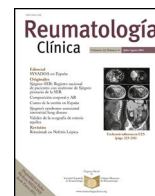




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



## Revisión

## SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión

Jairo Cajamarca-Baron<sup>a,\*</sup>, Diana Guavita-Navarro<sup>a</sup>, Jhon Buitrago-Bohorquez<sup>a</sup>,  
Laura Gallego-Cardona<sup>a</sup>, Angela Navas<sup>b</sup>, Hector Cubides<sup>c</sup>, Ana María Arredondo<sup>c</sup>,  
Alejandro Escobar<sup>c</sup> y Adriana Rojas-Villarraga<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital San José, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital San José, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2020

Aceptado el 6 de agosto de 2020

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Inmunosupresión

Coronavirus

Cáncer

Trasplante

Enfermedades reumáticas

Enfermedades del sistema nervioso

Virus de la inmunodeficiencia humana

### R E S U M E N

**Antecedentes:** No es claro si los pacientes con algún grado de inmunosupresión tienen peores desenlaces en la infección por SARS-CoV-2, en comparación con la población sana.

**Objetivo:** Realizar una revisión narrativa de la información disponible sobre infección por SARS-CoV-2 en pacientes inmunosuprimidos, especialmente pacientes con cáncer, trasplantados, con patologías neurológicas, inmunodeficiencias primarias y secundarias.

**Resultados:** Los pacientes con cáncer y tratamiento reciente del mismo (quimioterapia o cirugía) e infección por SARS-CoV-2 tienen mayor riesgo de peores desenlaces. En los pacientes trasplantados (renal, cardíaco y hepático), con patologías neurológicas (esclerosis múltiple [EM], neuromielitis óptica [NMOS], miastenia grave [MG]), inmunodeficiencias primarias e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en asociación con uso de inmunosupresores, los estudios no han mostrado tendencia a peores desenlaces.

**Conclusión:** Dada la poca evidencia con que contamos hasta el momento no es claro el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunosupresión, pero los estudios actuales no han mostrado peores desenlaces en este tipo de pacientes, a excepción de los pacientes con cáncer.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with some Degree of Immunosuppression

### A B S T R A C T

**Background:** It is not clear whether patients with some degree of immunosuppression have worse outcomes in SARS-CoV-2 infection, compared to healthy people.

**Objective:** To carry out a narrative review of the information available on infection by SARS-CoV-2 in immunosuppressed patients, especially patients with cancer, transplanted, neurological diseases, primary and secondary immunodeficiencies.

**Results:** Patients with cancer and recent cancer treatment (chemotherapy or surgery) and SARS-CoV-2 infection have a higher risk of worse outcomes. In transplant patients (renal, cardiac and hepatic), with neurological pathologies (multiple sclerosis [MS], neuromyelitis optica [NMOS], myasthenia gravis [MG]), primary immunodeficiencies and infection with human immunodeficiency virus (HIV) in association with immunosuppressants, studies have shown no tendency for worse outcomes.

#### Keywords:

Immunosuppression

Coronavirus

Cancer

Transplantation

Rheumatic diseases

Diseases of the nervous system

Human immunodeficiency virus

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jairocajamarca@hotmail.com](mailto:jairocajamarca@hotmail.com) (J. Cajamarca-Baron).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.08.004>

1699-258X/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

**Conclusion:** Given the little evidence we have so far, the behaviour of SARS-CoV-2 infection in immunosuppressed patients is unclear, but current studies have not shown worse outcomes, except for patients with cancer.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

En diciembre de 2019 se reporta un grupo de cinco pacientes con neumonía severa de origen desconocido que tenían como nexos epidemiológicos el haber estado en contacto con un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. El centro para el control y prevención de enfermedades chino (China CDC), despliega una rápida respuesta para la investigación epidemiológica y etiológica de los casos, identificándose un nuevo coronavirus con la habilidad de causar enfermedad pulmonar severa que puede progresar rápidamente hasta generar la muerte en los pacientes afectados<sup>1,2</sup>.

Dado la progresión rápida y el poco conocimiento, no es claro el comportamiento de la infección en pacientes con múltiples comorbilidades, especialmente pacientes con algún grado de inmunosupresión, ya sea por su patología de base o por uso de inmunosupresores para el manejo de la misma. En esta revisión nos enfocaremos en describir la literatura que se tiene hasta el momento de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con algún grado de inmunosupresión, diferentes a las patologías reumatológicas, entre estos, pacientes con cáncer, trasplantados, inmunodeficiencias primarias y VIH.

### Infección por SARS-CoV-2

Inicialmente al virus se le denominó como nuevo coronavirus (2019-nCoV) y variaciones del mismo. SARS-CoV-2 es el nombre usado actualmente que comparte similitudes genéticas con el virus SARS-CoV. COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) es el nombre de la enfermedad generada por la infección por SARS-CoV-2<sup>3</sup>.

## Epidemiología

Del 18 al 29 de diciembre se recogieron muestras de líquido del lavado broncoalveolar de los pacientes hospitalizados por neumonía severa en la ciudad de Wuhan, epicentro de la pandemia, aislándose el nuevo coronavirus. Los resultados para virus como síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), síndrome respiratorio del oeste medio (MERS-CoV), influenza, influenza aviar y otros patógenos respiratorios comunes, fueron negativos<sup>1,3</sup>.

El 24 de enero se publica una serie de casos de 41 pacientes con SARS-CoV-2 confirmados, tratados en un hospital de Wuhan. La mayoría eran hombres (73%), con una mediana de edad de 49 años y menos de la mitad tenían comorbilidades (32%) como diabetes mellitus (20%), hipertensión (15%) y enfermedad cardiovascular (15%). De estos pacientes, el 66% tenían antecedente de exposición al mercado de mariscos<sup>4</sup>.

En otra serie de casos de 138 pacientes hospitalizados en Wuhan, China, se presumió que el 41% de los pacientes infectados era de transmisión nosocomial, el 26% de los pacientes requirió hospitalización en UCI y la mortalidad osciló alrededor de 4,3%<sup>5</sup>.

La infección escaló rápidamente teniendo que declararse el 30 de enero de 2020 por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una urgencia de salud pública.

Al día de hoy, 27 de junio, se han reportado 214 países afectados, con una cifra de casos confirmados a nivel mundial cercana a

los diez millones (9.770.954), con un total de muertes de 493.898 y 5.391.416 casos recuperados. El país con más casos confirmados actualmente es Estados Unidos, seguido de Brasil y Rusia. China, el primer país afectado viene con la curva de casos en descenso, encontrándose ahora en el vigésimo lugar a nivel mundial<sup>6</sup>. En América, existen 4.933.972 de casos confirmados con 241.931 muertes, siendo Estados Unidos y Brasil, los países que combinados representan el 75% de todos los casos y el 75% de todas las muertes reportadas actualmente en la región<sup>7</sup>.

