

ENFERMEDADES CRÓNICAS NO

Transmisibles y su rol en la infección por SARS- COV-2.

CHRONIC NON-TRANSMISSIBLE DISEASES AND ITS ROLE IN SARS-COV-2 INFECTION.

Karina Valenzuela¹, Catherine Alvarez¹, Marilyn Sanhueza¹, Roxana Gayoso²

(1) Interna de Medicina,
Universidad de la Frontera,
Temuco, Chile

(2) Médico Internista,
diabetóloga Hospital Hernán
Henríquez Aravena, Temuco,
Profesor asistente Medicina
Interna y Fisiopatología,
Universidad de La Frontera
Temuco, Chile.

Conceptos clave:
Enfermedad Crónica; Factores
de Riesgo; Infecciones por
Coronavirus; Hipertensión.

Key Words:
Chronic Disease; Risk Factors;
Coronavirus Infections;
Hypertension.

Fecha de Recepción:
24 de Marzo de 2020
Fecha de Aceptación:
29 de Julio de 2020

Los autores declaran no tener
conflictos de intereses en relación
a este artículo.

Agradecimientos:
Dr. Diego Valenzuela Cid
Por la contribución en el desarrollo
de este trabajo.

Citar como:
Valenzuela K, Alvarez C, Gayoso R,
Chronic non-transmissible diseases
and its role in SARS-COV-2 infection.
Rev. ANACEM 2019; 13(1) : 41-51

RESUMEN

Introducción: La nueva Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en una emergencia sanitaria sin precedentes. La Organización Mundial de la Salud estima la mortalidad mundial por COVID-19 en 3,4%, sin embargo será mayor en pacientes con comorbilidades como Cáncer (5.6%), Hipertensión Arterial (6.0%), Enfermedad respiratoria crónica (6.3%), Diabetes (7.3%) y Enfermedad Cardiovascular (10.5%). Estas enfermedades se encuentran entre las más prevalentes a nivel mundial, por lo que se pretende sintetizar su fisiopatología y rol en COVID-19, con el fin de identificar medidas efectivas que disminuyan la morbimortalidad en estos grupos de alto riesgo. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante consultas en la base de datos MEDLINE y los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar. Se consideraron artículos originales y artículos de revisión bibliográfica, priorizando los artículos publicados este año. **Desarrollo:** El SARS-CoV-2 utiliza como receptor funcional la enzima ECA2, que permite su entrada a la célula huésped. Posteriormente regula su expresión a la baja, predominando Angiotensina-II con sus funciones profibróticas, protrombóticas y proinflamatorias, llevando a los efectos deletéreos de la enfermedad. Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) tendrían alteración basal de los niveles de ECA2, desregulación del sistema inmune, disfunción endotelial e inflamación crónica, lo cual se asociaría al aumento de susceptibilidad y gravedad en COVID-19. **Conclusión:** La prevención y la identificación de pacientes de riesgo sigue siendo la principal medida contra COVID-19. Es necesario enfatizar los esfuerzos en la prevención de las ECNT y la promoción de estilos de vida saludables. Deben considerarse los efectos negativos del confinamiento prolongado y la suspensión de atenciones de salud. .

ABSTRACT

Introduction: The new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has become an unprecedented global health emergency. The World Health Organization estimates global mortality from COVID-19 at 3.4%, however it will be higher in patients with comorbidities such as Cancer (5.6%), High Blood Pressure (6.0%), Chronic respiratory disease (6.3%), Diabetes (7.3%) and Cardiovascular Disease (10.5%). These diseases are among the most prevalent in the world, for this reason we pretend to synthesize their pathophysiology and role in COVID-19, in order to identify effective measures that decrease morbidity and mortality in these high risk groups. **Methodology:** A review was performed using the databases MEDLINE, PubMed and Google Scholar. Original articles and bibliographic review articles were considered, prioritizing the articles published this year. **Results:** SARS-CoV-2 uses the enzyme ACE2 as a functional receptor, which allows its entry into the host cell. Eventually, regulates its expression downward, with Angiotensin-II prevailing with its profibrotic, prothrombotic and proinflammatory functions, leading to the deleterious effects of the disease. Chronic non-transmissible diseases (NTCD) would have baseline alteration in ACE2 levels, dysregulation of the immune system, endothelial dysfunction, and chronic inflammation, which would be associated with increased susceptibility and severity in COVID-19. **Conclusion:** Prevention and identification of risk patients remains the main measure against COVID-19. It is necessary to emphasize efforts in the prevention of NTCD and the promotion of healthy lifestyles. The negative effects of prolonged confinement and suspension of health care services must be considered.

