo que pueden catalogarse como pacientes “de riesgo” de manera especial.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha desarrollado una guía clínica, aprobada el 11 de abril del 2020, para el cuidado de pacientes que padecen enfermedades autoinmunes (síndrome Sjogren, Lupus, artritis reumatoide, espondiloartritis, artritis psoriasica, esclerodermia, entre otras) durante la pandemia, incluyendo a pacientes con infección documentada o que hayan estado expuestos al virus sin síntomas. Todas estas recomendaciones se basan en el conocimiento actual y son revisadas de acuerdo a las circunstancias y evidencias que se van obteniendo a diario. Las modificaciones en el tratamiento se harán

de acuerdo al tipo de enfermedad autoinmune, y al compromiso orgánico y/o sistémico de la misma. Estas recomendaciones generales para pacientes con enfermedades reumáticas son:

- Los corticosteroides deberían de usarse en su dosis más baja posible que puedan controlar la enfermedad debido al riesgo que presentan a desarrollar infecciones.
- Pacientes bajo los siguientes tratamientos, en ausencia de infección por Covid-19, deben continuar con sus mismas dosis en forma estable: hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, otros inmunosupresores como ciclosporina, micofenolato, azatioprina, medicamentos biológicos, inhibidores de Janus quinasa (JAK), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de IL-6 (Interleuquina-6) como Tocilizumab o Sarilumab.
- Si hay una infección por Covid-19 documentada, y el paciente está en tratamiento con hidroxicloroquina debe continuarlo, al igual que el tratamiento biológico con inhibidores de IL-6. Todos los demás medicamentos mencionados en el párrafo anterior deben ser discontinuados, incluso los antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo si se presenta un cuadro respiratorio severo.

La mayoría de los medicamentos recetados para tratar los tipos de artritis inflamatoria o autoinmune inhiben el sistema inmunológico, incluidos el metotrexato, los corticosteroides y los agentes biológicos como infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), ixekizumab (Taltz), ustekinumab (Stelara). Su consumo no aumenta el riesgo de infección por encima del de una persona sana, pero podría desarrollar complicaciones más graves si se infecta por el virus, debido a que su replicación sucede antes de que el cuerpo active su propia respuesta inmune. Por esta razón, es muy importante que si está bajo dicha medicación se comunique con su especialista en Reumatología de inmediato si cree que ha estado expuesto o está experimentando síntomas y especifique qué tipo de inmunosupresores está tomando.

La Sociedad Española de Reumatología formula las siguientes sugerencias a los reumatólogos con respecto al coronavirus Covid-19 y los pacientes con enfermedades reumáticas:

1. Actualmente, no hay datos específicos sobre pacientes con enfermedades reumáticas o que reciben medicamentos inmuno-moduladores. De momento, no existe ningún tratamiento farmacológico que se pueda administrar como medida de profilaxis, ni se conoce claramente cuándo podrá estar disponible una vacuna, aunque existen ensayos clínicos en desarrollo. Por lo tanto, y mientras no haya datos sobre la influencia de este tipo de medicación los pacientes que toman dichos tratamientos deberían seguir la norma habitual e interrumpir la terapia solo si se producen episodios de infección.
2. Hasta la fecha, no se ha descrito que los pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamientos biológicos o con fármacos inmunosupresores sean un grupo de riesgo para desarrollar formas más graves de la enfermedad causada por el coronavirus (SARS-CoV-2). Sin embargo, en este estado de incertidumbre, un número importante de médicos cree razonable considerar estos pacientes como “de riesgo” y actuar consecuentemente en caso de que se contagien.
3. Algunos estudios publicados con riesgo alto de sesgos plantean la posibilidad de que varios de los tratamientos que reciben nuestros pacientes tengan cierto efecto protector sobre el desarrollo de la enfermedad (antimaláricos) o su evolución a formas graves (Inhibidores de IL-6 o IL-1, jakinibs, anticalcineurínicos). Esto es algo que se está investigando activamente en múltiples estudios. Mientras tanto el uso de estos medicamentos solo debe plantearse de acuerdo con las recomendaciones de las autoridades sanitarias y dentro de los protocolos consensuados en los diferentes centros.

