ARTÍCULO DE REVISIÓN

Comportamiento del hipotiroidismo, diabetes y la obesidad en tiempos de pandemia de COVID-19

Behavior of hypothyroidism, diabetes and obesity in pandemic COVID-19 times

Ma. Luz Gunturiz-Albarracín*

Dirección de Investigación en Salud Pública, Equipo Banco de Proyectos, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

RESUMEN

La diabetes mellitus y la obesidad son consideradas patologías de importancia global en salud pública y factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas. En el mundo existe un pobre reporte de datos con respecto a las comorbilidades, los resultados de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y los mecanismos que modulan la patogénesis viral, pero se ha descrito que las personas más vulnerables a la infección tienen enfermedades preexistentes que incluyen diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares e inflamación crónica. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de diabetes, hipertensión y obesidad en Colombia y en el mundo, el aumento sustancial del riesgo de COVID-19 y sus complicaciones en pacientes con estas afecciones, es probable que la pandemia tenga el potencial para causar mortalidad y morbilidad significativas. En esta revisión se presenta información sobre la diabetes, el hipotiroidismo, la obesidad y la infección por el nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, con el fin de establecer las complicaciones, riesgos y medidas de manejo de estas patologías en tiempos de pandemia.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Obesidad. Diabetes mellitus. Coronavirus. COVID-19.

ABSTRACT

Diabetes mellitus and obesity are considered pathologies of importance in public health in the world and risk factors for the development of cardiovascular and infectious diseases. Globally, there is poor reporting of data regarding comorbidities, coronavirus disease 2019 (COVID-19) results and the mechanisms that modulate viral pathogenesis, but it has been described that people most vulnerable to infection have pre-existing diseases including diabetes, hypertension, obesity, cardiovascular diseases and chronic inflammation. Considering the high prevalence of diabetes, hypertension and obesity in Colombia and worldwide, the substantial increase in the risk of COVID-19 and its complications in patients with these conditions, it is probable that the pandemic has the potential to cause significant mortality and morbidity. This review presents information on diabetes, hypothyroidism, obesity, and infection with the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, in order to establish the complications, risks, and management measures for these pathologies in pandemic times.

Key words: Hypothyroidism. Obesity. Diabetes mellitus. Coronavirus. COVID-19.

Correspondencia:

*Ma. Luz Gunturiz-Albarracín
E-mail: mgunturiz@ins.gov.co

Fecha de recepción: 07-05-2020
Fecha de publicación: 15-07-2020
DOI: 10.24875/ALAD.20000009

Disponible en internet: 07-08-2020
Rev ALAD. 2020;10:112-123

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en China, se presentó un brote de neumonía de causa desconocida por el nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los primeros datos sobre la COVID-19 en China evidencian que las personas más vulnerables a la infección tienen enfermedades preexistentes que incluyen diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA) sistémica, enfermedades cardiovasculares (ECV) e inflamación crónica¹.

Las medidas preventivas de quedarse en casa para evitar el contagio de la COVID-19 ha causado cambios significativos en la vida cotidiana a escala mundial, generando preocupaciones sobre la vulnerabilidad a comer en exceso, el comportamiento sedentario y el aumento de peso. En el mundo existe un pobre reporte de datos con respecto a las comorbilidades, los resultados de la COVID-19 y los mecanismos que modulan la patogénesis viral. Ciertos grupos raciales como los afroamericanos, los hispanos, los asiáticos y los nativos americanos son muy propensos a desarrollar DM, y las disparidades en la atención médica hacen que estos grupos sean más vulnerables; por lo tanto, se necesita con urgencia la identificación de parámetros clínicos y bioquímicos utilizando enfoques multimóxicos que predigan la gravedad de la COVID-19 en la DM y en otras patologías hormonales y cardiometabólicas utilizando grandes conjuntos de datos^{2,3}.

La progresión de la COVID-19 depende en gran medida del estado de salud inicial de un individuo y de la respuesta inmunitaria desencadenada por la infección. La susceptibilidad a la infección es multifactorial, por tanto, los factores epigenéticos, ambientales y de comportamiento impactan o contribuyen a la inmunidad en las primeras etapas de la infección

o fases de incubación, en donde el paciente no presenta síntomas severos. Para el caso de los individuos asintomáticos, el panorama de control es incierto, ya que estos individuos no presentan enfermedad severa, pero siguen siendo contagiosos y pueden propagar la infección⁴.

En esta revisión se presenta información sobre la diabetes, el hipotiroidismo, la obesidad y la infección por el SARS-CoV-2, con el propósito de determinar las complicaciones, riesgos y medidas de manejo de estas patologías en tiempos de pandemia.