INTRODUCCIÓN

El nuevo SARS-CoV-2 y la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) se han convertido en una emergencia sanitaria mundial sin precedentes desde que se detectara por primera vez en China en Diciembre del 2019. El espectro de las manifestaciones clínicas de COVID-19 es heterogéneo y contempla desde infecciones asintomáticas, hasta neumonía viral severa con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), llevando incluso a la muerte (1).

La Organización Mundial de la Salud estima la mortalidad mundial por COVID-19 en 3,4%. Sin embargo, ésta será mayor en pacientes con comorbilidades como Cáncer (5.6%), Hipertensión Arterial (HTA) (6.0%),

Enfermedad respiratoria crónica (6.3%), Diabetes Mellitus (DM) (7.3%) y Enfermedad Cardiovascular (ECV) (10.5%) (2).

Esto posee repercusiones gigantescas en términos de salud pública, dado que las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) se encuentran entre las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, y el impacto de la pandemia actual por coronavirus podría ser devastador para este grupo de pacientes. Es por ello que se hace necesario identificar y profundizar en los factores y mecanismos asociados a las ECNT que contribuyen a la mayor vulnerabilidad al COVID-19, y así aportar a la investigación, desarrollo e

implementación de medidas efectivas que disminuyan la morbimortalidad en estos grupos de alto riesgo.

El objetivo de esta revisión es presentar una síntesis de la fisiopatología de las ECNT y su rol en la infección por SARS-CoV-2, que las posiciona como factor de riesgo para COVID-19, en base a los hallazgos publicados más recientes, discutiendo sus eventuales implicancias.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de publicaciones científicas internacionales mediante consultas en la base de datos MEDLINE y los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar. Las palabras claves utilizadas fueron: “COVID-19”, “Factores de riesgo”, “Sistema Renina-Angiotensina”, “Enfermedades Cardiovasculares”, “Hipertensión”, “Diabetes Mellitus”, “Neoplasias”, “Obesidad”, “Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica” y distintas combinaciones de las mismas.

Se revisó de forma manual el título y abstract de los artículos, incluyendo trabajos originales y revisiones bibliográficas publicados en los últimos 5 años. Los artículos fueron seleccionados según su atingencia y relevancia al objetivo de la revisión, priorizando los artículos publicados este año. Finalmente en base a estos criterios, se seleccionaron 38 artículos, los que se analizaron críticamente, extrayendo la información de forma manual e independiente desde el texto completo.

ROL DE LA ECA2 EN COVID-19

La Enzima Convertidora de Angiotensina II (ECA2) es una glicoproteína integral de membrana que se distribuye ampliamente en el corazón, riñón, pulmón y testículos. Se encuentra principalmente en las células en contacto con el ambiente externo, como las células epiteliales alveolares pulmonares y células epiteliales del intestino delgado (3). Así también en las células endoteliales arteriales y venosas y en

las células del músculo liso arterial (4). En estado fisiológico normal la ECA2 actúa regulando el sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) al escindir la hormona vasoconstrictora Angiotensina-II (Ang-II) en el vasodilatador Angiotensina 1–7.

La ECA2 ha sido identificada como un receptor funcional para coronavirus, incluidos SARS-CoV y SARS-CoV-2 (5). La infección por SARS-CoV-2 se desencadena por la unión de la proteína espiga del virus a la ECA2, lo cual le permite su entrada a la célula huésped.