4. Teniendo en cuenta que la Covid-19 tiene una gran capacidad de transmisión, para minimizar la exposición al virus de los pacientes con enfermedades reumáticas con tratamientos biológicos o inmunosupresores, sería recomendable que estos pacientes sean evaluados, si es posible, mediante consulta no presencial (telefónica, telemedicina) en aquellas zonas donde se haya establecido la alerta sanitaria y mientras dure la misma.
5. Los pacientes reumáticos, reciban o no tratamientos biológicos o inmunosupresores, deben seguir rigurosamente las medidas de aislamiento social recomendadas por las autoridades sanitarias.
6. Las autoridades sanitarias, a través de los centros de control para la prevención de enfermedades y otras instituciones similares, han destacado la importancia de extremar la higiene de las manos, es decir, lavarse las manos con frecuencia enjabonándolas, al menos durante 20 segundos, así como evitar tocarse boca, nariz y ojos y cubrirse boca y nariz con el codo flexionado o con un pañuelo desechable (que se tire y no se guarde en el bolsillo) al toser o estornudar. También se recomienda evitar el contacto con personas que pudieran estar infectadas, especialmente aquellas que estén tosiendo o estornudando, e incluso evitar el contacto con personas que hayan estado en riesgo, aunque no presenten síntomas.
7. Todos los profesionales de la salud deben extremar el uso de medidas y equipos de protección individual en función de su grado de exposición al virus. La alta tasa de contagios observada en este colectivo obliga a ser más rigurosos en la implementación de estas medidas, aun siendo conscientes de las frecuentes dificultades para disponer de los equipos necesarios. En cuanto al uso de mascarillas cabe destacar que solo se ha demostrado que las mascarillas FFP2 y FFP3 (equivalentes a la N95) son eficaces contra el contagio por otros coronavirus. El uso de mascarillas quirúrgicas se ha generalizado entre los profesionales sanitarios. Se desconoce si pueden tener algún efecto para limitar la expansión de la enfermedad en el entorno sanitario; no obstante, es preciso advertir sobre el riesgo de dar la sensación de falsa protección, por lo que los profesionales en mayor riesgo de contagio no deberán usarlas como sustitución de las FFP2 y FFP3. Sin embargo, las personas sospechosas de estar infectadas sí deberán utilizar mascarillas para prevenir la transmisión de la enfermedad.

Por su parte la industria biotecnológica en Cuba tiene en fase de prueba en pacientes una molécula con potencial inmunitario, con la cual se prevé regular la respuesta inflamatoria que se produce con la Covid-19. Se trata del CIGB 258, diseñado por especialistas e investigadores del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, para la artritis reumatoide, y aunque no es una cura para la Covid-19, es una alternativa que controla la hiperinflamación, o sea, induce las células que controlan la magnitud de la inflamación que se producen en enfermos en estadios graves. La Dra. María del Carmen Ayala Domínguez, directora de ese proyecto, explicó en el programa Mesa Redonda que es una alternativa terapéutica que se prueba en cuatro pacientes en estado crítico que revirtieron esa situación a grave y que evolucionan alentadoramente. Insistió en que no es una cura y que en la medida que avance su efectividad, se torne seguro el tratamiento, la recuperación y no dañe otros órganos, se pasará a una fase de mayor aplicación, porque se trata de un resultado científico para que el paciente no llegue al estado grave ni crítico.

- **Relación entre Covid-19 y enfermedades hepáticas crónicas:**

La cirrosis hepática (CH) es un estado de disfunción inmune que comprende inmunodeficiencia e inflamación sistémica. Esto caracteriza al menos dos fenotipos de disfunción inmune conocidos en cirrosis: el proinflamatorio e inmunodeficiente que se caracterizan por las diferencias en actividad de citocinas, actividad fagocítica, expresión de HLA, entre otros, y que se presentan a lo largo de los estadios fisiopatológicos

desde etapas compensadas, descompensadas y hasta la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). Además, esta inmunodeficiencia resulta también en una síntesis reducida de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estas diferentes clases de PRRs codificados en líneas germinales, reconocen patógenos invasores y monitorean los compartimentos extracelular e intracelular de las células huésped para detectar signos de invasión por microorganismos.

El hígado es la fuente principal de PRRs (proteína C reactiva, proteína de unión a lipopolisacáridos [LPS], proteína de reconocimiento de peptidoglicano, CD14 soluble), que activan el complemento, inducen la opsonización y regulan la función celular inmune. Los hepatocitos sintetizan y secretan la mayoría de estas proteínas en respuesta a diferentes citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6), generadas en el curso de una respuesta inflamatoria sistémica. Existen otros PRRs que se expresan para reconocer diferentes moléculas bacterianas y virales, entre los cuales están los receptores endosomales *toll-like* (TLRs). Los subtipos TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 se expresan en todos los tipos de células hepáticas y participan en la captación y eliminación de endo-toxinas, así como en la producción de citocinas.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) tienen una disfunción inmune multifactorial. Debido a que el sitio de infección tiene impacto en el pronóstico en pacientes con EHC, las enfermedades respiratorias agudas adquieren gran trascendencia, ya que aumentan casi 40 veces la tasa de hospitalizaciones que en población general; además incrementan 2.95 veces la mortalidad a 30 días en el contexto comunitario y hasta 11 veces en el contexto intrahospitalario, constituyendo la más alta entre las complicaciones infecciosas aisladas.