COVID-19

Coronavirus humano

Desde el descubrimiento de los coronavirus humanos (HCoV) en la década de 1960, se han identificado seis virus como agentes causantes de infecciones de las vías respiratorias. Esos virus son: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) y MERS-CoV (coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio). Todos se identifican muy frecuentemente en coinfección con otros virus respiratorios, lo que dificulta conocer su verdadero papel; además se encuentran asociados a cuadros más graves, que precisan hospitalización generalmente por broncoespasmo⁵. El SARS-CoV se describió en 2003 en un epidemia única en China, que causó más de 700 muertos (con una letalidad del 10%), de los cuales entre un 20-30% requirieron ventilación mecánica, principalmente en pacientes con comorbilidades. El MERS-CoV se detectó por primera vez en 2012 originando un cuadro clínico similar, pero con una mayor letalidad (36%)⁶.

El SARS-CoV-2, al igual que otros HCoV, es un virus RNA de una sola cadena, con un diámetro de 60-140

nm, de forma esférica o elíptica y pleomórfico, que comparte (entre un 86.9 y un 89%) las secuencias de nucleótidos del genoma de un coronavirus similar al SARS en murciélagos (bat-SL-CoVZC45). La secuencia de nucleótidos de la proteína principal de la envoltura del SARS-CoV-2 también es altamente homóloga con la del bat-SL-CoVZC45 (84%) y el SARS-CoV (78%)^{1,7}. Las propiedades fisicoquímicas del SARS-CoV-2 no se conocen totalmente, pero se cree que es sensible a la radiación ultravioleta, al calentamiento a 56 °C y a solventes lipídicos, como etanol al 70%, desinfectantes que contengan cloro, ácido peroxiacético y cloroformo⁸.

Los síntomas generales son relativamente inespecíficos y similares a otras infecciones virales comunes dirigidas a las vías respiratorias, e incluyen fiebre, tos, mialgia y falta de aliento, entre otros. El espectro clínico del virus varía de enfermedad leve con signos y síntomas inespecíficos de enfermedad respiratoria aguda, a neumonía severa con falla en la respiración y choque séptico. También se ha descrito la existencia de infección asintomática, sin embargo, las investigaciones para dilucidar la prevalencia real de la enfermedad y la verdadera tasa de mortalidad relativa aún están en desarrollo a nivel mundial⁹. A la fecha, según cifras del Ministerio de Salud, en Colombia se han confirmado 13,610 casos, 525 muertes y 3,358 pacientes recuperados. Bogotá es la ciudad donde más se han presentado casos, con casi la mitad de los casos reportados¹⁰. La principal fuente de infección son los pacientes infectados por SARS-CoV-2, aunque la transmisión en periodo de incubación por personas asintomáticas ya se ha descrito. En general, se transmite por medio de las gotas respiratorias cuando los pacientes tosen, hablan o estornudan. Se desconoce la posible transmisión por medio de la leche materna y los casos pediátricos documentados son menos frecuentes que en adultos y de carácter más leve, aunque todo el espectro de gravedad parece posible^{7,8,11,12}.

Diabetes mellitus y COVID-19

Los adultos mayores y aquellos con afecciones médicas crónicas graves como enfermedades cardíacas, pulmonares, DM, HTA y obesidad severa (índice de masa corporal [IMC] ≥ 35 kg/m²) son más propensos a infectarse y tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte por COVID-19¹³⁻¹⁸. En los EE.UU., 34.2 millones (10.5%) de la población total tienen DM¹³. Entre los mayores de 65 años, una población con mayor riesgo de muerte por COVID-19, el 26.8% tiene DM¹³. Por su parte, la HTA y la obesidad severa están presentes en el 68.4 y el 15.5% de las personas diagnosticadas con DM, respectivamente. En individuos mayores de 60 años, esa proporción oscila entre el 17 y el 27%, y en este grupo de edad el porcentaje de pacientes hospitalizados que requieren atención en una unidad de cuidados intensivos (UCI) es del 27 al 71%, con una tasa de mortalidad por infección que oscila entre el 2.2 y el 9.3%. De acuerdo con lo anterior, se necesita un mayor conocimiento de las características clínicas, la fisiopatología y los posibles mecanismos que aumentan el riesgo para proporcionar una mejor atención y estimular nuevas investigaciones, tanto básicas como clínicas, para comprender el comportamiento de la COVID-19 en pacientes con diabetes¹⁹.

Entre los casos mortales de COVID-19 en Wuhan, China, las principales comorbilidades incluyeron HTA (53.8%), diabetes (42.3%), enfermedad cardíaca previa (19.2%) e infarto cerebral (15.4%)³. Además, en cuanto a la gripe estacional, los nuevos datos sobre COVID-19 indican que la infección potencia el daño miocárdico y trastornos cardíacos como un nuevo factor de riesgo para complicaciones graves y empeoramiento del pronóstico^{2,9}. Faltan datos sobre el número de casos no sintomáticos, ya que en la mayoría de los países no se ha realizado el tamizaje microbiológico universal. Se presume que