La infección en niños es menos frecuente y los casos reportados en su mayoría son por contagio de grupos familiares y en menor medida, por contacto estrecho con pacientes infectados<sup>8</sup>.

## Inmunopatogénesis y transmisión

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus descubiertos en 1960 que tienen una única cadena de ARN (~26-32 kb de longitud) que codifica para proteínas estructurales, de envoltura, de membrana y de la nucleocápside, así como para proteínas no estructurales<sup>9</sup>.

Pertenecen a la familia *Coronaviridae* que a su vez hace parte de una familia más grande, *Nidovirales*. La familia *Coronaviridae* se divide en dos subfamilias: *Orthocoronavirinae* y *Torovirinae*. La primera se clasifica en cuatro géneros: *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus*. Son virus zoonóticos, reconociéndose a los murciélagos como huésped natural, pero se han reconocido seis tipos que tienen la capacidad de infectar humanos: dos alfacoronavirus (229E y NL63) y cuatro betacoronavirus (OC43, HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV)<sup>1,9,10</sup>.

En el 2003, se presentó un brote de SARS-CoV responsable de 794 muertes a escala mundial. En el 2012, se descubrió en países del Medio Oriente el MERS-CoV con una tasa de letalidad de 35,5%<sup>1</sup>.

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, subgénero sarbecovirus y de la subfamilia *Orthocoronavirinae* con una envoltura compuesta por una bicapa lipídica derivada de la membrana del huésped. El genoma codifica para la glicoproteína espiga (S), la proteína de envoltura pequeña (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N). También codifica proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune del huésped<sup>11</sup>.

Su nombre se debe a la similitud que tiene con una corona, dada la morfología esférica del virus y las proyecciones en su superficie que corresponden a la proteína S, que está glicosilada y media la entrada viral en las células del hospedero. La proteína M le da la forma a la partícula viral y junto con la proteína E dirigen el ensamblaje del virus y su maduración. La proteína N participa en el empaquetamiento del ARN viral durante el ensamblaje. Dentro de las proteínas accesorias se encuentra la hemaglutinina la cual se une al ácido siálico en las glicoproteínas del huésped, mejorando la entrada a la célula<sup>10</sup>.

Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 usa como medio de entrada a la célula el receptor para la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) a donde se une por medio de la proteína S, sin embargo, a diferencia de los otros virus, la unión de SARS-CoV-2 es mucho más fuerte dado que esta proteína sufre una sustitución de residuos en su dominio C terminal que aumenta la afinidad por el receptor<sup>11,12</sup>. La proteína S tiene dos subunidades, S1 que

determina el tropismo celular y S2 que media la fusión del virión a la membrana para que pueda ingresar a la célula en donde traduce rápidamente dos poliproteínas que forman el complejo de replicación-transcripción en una vesícula de doble membrana; el virión contenido en estas vesículas se fusiona con la membrana plasmática para ser liberado posteriormente<sup>11</sup>. El genoma viral que se encuentra en el citoplasma actúa como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y son reconocidos por los receptores de patrones moleculares (PRR) que son receptores tipo toll (TLR 3, TLR7, TLR8 y TLR9). El receptor RIG-I (*retinoic-acid inducible 1*), el receptor citosólico MDA-5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) y el cGAS (*nucleotidyltransferase cyclic GMP-AMP synthase*) reconocen el ARN viral y reclutan moléculas adaptadoras que desencadenan una cascada de respuestas que conducen a la activación del factor de transcripción nuclear factor- $\kappa$ B y el factor 3 regulador de interferón (IRF3), produciéndose interferón  $\alpha$  y  $\beta$  y citocinas proinflamatorias<sup>11</sup>.

En los pacientes con COVID-19 se han encontrado diferentes citocinas elevadas: IL-1, IL2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), MCP-1, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Esto sustenta el hecho de que el daño pulmonar sea secundario a una tormenta de citocinas inducida por la respuesta inflamatoria, conduciendo a la persona a una condición crítica<sup>11,13</sup>.

En cuanto a la dinámica de transmisión, aún no es totalmente conocida. Se desconoce el huésped intermedio entre el reservorio natural y los humanos. Sin embargo, sí se ha podido confirmar la transmisión persona a persona lo que contribuye a la rápida expansión de la enfermedad y esto se confirma por los datos encontrados en las series de casos, en donde se evidencia que al 1 de enero el 55% de los casos estaban en relación con el mercado de mariscos en Wuhan (China), sin embargo, de los casos reportados después de esta fecha, solo 8,6% tenían este nexo<sup>14</sup>.

Hasta ahora, se ha considerado que la transmisión persona-persona se da a través de gotas respiratorias producidas al toser o estornudar, sin embargo, se ha detectado la presencia del virus en otros fluidos como sangre, heces y saliva<sup>15,16</sup>.

En un principio, se creía que la transmisión se daba por personas con manifestaciones clínicas, sin embargo, se ha demostrado que portadores asintomáticos también lo transmiten y hasta se han reconocido algunas personas que actúan como «súper transmisores», infectando una gran cantidad de personas, incluyendo trabajadores de la salud<sup>3</sup>.

En cuanto al embarazo, no se ha demostrado transmisión vertical del virus, sin embargo se desconoce si existe o no riesgo durante el parto a su paso por el canal vaginal<sup>17</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde un estado asintomático hasta un síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica. El periodo de incubación se calcula en 5,2 días, sin embargo, este puede variar<sup>18</sup>.

En las primeras series de casos de Zhu et al. y Ren et al. de pacientes atendidos en un hospital de Hubei, los síntomas predominantes fueron tos seca, disnea y fiebre. Se documentan opacidades pulmonares consistentes con un proceso neumónico, empeorando rápidamente (dos a cuatro días) requiriendo ventilación mecánica invasiva<sup>1,2</sup>.

En general, las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre (aunque no está presente en todos los casos), tos, odinofagia, fatiga y mialgias. Otros síntomas menos frecuentes son producción de esputo, cefalea, hemoptisis y diarrea. También se han descrito casos de queratoconjuntivitis y miocarditis fulminante<sup>4,5,14</sup>.