Como es esperado, los pacientes con mayor grado de descompensación muestran la mayor mortalidad en este tipo de eventos, siendo factores asociados el uso inadecuado de antibióticos, bacteriemia, conteo leucocitario, bilirrubinas totales y edad más avanzada, etiología alcohólica de la enfermedad, además del desarrollo de fallas orgánicas e insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF).

Los pacientes con EHC son propensos al desarrollo de insuficiencia respiratoria por múltiples causas; además pueden contar con modificadores de las enfermedades que agravan su historia natural, tales como tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, desnutrición, desacondicionamiento y desgaste muscular, hipoalbuminemia, coagulopatía y requerimientos transfusionales altos. Aunado a ello, la ascitis afecta directamente la mecánica respiratoria y pulmonar al aumentar la presión intraabdominal y la encefalopatía hepática aumenta el riesgo de microaspiraciones y tos inefectiva.

Algunos de los factores que modifican el pronóstico de pacientes hospitalizados con enfermedades respiratorias agudas son los inherentes a la EHC, como son las alteraciones en la presión portal que lleva a complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, tales como hemorragia digestiva variceal, ascitis y encefalopatía hepática; además de aumento en la tasa de sobreinfección o reactivación de enfermedades virales hepáticas. La translocación bacteriana del intestino a los ganglios linfáticos mesentéricos y/o extraintestinales es la clave para el desarrollo de infecciones bacterianas espontáneas en cirrosis hepática, incluso en ausencia de infecciones bacterianas clínicamente evidentes, se presenta hasta en el 30% de los pacientes con cirrosis descompensada, empeora el pronóstico y eleva la mortalidad.

En el reporte inicial de una población de ese país, se reportaron los datos de 1,099 pacientes, de los cuales 23 tenían infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB). Los casos graves tenían más probabilidad de tener VHB, como antecedente, que casos no graves. Otro reporte de Wuhan, China, incluyó cuatro pacientes (de 138) con EHC, ninguno de los cuales tuvo requerimiento de ingreso a terapia intensiva. La experiencia más actualizada de pacientes con cirrosis hepática descompensada en el Hospital Renmin de la Universidad

de Wuhan, China, reportó datos de 111 pacientes, con media de edad de 58.7 años, de los cuales fueron ambulatorios y 29 hospitalizados.

En el registro combinado de SECURE-Cirrhosis (una plataforma abierta en la que se reportan los casos de forma voluntaria para China, Japón, Corea y América) y COVID-HEP Registry (capta los casos del resto del mundo), se han reportado 426 casos (64.2% hombres, edad promedio 59 años) de Covid-19 en pacientes con EHC en 25 países. De estos, 185 casos presentaron cirrosis de los cuales 24% tuvieron internamiento en terapia intensiva, 15% requirieron ventilación mecánica y 37% (n = 68) fallecieron. El 82% de las causas de fallecimiento fueron problemas pulmonares, 7% por choque cardiogénico y 11% por descompensación de la hepatopatía.

Las recomendaciones acerca del cuidado de la enfermedad se mantienen, haciendo énfasis en no escatimar en la necesidad de acudir a un centro médico de urgencias no respiratorias en caso de requerirlo. Debido al impacto que puede generar el distanciamiento social y el aislamiento en casa, el apoyo social, médico y psicológico durante el período de estancia en el domicilio es de suma importancia, tanto para evitar transgresiones a la terapia, como para evitar que los pacientes con EHC relacionada al consumo de alcohol recaigan en el consumo de esta sustancia. Es recomendable de igual manera, orientar a los pacientes a mantenerse informados de los cambios en recomendaciones y políticas sociales, además de educarlos en no consumir sustancias o medicamentos no prescritos, suplementos o productos alternativos como medida de «prevención» o «reforzamiento del sistema inmune». También es esencial, ya que se desconoce la duración de la pandemia, recomendar que los esquemas de inmunización para influenza sean completados por este tipo de pacientes en los siguientes meses.

- **Relación entre Covid-19 y enfermedad renal crónica:**

El 6.7% de los pacientes con SARS quienes generaron insuficiencia renal aguda, con una mortalidad del 91% en estos mismos, evidenciando los siguientes factores de riesgo para generar esta alta mortalidad: quienes presentaron AKIN 2 y 3, sexo masculino, mayores de 65 años y enfermedad grave por Covid-19, así mismo la presencia de proteinuria, hematuria, BUN y creatinina basal elevado. Es importante tener en cuenta que la presencia de enfermedad renal previa a la infección, representa un mayor riesgo de deterioro del paciente y del ingreso del mismo a la unidad de cuidado intensivo.