la prevalencia de la infección es probablemente alta o muy alta en la comunidad, lo que lleva a una sobrestimación de la prevalencia de la letalidad. Sin embargo, la mayor mortalidad está asociada con la presencia de enfermedades previas, incluyendo enfermedad cardiovascular (10.5%), diabetes (7.3%), enfermedad respiratoria crónica, HTA y cáncer, cada uno al 6%. Entre las personas de 60 años y mayores se ha informado que la mortalidad es del 14.8% en aquellos > 80 años, del 8% para aquellos entre 70 y 79 años y del 3.6% en el grupo de 60 a 69 años. En comparación con pacientes que no son de la UCI, los pacientes críticos son mayores (edad media: 66 vs. 51 años) y tienen más comorbilidades previas (72 vs. 37%)^{9,20}. Las personas con diabetes que están infectadas con COVID-19 pueden experimentar un deterioro del control glucémico durante la enfermedad, como en cualquier otro episodio infeccioso, por lo que la implementación de las medidas de prevención es, por lo tanto, obligatoria para superar la posible descompensación de la diabetes. De igual manera debe ser obligatorio el contacto con los servicios de atención médica por teléfono, correo electrónico o videoconferencia en caso de posibles síntomas de infección por SARS-CoV-2 para buscar asesoramiento sobre las medidas a tomar y evitar el riesgo de deterioro del control de la diabetes y la complicación sistémica más grave producida por la infección viral^{9,20}.

Posibles mecanismos que aumentan el riesgo de COVID-19 en diabetes

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de ECV, obesidad y HTA en pacientes con DM, se desconoce si la DM contribuye de forma independiente a este mayor riesgo. Sin embargo, los niveles de glucosa en plasma y DM son predictores independientes de mortalidad y morbilidad en pacientes con SARS. Los mecanismos potenciales que pueden aumentar la susceptibilidad

a SARS-CoV-2 en pacientes con DM incluyen, entre otros: mayor afinidad de unión celular y entrada de virus eficiente, disminución del aclaramiento viral, disminución de la función de las células T, aumento de la susceptibilidad a la hiperinflamación y sobreexpresión de citocinas y presencia de ECV²⁰.

Por otro lado, la expresión aumentada de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en células alveolares AT2, miocardio, riñón y páncreas puede favorecer una mayor unión celular del SARS-CoV-2²¹. La administración de insulina atenúa la expresión de ECA2^{22,23}, mientras que los agentes hipoglucemiantes como los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y las tiazolidinedionas (TZD), los antihipertensivos como los inhibidores de la ECA y las estatinas regulan la ECA2²⁴. Hasta hace poco, se desconocía si la DM estaba causalmente relacionada con los niveles de expresión de ECA2 en el pulmón en humanos. Utilizando un estudio de aleatorización mendeliana de todo el genoma se exploraron enfermedades o rasgos que pueden estar causalmente relacionados con una mayor expresión de ECA2 en el pulmón, encontrando que la DM estaba asociada con una mayor expresión de ECA2 pulmonar²⁵. Los niveles circulantes de furina, una proteasa celular involucrada en facilitar la entrada viral al escindir el dominio S1 y S2 de la proteína espiga, están elevados en pacientes con DM²⁵. Estos estudios apoyan la hipótesis de que los pacientes con DM son susceptibles a la infección por COVID-19. De hecho, un estudio reciente informó que la eliminación de este nuevo virus se retrasó en pacientes con DM, un hallazgo que debe confirmarse en estudios más amplios^{19,26}. La ECA cataliza la conversión de la prohormona, angiotensina (Ang) I al octapéptido (Ang II), mientras que la ECA2 convierte la Ang II en Ang 1-7. La Ang II, mediante la activación de los receptores Ang II tipo 1a, induce vasoconstricción y proliferación, mientras que la Ang 1-7 estimula la vasodilatación y suprime el crecimiento celular²⁷. La

mayor proporción de actividad pulmonar de ECA/ ECA2 observada en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo²⁴ favorece la generación de Ang II. El SARS-CoV se une a la ECA2 y las proteínas espiga (S) (esenciales para la entrada viral en las células huésped) se unen al receptor de la célula huésped dipeptidil peptidasa 4 (DPP4 o CD26) que se expresa ampliamente en las células intestinales, alveolares, renales, hepáticas y de próstata, así como en los leucocitos activados. Luego, los virus se replican en las células blanco con la liberación de viriones maduros, que, a su vez, invaden nuevas células blanco. Se ha descrito que las proteínas SARS-CoV se dividen en dos subunidades, S1 y S2, respectivamente, y los aminoácidos 318-510 de S1 representan el dominio de unión al receptor que se une a la ECA2^{28,29}. Una vez unido a la ECA2, el SARS-CoV-2 disminuye la expresión celular de ECA2, y la acción sin oposición de la Ang II contribuye a la lesión pulmonar aguda²⁷. La unión a ECA2 solo no conduce a una lesión pulmonar grave, como se observa con otros HCoV (NL63)³⁰. Se desconoce si el SARS-CoV-2 causa una regulación negativa de la ECA2 pulmonar, y si existe un potencial para efectos saludables o terapéuticos, de los bloqueadores de los receptores de Ang II, inhibidores de la ECA, TZD, agonistas del GLP-1 y estatinas en el contexto de baja expresión de ECA2. Sin embargo, hay algunos estudios que indican que la DPP4 está directamente involucrada en la adhesión celular y la virulencia del SARS-CoV-2, por lo que la inhibición de la DPP4 puede ayudar a tratar este nuevo coronavirus. La DPP4 también podría desempeñar un papel en la inflamación, que se asocia con casos graves de COVID-19. Los estudios preliminares muestran que el uso de medicamentos inhibidores de la DPP4 puede inhibir la replicación del coronavirus en las células humanas al unirse directamente al virus^{28,29}.

