



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN

COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades

COVID-19. From pathogenesis to high mortality in elderly patients with comorbidities

Miguel Ángel Serra Valdés^{1,2}  

¹Hospital General Docente “Dr. Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo

Serra Valdés MA. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(3):e3379. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3379>

Recibido: 11 de mayo del 2020.

Aprobado: 16 de junio del 2020.

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo o SARS-CoV-2 por el nuevo coronavirus está causando una pandemia con alta mortalidad. Aunque aún quedan incógnitas por definir como enfermedad infecciosa viral nueva se ha avanzado en los conocimientos en relación con el comportamiento clínico y la patogenia.

Objetivo: Revisar las evidencias científicas más actuales sobre la patogenia de la enfermedad y su vínculo con la elevada mortalidad en adultos mayores afectados con comorbilidades.

Material y Métodos: Se realizó una revisión de la literatura existente hasta la fecha en publicaciones de revistas indexadas en *MEDLINE*, *LILACS*, *SciELO*, *LATINDEX*, *MEDIGRAPHY*,



MEDSCAPE, Science Direct Elsevier y PubMed y noticias divulgadas en boletines de la OMS/OPS, el Portal de INFOMED y otras agencias de noticias con buenas evidencias científicas.

Desarrollo: Se realiza el análisis de los conocimientos actuales en la patogenia y el proceso inflamatorio pulmonar de no ser una simple neumonía viral sino un proceso inflamatorio local y sistémico que involucra diferentes órganos, trastornos de la coagulación y alteraciones en la inmunidad y hace más vulnerables sobre todo al adulto mayor con comorbilidades, al ocasionar gravedad y elevar la mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) and the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are causing a pandemic associated with high mortality. Although many uncertainties still remain because it is a new viral infectious disease, knowledge of clinical behavior and pathogenesis has advanced.

Objective: To review the most current scientific evidence on the pathogenesis of the disease and its association with high mortality in elderly patients with comorbidities.

Material and Methods: A literature review of the information published to date on this respect was carried out. Databases such as MEDLINE, LILACS, SCIELO, LATINDEX, MEDIGRAPHIC, MEDSCAPE, Science Direct, Elsevier and PubMed were searched; important data were also obtained from WHO / PAHO bulletins, the Cuban National Health Care Telecommunications Network and

Conclusiones: La patogenia de esta enfermedad, mejor conocida en la actualidad, explica las implicaciones en los casos críticos y graves con elevada mortalidad, sobre todo en los más vulnerables. El SARS y sus complicaciones evolutivas no son explicables solo por la inflamación pulmonar. Intervienen otros factores involucrados en la conocida patogenia de mucha mayor gravedad que conducen a un desenlace fatal.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, patogenia, comorbilidades, adulto mayor, mortalidad,

Portal (infomed) and other news agencies that present good scientific evidence.

Development: An analysis of the current knowledge about the pathogenesis and the pulmonary inflammatory process is carried out while observing that this process does not respond to a simple viral pneumonia but to a local and systemic inflammatory process that involves different organs, coagulation disorders and alterations of immunity that make elderly patients with comorbidities more vulnerable, causing severity and increasing mortality.

Conclusions: The pathogenesis of this disease, which is better known at present, explains the implications in critical and severe cases with high mortality, especially the most vulnerable ones. SARS and its evolutive complications are not explained by lung inflammation only. Other factors are involved in the well-known



pathogenesis of a much greater severity that leads to the fatal outcome.

INTRODUCCIÓN

En el transcurso de la historia de la humanidad, tres han sido sus grandes enemigos: el hambre, las epidemias y la guerra. Pero en los últimos tiempos, los determinantes sociales de la salud han cambiado este espectro: globalización, desigualdad social e inequidad. Este siglo XXI, desde los comienzos hasta la fecha, se ha caracterizado por una problemática de salud con afectación a escala mundial, de la que no hemos escapado en Cuba: la aparición de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, la resistencia microbiana, el aumento de la incidencia y prevalencia de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles, el aumento de la incidencia del cáncer y la farmacorresistencia en la tuberculosis y el VIH/sida.⁽¹⁾