En estados tempranos de la enfermedad, la radiografía de tórax puede ser normal, pero a medida que la enfermedad progresa se puede encontrar opacidades en vidrio esmerilado bilaterales o consolidaciones en más del 89% de los pacientes. La tomografía computada de tórax es mucho más sensible que la radiografía. Estos hallazgos se pueden encontrar en pacientes asintomáticos<sup>13,19</sup>. Se ha reportado que hasta el 17% de los pacientes no van a tener alteraciones radiológicas<sup>20</sup>.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la linfopenia fue frecuente, encontrándose en más del 80% de los pacientes, con menor frecuencia se evidenció trombocitopenia y leucopenia. Una gran proporción se presentó con proteína C reactiva elevada, en menos casos se encontró elevación de alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina cinasa y dímero D. Las alteraciones son prominentes en pacientes con enfermedad severa<sup>20</sup>.

## Factores de mal pronóstico, mortalidad

En las diferentes series de casos y reportes epidemiológicos que se han publicado desde la aparición del SARS-CoV-2 se ha destacado a las comorbilidades como factores de riesgo asociados a severidad, adicionalmente se ha podido establecer que los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos tienen más comorbilidades que los de hospitalización general. Las enfermedades subyacentes más prevalentes son hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular<sup>21,22</sup>. En las tablas 1 y 2, se resumen los resultados de nueve metaanálisis en pacientes con COVID-19 publicados hasta la fecha. En la tabla 1 se presenta la prevalencia de las comorbilidades en pacientes con COVID-19, en su mayoría hospitalizados, y analizada a través de siete metaanálisis. A su vez, en la tabla 2, se muestra el riesgo asociado a severidad, muerte o fatalidad por la presencia de comorbilidades, a través de siete metaanálisis.

Se destaca el metaanálisis de Wang et al. en el que se identifica a la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular y cerebrovascular como factores que impactan negativamente en la mortalidad. Específicamente el EPOC, aumenta el riesgo de progresión y deterioro de los pacientes con COVID-19 en 5,9 veces<sup>23</sup>. Estos datos son apoyados por los resultados de otro metaanálisis de Zhao et al. en donde la severidad de la COVID-19 es cuatro veces mayor en los pacientes con EPOC; adicionalmente evaluaron el impacto del tabaquismo activo, el cual aumenta dos veces el riesgo de COVID-19 severo<sup>24</sup>.

En cuanto a la diabetes mellitus, se ha demostrado ampliamente que los pacientes que la padecen ingresan más a la Unidad de Cuidados Intensivos y tienen una mayor mortalidad, como se aprecia en la tabla 2. Se resaltan los resultados de un estudio primario de Roncon et al. (OR 3,21; IC 95% 1,82-5,64;  $p < 0,0001$ ,  $I^2 = 16\%$ )<sup>25</sup>. Estos pacientes tienen a presentar un proceso neumónico más severo, con mayor respuesta inflamatoria y daño tisular, lo que los hace más propensos a la tormenta de citocinas conduciéndolos a un deterioro rápido, es por esto que los pacientes con este antecedente deben ser estrictamente seguidos<sup>26</sup>.

La enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo *per se* incrementado por la infección por COVID-19 que genera o agrava el daño miocárdico, pero cuando se asocia a lesión miocárdica los resultados generalmente son fatales para los pacientes<sup>27,28</sup>.

Entre otras comorbilidades, la enfermedad renal crónica está asociada a mortalidad intrahospitalaria, al igual que el cáncer y la enfermedad cerebrovascular, demostrado a través de dos metaanálisis que incluyeron a más de quince mil pacientes (tabla 2); estudios sugieren que las infecciones fúngicas superficiales y la psoriasis confieren vulnerabilidad a la COVID-19; un índice de masa corporal (IMC)  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> es un factor de riesgo independiente para

**Tabla 1**  
Prevalencia de comorbilidades en metaanálisis publicados de pacientes con COVID-19

Prevalencia y comorbilidad (estudio, n = número de estudios, total pacientes incluidos, fecha búsqueda)	Liu et al. n = 24 (10.948) 25 de abril <sup>a</sup>	Kuhmar et al. n = 18, (14.558) 23 de abril <sup>a</sup>	Gold et al. n = 33 (29.096) 20 de abril <sup>a,b,c</sup>	Musharrat et al. n = 44 (7.673) 2 de abril <sup>a</sup>	Hu et al. n = 21 (47.344) 10 de marzo <sup>a</sup>	Yang et al. n = 7 (1.576) 25 de febrero <sup>a</sup>	Emani et al. n = 10 (3.403) 16 de febrero <sup>a</sup>
Hipertensión arterial	20,0 (15,0-26,0)	22,9 (15,8-9,9)	14,34 (6,60-28,42)	20,00 (16,53-23,46)	15,6 (12,6-18,6)	21,1 (13,0-27,2)	16 (10,15-23,65)
Casos severos	ND	ND	47,65 (35,04-60,26)	ND	41,7 (26,4-56,9)	ND	ND
Casos fatales	ND	ND	47,90 (40,33-55,48)	ND	ND	ND	ND
Diabetes mellitus	10,0 (8,0-12,0)	11,5 (9,7-13,4)	9,65 (6,83-13,48)	9,78 (8,02-11,55)	7,7 (6,1-9,3)	9,7 (7,2-12,2)	7,87 (6,57-9,28)
Casos severos	ND	ND	ND	ND	44,5 (27,0-61,9)	ND	ND
Casos fatales	ND	ND	24,89 (18,80-32,16)	ND	ND	ND	ND
EPOC	3,0 (1,0-4,0)	3,1 (1,0-5,2)	3,65 (2,16-6,1) <sup>d</sup>	1,97 (1,06-2,87)	ND	1,5 (0,9-2,1)	0, (0,43-1,61)
Casos fatales	ND	ND	10,89 (7,57-15,43)	ND	ND	ND	ND
Enfermedad cardiovascular	8,0 (3,0-12,0) <sup>f</sup>	9,7 (6,8-12,6)	8,03 <sup>e</sup>	11,19 (6,76-15,62)	4,7 (3,1-6,2)	8,4(3,8-13,8)	12,11 (4,40-22,75)
Enfermedad renal crónica	ND	2,4 (1,5-3,2)	ND	1,24 (0,87-1,61)	ND	ND	0,83 (0,37-1,43)
Enfermedad cerebrovascular	ND	3,0 (1,8- 4,2)	ND	2,63 (1,06-4,19)	ND	ND	ND
Cáncer	ND	3,9 (2,5-5,4)	ND	2,28 (1,49-3,08)	1 (0,5-1,8)	ND	0,92 (0,56-1,34)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ND: dato no disponible.