En cuanto al tratamiento de pacientes con diabetes que han contraído COVID-19, no hay datos que

muestren beneficio del uso de estos inhibidores de la DPP4 en la recuperación. La investigación en esta área posiblemente sería favorable, ya que daría una posible opción para tratar a estos pacientes, que tienen mayor riesgo de complicaciones por el virus^{28,29}.

En caso de que los pacientes con diabetes contraigan la COVID-19 y puedan ser manejados ambulatoriamente, el grupo de expertos europeos recomienda suspender temporalmente el uso de metformina o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa SGLT-2 debido al riesgo de deshidratación y por ende lesión renal aguda, acidosis láctica o cetoacidosis diabética. Además, se debería monitorizar la función renal de los pacientes en periodos cortos y evaluar la evolución del paciente para determinar el reinicio de la medicación³¹.

Al carecer de más pruebas de riesgo o beneficio, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Estadounidense del Corazón y la Sociedad Estadounidense de Hipertensión han recomendado que los pacientes hipertensos deben continuar el tratamiento con su terapia antihipertensiva habitual^{19,32}. En pacientes con COVID-19, los recuentos periféricos de células T CD4+ y CD8+ son bajos, pero con una mayor proporción de células T Th4 CD4+ altamente proinflamatorias, así como niveles elevados de citocinas^{14,16,17,33,34}. Por lo tanto, es probable que los pacientes con DM puedan tener respuestas de interferones antivirales reducidas y la activación retardada de Th1/Th17, lo que podría contribuir a respuestas inflamatorias acentuadas. Mientras que el distanciamiento social limita fácilmente la transmisión de persona a persona, una consecuencia no deseada del sedentarismo prolongado es la propensión al desacondicionamiento sistémico, un dilema que puede socavar fácilmente la salud y el bienestar general. En tiempos de crisis, ya sea real o percibida, hay algo que decir sobre los beneficios de empoderar a las personas para preservar activamente su propia salud³⁵.

Hipotiroidismo y COVID-19: ¿asociación real?

La glándula tiroides tiene, entre otras, la función de regular la temperatura corporal y el transporte de oxígeno y glucosa hasta las células. Dicha glándula produce las hormonas triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄), que son primordiales para el desarrollo y diferenciación de todas las células del organismo, estimulan el mecanismo de las vitaminas y regulan el metabolismo de las proteínas, las grasas y los hidratos de carbono. El hipotiroidismo es una enfermedad caracterizada por un déficit en la producción de estas hormonas, que disminuye el metabolismo de los alimentos y la capacidad del organismo para quemar las grasas, lo que produce un aumento del colesterol y retención de líquidos. Esta reducción del gasto energético hace que las personas que tienen esta enfermedad tengan tendencia al sobrepeso y la obesidad no relacionada necesariamente con la alimentación³⁶. La prevalencia de la disfunción tiroidea varía de acuerdo con la distribución geográfica, el sexo y la edad. Específicamente, en personas mayores de 65 años varía entre el 0.5 y el 2.3% para hipertiroidismo y entre el 0.9 y el 5.9% para hipotiroidismo. Para el caso de la enfermedad subclínica se ha reportado una prevalencia mundial del 13%, siendo menos frecuente el hipertiroidismo subclínico, con prevalencias entre el 0.5 y el 2.3% y hasta un 20% para el hipotiroidismo, cuya prevalencia es dependiente principalmente de la edad y el sexo³⁷⁻³⁹. En Latinoamérica esta patología es más frecuente en las mujeres que en los hombres, y en los blancos y mulatos más que en los afrodescendientes, reportándose cifras de hasta un 10% de hipotiroidismo y un 2.2% de hipertiroidismo. Para el hipertiroidismo subclínico la prevalencia es del 3.9%, mientras que la de hipotiroidismo subclínico es del 11.8%. Para Colombia son escasos los estudios de prevalencia de la enfermedad, encontrándose una frecuencia de hipotiroidismo del 18.5%³⁹. Sin embargo, la Asociación

Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo estima que la proporción de personas con hipotiroidismo es similar a la de otros países donde afecta a casi un 4% de la población, con lo cual, aproximadamente 2 millones de personas tendrían la enfermedad en Colombia, pero el 50% de ellas no lo sabrían debido a que los síntomas pueden confundirse con facilidad⁴⁰. Por otra parte, en mujeres mayores de 50 años se reportan los niveles más elevados de hormona estimulante de la tiroides (TSH), lo que sugiere que el desarrollo de estudios debe estar dirigido de manera sistemática hacia los adultos mayores^{39,41}. La presentación clínica de la disfunción tiroidea incluye desde la ausencia de síntomas clínicos, hasta la presencia de manifestaciones clínicas severas que afectan la calidad de vida y con menor frecuencia, la muerte⁴¹. No obstante, el adulto mayor es oligosintomático, por lo que es relevante la utilización de métodos hormonales más sensibles y económicos que contribuyan a un mejor y más preciso diagnóstico de las formas subclínicas^{39,42}. De acuerdo con lo anterior, surge la inquietud con respecto a que si tener una enfermedad tiroidea implicaría estar inmunocomprometido o en mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, debido a que, hasta el momento, las complicaciones de salud reportadas para este virus aumentan en las personas inmunocomprometidas, las personas mayores y aquellos con afecciones crónicas que afectan el corazón o el sistema respiratorio. Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia concreta que relacione a las enfermedades tiroideas con un mayor riesgo de infecciones virales en general o con su gravedad. La *British Thyroid Foundation* (BTF)⁴³ respalda esta posición y explica que la parte del sistema inmunitario responsable de las afecciones tiroideas autoinmunes está separada del sistema inmunitario responsable de combatir las infecciones virales, como la COVID-19. De acuerdo con esto, aquellos que se clasifican con un sistema inmunitario debilitado son los que tienen enfermedades como, por ejemplo,

leucemia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sida, toman medicamentos como esteroides en dosis altas, medicamentos inmunomoduladores para la artritis reumatoidea o la esclerosis múltiple, quimioterapia contra el cáncer o tras el trasplante de órganos⁴³. Sin embargo, es claro que el hipotiroidismo afecta al corazón y los pulmones, pudiendo ser fatal en casos agudos, pero en los casos leves, que son la mayoría, es una asociación casual. Generalmente la fatalidad presentada en casos agudos puede estar acompañada de otras condiciones como la diabetes o la edad avanzada, pero aún no está claro cuál es el mecanismo. La preocupación de potenciales complicaciones por la COVID-19 en personas con enfermedades de la tiroides se basa en resultados previos con el SARS que mostraron que un número pequeño de pacientes desarrollaron anomalías en la función tiroidea. En 61 sobrevivientes de SARS se encontró que casi el 7% de los pacientes tenían hipotiroidismo, y en otro estudio en donde se evaluaron cinco necropsias de SARS se evidenció una patología de la glándula tiroidea. En estos trabajos se encontró que algunos pacientes con SARS tenían niveles bajos de TSH, T3 y T4, un patrón similar a los niveles de hormona tiroidea que se encuentran después de contraer el virus de Epstein-Barr y otras infecciones virales. Sin embargo, la investigación aún es incipiente y los científicos no han podido demostrar el vínculo con certeza⁴⁴. La BTF también señala que es posible que los pacientes con una enfermedad tiroidea no controlada tengan mayor riesgo de complicaciones por cualquier infección, por lo que recomiendan a estos seguir tomando sus medicamentos de manera habitual para reducir cualquier riesgo⁴³.

Obesidad y COVID-19

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, caracterizada por un exceso de grasa

corporal, un desequilibrio positivo entre la ingesta de energía y el gasto de energía. Los efectos metabólicos adversos causados por la obesidad pueden aumentar el riesgo de DM, muchas formas de cáncer, enfermedad del hígado graso, trastornos hormonales, HTA, ECV, síndrome metabólico y aumento de la mortalidad, entre otros⁴⁵. A medida que se esclarecen las incógnitas asociadas con la COVID-19, la asociación entre la función inmunitaria disminuida y las personas con obesidad plantea preguntas importantes sobre la posibilidad de mayor patogenicidad viral en esta población. La obesidad no ha sido informada específicamente en los estudios iniciales de cohorte de COVID-19 de Wuhan (China), pero los datos epidemiológicos regionales de los EE.UU. sugieren que al menos el 25% de los pacientes que mueren por esta enfermedad tienen obesidad, tasas similares a las reportadas para ECV en el mismo grupo de alto riesgo (21%)⁴⁶. Más recientemente, un estudio retrospectivo de 85 sujetos con COVID-19 identificó la obesidad como un factor de riesgo para el ingreso a la UCI con pacientes que requieren mayor atención médica⁴⁷. A pesar de que existe pocos datos sobre el impacto de la COVID-19 en personas que padecen obesidad, en España se ha reportado que los casos de jóvenes con obesidad severa pueden evolucionar hacia una alveolitis destructiva con insuficiencia respiratoria y muerte. No hay una explicación actual para esta presentación clínica, aunque es bien sabido que la obesidad severa está asociada al síndrome de apnea del sueño, así como a la disfunción del surfactante, también conocida como enfermedad pulmonar intersticial por deficiencia de surfactante (alteración pulmonar que provoca problemas respiratorios), que puede contribuir a un peor escenario en el caso de la infección por SARS-CoV-2. Además, el deterioro del control glucémico se asocia con un deterioro de la función ventilatoria y, por lo tanto, puede contribuir a un peor pronóstico en estos pacientes⁹.