En diciembre de 2019, un grupo de neumonías causadas por un patógeno desconocido se informó por primera vez en Wuhan, una ciudad en la parte central de China. El agente causal de la neumonía, que en un gran número de casos evolucionaba de forma grave con un Síndrome Respiratorio Agudo Severo, era un nuevo coronavirus identificado posteriormente, altamente patógeno, con gran poder de transmisibilidad entre los humanos y se convirtió en corto tiempo en una gran pandemia;⁽²⁾ ha superado las expectativas existentes al compararla con las pandemias que ha sufrido la humanidad a través de los siglos y que actualmente tiene una mortalidad elevada, sobre todo en pacientes mayores de 60 años y con

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pathogenesis, comorbidities, elderly, mortality.

comorbilidades o enfermedades crónicas no transmisibles asociadas. Hasta la fecha las estadísticas reportan más de 3 millones de infectados en el mundo y las muertes superan ya el medio millón. Se le ha denominado, y así pasará a la historia, como Enfermedad por Coronavirus 2019, con las siglas simplificadas COVID-19 y a la gravedad del cuadro respiratorio que produce como Síndrome Respiratorio Agudo Severo o SARS-CoV-2, por la semejanza reportada con otro nuevo coronavirus que ocasionó la epidemia de 2002 a 2003, también en China, y se le denominó SARS CoV en aquel entonces. Infectó a 8 098 individuos y causó 774 muertes, con una tasa de letalidad de 10 %.^(2,3)

La creciente pandemia de la COVID-19 ha llevado a una crisis mundial que amenaza con convertirse en un desastre sanitario, económico y humanitario. El 80 % de los enfermos hace un cuadro clínico leve respiratorio, 15 %, grave, y 5 % requiere cuidados intensivos según el reporte de estudios revisados; un número de casos no bien cuantificado se comportan asintomáticos.^(4,5) Aún no tenemos estadísticas nacionales consolidadas; pero en las informaciones del Ministerio de Salud de Cuba diarias se ve un incremento de los casos asintomáticos confirmados alrededor de 40 %. Hasta la primera semana de mayo Cuba reporta 1 783 casos confirmados desde el 11 de marzo con 48,4 % de casos asintomáticos, 1 503 contagiados directo de casos infectados, una tasa de



incidencia de 15,9 x 100 000 habitantes, un acumulado de 77 fallecidos con una letalidad de 4,3 % y 1 229 altas de casos recuperados. A nivel mundial, 3 986 119 de casos confirmados y 278 814 fallecidos. En las Américas, 1 736 710 casos, 103 260 fallecidos y una letalidad de 5,94 %.⁽⁶⁾

En la problemática actual investigativa están algunas incógnitas: por qué de la evolución grave de algunos casos, sus complicaciones y la alta mortalidad. ¿Es importante la edad? ¿Es

importante las comorbilidades asociadas? ¿Es la virulencia de este germen y la carga viral individual en cada persona contagiada? ¿Es la inmunidad de los afectados? o existen otros factores importantes.

El **objetivo** del presente artículo es revisar las evidencias científicas más actuales sobre la patogenia de la enfermedad y su relación con la elevada mortalidad en adultos mayores afectados con comorbilidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura existente desde el mes de enero del presente año hasta la primera semana del mes de mayo en publicaciones de revistas indexadas en las bases de datos MEDLINE, LILACS, SciELO, LATINDEX, MEDIGRAPHY, MEDSCAPE, Science Direct Elsevier y PubMed y noticias divulgadas en boletines de la OMS/OPS, el Portal de INFOMED y sus boletines de citas bibliográficas semanales y otras agencias de noticias con buenos niveles de evidencias científicas.

Los descriptores utilizados fueron: COVID-19, SARS-CoV-2, patogenia, comorbilidades, edades, clínica, mortalidad.

De un total de 274 artículos y noticias revisadas, se escogieron 26 para el presente artículos por reunir la mejor evidencia científica e investigaciones con metanálisis, sobre todo publicados en el mes de abril donde ya existen mayores conocimientos sobre la enfermedad, su patogenia y afectación de los grupos de riesgo.