<sup>a</sup> Año 2020, datos corresponden a prevalencia % (IC 95%);<sup>b</sup> Prevalencia total de comorbilidades: 40,8 (35,49-46,11);<sup>c</sup> Comorbilidad en casos fatales: 74,37 (55,78-86,97);<sup>d</sup> Incluye apnea del sueño y enfisema.<sup>e</sup> Incluye cardiovascular y cerebrovascular.<sup>f</sup> Incluye cardiovascular y cerebrovascular, cálculo crudo no metaanalizado.

complicaciones por la infección y hay resultados desalentadores sobre enfermedad neurológica subyacente y SARS-CoV-2<sup>29-32</sup>.

En general, la presencia de comorbilidades debiera implicar un seguimiento estricto del paciente para detectar tempranamente alguna complicación, sin embargo, se debe estar más atento a ciertas comorbilidades en donde se han encontrado asociaciones fuertes con la infección por COVID-19 y sus desenlaces severos.

Con respecto a la mortalidad en general es de 0,5 a 4%, pero cambia a 5 a 15% entre los pacientes que requiere hospitalización y aumenta hasta 62% en los pacientes críticamente enfermos. Los estudios han mostrados dos picos, a los 14 y 22 días. Dentro de las causas de muerte, prevalece la falla respiratoria, seguido de choque por disfunción miocárdica y por último, la combinación de las dos<sup>33</sup>.

## Diagnóstico

Es importante tener una alta sospecha diagnóstica en pacientes con fiebre o síntomas respiratorias que hayan viajado a zonas afectadas o haya tenido un contacto estrecho con casos sospechosos o confirmados 14 días antes del inicio de los síntomas. Ante este escenario se requiere la confirmación por medio de pruebas moleculares. La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa en tiempo real se realiza en especímenes recogidos del tracto respiratorio inferior o del superior en caso de que los primeros no puedan ser obtenidos<sup>34</sup>.

Existen varios ensayos que se hacen en suero o plasma para la detección tanto de proteínas virales como de anticuerpos. El más ampliamente usado es la detección de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM), los cuales se producen en la segunda semana de la infección<sup>35</sup>.

## Tratamiento

Los objetivos terapéuticos son varios y van dirigidos a diferentes niveles: inhibición de la entrada del virus a la célula, inhibición de la fusión de la envoltura viral a la membrana, inhibición de la transcripción, inhibición de proteínas virales y bloqueo de la señalización de la IL-6 para prevenir la tormenta de citocinas<sup>35</sup>.

En principio, la cloroquina (CLQ) e hidroxicloroquina (HCQ) demostraron bloquear el SARS-CoV-2 *in vitro*, con mejores resultados para esta última por lo que se indicó su uso para el manejo de la infección por COVID-19<sup>36</sup>. En series de casos se han mostrado resultados prometedores, sin embargo, los estudios tienen limitaciones como el tamaño de la muestra usada.

Sin embargo, recientemente se publicaron resultados preliminares del estudio RECOVERY<sup>37</sup>, un ensayo clínico aleatorizado con el fin de evaluar medicamentos potenciales para el manejo de la infección en el Reino Unido, en el que concluyen no hay un efecto beneficioso en el uso de antimaláricos en los pacientes hospitalizados, por lo que dejaron de incluir pacientes para este brazo de

**Tabla 2**

Riesgo de severidad (caso severo, caso fatal o requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos) asociado con comorbilidades

Riesgo de severidad asociado a comorbilidad (estudio, n = número estudios, total pacientes incluidos, fecha búsqueda)	Liu et al. n = 24 (10.948) 25 de abril <sup>a,b</sup>	Kuhmar et al. n = 18 (14.558) 23 de abril <sup>a,c</sup>	Jain et al. n = 7 (1.813) 5 de marzo <sup>a,b</sup>	Wang et al. n = 6 (1.558) 1 de marzo <sup>a,b</sup>	Yang et al. n = 7 (1.576) 25 de febrero <sup>a,b</sup>
Comorbilidad general asociada a caso severo	3,50 (1,78-6,90)	ND	ND	ND	ND
UCI	3,36 (1,67-6,76)				
Hipertensión arterial casos severos	2,84 (2,22-3,63)	1,66 (1,32-2,09)	1,97 (1,40-2,77)	2,29 (1,69-3,10)	2,36 (1,46-3,83)
Casos fatales	ND	1,52 (0,86-2,71)	ND	ND	ND
UCI	ND	ND	3,65 (2,22-5,99)	2,97 (0,70-12,55)	2,07 (0,89-4,82)
Diabetes mellitus casos severos	2,61 (1,93-3,52)	2,11 (1,40-3,19)	3,12 (1,00-9,75)	2,47 (1,67-3,66)	ND
Casos fatales	ND	1,83 (0,89-3,73)	ND	ND	ND
UCI	ND	ND	2,72 (0,70-10,6)	1,24 (0,07-22,98)	ND
EPOC casos severos	3,83 (2,15-6,80)	2,62 (2,31-2,97)	6,42 (2,44-16,9)	5,97 (2,49-14,29)	2,46 (1,76- 3,4)
Casos fatales	ND	1,53 (1,03-2,28)	ND	ND	ND
UCI	ND	ND	17,8 (6,56-48,2)	8,30 (1,26-54,43)	ND
Enfermedad cardiovascular casos severos	4,18 (2,87-6,09) <sup>d</sup>	2,55 (1,85-3,51)	2,70 (1,52-4,80)	ND	3,42 (1,88-6,22)
Casos fatales	ND	1,88 (1,41-2,51)	ND	2,93 (1,73-4,96)	ND
UCI	ND	ND	4,44 (2,64-7,47)	2,69 (1,14-6,34)	ND
Enfermedad renal crónica casos severos	ND	3,86 (2,32-6,40)	ND	2,51 (0,93-6,78)	ND
Casos fatales	ND	1,84 (1,03-3,30)	ND		ND
UCI	ND	ND	ND	2,94 (0,40-21,69)	ND
Enfermedad cerebrovascular casos severos	ND	1,73 (0,74- 4,05)	ND	3,89 (1,64-9,22)	ND
Casos fatales	ND	2,48 (2,14-2,86)	ND		ND
UCI	ND	ND	ND	20,20 (2,34-174,4)	ND
Cáncer casos severos	ND	2,48 (1,46-4,19)	ND	2,29 (1,00-5,23)	ND
Casos fatales	ND	1,77 (1,08-2,88)	ND	ND	ND
UCI	ND	ND	ND	1,67 (0,49-5,61)	ND