La enfermedad renal crónica (ERC), es una amplia gama de anormalidades observadas y evidenciadas durante la evaluación clínica, que pueden ser inclementes y no específicas para evidenciar la causa de la enfermedad, pero que pueden preceder a la reducción de la función renal; así mismo se ha visto que estos pacientes, al igual que en otras enfermedades crónicas, tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones como neumonía, shock séptico y/o falla multiorgánica, convirtiéndose por lo tanto esta patología, en un factor de riesgo importante para los pacientes con Covid-19.

Existe pobre información en la Guías de manejo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) sobre los potenciales beneficios de una adecuada hidratación para prevenir el daño renal, sin embargo, dentro de las medidas generales en el tratamiento de sospecha y/o infección por el virus SARS-CoV-2, en paciente con enfermedad renal crónica, es necesario continuar con el aporte de la hidratación según las guías de manejo KDIGO, ya que en los pacientes con ERC, la capacidad de generar alto volumen de orina se conserva hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

Se sabe que, para mantener la homeostasis, la carga obligatoria de solutos a excretar por el riñón es de unos 600 mOsm diarios. También sabemos que cuando existe daño renal avanzado se pierde la capacidad

de concentración y se produce una orina isostenúrica entre 250 y 300 mOsm/Litro como término medio; por lo tanto, en la ERC con masa renal activa reducida, se debe excretar más agua para eliminar los solutos adquiridos con la dieta. Se considera que si el paciente presenta buena diuresis, los 2 litros de excreción serían necesarios para eliminar los solutos no necesarios del cuerpo, considerando que esta cantidad se logra sumando también las pérdidas extrarrenales, entonces, si el paciente mantiene una función urinaria adecuada a pesar de su grado de insuficiencia renal, una ingesta de líquidos entre 2.5 y 3.5 litros logra las metas, teniendo en cuenta también, que el 20% de esta cantidad de líquidos los aportan el consumo de sólidos y el 80% el consumo de agua y otros líquidos.

Los beneficios de la ingesta líquida, más allá de las demandas de la sed, podrían ser clave para retrasar la progresión de la ERC en estos casos y evitar como mencionamos anteriormente, en pacientes con Covid-19, el aumento del riesgo para la forma severa de la enfermedad, la generación de AKIN y por lo tanto el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y el aumento de la mortalidad, aunque no es aplicable a pacientes con síndrome cardiorrenal o con riesgo de retención hidrosalina. Así mismo, la ingesta forzada puede exceder la capacidad de dilución del riñón, e inducir hiponatremia, por lo que se recomienda llevar a nuestros pacientes de la mano en este proceso y no descuidarlos, haciendo uso de las diferentes tecnologías y herramientas con las que contamos y se han habilitado para el seguimiento.

En los pacientes con enfermedad renal en el contexto de la Covid-19 se pueden identificar 3 situaciones: las personas que tienen ERC en etapas no dialíticas; las que tienen ERC en diálisis crónica; y los casos clínicos graves con Covid-19 que desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA):

- A) En personas con ERC se aplican todas las recomendaciones generales definidas para ECNT (enfermedades crónicas no transmisibles): detección oportuna, minimización de diseminación, inmunización
- B) Los pacientes con ERC en diálisis crónica (tanto en hemodiálisis crónica ambulatoria -HD- como diálisis peritoneal -DP-) y los trasplantados renales, son de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones. En particular, la posibilidad de contagio podría ser mayor en centros de HD por ser unidades cerradas de tratamiento ambulatorio crónico.
- C) Los pacientes con Covid-19 que desarrollen IRA podrían tener una mayor mortalidad que los que no la desarrollen.

- **Relación entre Covid-19 y esclerosis múltiple:**

La afectación característica de la infección por SARS-CoV-2 es la destrucción de los cilios alveolares, probablemente por daño citopático directo del virus más que por la reacción inflamatoria local.

Se postula que la infección por coronavirus podría evolucionar en tres fases:

- Fase replicativa: tiene una duración de varios días. Durante él el sistema inmune innato, que constituye la primera barrera de defensa del organismo, se activa y los síntomas son leves.
- Etapa de afectación pulmonar con y sin hipoxia: se produce porque el sistema inmune innato no contiene la infección y el virus comienza a generar un efecto citopático en las células pulmonares.
- Etapa de hiperinflamación sistémica: ocurre por activación de la respuesta inmune adaptativa. Se produce una disminución de la carga viral, pero en algunos pacientes la magnitud de la respuesta inflamatoria y la producción de citosinas es muy alta, lo que genera un aumento del daño tisular.

El SARS-CoV-2 induce en muchos pacientes una linfopenia predominantemente de células T. El mayor detrimento recae sobre los linfocitos CD4+ y en menor cuantía sobre los CD8+ y linfocitos B. Los casos más

graves tienden a tener recuento de linfocitos más bajos y mayor tasa de neutrófilos/linfocitos; también se ha observado un aumento de las células CD4+ naïve y una disminución de las células T de memoria en los casos graves. Se plantea que el virus es capaz de afectar la producción y respuesta al interferón, por vías en relación con el factor nuclear kappa B (NFkB), entre otras, disminuyendo el aclaramiento viral e induciendo el inflamasoma NLRP3, lo que produce destrucción celular por piroptosis y apoptosis.