DESARROLLO

Elementos importantes de la patogenia

Una vez que el virus penetra por las vías aéreas superiores con síntomas leves o sin síntomas desarrolla algunos caminos desde allí, ya sea al establecerse en los pulmones, al abrirse camino hacia el tracto digestivo, en una combinación de ambos o a otros órganos. Desciende a los pulmones a través del árbol traqueo-bronquial donde infecta el epitelio ciliado y finalmente los neumocitos. El receptor principal del coronavirus es la ECA2, aunque el virus también se une a dos

lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas, DC-SIGN y LSIGN y el receptor DPP4. Se hallan en diversos tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, otras epiteliales de vías respiratorias altas, las epiteliales alveolares y las células endoteliales de los vasos sanguíneos a este nivel. Existen también receptores ECA2 en el miocardio, riñones, hígado y sistema nervioso central. El receptor DPP4 también se encuentra en células epiteliales del riñón, intestino delgado, hígado, páncreas y



próstata, así como en leucocitos activados. Durante la fase aguda de la enfermedad produce la liberación de citoquinas y quimiocinas responsables del efecto patogénico que fueron identificadas por científicos norteamericanos: IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8 (también conocido como CXCL8), IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, Eotaxin (también conocido como CCL11), FGF2 básico, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN γ , IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1A (CCL3), MIP1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF α y VEGFA. La inundación de estos productos químicos desencadena lo que se conoce como una "tormenta de citoquinas".^(2,7,8,9,10)

Las citoquinas y quimiocinas son responsables de la respuesta inflamatoria pulmonar; pero también del proceso inflamatorio del endotelio de los vasos sanguíneos. En la primera es responsable del cuadro de neumonía viral reportado desde el inicio de los casos, al cual se suma posteriormente con los días como complicación sobreinfección bacteriana que lo hace más grave. En los segundos se afecta la microvasculatura con inflamación del endotelio (endotelitis), liberación de más citocinas inflamatorias, producción de fibrina a partir del fibrinógeno, agregación plaquetaria y microtrombosis pulmonar y en otros órganos y también trombosis en grandes vasos (algunos investigadores lo han llamado *coagulación intersticial diseminada* en vez de *coagulación intravascular diseminada*). Este nuevo hallazgo sugiere que puede haber otro culpable que es el más mortal y no la propia neumonía viral como tal. Se han descubierto los trastornos de la

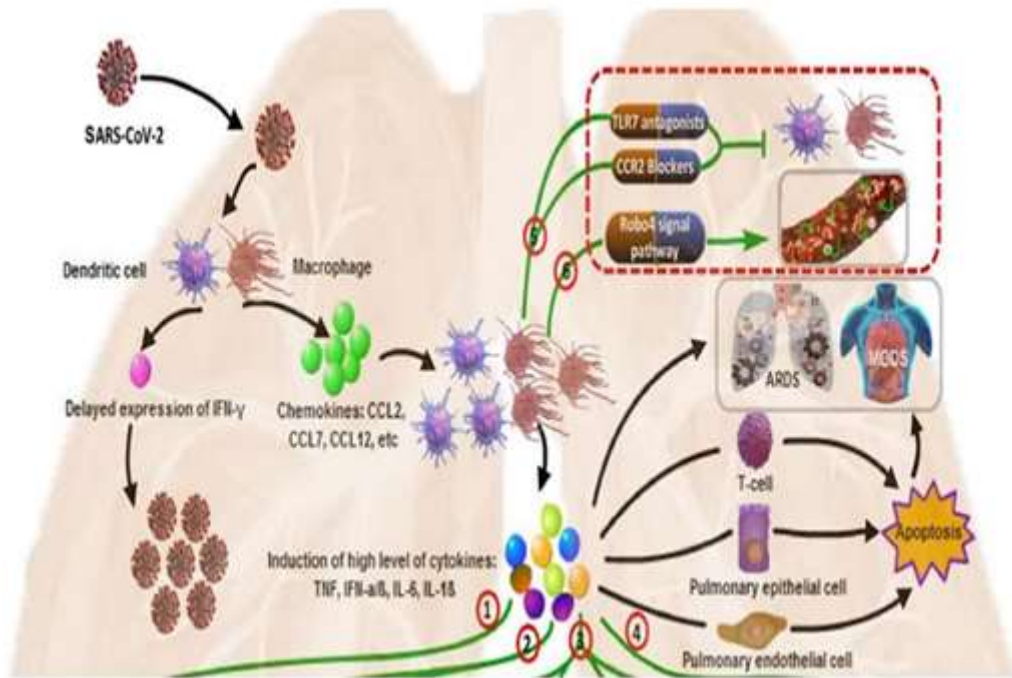
coagulación que desempeñan un papel importante en la COVID-19 letal.^(2,7,8,9,10)