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ND: dato no disponible; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>a</sup> Año 2020.<sup>b</sup> Odds ratio.<sup>c</sup> Risk ratio.<sup>d</sup> Incluye cardiovascular y cerebrovascular.

tratamiento y se extiende la recomendación a nivel mundial para no utilizarlo. Resultados adicionales se han publicado recientemente en varios artículos sobre la eficacia y seguridad de los antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de las diferentes fases de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, los datos son controversiales, algunos sin demostrar eficacia o informando un elevado número de eventos adversos, asociados principalmente con arritmias cardíacas<sup>38</sup>. Es importante resaltar que han surgido diversas críticas y preocupaciones con respecto a la veracidad de los datos de esos estudios, por lo tanto, han sido retirados<sup>39</sup>. A la fecha existen más de 200 ensayos clínicos en curso con HCQ y 80 con CLQ<sup>35</sup>, varios de ellos en uso profiláctico en trabajadores de la salud y otros postexposición<sup>36,40</sup>.

Lopinavir/ritonavir tiene estudios en SARS y MERS, los datos publicados para COVID-19 se tratan de reportes y estudios retrospectivos con los cuales no se puede establecer con certeza el efecto. Existe un ensayo clínico de 199 pacientes con COVID-19 sin diferencias en mortalidad, egreso hospitalario o recuperación. Sin embargo, a pesar de esto, en algunos centros se sigue usando a dosis de 400 mg/100 mg dos veces al día por 14 días<sup>35</sup>.

La ribavirina, al igual que el lopinavir/ritonavir, tiene actividad contra otros coronavirus por lo que se consideró pudiera ser un tratamiento para el SARS-CoV-2, sin embargo, los estudios que se han hecho para SARS muestran una actividad limitada y con requerimiento de altas dosis que conduce a una alta tasa de eventos adversos hematológicos y hepáticos, por tanto su uso actualmente está limitado<sup>35,41</sup>.

Otros antivirales como el oseltamivir fue usado en los primeros casos en Hubei, China, dado que se sospechaba que se trata

de influenza estacional; ahora no tiene indicación para su uso en SARS-CoV-2<sup>35</sup>. El remdesivir es un análogo de nucleósido que mostró actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, usado posteriormente en una cohorte de 53 pacientes de Canadá, Estados Unidos, Europa y Japón, logrando una respuesta satisfactoria en 36 pacientes<sup>42</sup>. Con base en los estudios preliminares, algunas agencias regulatorias de medicamentos (Estados Unidos y Japón)<sup>43</sup>, realizaron aprobaciones de urgencia para su uso en pacientes hospitalizados. Se esperan resultados de estudios en curso para evaluar su eficacia y seguridad.

Actualmente se encuentra en estudio umifenovir o arbidol, un antiviral que tiene como objetivo inhibir la interacción entre la proteína S y la ACE2<sup>35</sup>.

En cuanto a los corticosteroides, su uso está limitado en infección por SARS-CoV-2 a escenarios de exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y choque refractario, teniendo en cuenta estudios previos en neumonía por influenza en donde estos se asociaban a mayor mortalidad<sup>35</sup>. Recientemente, resultados preliminares del estudio RECOVERY<sup>44</sup> demostraron que el uso de dexametasona redujo la mortalidad en un tercio de los pacientes críticos que se encontraban bajo ventilación mecánica, mientras que la disminución fue de una quinta parte en aquellos que recibían oxígeno no invasivo. Se esperan resultados definitivos de éste y los más de 10 ensayos clínicos que se encuentran en curso, para definir los subgrupos particulares que se beneficiarían de este tratamiento.

Otra terapia estudiada ha sido los anticuerpos monoclonales contra IL-6, en fases de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), con resultados prometedores en series de casos pequeñas<sup>35</sup>.

El plasma convaleciente es otra terapia usada como salvamento en SARS y MERS. En el inicio de la pandemia, una serie de casos de cinco pacientes críticos originarios de China, a quien se les administró plasma convaleciente, mostro mejoría en su estado clínico. Más recientemente, diversas series de casos y resultados de ensayos preliminares han demostrado beneficios clínicos y disminución de la mortalidad con su uso<sup>45</sup>, particularmente en pacientes hospitalizados con compromiso moderado a severo, sin embargo, se esperan los resultados de más de 200 ensayos clínicos<sup>46</sup> que permitirán aclarar las características del plasma, de los donantes y de los individuos específicos que se podrán beneficiar<sup>47</sup>.

A pesar de las terapias previamente nombradas, no hay un tratamiento específico aún y por tanto las recomendaciones van encaminadas al manejo sintomático en casos leves, terapia de soporte en casos de enfermedad crítica y manejo de la ventilación en casos de SDRA<sup>35</sup>.

### Inmunosupresión y SARS-CoV-2

Dado lo repentino de la pandemia, y su rápida propagación es poco lo que se conoce acerca de la infección de SARS-CoV-2 y algunos tipos de estados o patologías, éste es el caso de las personas con algún tipo de inmunosupresión (ya sean primarias, asociadas a patologías de base o farmacológica), que dada la fisiopatogenia que hasta el momento se conoce de la infección por el SARS-CoV-2, permitiría plantear dos hipótesis: se podría suponer un posible beneficio, ya que este estado de inmunosupresión, podría evitar esa respuesta inmune no controlada o «tormenta de citocinas», pero por otro lado, igualmente es claro que por estudios previos, el uso o estado de inmunosupresor se asocia con mayor riesgo de infecciones.

En epidemias como las mencionada previamente por SARS-CoV, los pacientes con inmunosupresión, especialmente los trasplantados, no presentaron peores desenlaces que la población en general<sup>48,49</sup>. Similares hallazgos se presentaron en la epidemia por MERS, encontrándose como factores de riesgo, ser hombre, edad avanzada y comorbilidades como: diabetes mellitus, obesidad, patología pulmonar y enfermedad renal, no asociándose el estado de inmunosupresión a ser un factor de mal pronóstico<sup>50</sup>.

Hasta el momento el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), y otras agencias internacionales<sup>51</sup> incluyeron dentro de los factores de mal pronóstico los pacientes con algún grado de inmunosupresión, entre estos, personas con antecedente de tratamiento para cáncer, fumadores, trasplantados, personas con inmunodeficiencias, VIH o sida mal controlados y personas con uso prolongado de corticoide o medicamentos inmunosupresores, todo esto basado en estudios previos que asocian dichas patologías con infecciones respiratorias, especialmente de etiología viral<sup>52</sup>.