Los factores de riesgo de cursar con una enfermedad grave de SARS-CoV-2 han sido determinadas en varias series de casos y son:

- Edad >60
- Diagnóstico previo de Hipertensión Arterial
- Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus
- Diagnóstico previo de enfermedad pulmonar
- Diagnóstico previo de cáncer
- Inmunosupresión

Durante la infección por el Nuevo SARS-CoV-2 la afectación del sistema nervioso no es muy frecuente, pero está descrita. La confusión y el deterioro del nivel de consciencia en los pacientes graves están asociados a hipoxemia y no a afectaciones del sistema nervioso central por el virus. Sin embargo, la presencia de los receptores ECA2 en el cerebro, permite pensar que esta afectación es posible. Se han publicado dos descripciones de afectación del sistema nervioso central en relación con la infección por SARS-CoV-2: uno de ellos, un paciente con encefalopatía y otro con encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda. En ninguno de los casos se ha demostrado la presencia del virus en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes afectados. Hasta el momento no se ha descrito influencia del SARS-CoV-2 en la evolución de la EM.

El SARS-CoV-2 aumenta la proteína C reactiva, y esto parece tener correlación con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico. No se ha demostrado que el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en la Esclerosis Múltiple se relacione con una menor respuesta inflamatoria sistémica durante las infecciones ni con una disminución de la proteína C reactiva. Sin embargo, no hay estudios que evalúen parámetros de respuesta inflamatoria sistémica en el subgrupo de pacientes con Esclerosis Múltiple en el tratamiento modificador de la enfermedad durante la infección por el SARS-CoV-2.

Durante la pandemia actual de SARS-CoV-2, tanto en los datos de las series chinas como en los informes del Hospital Papa Giovanni XXIII en Bérgamo, no ha existido un incremento del desarrollo de enfermedad pulmonar clínica ni de gravedad en los pacientes de trasplantes o quimioterapia infectados por SARS-CoV-2. No se puede descartar que en pacientes con Esclerosis Múltiple bajo determinados tratamientos modificadores de la enfermedad (inmunosupresores selectivos) exista una premodulación de la respuesta inflamatoria que favorezca una menor respuesta en la etapa de hiperinflamación sistémica, quizás con consecuencias menos graves en la evolución.

Uno de los medicamentos empleados en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple es el acetato de glatiramero. El acetato de glatiramero es el acetato de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos obtenidos de forma natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina, L-lisina. Se sugiere que actúa en las células inmunes innatas, incluyendo monocitos y células dendríticas, y modulando las funciones adaptativas de las células B y T, induciendo la secreción de citosinas antiinflamatorias y reguladoras. No se ha descrito un aumento de infecciones virales significativo en los pacientes en tratamiento prolongado con acetato de glatiramero. En este momento de propagación de la Covid-19 parece razonable iniciar este tratamiento en

los pacientes candidatos. No se debería suspender el tratamiento de forma profiláctica, no existen datos de que el consumo de acetato de glatiramerona conduzca a un peor pronóstico ante la Covid-19.

También se emplea como tratamiento de la EM la teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhiben de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato-deshidrogenasa, necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. La teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados y puede reducir el número de linfocitos. Se ha descrito un potencial antiviral de los inhibidores de la dihidroorotato-deshidrogenasa para diferentes tipos de virus. En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con la teriflunomida 14 mg. Se debe vigilar la presencia previa de linfopenia o neutropenia en pacientes en los que se sospeche una infección. Se han objetivado casos de enfermedad pulmonar e intersticial en pacientes tratados con teriflunomida. La enfermedad pulmonar intersticial puede suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable, que suele empezar con tos seca persistente y disnea. Se recomienda a los profesionales tener especial cuidado en el diagnóstico diferencial con los síntomas iniciales de la Covid-19.

Acerca de las dudas sobre el inicio de este tratamiento ante el contexto epidemiológico actual, las autoridades de salud plantean resulta razonable su inicio. También se manifiesta que, en pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con teriflunomida se debe retrasar hasta su resolución; si el paciente ya está en tratamiento con teriflunomida y tiene una infección activa grave, es probable que sea necesario suspenderlo; en pacientes con síntomas leves y sin linfopenia, se podría valorar mantener la medicación; si existe linfopenia o neutropenia relevante, se debe valorar la suspensión de la medicación y su eliminación acelerada. Sin embargo, no existen datos de que los pacientes tratados con teriflunomida tengan un peor pronóstico ante la Covid-19.