La fisiopatología de la coagulopatía es *compleja* en estos casos y obedece a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componentes de la respuesta inmunitaria innata. Induce la producción de citocinas junto con la expresión de factor tisular. El aumento de citocinas puede ser la causa de la inflamación pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso, que a su vez estimularía la fibrinólisis pulmonar y producirá el incremento del dímero D que se detecta en estos casos. Además, el aumento de la expresión de factor tisular es un importante activador del sistema hemostático. Finalmente, la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios van a producir un desequilibrio en la producción de trombina, con el consiguiente depósito de fibrina que produce una microangiopatía y daño tisular. El dímero D aumenta por degradación de la fibrina. Se produce trombocitopenia. Así lo demuestran los primeros resultados de las autopsias que muestran coágulos muy dispersos en múltiples órganos: coágulos de vasos grandes incluida la trombosis venosa profunda (TVP) en las piernas y la embolia pulmonar (EP) en los pulmones, corazón (donde además se produce una miocarditis), coágulos en las arterias que causan accidentes cerebrovasculares; y pequeños coágulos en pequeños vasos sanguíneos en los órganos de todo el cuerpo. Todo complica la situación con un síndrome de daño multiorgánico, *shock*, arritmias cardíacas graves,



deterioro neurológico con compromiso de los centros reguladores cardio-respiratorios en el

tallo cerebral, haciendo este cuadro irreversible y la muerte.^(2,8,9,10,11,12,13,14,15) (Figura 1).



Fuente: MEDSCAPE.COM

Fig. 1 - Resumen Patogenia. Invasión de las citoquinas y quimiocinas a diferentes órganos, lo que produce el proceso inflamatorio sistémico con afectación de corazón, encéfalo, riñones, hígado, páncreas, vasos sanguíneos.

La participación de los elementos de la inmunidad y consecuencias

La activación de la cascada del complemento no solo causa daño endotelial directamente, sino que además recluta leucocitos a través de la formación de C3a y C5a, responsables de una liberación local masiva de citocinas proinflamatorias como la interleucina IL -1, IL-6, IL-8 e interferón-γ. Dentro de esta respuesta inmune masiva del huésped, los linfocitos, los macrófagos residentes, los monocitos y los neutrófilos ejercen sus potentes funciones