Evidencia actual de condiciones asociadas con inmunosupresión e infección por SARS-CoV-2

### Cáncer

EL 21 de marzo, Liang et al.<sup>53</sup>, publicaron un estudio donde recojen datos de 575 hospitales en China, hasta el 31 de enero del 2020, de pacientes con SARS-CoV-2, comparando aquellos con antecedente de cáncer y sin antecedente del mismo. Recolectaron 1.519 pacientes, 18 (1%) de ellos con antecedente de cáncer. La neoplasia más frecuente fue la de pulmón (cinco casos [28%]), así mismo del total de paciente con cáncer, cuatro (25%) pacientes habían recibido quimioterapia o cirugía dentro del mes previo, y el resto eran sobrevivientes al cáncer, con seguimiento estricto. Con respecto a las características sociodemográficas, los pacientes con cáncer tenían mayor edad, mayor antecedente de exposición a cigarrillo,

mayor presentación con polipnea y manifestaciones tomográficas pulmonares más severas.

En el análisis de desenlaces, evidenciaron que los pacientes con antecedente de cáncer e infección por SARS-CoV-2, tenían mayor riesgo de eventos graves (definidos como el porcentaje de pacientes ingresados ?? en la Unidad de Cuidados Intensivos que requieren ventilación invasiva o muerte) en comparación con los pacientes sin cáncer (siete (39%) de 18 pacientes vs. 124 (8%) de 1.572 pacientes;  $p = 0,0003$ ). Además, los pacientes que se sometieron a quimioterapia o cirugía en el último mes tuvieron mayor riesgo (tres (75%) de cuatro pacientes) de eventos clínicamente severos que aquellos que no recibieron quimioterapia o cirugía (seis (43%) de 14 pacientes). Confirmándose dichos datos mediante regresión logística (*odds ratio* (OR) 5,34; IC 95% 1,80-16,18;  $p = 0,0026$ ) después de ajustar por otros factores de riesgo como la edad y el historial de tabaquismo. Adicionalmente, los pacientes con cáncer se deterioraron más rápidamente que aquellos sin cáncer (mediana del tiempo hasta eventos graves 13 días (IC 6-15 vs. 43 días, 20-no alcanzado;  $p < 0,0001$ ). Por otra parte, Desai et al.<sup>54</sup>, publicaron recientemente un metaanálisis, donde incluyeron 11 estudios, encontrando una prevalencia de cáncer en pacientes con COVID-19 del 2% (IC 2,0-3,0%;  $I^2 = 83,2\%$ ). Es de aclarar que algunos autores consideran que la evidencia actual es insuficiente en este campo, no obstante, el número de resultados de investigación viene incrementando, demostrando resultados similares<sup>55,56</sup>.

Teniendo en cuenta los resultados mencionados, se puede plantear que el cáncer y el tratamiento reciente del mismo, son factores de mal pronóstico para la infección por SARS-CoV-2. Por lo cual se deben tener en cuenta recomendaciones especiales en este tipo de pacientes, como posponer quimioterapia adyuvante o cirugía electiva en personas con cáncer «estable» especialmente en áreas endémicas, adoptar medidas más estrictas de protección personal para pacientes con cáncer o sobrevivientes de cáncer y considerar vigilancia o tratamiento más estricto cuando los pacientes con cáncer estén infectados con SARS-CoV-2<sup>57</sup>. En general, tomar las decisiones de una manera individualizada «paciente a paciente»<sup>55,58</sup>.

### Trasplante

Se resalta el estudio de una serie de casos<sup>59</sup>, dos en trasplante cardiaco y renal y uno hepático (población pediátrica). A los pacientes de trasplante cardiaco, se les confirmó la infección por PCR, uno de ellos de 51 años, venía con inmunosupresión con tacrolimus 2 mg al día, y micofenolato 1 g al día, y acudió a consulta por fiebre, fatiga y deposiciones líquidas, con hallazgos característicos de infección por SARS-CoV-2 en tomografía de tórax; presentó criterios de neumonía grave, se suspendió inmunosupresión, dejándose manejo con inmunoglobulina (IVIg) 10g/día y metilprednisolona 80 mg/día, presentando adecuada evolución médica. El segundo paciente de 43 años, en inmunosupresión con tacrolimus 3,5 mg al día y micofenolato 1 g día, acudió por fiebre y fatiga, tenía linfopenia, no requirió hospitalización, ni suspensión de inmunosupresión, recibió manejo con ceftriaxona y ganciclovir, con adecuada evolución.

Teniendo en cuenta el adecuado curso clínico que presentaron, sugiere que en los pacientes con este tipo de trasplante la enfermedad tiene una presentación similar a los pacientes no trasplantados<sup>59</sup>. Es de anotar que en una serie de siete casos<sup>60</sup> (dos de hígado, tres de riñón, uno de pulmón y uno de corazón) se evidenció una respuesta inflamatoria inicial atenuada, sugiriendo que si bien los pacientes con inmunosupresión por trasplante pueden tener una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, su curso clínico puede ser similar al de los pacientes inmunocompetentes.

Con respecto a los pacientes con trasplante renal, hasta el momento del reporte, un paciente de 50 años persistía en la UCI en manejo con lopinavir/ritonavir, requiriendo suspensión de inmunosupresión; venía en manejo con tacrolimus, everolimus y prednisolona a dosis intermedias. Ingresó por fiebre y vómito que evolucionó a síntomas respiratorios, tenía como factores de mal pronóstico, trombocitopenia, linfopenia y dímero D elevado. El segundo, de 52 años, en inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato y prednisolona, consulto por fatiga, dolor abdominal, disnea, fiebre y tos seca, presentado linfopenia y hallazgos imagenológicos típicos de infección por SARS-CoV-2. Recibió manejo con IVIg (5 g, luego 10 g/día x 11 días), metilprednisolona 40 mg/día y interferón  $\alpha$  (5 millones/U día), adicionalmente a suspensión de inmunosupresión, presentando adecuada respuesta al tratamiento. Con respecto a este tipo de trasplante, llama la atención la presentación atípica del primer caso y la adecuada respuesta del segundo que puede estar asociada al uso de múltiples terapias, sin poderse concluir si el trasplante renal se asocia o no con peor pronóstico<sup>61</sup>. Gandolfini et al.<sup>62</sup>, publican dos casos de trasplante renal y COVID-19, un paciente masculino de 75 años y una femenina de 52 años en manejo con tacrolimus, corticoides y micofenolato, quienes desarrollaron una neumonía severa; además de suspender los inmunosupresores, se inició manejo con hidroxycloloquina, lopinavir/ritonavir y colchicina, ante la no disponibilidad de tocilizumab. La administración de colchicina logró un impacto en la disminución de los niveles séricos de IL-6, gracias a que interfiere con el ensamblaje del inflamósoma que deriva en la producción del IL-1b y otras interleucinas como IL-6.