Por otra parte, el Reino Unido ha reportado que dos tercios de las personas que desarrollaron complicaciones graves o fatales relacionadas con COVID-19 tenían sobrepeso u obesidad y casi el 72% de las personas en unidades de cuidados críticos tienen sobrepeso u obesidad, lo que refleja el impacto de la obesidad en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos⁴⁸. En Francia reportaron una alta prevalencia de obesidad en pacientes con COVID-19 que requieren ventilación mecánica invasiva (VMI)⁴⁷. Los hallazgos muestran que el requerimiento de una VMI más alta en obesidad severa $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ vs. pacientes delgados ($< 25 \text{ kg/m}^2$) en el Centro Universitario de Lille en Francia pueden no ser generalizables a otros Centros en Francia o de otros países, sino que es dependiente de los criterios implementados en cada país. Aunque la VMI puede considerarse fiable para la gravedad de la COVID-19, actualmente no existe una guía para la indicación de esta en el contexto de este nuevo virus, por lo tanto, las estrategias implementadas en cada centro pueden variar según su práctica clínica⁴⁷. Es de mencionar que la prevalencia de la obesidad varía según la ubicación geográfica, con lo cual las estrategias implementadas en cada país y centros hospitalarios y asistenciales pueden variar según la práctica clínica. Por lo cual, la prevalencia de obesidad severa en UCI puede depender de la prevalencia local de obesidad. De acuerdo con la experiencia del Hospital de la Universidad de Lyon (Francia), de 291 pacientes ingresados en la UCI por COVID-19, la prevalencia de obesidad $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ fue del 11.3%, mientras que en Lille fue del 28.2%. El requerimiento de VMI fue del 58.4% para Lyon y del 68.6% en Lille^{44,46}. Finalmente, 46 de los 124 pacientes (37%) de la población de Lille estaban hospitalizados en UCI cuando se realizaron los análisis. Estos resultados generan preguntas sobre si la obesidad severa ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) está asociada con el requerimiento temprano de VMI en la UCI, ya que un tercio de la cohorte aún puede requerir VMI. Sin embargo, los datos para el Hospital de la

Universidad de Lyon tienden a confirmar la observación del Centro de la Universidad de Lille con respecto a un mayor requerimiento de VMI en obesidad severa ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) en comparación con pacientes delgados (81.8 vs. 41.9%)⁴⁹. La obesidad, al ser una inflamación crónica de los tejidos de baja intensidad, cuando se presenta otra inflamación, por ejemplo, por infección con virus, obliga al organismo a luchar contra dos frentes. El SARS-CoV-2, además de infectar el pulmón, se adhiere a la enzima que se encarga del buen funcionamiento de la presión arterial y de fabricar Ang; algo fatal, porque el cuerpo de los obesos necesita más Ang para su bienestar. De acuerdo con lo anterior, puede inferirse que la obesidad está detrás de la mayoría de las causas cardiovasculares, respiratorias, HTA o diabetes que se han definido como de alto riesgo en la crisis del SARS-CoV-2⁹. Es de destacar que el IMC rara vez se menciona entre los factores de riesgo clínico significativos para la COVID-19 reportados en los informes de China, Italia, España o EE.UU. (países con la mayoría de casos positivos leves y complicados para este nuevo virus), ni tampoco se han establecido asociaciones entre actividad física y la susceptibilidad al virus. Sin embargo, pacientes en riesgo de padecer la COVID-19 se han caracterizado por tener enfermedades preexistentes como HTA, ECV, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, muchas relacionadas con la obesidad³⁵. El impacto desproporcionado de la gripe A H1N1 y ahora de la COVID-19 en los pacientes con obesidad y obesidad grave no es sorprendente, dado el impacto de la obesidad en la función pulmonar. Esta bien descrito que la obesidad está asociada a disminución de los volúmenes pulmonares, disminución de la capacidad pulmonar y de la pared torácica, aumento del trabajo respiratorio, del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, así como alteración del intercambio de gases. En los pacientes con una mayor obesidad abdominal, la función pulmonar se ve aún más comprometida y el

aumento de las citocinas inflamatorias asociadas a la obesidad puede contribuir al aumento de la morbilidad asociada a esta en las infecciones por SARS-CoV-2. De hecho, la obesidad y la obesidad severa han sido reportadas en el 47.6 y el 28.2% de los casos reportados para pacientes italianos y chinos, respectivamente, sugiriendo que el aumento de la prevalencia de obesidad en Italia en los adultos mayores en comparación con China pueda explicar las diferencias en la mortalidad entre los dos países^{47,50,51}. Es de mencionar que los pacientes con enfermedad metabólica asociada a hígado graso, anteriormente conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólico, a menudo son obesos y tienen factores de riesgo metabólico adicionales que pueden traducirse en un mayor riesgo de enfermedades respiratorias^{14,52-54}. Actualmente no se sabe si los pacientes con esta patología tienen más probabilidades de tener una mayor gravedad al contraer enfermedades respiratorias, incluyendo la COVID-19.