Una vez desarrollada la infección, se regula a la baja la ECA2 mediante mecanismos de endocitosis, activación de la escisión y su procesamiento proteolítico (6,7). Resultando un aumento en los niveles circulantes de Ang-II predominando sus funciones presoras, profibróticas, protrombóticas y proinflamatorias (4), facilitando los efectos dañinos potencialmente graves de la enfermedad (7,8).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los estudios muestran una prevalencia de 15-40% de hipertensión arterial (HTA) en pacientes con infección por SARS-CoV-2, siendo la comorbilidad más frecuentemente reportada. La prevalencia aumenta significativamente con la gravedad de la enfermedad (9), 14% en los casos no severos y 28,8% en enfermedad severa con requerimiento de UCI (9,10). Un metaanálisis concluyó que ésta se asocia a 2,5 veces más riesgo de COVID-19 grave (11) y a un aumento de mal resultado compuesto (Unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica-muerte) (12). La hipertensión pulmonar y sistémica son factores de riesgo para la progresión desfavorable de la enfermedad en pacientes con neumonía, SDRA y falla orgánica múltiple (11).

Bases fisiopatológicas:

1) Rol de ECA2: Los pacientes hipertensos presentarían disminución de ECA2, lo que conlleva mayor actividad de Ang-II que no encuentra contraposición a su efecto. Por otra parte, se plantea que los pacientes

en tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA

2) serían más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 debido a que estos fármacos favorecerían la expresión de ECA2 (13,14) y ésta mayor expresión se asociaría con mayor infección, propiciando y agravando la enfermedad (14). Una vez que el virus infecta las células, estas disminuirían la expresión de ECA2, lo que potenciaría la desregulación del SRAA, aumentando la gravedad de la enfermedad (14,15).

2) Desregulación del sistema Inmune: El mal control de presión arterial puede contribuir negativamente en la regulación del sistema inmune (8,16). Estudios previos han propuesto que la HTA se asocia a niveles elevados de linfocitos circulantes y disfunción de células TCD8, que contribuyen a una producción patológica de citoquinas y a un sub-control de infecciones por parte del sistema inmune, impidiendo el combate eficaz de la infección viral y promoviendo el círculo pro-inflamatorio en los pacientes con COVID-19. (16)

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) tienen una alta prevalencia en pacientes con infección por SARS-CoV-2. En un estudio de pacientes con COVID-19, el 40% tenían ECV preexistentes, particularmente enfermedad arterial coronaria (EAC) y enfermedad cerebrovascular (17).

Además, los pacientes con ECV tendrían mayor probabilidad de desarrollar síntomas graves y mayor tasa de mortalidad por COVID-19 (17). En un estudio de pacientes con síntomas graves de COVID-19, el 25% tenía enfermedad cardíaca y el 44% tenía arritmia (18). Según los datos de mortalidad por COVID-19 publicados por la Comisión Nacional de Salud de China, el 17% de los pacientes tenían antecedentes de EAC (19).

Bases fisiopatológicas:

1) Rol de ECA2: Los pacientes con ECV tendrían mayor secreción/expresión de ECA2 en comparación con individuos sanos (4). Además, la expresión de ECA2 podría aumentarse por el uso de medicamentos inhibidores del SRAA utilizados ampliamente en ECV (4). Lo que explicaría una mayor susceptibilidad a la infección.

2) Desbalance entre la oferta y la demanda: En los pacientes con daño cardíaco previo, la reserva funcional cardíaca se encuentra disminuida basalmente, por lo que cuando se infectan con SARS-CoV-2, la hipoxemia, fiebre y respuesta inflamatoria aumentarían la demanda metabólica cardíaca llevando a isquemia, aumentando el riesgo de daño miocárdico, deterioro clínico repentino e incluso la muerte (19).

3) Disfunción endotelial: Los pacientes con ECV tienen daño endotelial preexistente, por lo que la endotelitis derivada del compromiso viral directo y de la respuesta inflamatoria del huésped se vería exacerbada, favoreciendo la producción de sustancias procoagulantes y vasoconstricción, predisponiendo a trombosis e isquemia en múltiples lechos vasculares (20), aumentando el riesgo de una expresión más severa de COVID-19.