En Italia, el grupo de trasplante hepático pediátrico del Hospital Papa Giovanni xxiii Bergamo, realizó seguimiento a 700 trasplantes hepáticos (dos en los últimos tres meses), asociados a enfermedades autoinmunes hepáticas (100 pacientes), adicionalmente tres en quimioterapia (por hepatoblastoma). Del total de trasplantados, en tres se confirmó la infección por SARS-CoV2, permaneciendo todos asintomáticos, sin requerir hospitalización o suspensión de inmunosupresión<sup>59</sup>. Adicionalmente, Qin et al.<sup>63</sup>, reportan el caso de un paciente con carcinoma hepatocelular que se sometió a trasplante de hígado y experimentó una infección inadvertida por SARS-CoV-2 durante el período perioperatorio; se inició inmunosupresión con tacrolimus y glucocorticoides, sin embargo, la persistencia de fiebre llevó a la confirmación de infección por SARS-CoV-2; se inició manejo con oseltamivir e inmunoglobulina y a pesar de una convalecencia prolongada, no presenta falla multiorgánica, por lo que se mantuvo la inmunosupresión. Se destaca la importancia de la detección de SARS CoV-2 para receptores y donantes de órganos con el fin de reducir la transmisión y riesgo de infección severa o rechazo por ajustes en la inmunosupresión.

Dado lo anterior no resulta claro si el trasplante y uso de inmunosupresores en este contexto es un factor de riesgo o de severidad para infección por SARS-CoV-2, igualmente en caso de infección por SARS-CoV-2 se debe evaluar el ajuste o suspensión de los inmunosupresores, y buscar siempre proteger la función del injerto con la administración de dosis de glucocorticoides y medidas de soporte, entre otras<sup>64</sup>.

#### Enfermedades neurológicas e inmunosupresión

La neurología es una especialidad en crecimiento continuo. Muchas de las patologías tienen un componente que compromete en mayor o menor medida la agresión autoinmune y por lo tanto llevan al requerimiento de un manejo inmunosupresor o inmunomodulador.

Dentro de las múltiples entidades, hay dos enfermedades que han tomado relevancia en los últimos tiempos, la esclerosis múltiple y la neuromielitis óptica, lo cual se deriva por un lado de su mecanismo fisiopatológico que involucra neurodegeneración e

inflamación por actividad desmedida del sistema inmune derivada de epítomos antigénicos y moléculas proinflamatorias, y por otro lado el uso de terapias que desencadenan la regulación de células inmunitarias, afectando en algunos casos inmunidad innata y adaptativa en la mayoría de los casos.

Si se tiene en cuenta que los mecanismos de respuesta ante infecciones virales se basan en la inhibición de la infección por los interferones tipo I y la muerte de las células infectadas por los linfocitos NK (inmunidad innata), la generación de anticuerpos que bloquean la unión y entrada del virus en las células, y la eliminación de células infectadas por las células T citotóxicas (inmunidad adaptativa), los diferentes medicamentos usados actualmente podrían en mayor o menor medida alterar la respuesta inmune para enfrentar la infección por SARS-CoV-2, y es por esto que hoy se tienen diferentes consideraciones a la hora de iniciar o continuar terapias<sup>65</sup>.

#### Esclerosis múltiple (EM)

Las personas con EM tienen un mayor riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por infecciones, y una mayor mortalidad a un año después del ingreso que la población general. El uso de terapias modificadoras de enfermedad implica un mayor riesgo de infecciones, sin embargo, hasta la fecha no hay datos que aseguren que los pacientes con EM tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, o infección más grave. Es posible inclusive que dichas terapias modificadoras y su efecto inmunosupresor puedan jugar un papel protector durante la infección por COVID-19 al prevenir o amortiguar la actividad hiperinmune que, en algunos casos, podría conducir al deterioro clínico; inclusive se describió un informe de un paciente con esclerosis múltiple primaria progresiva que recibía tratamiento con ocrelizumab y resultó infectado por SARS-CoV-2, en contexto de linfopenia e hipogamaglobulinemia esperado para este tipo de tratamiento, sin generar mayores complicaciones clínicas, esta hipótesis obviamente está limitada por ahora solo a deducciones académicas e información limitada<sup>66,67</sup>. En resultados recientes del registro multicéntrico COVISEP<sup>68</sup>, que involucra información de 347 pacientes con EM y COVID-19, se demostró que la edad, obesidad y el mayor puntaje en la escala del estado de incapacidad ampliada, fueron factores de riesgo independientes para severidad de COVID-19.

En personas con EM y trastornos relacionados que reciban inmunoterapia, se sugiere que continúen recibiendo dicha terapia durante infecciones virales leves. En aquellos con infección leve documentada por SARS-CoV-2, puede ser razonable continuar el tratamiento. Los neurólogos deben tener un umbral más bajo para suspender el tratamiento en personas que toman terapias con mayores efectos inmunosupresores<sup>69</sup>.

Se debe considerar suspender el tratamiento en aquellos que están hospitalizados con infección grave o complicada por SARS-CoV-2. El tratamiento puede reiniciarse después de cuatro semanas o cuando los síntomas se hayan resuelto por completo, teniendo en cuenta el riesgo de rebote de la actividad de la EM con moduladores de S1P y natalizumab. Los neurólogos deben alertar a los médicos de cuidados intensivos sobre la importancia del manejo de la fiebre en personas con EM<sup>70</sup>.

En personas con EM y tratamiento modificador de la enfermedad la decisión de iniciar, continuar, suspender temporalmente o diferir las dosis debe ser individualizada<sup>71</sup>, teniendo en cuenta factores como la actividad de la enfermedad y la posibilidad de progresión de la misma; al igual se tienen consideraciones según el mecanismo de acción de los medicamentos y su capacidad para depletar linfocitos. Recomendaciones de expertos sugieren no suspender medicamentos de primera línea (interferones, acetato de glatiramer, teriflunomida, o dimetil fumarato) y considerar diferir terapias

como (cladribidina y alemtuzumab) basado en la capacidad de estos de depletar rápida y agresivamente el conteo linfocitario<sup>72,73</sup>.