Situación en Latinoamérica

El primer caso de COVID-19 para Latinoamérica se registró en Brasil el 26 de febrero y la primera muerte por la infección en la región se notificó en Argentina el 7 de marzo. Si bien los primeros casos confirmados fueron personas que regresaron de viajes al exterior, en las últimas semanas se han multiplicado las infecciones por transmisión local^{55,56}. Hasta el 12/7/2020 Latinoamérica presenta más de 3 millones de casos confirmados y alrededor de 128,000 fallecidos, siendo el país más afectado a la fecha Brasil con 1,864,681 casos, seguido de Perú (326,326), Chile (315,041), México (295,268), Colombia (145,041), Argentina (97,509), Ecuador (67,870), Bolivia (47,200), República Dominicana (44,532), Panamá (44,382), Guatemala (28,598) y Honduras (27,583). La Organización Mundial de la Salud ha descrito que actualmente la mayoría de los países

latinoamericanos presentan transmisión comunitaria demostrada y están en fase de diseminación, con una alta tasa de casos producto de un crecimiento rápido de contagios regionales⁵⁷.

De acuerdo con el *Global Burden of Disease Study*, se estima que 137 millones de personas en América Latina y el Caribe, o el 21% de su población, tienen al menos un factor que los pone en mayor riesgo de padecer en forma grave la COVID-19. La prevalencia de una o más afecciones es de aproximadamente el 48% para las personas de 50 años o más y del 74% para las de 70 años o más. Según datos recientes de encuestas de salud nacionales representativas en Argentina, Brasil, Ecuador, Guyana, México, Perú y Uruguay, la prevalencia de la obesidad, la HTA y el colesterol alto en personas mayores de 20 años es superior al 30% en la mayoría de los países, y más del 40% en otros, como México^{58,59}.

Por otra parte, la COVID-19 implicará un mayor riesgo de salud para los más pobres que para el resto de la población, ya que está ampliamente descrito que la incidencia de factores de riesgo como la diabetes, la HTA y la obesidad es generalmente mayor entre los pobres. Por ejemplo, en Argentina y Uruguay la prevalencia de algunos de esos factores de riesgo es entre 5 y 8 puntos porcentuales más alta en las personas con bajos niveles de educación que entre las más educadas. Además, es más probable que los pobres tengan comorbilidades que aumenten el riesgo de padecer complicaciones por el virus^{58,59}.

Adicionalmente, gran parte de la población no sabe que padece un factor de riesgo. Es así como en Argentina el 33% de los adultos tienen HTA. Las personas menos educadas no son conscientes de sus problemas de salud subyacentes, debido en parte a que es más probable que trabajen en el sector informal (que son trabajos que no se pueden hacer desde sus casas) y que tengan peor cobertura de seguro

médico y menor acceso a los servicios de salud. Por otro lado, la enfermedad podría propagarse más rápidamente dentro y entre los hogares más pobres que, debido a la precariedad de sus viviendas, pueden tener mayores problemas para cumplir con la cuarentena. Estos factores, a su vez, pueden aumentar la transmisión de la enfermedad en los barrios marginales, como ya parece ocurrir en toda la región^{58,59}.

Por otro lado, las enfermedades no transmisibles (como las cardíacas, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares) son las principales causas de muerte en las Américas⁶⁰. En toda la región, la tasa de mortalidad por enfermedades no transmisibles es de 427.6 personas por cada 100 mil habitantes, siete veces más alta que la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas, con 59.9 personas por 100 mil habitantes. En adultos, las tasas de sobrepeso y obesidad son muy elevadas: el 64% de los hombres y el 61% de las mujeres tiene sobrepeso u obesidad y el 39% de los adultos no realiza suficiente actividad física. La HTA afecta al 21% de los varones y al 15% de las mujeres, mientras que la DM al 9 y al 8%, respectivamente⁶⁰.

En resumen, cabe resaltar que en la mayoría de países de Latinoamérica, por sus altos índices de pobreza e inseguridad alimentaria, la población de esta región es más vulnerable a las complicaciones por coronavirus, sobre todo por la presentación de patologías preexistentes, déficit en la alimentación saludable, sistema inmunitario más débil y acceso a los sistemas de salud.