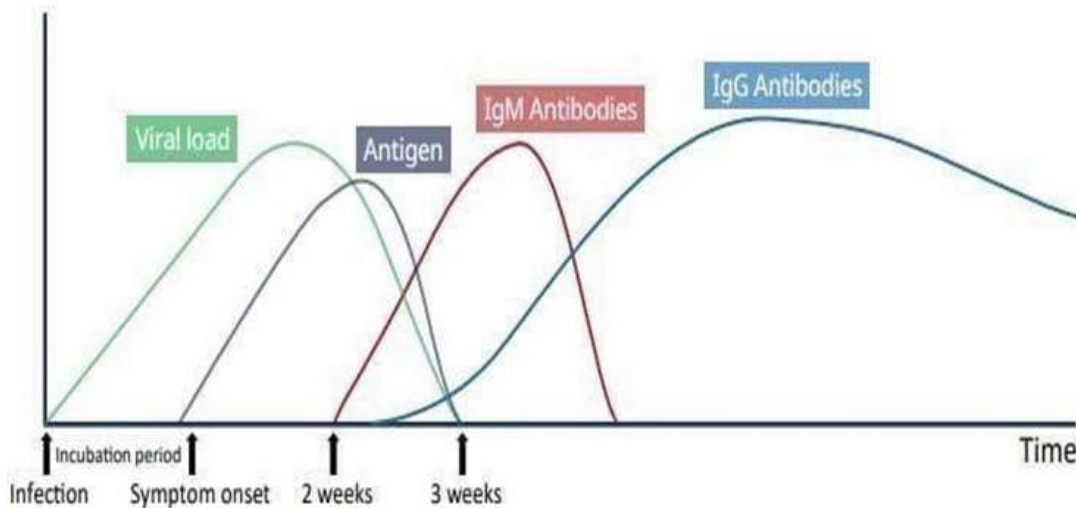
proinflamatorias, causan lesiones severas adicionales en el tejido vecino y daño masivo de las células epiteliales alveolares y del endotelio vascular con trombosis microvascular.^(2,9,10)

Es afectada la inmunidad innata de la defensa del organismo, fundamentalmente los macrófagos invadidos por las partículas virales, se reproducen dentro y terminan destruidos. Posteriormente, se afecta la inmunidad adaptativa, específica para cada patógeno. Están los anticuerpos, proteínas que han recibido un retrato del virus: un fragmento de la secuencia de su genoma que se



comporta como antígeno. Cuando encuentran ese fragmento, que puede ser una de las proteínas que recubren al virus, se unen a ella y evitan así que la partícula viral contagie a otra célula e inician el proceso para destruirla. Se producen primero anticuerpos IgM (inmunoglobulina M) los primeros en acudir, pero también los menos específicos. Una segunda

oleada llega con los IgG (inmunoglobulina G), cuyo conocimiento y afinidad por el virus es mayor. Se sabe que las IgM aparecen entre 7 y 12 días después de los primeros síntomas de la Covid-19, los anticuerpos IgG empiezan a ser detectables a partir del día 14. (Figura 2). Por otro lado, están los linfocitos T afectados e inactivados por el virus.^(2,9,10)



Fuente: Recopilación de datos de estudios publicados. MEDSCAPE.COM.

Fig. 2 - Tiempo desde el contagio a la producción de anticuerpos.

Consecuencias funcionales de los daños anatómicos

Las implicaciones funcionales de esta peculiar patogénesis del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en la COVID-19 incluye un empeoramiento progresivo de los desequilibrios de ventilación/perfusión y una pérdida de reflejos de vasoconstricción hipóxica, con un componente marcado de trombosis pulmonar microvascular, como lo sugieren las elevaciones de lactato deshidrogenasa, la Proteína C Reactiva y el dímero D.^(16,17)

Por todo lo expuesto en los acápites anteriores, es por lo que se plantea en estos momentos, que el mayor factor agresor en estos pacientes no es la neumonía viral como tal, sino la infección secundaria bacteriana que se produce generalmente con los días de evolución sobre todo en los ventilados con sepsis que se generaliza y la destrucción de hematíes, liberación de hemoglobina con separación del grupo hem y los enlaces capaces de captar el oxígeno, lo que explica la hipoxemia severa sin un daño pulmonar tan evidente en un gran número



de casos, aumento del hierro libre (el hierro liberado en la circulación es tan tóxico que causa un poderoso daño oxidativo a los pulmones) y la ferritina. Estos últimos producen severos daños en diferentes órganos.^(16,17)