Las siguientes recomendaciones fueron desarrolladas por Dr. Fernando Hamuy Díaz de Bedoya y expertos en investigación de las organizaciones miembros de Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF), entre los cuales se encuentran la Dra. Clare Walton, Nick Rijke, Victoria Gilbert, Peer Baneke. Estas recomendaciones serán revisadas y actualizadas a medida que haya evidencia disponible sobre Covid-19. Se citan a continuación algunos de estos consejos para las personas con EM:

- Las personas con enfermedades pulmonares y cardíacas subyacentes y mayores de 60 años tienen más probabilidades de experimentar complicaciones y enfermarse gravemente con el virus Covid-19. Este grupo incluirá muchas personas que viven con EM, especialmente aquellas con complicaciones de salud adicionales, problemas de movilidad y las que siguen algunos tratamientos para la EM.
- Se recomienda a todas las personas con EM que presten especial atención a las pautas para reducir el riesgo de infección con Covid-19. Las personas mayores con EM, especialmente aquellas que también tienen enfermedades pulmonares o cardíacas, deben tomar cuidado extra para minimizar su exposición al virus.

Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud incluyen:

- Lavarse las manos frecuentemente con agua y jabón o un desinfectante para manos a base de alcohol.
- Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca a menos que sus manos estén limpias.
- Tratar de mantener al menos 1 metro de distancia entre usted y los demás, especialmente aquellos que están por toser y estornudar.

- Al toser y estornudar, cubra su boca y nariz con un codo flexionado o pañuelo de papel.
- Practique seguridad alimentaria utilizando diferentes tablas de cortar para la carne cruda y alimentos cocidos, y lave continuamente sus manos entre su manipulado.

Además, se recomienda a las personas con EM, lo siguiente: usar mascarilla en público y asegurarse de que la está utilizando correctamente; evitar las reuniones públicas y las multitudes; evitar utilizar el transporte público siempre que sea posible; siempre que sea posible, usar alternativas para las citas médicas de rutina cara a cara (por ejemplo, teléfonos). Los cuidadores y los miembros de la familia que viven con una persona con EM o la visitan regularmente, también deben seguir las recomendaciones para reducir la posibilidad de llevar la infección por Covid-19 al hogar.

---

### **Conclusiones:**

Los pacientes que presentan comorbilidades como HTA, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y esclerosis múltiple) y patologías hepáticas; tienen un mayor riesgo de severidad de la Covid-19, así como mayores probabilidades de entrada a la UCI y de muerte. La existencia en la diabetes de un estado de inflamación crónica, el deterioro de la respuesta inmunológica y la alteración de la coagulación están entre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que contribuyen al aumento de la morbimortalidad de la Covid-19 en las personas con diabetes. Los factores que modifican el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática crónica cuando presentan enfermedades respiratorias agudas son las alteraciones en la presión portal que lleva a complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, tales como hemorragia digestiva variceal, ascitis y encefalopatía hepática. Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones como neumonía, shock séptico y falla multiorgánica, de ahí que esta patología sea un factor de riesgo importante para los pacientes con Covid-19. Un gran número de doctores consideran a los pacientes con artritis reumatoide como pacientes de riesgo, si han sido confirmados con Covid-19 se les debe mantener solamente sus tratamientos con hidroxicloroquina e inhibidores de IL-6.

---

### **Referencias bibliográficas:**

- 1- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature [serie en Internet]. 2020 Mar [Citado 13 de junio 2020]; 579(7798):270-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- 2- COVID19INFO.LIVE [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio 2020]. Disponible en: <http://covid19info.live>
- 3- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ECA2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [serie en Internet]. 2020 Mar 4 [Citado 13 de junio de 2020]; 181:1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- 4- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine [serie en Internet]. 2020. [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

- 5- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]; 10:1–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219363>
- 6- Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. *Rev haban cienc méd* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]; 19(1):1-5. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
- 7- Hussin R, Siddappa B. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.*, 109:102433, 2020.
- 8- Kannan S, Shaik P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) recent trends. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 24:2006-11, 2020.
- 9- Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, Trilling M, Lu M, Dittmer U, Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med. Virol.*, 92:491-4, 2020.
- 10- Xiaoyi H, Fengxiang W, Liang H, Lijuan W, Ken C. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch. Iran Med.*, 23(4):268-71, 2020.
- 11- Villanueva Bendek I, Ramírez Marmolejo R, Montejó JD, Rodelo Ceballos J, Puello González L, Vélez-Verbel M, Gómez Franco L. COVID-19 e hipertensión arterial: ¿existe evidencia para suspender antagonista sistema renina angiotensina? *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020; 7(Supl 2).
- 12- 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 - J Am Med Assoc.* 2020; 323(11):1061–9.
- 13- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]; 19:1–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
- 14- The novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiological Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19): China, 2020 (J). *China CDC Wkly.* 2020; 2(8):113–22.
- 15- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020.
- 16- 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* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]; 395(10229):1054–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 17- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109011>
- 18- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]; 1–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196087>
- 19- 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; (0123456789).