CONCLUSIONES

Dado el panorama de la pandemia mundial, la alta prevalencia de enfermedades hormonales y cardiometabólicas y la falta de conocimiento sobre el comportamiento del nuevo SARS-CoV-2 en pacientes con

enfermedades preexistentes, es relevante el estudio de las manifestaciones clínicas, la fisiopatología y los posibles mecanismos implicados en el mayor riesgo de pacientes con patologías tiroideas, diabetes y obesidad infectados con el SARS-CoV-2. Es necesario extremar medidas de prevención, además del aislamiento social, que incluyan, entre otras, servicios de consulta en línea, telefónico o por correo electrónico, para el asesoramiento de pacientes con las patologías mencionadas, sobre medidas específicas relacionadas con el manejo de su enfermedad, con el fin de monitorear de cerca las condiciones clínicas de dichos pacientes y evitar complicaciones que comprometan la calidad de vida, sobre todo si se presenta infección con el nuevo coronavirus.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto Nacional de Salud.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:211-2.
- Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):575.
- Ryan P, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. *Obesity*. 2020;8(7):1191-4.
- Lee J, Storch GA. Characterization of human coronavirus OC43 and human coronavirus NL63 infections among hospitalized children <5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:814-20.
- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523-34.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
- Calvo C, García López-Hortelano M, Vázquez Martínez JL. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP). *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(4):241.e1-241.e11.
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5.
- Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020 [fecha de acceso: 7 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/COVID-19_copia.aspx
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- National Diabetes Statistics Report, 2020 [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
- Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020:e105114.
- Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18:563.
- Wysocki J, Ye M, Soler MJ, Gurley SB, Xiao HD, Bernstein KE, et al. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*. 2006;55:2132-9.
- Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, Moll GN, van Woensel JB, van der Loos CM, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol*. 2011;225:618-27.
- Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCoV: A Mendelian randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1416-26.
- Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients (Preprint) [Internet]. medRxiv; 24 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040774v1>
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875-9.
- Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin-converting enzyme 2 as a potential drug target. A Perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Apr 27. doi: 10.2174/1871530320666200427112902. Online ahead of print.
- Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24:490-502.
- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-50.
- Gunturiz ML. Main cardiovascular manifestations induced by coronaviruses: about the new virus 2019-CoV. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2020;3(5):43.
- 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*. 2020;180(7):1-11.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2.
- Carter SJ, Baranaukas MN, Fly AD. Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amidst the COVID-19 pandemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1176-7.
- Gunturiz ML. Thyroid hormones, subclinical hypothyroidism and its importance in cardiovascular disease. *Ar Clin Cardiol Res*. 2019;2:106.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4575-82.
- Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Pérez López S, Faro Colomé M, Rojas Blanc M, Pallisa Gabriel L. Enfermedad funcional tiroidea en la población de edad avanzada. *Atención Primaria*. 2004;34(04):192-7.

39. Chaves W, Amador D, Tovar H. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de consulta externa. *Acta Médica Colombiana*. 2018;43(1):24-30.
40. Vargas Uricoechea H, editor. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Bogotá: Producciones científicas; 2015.
41. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol*. 2005;63:670-5.
42. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2012;7:97-111.
43. Thyroid disease and coronavirus (COVID-19) [Internet]. British Thyroid Foundation; 2020 [fecha de publicación: 5 de marzo de 2020; fecha de acceso: mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.btf-thyroid.org/news/thyroid-disease-and-coronavirus-covid-19>
44. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102.
45. Gunturiz ML, Forero AY, Chaparro PE. Genes implicated in obesity and overweight: Potential biomarkers of early diagnosis. *Curr Res Clin Diab Obes*. 2018;1:CRDO-101.
46. Louisiana Department of Health COVID-19. Updates for 3/31/2020 [Internet]. Louisiana Department of Health [31 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://ldh.la.gov/index.cfm/newsroom/detail/5522>
47. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9.
48. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul; 28(7):1178-9.
49. Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is associated with severe forms of COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1175.
50. Butragueño Revenga J. Obesidad y COVID19. *Obesity Management School* [Internet]. 2020. G-SE, Online Education Center [fecha de acceso: abril de 2020]. Disponible en: <https://g-se.com/obesidad-y-covid19-bp-m5e92f0758f8be0>
51. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1005.
52. Lee CH, Choi SH, Chung GE, Park B, Kwak MS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with decreased lung function. *Liver Int*. 2018; 38:2091-100.
53. Nseir WB, Mograbi JM, Amara AE, Abu Elheja OH, Mahamid MN. Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia. *QJM*. 2019;112: 95-9.
54. Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244.
55. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533-4.
56. Álvarez RP, Harris PR. COVID-19 en América Latina: Retos y oportunidades. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(2):179-82.
57. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [Internet]. World Health Organization [fecha de acceso: 12 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
58. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Jun 15;S2214-109X(20)30264-3. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3. Online ahead of print.
59. Berlinski S, Gagate-Miranda J, Vera-Hernández M. Los problemas de salud, la pobreza y los desafíos de COVID-19 en América Latina y el Caribe [Internet]. BID Mejorando vidas; 25 de mayo de 2020 [fecha de acceso: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://blogs.iadb.org/ideas-que-cuentan/es/los-problemas-de-salud-la-pobreza-y-los-desafios-de-covid-19-en-america-latina-y-el-caribe/>
60. Últimos "Indicadores Básicos" de la OPS arrojan luz sobre la situación de salud en las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud [fecha de acceso: 10 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14960:ultimos-indicadores-basicos-de-la-ops-arrojan-luz-sobre-la-situacion-de-salud-en-las-americas&Itemid=1926&lang=es