DIABETES

Se ha visto en numerosos estudios la asociación entre la diabetes mellitus (DM) con la infección por SARS-CoV-2. Si bien la DM aumenta el riesgo de infección en general, la mayoría de los estudios reportan una prevalencia similar de diabetes en la población general y en pacientes con COVID-19 (21).

Por otro lado, la diabetes e hiperglucemia se reportaron como predictores significativos de gravedad y muerte en pacientes infectados con diferentes virus. En el caso del SARS-CoV-2, los análisis de datos la identificaron como una de las comorbilidades más comunes de los pacientes que requieren hospitalización, e incluso la hiperglucemia transitoria se asoció con mayor

mortalidad (22). Dos metaanálisis concluyeron que ser diabético se asoció con un curso más grave de la enfermedad y mayor mortalidad (23,24).

Bases fisiopatológicas:

1) Alteración del sistema inmune: El sistema inmune innato está comprometido en pacientes con DM no controlada, ya que se encuentra inhibida la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis y muerte intracelular de microbios (25).

2) Rol de ECA2: La DM se asocia con una expresión reducida de la ECA2, lo que de acuerdo a su rol ya conocido en la inflamación podría explicar la mayor incidencia de lesión pulmonar grave y SDRA por COVID-19 (26).

3) Estado proinflamatorio: La DM conduce a un estado basal proinflamatorio, caracterizado por una respuesta de citoquinas inapropiada y exagerada; esto se ha demostrado en pacientes con COVID-19 en los que los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva y ferritina fueron significativamente mayores en diabéticos. Lo que sugiere que los pacientes con DM serían más susceptibles a una tormenta inflamatoria de citoquinas que eventualmente conduciría a SDRA, shock y rápido deterioro clínico (27).

4) Estado procoagulante: La DM produce un estado hipercoagulante protrombótico basal, lo cual favorecería la sobreactivación del sistema hemostático por COVID-19, como lo sugieren los niveles más altos de dímero D encontrados en pacientes diabéticos (27). La sobreactivación de la cascada de coagulación en COVID-19 puede conducir a complicaciones tromboembólicas y aumento de la mortalidad (28).

Otros Aspectos importantes a considerar son:

5) Control glicémico: Dos estudios han encontrado inequívocamente que la hiperglucemia (glucosa en sangre >180mg/dl) se asocia con pobres marcadores pronósticos bioquímicamente, además de un aumento significativo en la gravedad y mortalidad (29). Sumado a esto, otro estudio reportó que alrededor del 10% de

los pacientes con DM 2 y COVID-19 sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia (<3.9 mmol/L) lo que también contribuyó al empeoramiento clínico (28).

6) Desregulación metabólica de la glucosa: En un estudio de pacientes infectados se observó empeoramiento del control glicémico en diabéticos, quienes debieron iniciar insulina durante la hospitalización o aumentar la dosis que usaban previamente. Esto refleja el impacto que tendría el virus en el metabolismo de la glucosa más allá de lo causado por el estrés de una enfermedad crítica, y que se explicaría por la amplia expresión de ECA2 en las células beta pancreáticas, las que podrían infectarse por SAR-CoV-2 y empeorar la hiperglucemia durante la infección aguda, e incluso, a largo plazo podría desencadenar lesión autoinmune de las células beta en sujetos predispuestos (27).

OBESIDAD

La obesidad es un factor de riesgo para morbilidad prematura (29) y es conocida su asociación con recuperación más prolongada y peores resultados clínicos en infecciones virales (30). Según los datos de prevalencia de obesidad, en la mayoría de los países (por ejemplo, Reino Unido, Canadá, Irán, México, Chile) ésta varía entre 20% y 30%. Varios estudios reportan que la obesidad es un factor de riesgo para mal resultado compuesto (UCI, ventilación mecánica, muerte) en COVID-19 (31).

Además, estudios han demostrado mayor prevalencia de obesidad en pacientes jóvenes ingresados por COVID-19 y una significativa asociación entre obesidad y curso grave de COVID-19 en pacientes menores de 60 años. De esto se deriva que cuando la edad no es avanzada (<65 años), el exceso de grasa puede ser el factor determinante en un peor pronóstico por COVID-19 (14).