- 20- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology* [Internet]. 2020 [Citado 13 junio 2020];94(7):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- 21- Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clinical Science* [Internet]. 2020 [Citado 17 junio 2020];134(5):543-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/CS20200163>
- 22- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Mar 11. [Citado 23/03/2020]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- 23- Hall JE, Guyton, Hall. *Tratado de fisiología médica*. 13ra ed. Barcelona: Elsevier;2016. 17.
- 24- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald: *Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular*. 11na ed. Barcelona: Elsevier;2019.
- 25- Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial. *Guía Cubana de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Cuba*. La Habana: MINSAP;2017. 19.
- 26- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* [Internet]. 2014 [Citado 13 junio 2020];311(5):507-20. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1791497>
- 27- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al (LIFE Study Group). Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* [Internet]. 2002 [Citado 18 junio 2020];359(9311):995-1003. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S01406736(02)08089-3)
- 28- Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 16 junio]; 19(2):e3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
- 29- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, HolguínRivera Y, Escalera-Antezana JP, et al (LANCOVID19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [article in press]. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2020 [Citado 23/03/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- 30- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths [article in press]. *J Microbiol Immunol Infec* [Internet]. 2020 Mar 4 [Citado 23/03/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
- 31- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 13 [Citado 15 junio 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- 32- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020 [En prensa].
- 33- Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020; 127:104354.

- 34- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14:303---10.
- 35- Goad K. Los pacientes con diabetes pueden sufrir complicaciones severas por la COVID-19. AARP. [serie en Internet]. Marzo 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.aarp.org/espanol>
- 36- Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci.* [serie en Internet]. 2016 [Citado 13 de junio de 2020]; 351:201---11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011>.
- 37- Hernández A. ¿Por qué los diabéticos son grupo de riesgo frente a la infección Covid-19? Ediciones. Abr 2020; Madrid. Disponible en: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-diabetico-son-grupo-riesgo-frente-infeccion-Covid-19-20200420082733.html?>
- 38- Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* [serie en Internet]. 2006 [Citado 13 de junio de 2020]; 23:623--8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>.
- 39- Pérez-Martínez P, et al. Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp.* [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.003>
- 40- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.*2020; 162:108142 [En prensa].
- 41- Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care.* 2018; 41:2127---35.
- 42- Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract.*2020; 163:108146 [En prensa].
- 43- Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* [serie en Internet]. 2013 [Citado 13 de junio de 2020]; 495:251---4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature12005>.
- 44- Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162:108125 [En prensa].
- 45- Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 [En prensa].
- 46- Rodríguez Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes-e-Silva AC. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: Evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* [serie en Internet]. 2017 [Citado 13 de junio de 2020]; 18:1301---13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1389450117666160727142401>.
- 47- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyper-glycemia. *J Diabetes.* 2014; 6:9---20.
- 48- Wondafrash DZ, Desalegn TZ, Yimer EM, Tsige AG, Adamu BA, Zewdie KA. Potential effect of hydroxychloroquine in diabetes mellitus: a systematic review on preclinical and clinical trial studies. *J Diabetes Res.* 2020; 2020:5214751.
- 49- Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am J Ther.* 2020; 27:e71---8.

- 50- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients with 2019 Coronavirus Disease in China. *Journal Pediatrics*. [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: [https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf?fbclid=IwAR3qHkWatPFiDLddf4mml4nFSk5ecOYPRYsBMCb1TSAKYxWpqLO6\\_OVkllic](https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf?fbclid=IwAR3qHkWatPFiDLddf4mml4nFSk5ecOYPRYsBMCb1TSAKYxWpqLO6_OVkllic)
- 51- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xian R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2003717>
- 52- Buschiazio A. COVID-19: cómo cuidar a los pacientes con enfermedades autoinmunes. [serie en Internet]. Abril 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.infobae.com/salud/2020/04/16/Covid-19-como-cuidar-a-los-pacientes-con-enfermedades-autoinmunes/>
- 53- Fundación IO. Coronavirus COVID-19. ¿Quiénes son los pacientes de riesgo? [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://fundacionio.com/2020/03/10/coronavirus-Covid-19-quienes-son-los-pacientes-de-riesgo/>
- 54- Coronavirus y pacientes con enfermedades reumáticas. Sociedad Española de Reumatología (SER). [serie en Internet]. 2020 [Citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ser.es/el-coronavirus-Covid-19-y-los-pacientes-con-enfermedades-reumaticas/>
- 55- Caraballoso E. Medicamentos cubanos contra la Covid-19 (II). [Internet]. 15 mayo 2020 [citado 14 de junio] Disponible en: <https://oncuba.news.com/coronavirus/medicamentos-cubanos-contra-la-Covid-19/>
- 56- Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. [Internet]. 2014. *J Hepatol*. 2014; 61:1385---96 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.
- 57- Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity. [Internet]. 2008. *Hepatology*. 2008; 47:729---36. [citado 14 de junio] Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0375-0906\(20\)30055-0/sbref0380](http://refhub.elsevier.com/S0375-0906(20)30055-0/sbref0380)
- 58- Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, et al. Immune dysfunction in cirrhosis. [Internet]. 2008. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2564---77 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2564>.
- 59- Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. [Internet]. 2009. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:147---63 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132629.32>.
- 60- Zhou Z, Xu MJ, Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. [Internet]. 2016. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13:301---15 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2015.97>.
- 61- Xu L, Ying S, Hu J, et al. Pneumonia in patients with cirrhosis: risk factors associated with mortality and predictive value of prognostic models. [Internet]. 2018. *Respir Res*. 2018; 19:242 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-018-0934-5.34>.
- 62- Zou B, Yeo YH, Jeong D, et al. Higher mortality and hospital charges in patients with cirrhosis and acute respiratory illness: a population-based study. [Internet]. 2018. *Sci Rep*. 2018;8:9969. [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-28317-w>.
- 63- Karcz M, Bankey B, Schwaiberger D, et al. Acute respiratory failure complicating advanced liver disease. [Internet]. 2012. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33:96---110 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1301738>.