Por qué las edades y las comorbilidades ensombrecen la evolución y el pronóstico

Es conocido que en la senescencia exista también una inmunosenescencia. El adulto mayor pues es más vulnerable y susceptible, y están descritas las manifestaciones atípicas sin fiebre, solamente con confusión, marcado decaimiento y adinamia e inapetencia.^(18,19) Los pacientes con diabetes asociada ya tienen afectación vascular (microvascular y macrovascular) y además se ha demostrado que el virus destruye los islotes pancreáticos con lo que disminuye aún más la poca insulina que pudieran tener. Producto de la inmunosenescencia, los diabéticos son propensos a las infecciones y además como resultado de la afectación microvascular a la nefropatía diabética que los lleva a la Enfermedad Renal Crónica (ERC). La afectación macrovascular los conduce a la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica con sus formas de expresión y a la enfermedad cerebrovascular. Esto explica el por qué los pacientes añosos y más con la asociación de diabetes, y los pacientes con hipertensión arterial en no diabéticos, cardiopatía en no diabéticos, son enfermos que constituyen grupos vulnerables para una mayor mortalidad. Los pacientes con ERC, sobre todo avanzada tienen trastornos de coagulación, inmunodepresión, anemia que ocasiona hipoxemia, trastornos hidroelectrolíticos y ácidos básicos que también los hacen vulnerables a esta

enfermedad viral e incrementan la mortalidad. Finalmente queremos comentar los pacientes con cáncer de diferentes tipos, enfermedades crónicas autoinmunes y desnutrición, son pacientes inmunodeprimidos. La agresión de este virus con las implicaciones en la inmunidad los hace más vulnerables y elevan la mortalidad.^(20,21,22,23,24,25)

En el caso de pacientes portadores de enfermedades crónicas respiratorias como la EPOC de causa tabáquica y Asma bronquial de larga fecha o envejecida, es fácil deducir que, al existir ya un daño anatómico y funcional pulmonar con insuficiencia respiratoria crónica, la afectación de este virus sea peor que los que no lo son.^(20,21,22,23,24,25)

En el epitelio bronquial, ACE2 se expresa activamente en las células caliciformes de los fumadores actuales y las células de los no fumadores. En los alvéolos, ACE2 se expresa activamente en células las células alveolares tipo 2 (AT2) remodeladas de exfumadores. Este estudio indica que los fumadores y especialmente los ex fumadores, pueden ser más susceptibles al virus. Por lo tanto, el historial de tabaquismo puede proporcionar información valiosa para identificar la población susceptible.⁽²⁵⁾

Los aspectos descritos en este artículo tienen gran importancia para los profesionales implicados en la atención de estos pacientes en los diferentes niveles de atención en salud; pero, sobre todo, en la labor preventiva y control de los pacientes añosos y pacientes con Enfermedades crónicas no transmisibles desde el punto de vista epidemiológico. El rastreo o pesquisa de



contactos y el aislamiento social son determinantes.⁽¹⁶⁾ Lo demuestra el día a día del

CONCLUSIONES

La patogenia de esta enfermedad, mejor conocida en la actualidad, explica las implicaciones en los casos críticos y graves con elevada mortalidad, sobre todo la población mayor de 60 años y patologías crónicas asociadas, aunque los de menor edad con las patologías referidas corren también el riesgo. El SARS-CoV-2 con compromiso pulmonar serio,

enfrentamiento a la epidemia en nuestro país y un estudio revisado recientemente.⁽²⁶⁾

complicaciones evolutivas y elevada mortalidad no es explicable solo por la inflamación del tejido pulmonar de una simple neumonía viral. Intervienen otros factores de mucha mayor gravedad: un proceso inflamatorio sistémico, con afectación multiorgánica y trastornos graves de la coagulación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra Valdés M, Serra Ruiz M, Viera García M. Las enfermedades crónicas no transmisibles: magnitud actual y tendencias futuras. Revista Finlay [Internet]. 2018 [Citado 29/04/2020];8(2):[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/561>
2. Suero LEL, Valencia SEV, Jara GDLM, Quishpe AAC. La mejor evidencia científica, ante la pandemia de SARS-Cov-2. Medicencias UTA [Internet]. 2020 [Citado 29/04/2020];4(2):3-29. Disponible en: <https://medicenciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicenciasUTA/article/download/344/218>
3. Ruiz Bravo A, Jiménez Varela M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharmaceutica Norteamérica [Internet]. 2020 Abr [Citado 29/04/2020];61:[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/15177>
4. Accinelli RA, Xu CMZ, Yachachín Chávez JM, Cáceres Pizarro JA, Tafur Bances KB, Flores Tejada RG, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2020 [Citado 29/04/2020];37(2):[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5411>
5. 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 [Internet]. 2020 [Citado 29/04/2020];323:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
6. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Infección por Coronavirus. Estadísticas [Internet]. La habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2020 [Citado 11/05/2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>



7. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Mar [Citado 23/04/2020];1(81):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
8. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, *et al.* Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis [Internet]. *Australia: Critical Care and Resuscitation*; 2020 [Citado 29/04/2020]. Disponible en: https://ccr.cicm.org.au/config/cicm-ccr/media/PDF/June-COVID-19/CCR_Landoni120_June_v6.pdf
9. Mehta D. Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Abr [Citado 27/04/2020];395:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
10. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* [Internet]. 2020 [Citado 23/01/2020];323(8):707-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
11. Neha Pathak M. The Great Invader: How COVID-19 Attacks Every Organ [Internet]. New York: Medscape's Coronavirus Resource Center; 2020 [Citado 29/04/2020]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/929284?nlid=135262_3243&src=WNL_mdplsfeat_200428_mscpedit_imed&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&sfa=18&imp
12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* [Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19](#). *The Lancet* [Internet]. 2020 Abr [Citado 29/04/2020];395:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://covid19comisionunam.unamglobal.com/?p=84772&fbclid=IwAR3KippZYlofWxzHA5s3GHuetq9HeXRUVK9ZPqYz8oS-TWYZm6EsC7bGz2w>
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [Citado 29/04/2020];18:844-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14768>
14. Goodman B. Los problemas pulmonares de COVID-19 pueden comenzar en los vasos sanguíneos [Internet]. New York: Medscape; 2020 [Citado 29/04/2020]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/929496>
15. Davenport L. Neumonía por COVID-19: solo algunos casos son parecidos al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave [Internet]. New York: Medscape; 2020 [Citado 08/05/2020]. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905390?src=mkm_latmkt_200508_mscmrk_escoronavirus_nl&uac=226682DK&implID=2373286&faf=1
16. Nieto Martínez C. Mayor vulnerabilidad y sintomatología atípica en pacientes mayores con



- COVID-19. Medscape [Internet]. New York: Medscape; 2020. [Citado 05/05/2020]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905380>
17. Megan Brooks M. Datos más sólidos de lesión miocárdica en COVID-19 [Internet]. New York: Medscape's Coronavirus Resource Center; 2020 [Citado 29/04/2020]. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905339?src=mkm_latmkt_200429_mscmrk_escoronavirus_nl&uac=226682DK&impID=2362787&faf=1
18. 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. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [Citado 23/03/2020];91:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
19. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al*. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Journal* [Internet]. 2020 [Citado 29/04/2020];29:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
20. Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *NEJM* [Internet] 2020 Apr [Citado 29/04/2020];382:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597?query=featured_home%20%80%A6+%40NEJM
21. Huang I, Lim MA, Pranata R. La diabetes mellitus se asocia con una mayor mortalidad y gravedad de la enfermedad en la neumonía por COVID-19: una revisión sistemática, un metanálisis y una metarregresión. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Abr [Citado 27/04/2020];14(4):[aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162793/>
22. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, *et al*. La diabetes es un factor de riesgo para la progresión y el pronóstico de COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar [Citado/04/2020];36:[Aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3319>
23. Liang W, Guan W, Chen R. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Feb [Citado 29/04/2020];21:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
24. Aakash D, Sonali S, Tarang Pa, Rupak D. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Global Oncology* [Internet]. 2020 [Citado 29/04/2020];6:557-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32250659>
25. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov [Internet]. New York: MedRxiv; 2020 [Citado 29/04/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/02/17/2020.02.05.20020107.full.pdf>



26. Qifang B, Yongsheng W, Shujiang M, Chenfei Y, Xuan Z, Zhen Z, *et al.* Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*

[Internet]. 2020 Apr [Citado 10/05/2020];20:[Aprox. 2p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