Bases fisiopatológicas:

1) Inflamación crónica: Originada por la secreción de citoquinas proinflamatorias desde el exceso de tejido adiposo. COVID-19 puede exacerbar aún más la

inflamación, exponiendo a estos pacientes a niveles más altos de moléculas inflamatorias circulantes y a mayor riesgo de tormenta de citoquinas.

2) Mayor riesgo de otras enfermedades crónicas: La inflamación puede producir una disfunción metabólica que conduce, entre otras patologías, a dislipidemia, DM 2, HTA, ECV y resistencia a la insulina, que también se han considerado factores de riesgo para COVID-19.

3) Rol de ECA2: La mayor expresión de este receptor en tejido adiposo a aumento de susceptibilidad a infección por SARS-CoV-2, además de que tendría un papel como reservorio viral, tal como sería para otros patógenos como el virus de la influenza A (32).

4) Otros factores asociados: Disfunción endotelial, anomalías cardiovasculares, estado protrombótico y los bajos niveles de vitamina D encontrados en pacientes obesos (14, 31).

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La EPOC ha sido reportada como una de las enfermedades subyacentes más prevalentes en pacientes con COVID-19 (33), con datos de prevalencia que varían entre 0,95% y 5,4% (34). Cuando se compara por edad, la prevalencia de EPOC en mayores de 40 años es de 10% (34). Otros estudios muestran que no es tan frecuente como comorbilidad en pacientes con COVID-19, pero sí aumenta la probabilidad de enfermedad grave (33) (34) (35). Un metaanálisis asoció la EPOC a 5 veces más riesgo de infección grave por COVID-19 (34).

Bases fisiopatológicas:

1) Rol de ECA2: La evidencia muestra que los pacientes con EPOC presentan mayor expresión de ECA2 en el tejido pulmonar, en comparación con controles sanos (36). Además, la exposición crónica al humo del tabaco desencadena la expansión de células secretoras en el tracto respiratorio y un aumento en la expresión de

ECA2 en respuesta a la señalización inflamatoria (36). Aumentando con ello la susceptibilidad a la infección.

2) Condiciones basales de mayor riesgo para neumonía: Tendrían alteraciones basales en la respuesta inflamatoria local y sistémica, inmunidad deteriorada, aumento de producción de mucus y daño estructural (37), lo que contribuiría a mayor gravedad de infección.

CÁNCER

El cáncer estaría asociado a infección por SARS-CoV-2. En una cohorte de pacientes COVID-19, el 1% de los casos tenían antecedentes de cáncer, que es mayor que la incidencia de cáncer en la población general (0,29%). Sin embargo, algunos pacientes se encontraban en remisión completa, por lo que la correlación aún no parece tan clara (38). La admisión hospitalaria fue un factor de riesgo independiente para adquirir SARS-CoV-2, ya sea por estar recibiendo tratamiento antineoplásico o por sospecha de infección nosocomial (38).

DISCUSIÓN

Las ECNT constituyen el problema de salud con mayor carga de enfermedad y la principal causa de mortalidad en Chile y el mundo. Entre ellas, todas aquellas abordadas en esta revisión se han asociado con un aumento de susceptibilidad y/o empeoramiento clínico de infección por SARS-CoV-2, por lo que la pandemia ha contribuido a empeorar el pronóstico y calidad de vida de un grupo de pacientes que ya suponían un desafío y gran costo para los sistemas sanitarios a nivel mundial.

Las ECNT abordadas en esta revisión se caracterizan por compartir una alteración en la expresión de ECA2 basal junto con otros mecanismos fisiopatológicos comunes, que llevarían a una desregulación del SRAA y a un estado inflamatorio crónico con efectos deletéreos en una gran variedad de tejidos y sistemas, lo que explicaría los hallazgos clínicos y patológicos propios de las ECNT y a su vez, la mayor susceptibilidad y

severidad de la infección por SARS-CoV-2 en estos grupos de riesgo. Es decir, ECNT y COVID-19 tendrían vías fisiopatológicas superpuestas, las que proveen una unión crítica entre inflamación, inmunidad y enfermedades cardiovasculares (6).