- 64- Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial trans-location in rats with cirrhosis is related to compromised Panethcell antimicrobial host defence. [Internet]. 2012. *Hepatology*. 2012; 55:1154---63 [citado 14 de junio] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24789>.
- 65- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Corona-virus Disease 2019 in China. [Internet]. 2020. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708---20 [citado 14 de junio] Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 66- Mao R, Liang J, Shen J, et al. Implications of COVID-19for patients with pre-existing digestive diseases. [Internet]. 2020. *Lancet Gas-troenterol Hepatol*. 2020;5:425---7 [citado 14 de junio] Disponible en:, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30076-5.42](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30076-5.42).
- 67- Xiao Y, Pan H, She Q, et al. Prevention of SARS-CoV-2 infectionin patients with decompensated cirrhosis. [Internet]. 2020. *Lancet Gastroen-terol Hepatol*. 2020; S2468---1253:300080---7 [citado 14 de junio] Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30080-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30080-7)
- 68- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28. [Internet]. 2020. *Lancet Gastroen-terol Hepatol*. 2020; S2468---1253:300080---7 [citado 14 de junio] Disponible en: *MMWR Morb MortalWkly Rep*. 2020; 69:382---6, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
- 69- Velarde-Ruiz Velasco JA, et al. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. [Internet]. 2020. *Revista de Gastroenterología de México* [citado 14 de junio] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.05.002>
- 70- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 2020. [citado 14 de junio] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253820302556>
- 71- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility. [Internet]. 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(13):377–81. [citado 14 de junio] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240128>
- 72- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Jama* [Internet]. 2020;(29):1–8. [citado 15 de junio] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219428>
- 73- Erratum: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease– Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). (*Ki. Kidney Int Suppl*. 2017;7(3): e1.
- 74- Base E. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):63–72.
- 75- Lorenzo V. Doctor, how much should I drink? [Internet]. 2014. *Nefrologia*. 2014;34(6):693–7. [citado 15 de junio] Disponible en: <https://revistanefrologia.com/en-doctor-how-much-should-i-drink-articulo-X2013251414054906>
- 76- Saraladevi Naicker, Chih-Wei Yang, Shang-Jyh Hwang, Bi-Cheng Liu, JiangHua Chen, Vivekanand Jha. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. [Internet]. 2020 [citado 15 de junio] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>

- 77- Xu X, Chen P, Wan J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Sci Life* 2020; 63: 457-60.
- 78- Siddiqi HK, Mehra MR. Covid-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Hear Long Transplant* 2020, march 20.
- 79- Fung Sy, Yueng KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defense: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:558-70
- 80- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
- 81- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes. *Lancet* 2020; 6736: 19-20
- 82- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Copaxone. [Internet]. 2020. [citado 14 de junio] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf).
- 83- Launay M, Baudouin V, Guillemain R, Maisin A, Flodrops H, Douez E, et al. Leflunomide for BKvirus: report of seven kidney-transplanted children. *Int J Organ Transplant Med* 2018; 9: 178-83
- 84- Comi G, Freedman MS, Kappos L, O'Connor P, Miller AE, Olsson TP, et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 5: 97-104
- 85- Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, García-Domínguez JM. Documento EMCAM (Esclerosis Múltiple Comunidad Autónoma de Madrid) para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple durante la pandemia de SARS-CoV-2. 2020. *Rev Neurol* 2020; 70 (9):329-340