Aunque no existe medicación terapéutica comprobada para el SARS-CoV-2, hay fármacos bajo investigación que tendrían un rol en las vías fisiopatológicas del COVID-19 y de las ECNT. Pese a que la ECA2 en un principio facilita la entrada viral, también tendría un rol protector de la lesión pulmonar y vascular según lo reportado en varios modelos preclínicos (6), por lo que la manipulación cuidadosa del eje de la ECA2 sería un objetivo para potenciales tratamientos, manteniendo niveles de ECA2 en pacientes con ECNT o factores de riesgo para ellas y evitando así tanto el avance de estas comorbilidades como el empeoramiento clínico en infectados por SARS-CoV-2 al mitigar las lesiones tisulares inducidas por el virus (6).

En relación a esto, el uso de los fármacos inhibidores del SRAA se ha vuelto un tema controversial, ya que además de modular el SRAA, aumentan la expresión y actividad de ECA2 según lo observado en modelos experimentales, por lo que su uso podría ser beneficioso en pacientes con COVID-19, al disminuir los efectos de la Ang II y, con ello, también la posibilidad de daño pulmonar y progresión a SDRA (4). No obstante, las implicaciones directas de la inhibición del SRAA en pacientes con COVID-19 y ECNT siguen sin determinarse, y se requiere más evidencia de las investigaciones en curso (6). Por ahora, las sociedades de cardiología recomiendan que pacientes infectados por SAR-CoV-2 no inicien tratamiento nuevo con inhibidores del SRAA, pero que mantengan su tratamiento habitual si es que los utilizaban previamente (41).

La mayor prevalencia de ECNT entre los pacientes con resultados adversos por SARS-CoV-2, junto a su mayor vulnerabilidad estadística y fisiopatológica permiten afirmar que el manejo de las enfermedades crónicas es una de las estrategias fundamentales en la lucha contra el COVID-19 tal como fue mencionado

por la OMS tras una encuesta (42) realizada por esta misma organización, que evidenció que un 53% de los países habían interrumpido parcial o totalmente los programas de tratamiento de la hipertensión, diabetes y las complicaciones relacionadas con esta enfermedad. Del mismo modo, el tratamiento para el cáncer había sido afectado en 42% y las emergencias cardiovasculares en un 31% de los países.

De acuerdo a esto, es fundamental que el manejo adecuado de las ECNT sea considerado por los gobiernos dentro de las políticas y estrategias contra el COVID-19, implementando programas que contribuyan a subsanar los problemas asociados a la pandemia por COVID-19 que favorecen el deterioro del control de las enfermedades cardiometabólicas, como lo son: menor acceso a controles rutinarios por redestinación de prioridades y personal sanitario a labores de COVID-19, riesgo de contagio en los servicios de salud, disminución de actividad física/hábitos de vida saludables, y aumento del estrés asociado al confinamiento. Para ello, se debe facilitar y asegurar el acceso a controles de salud periódicos, extendiendo el uso de la telemedicina, asegurando la entrega de fármacos, la mantención de programas de vacunación, y educando a los pacientes y cuidadores en el control adecuado de las patologías crónicas. Además, con el objetivo de disminuir el impacto de la pandemia actual y de futuros desafíos en salud, se hace imperativo buscar e implementar estrategias costo-efectivas enfocadas en reforzar la prevención de las ECNT y la promoción de hábitos y estilos de vida saludables (43). En relación al manejo del COVID-19 en pacientes con ECNT, es sumamente importante generar estrategias para identificar tempranamente a los pacientes de riesgo, incluyendo a pacientes obesos jóvenes sin otras comorbilidades. Además, la estratificación de pacientes y aplicación de screening para SARS-CoV-2 en aquellos de alto riesgo sumado a un umbral de hospitalización más bajo, es una buena estrategia para asegurar un diagnóstico y manejo oportunos. La vigilancia continua de la evolución y respuesta clínica de los pacientes con COVID-19 sumado al uso cuidadoso de los fármacos contra el SARS-CoV-2 con especial atención en sus efectos sobre las patologías

crónicas e interacciones con fármacos de uso habitual, permite también evitar el empeoramiento de síntomas y resultados adversos.

Finalmente, en cuanto a las limitaciones de esta revisión, al ser una problemática reciente y en evolución constante, las investigaciones respecto al tema aún son limitadas en número y en diversidad de poblaciones estudiadas, realizadas en países donde la realidad cultural, genética, económica y/o social es diferente a la chilena, por lo que podrían existir factores asociados no considerados, y los resultados no serían completamente extrapolables a todas las poblaciones. Adicionalmente, hay gran variedad en el número de personas que incluye cada estudio y muchos estudios clínicos no mencionan criterios diagnósticos, etapa

evolutiva de la ECNT, nivel de control de enfermedad, ni uso de fármacos o terapias crónicas de los pacientes estudiados, lo que pudiera llevar a interpretación errónea de los resultados. Y aunque la asociación entre ECNT y la infección por SARS-CoV-2 es indudable, aún quedan muchas interrogantes por resolver, por lo que se requiere mayor cantidad de estudios clínicos bien diseñados con protocolos estandarizados, con muestras significativas en mayor diversidad de poblaciones, que permitan, de esta forma, mayor generación de conocimientos y certezas acerca del comportamiento del COVID-19 en estas poblaciones de riesgo, debiendo evaluarse los datos actuales con cautela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu Z., McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 323(13), pp.1239-1242. DOI:10.1001/jama.2020.2648. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 2(8), pp. 113-122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032. Disponible en: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181998.htm>
3. Cheng H., Wang Y., Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 92 (7): 726-730. DOI: 10.1002/jmv.25785. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25785>
4. Amirfakhryan H., Safari F. Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 1109-9666(20)30096-8. doi:10.1016/j.hjc.2020.05.007. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966620300968?via%3Dihub>
5. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 367 (6485):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444.full>
6. Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong JC., Turner AJ. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 126(10), 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188049/>
7. Huang S., Wang J., Liu F., Liu J., Cao G., Yang C., et al. COVID-19 patients with hipertensión have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res*. 2020 [citado 29 Jun 2020]. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41440-020-0485-2>
8. Loperena R., Van Beusecum JP., Itani HA., Engel N.,

- Laroumanie F., Xiao L., et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res.* 2018 [citado 29 Jun 2020];114:1547–1563. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6106108/>
9. Guan WJ., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 [citado 29 Jun 2020]; 382:1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
 10. Li, B., Yang, J., Zhao, F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 [citado 29 Jun 2020]; 109, 531–538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-020-01626-9?fbclid=IwAR1tldFgiBs2Jrqsmy2eT4yW8wAORqZ5lKw4LwKYkAWi80uB8lG6_vX8hdM&error=cookies_not_supported&code=f7691bf5-874f-4635-b7ea-18f29d7e7cac#citeas
 11. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;[citado 27 junio 2020];127:104371. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315817/>
 12. Pranata R., Lim MA., Ian H., Raharjo SB., Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 [Citado 27 Jun 2020]; 21(2). DOI: 10.1177/1470320320926899. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231906/>
 13. Ruilope LM, Garcia Donaire JA, de la Sierra A. Bloqueantes del sistema renina-angiotensina e infección por COVID-19 [Renin-angiotensin system blockers and COVID-19 infection]. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020;[citado 29 Jun 2020]; 37(3):99-100. doi:10.1016/j.hipert.2020.04.002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161518/>
 14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 [citado 28 Jun 2020]; 181: 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
 15. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 17]. *J Pathol.* 2020; [citado 28 Jun 2020]; 10.1002/path.5471. DOI::10.1002/path.5471. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418199/>
 16. Drummond GR., Vinh A., Guzik TJ., Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019 [Citado 28 Jun 2020]; 19(8):517-532. DOI: 10.1038/s41577-019-0160-5. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992524/>
 17. 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. *The Lancet.* 2020 [Citado 28 Jun 2020]; 395 (10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Disponible en [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
 18. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 [Citado 28 Jun 2020]; 323(11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>
 19. Zheng Y., Ma Y., Zhang J., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 [Citado 28 Jun 2020]; 17:259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5#citeas>
 20. Polak, S.B., Van Gool, I.C., Cohen, D. et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020 [citado 30 Jun 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41379-020-0603-3>
 21. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 [Citado 30 Jun 2020]; 162:108142. DOI:

- 10.1016/j.diabres.2020.108142 Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30392-2/pdf](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30392-2/pdf)
22. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020[Citado 30 Jun 2020];14(4). DOI: 10.1177/1932296820924469. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296820924469>
 23. Huang I., Lim M., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 [Citado 30 Jun 2020]; 14(4):395-403. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.044 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120301090>
 24. Kumar A., Arora A., Sharma P., Anikhindi SA., Bansal N., Singla V., et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 [Citado 30 Jun 2020];14(4):535-545. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.044 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200339/>
 25. Nagham J., Hawa E., Kenneth N. The Efecto of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2016 [Citado 30 Jun 2020]; 351(2): 201-211. DOI:10.1016/j.amjms.2015.11.011. Disponible en: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)00027-0/fulltext](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)00027-0/fulltext)
 26. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 [Citado 30 Jun 2020]; e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228407/>
 27. Pal R., Bhadada S. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 [Citado el 30 Jun 2020];14(4):513-517. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.049. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202837/>
 28. Singh A., Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19?. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 [Citado 30 Jun 2020]; 14(5):725-727. DOI:10.1016/j.dsx.2020.05.037 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251>
 29. Di Angelantonio E., Bhupathiraju SN., Wormser D., Gao P., Kaptoge S., Berrington de González A., et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016 [Citado 30 Jun 2020]; 388(10046): 776–786. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30175-1 Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30175-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30175-1/fulltext)
 30. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F., Balampanis K., Kountouri A., Raptis A., et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 [Citado 30 Jun 2020]; 319(1):E105-E109. DOI: 10.1152/ajpendo.00198.2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322508/>
 31. Global health services data, obesity and overweight: World health organization. 2016. [Citado 30 Jun 2020]. Disponible en: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/
 32. Petrova D., Salamanca-Fernández E., Rodríguez M., Navarro P., Jiménez JJ., Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria.* 2020 [Citado 30 Jun 2020]; S0212-6567(20)30165-7. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.05.003 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247450/>
 33. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 [Citado 30 Jun 2020];8(1):e35. Disponible en: [tps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096724/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096724/)
 34. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 [citado 29 Jun 2020]; 323: 1574-1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/>
 35. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* 2020 [citado 29 Jun 2020]; 167:105941. doi:10.1016/j.rmed.2020.105941.

- Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154502/>
36. Sharif-Askari NS., Sharif-Askari FS., Alabed M., Temsah MH, Al Heialy S., et al. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 18:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050120301005>
 37. Restrepo MI., Sibila O., Anzueto A. Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc. Respir Dis (Seoul)*. 2018 [citado 29 Jun 2020]; 81: 187–197. DOI:10.4046/trd.2018.0030. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6030662/>
 38. Moujaess E., Kourie HR., Gohsn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020 [citado 30 Jun 2020]; 150, 102972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102972>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842820301104>
 39. Al-Quteimat OM., Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. *Am J Clin Oncol*. 2020 [citado 29 Jun 2020]; 43(6):452-455. DOI:10.1097/COC.0000000000000712. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188063/>
 40. Gosain R., Abdou Y., Singh A., Rana N., Puzanov I., Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep*. 2020; [Citado 28 Jun 2020]; 22(5): 53. DOI: 10.1007/s11912-020-00934-7. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-020-00934-7>
 41. American Heart Association. Patients taking ACE-I and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. Newsroom Press release 2020 [citado 29 Jun 2020]. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>.
 42. WHO. Covid-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases. 2020 [citado 30 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/01-06-2020-covid-19-significantly-impacts-health-services-for-noncommunicable-diseases>
 43. Thakur JS., Paika R., Singh S., Prakash Narain J. COVID-19 and noncommunicable diseases: Impact and the strategic approaches. *Int J Non-Commun Dis*. 2020 [citado 30 Jun 2020];5:29-35. Disponible en: <http://www.ijncd.org/article.asp?issn=2468-8827;year=2020;volume=5;issue=2;spage=29;epage=35;a>