#### Neuromielitis óptica (NMOSD)

En una encuesta realizada a pacientes con NMOSD o EM originarios de China, provenientes de 10 centros, no se encontró un incremento del riesgo de infección por COVID-19, sugiriendo como posibilidad el papel de autocuidado y medidas de protección tomadas por los pacientes y su equipo de salud, independiente de su condición e inmunosupresión farmacológica<sup>74</sup>.

Las recaídas en pacientes con NMOSD pueden ser devastadoras y se debe alentar a los pacientes a continuar las terapias para la prevención de ataques, incluidos los corticosteroides, azatioprina, micofenolato mofetilo, rituximab, tocilizumab y eculizumab. Si existe una necesidad clínica de suspender o retrasar el tratamiento en pacientes con NMOSD, se pueden usar corticosteroides en dosis moderadas para prevenir recaídas en el corto plazo, es importante considerar terapia individualizada y comorbilidades a la hora de decidir el manejo de esta patología durante la pandemia por COVID-19<sup>69</sup>.

#### Miastenia grave/síndrome de Eaton Lambert (MG/LEMS)

Debido a que la mayoría de los pacientes con miastenia grave (MG) están bajo terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras y también pueden tener debilidad muscular y falla ventilatoria, existe una preocupación teórica de que pueden tener un mayor riesgo de contraer la infección o experimentar manifestaciones graves de infección por SARS-CoV-2. En una serie de cinco casos<sup>75</sup> con MG hospitalizados por infección COVID-19 se demostró la presentación de un curso clínico variable, siendo que tres requirieron ventilación mecánica y uno presentó crisis por MG, y aunque resulta difícil la valoración de la misma por intubación y sedación en dos de los casos, ninguno tuvo desenlace fatal. Se han informado dos casos adicionales, uno de ellos desarrollando crisis por miastenia<sup>76</sup> y otro con un cuadro crónico de MG refractario<sup>77</sup>, con buen desenlace, sin complicaciones ni empeoramiento de su condición de base.

Existen numerosas recomendaciones que circulan las cuales intentan proporcionar claridad y orientación, sin embargo, las diferencias entre las recomendaciones han creado confusión, debido que la toma de decisiones varía en los diferentes países, y a la falta de bases de datos con un número adecuado de pacientes.

Los pacientes con MG/LEMS deben continuar su tratamiento y se les aconseja no suspender ningún medicamento existente; no hay evidencia científica que sugiera que las terapias sintomáticas como la piridostigmina aumenten el riesgo de infección y no deben suspenderse a menos que existan otras razones clínicas para hacerlo, dado el riesgo del aumento de la actividad de la enfermedad y/o exacerbación o crisis de MG<sup>1</sup>. En cuanto a ciertas terapias (inmunoglobulinas, plasmáferesis) no existe información que oriente hacia el mayor riesgo de infección, sin embargo, el uso de inmunoglobulina debe basarse en la necesidad individual del paciente y se debe evitar el uso indiscriminado, en general estas terapias deben reservarse a pacientes con exacerbaciones agudas y en caso de requerirse como terapia de mantenimiento de manera excepcional, es necesario tomar las precauciones adicionales.

En caso de pacientes que presenten severidad de la infección por SARS-CoV-2, puede ser necesario considerar suspender temporalmente la inmunosupresión.

Es importante destacar que las decisiones de intensificación o cambio del tratamiento deben individualizarse en función de la gravedad relativa de la infección por SARS-CoV-2<sup>78</sup>.

#### Inmunodeficiencias primarias

Son muy pocos los datos respecto al impacto de la infección por SARS-CoV-2 en inmunodeficiencias primarias (IP), motivo por el cual varias organizaciones internacionales como la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID)<sup>79</sup>, el Centro de Referencia de Déficit Inmunitario Hereditario (*Le Centre de Référence Déficiets Immunitaires Héritaires, CEREDIH*)<sup>80</sup> y la Organización Internacional de Pacientes para Inmunodeficiencias Primarias (IPOPI)<sup>81</sup> están recopilando datos a través de encuesta a médicos, con el fin de reunir información y brindar una mejor atención a estos.

Tanto la IDF (*Inmune Deficiency Foundation*)<sup>82</sup> como la ASCIA (*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*)<sup>83</sup> y otras agencias<sup>84</sup> han considerado el mayor riesgo de sus pacientes a infecciones respiratorias severas o de experimentar un curso más severo de la enfermedad, sin embargo, reconocen que no se puede aseverar si personas con inmunodeficiencias primarias tengan mayor o menor riesgo de infección severa por SARS-CoV-2. En ASCIA e IPOPI se promueven las medidas que prevengan la expansión del virus, el aislamiento social y alertan sobre la consulta temprana a servicios médicos ante la sospecha de infección, así mismo, recomiendan mantener la continuidad de sus medicamentos, en especial los que están recibiendo inmunoglobulina<sup>81,83</sup>.

En la IDF están disponibles recursos virtuales con educación a pacientes y comunidad médica. Estos expertos en el tema han teorizado los posibles efectos del SARS-CoV-2 en diferentes poblaciones<sup>82</sup>, por ejemplo, en el grupo de inmunodeficiencias por linfocitos T (LT) (inmunodeficiencia combinada, DiGeorge, entre otros) es necesario maximizar las medidas de aislamiento y protección, dado que para el control del virus es necesaria la acción de estas células de defensa; en deficiencia de linfocitos B (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común) no se cree que el riesgo de infección sea mayor al de la comunidad, excepto en pacientes con compromiso estructural a nivel pulmonar, y en el grupo de inmunodeficiencias por deficiencia de la fagocitosis (neutropenia y enfermedad granulomatosa crónica) si bien los neutrófilos no son tan importantes en el control del virus, es necesario tener en cuenta la posibilidad de coinfección, mientras que el grupo de enfermedad granulomatosa crónica no se cree presente mayor riesgo de infección o manifestación severa<sup>85</sup>.

Otras recomendaciones según la *Joint Statement on the Current Coronavirus Pandemic* de la IPOPI, son la realización de pruebas por PCR para el diagnóstico, dado que para algunas formas de IP no hay producción de anticuerpos, por lo que pruebas basadas en inmunoglobulinas no son efectivas. En esta misma publicación describen al 5 de abril de 2020, 15 casos SARS-CoV-2 en diferentes tipos de IP, presentando los síntomas típicos (fiebre, tos y síntomas respiratorios altos), 13 de los cuales eran menores de 45 años; siete requirieron hospitalización (dos desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria del adulto) y todos fueron menores de 45 años. En la actualización más reciente, por los datos recolectados (no publicados) no parece haber un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, especialmente en su forma grave, sin embargo ante la todavía escasa información y riesgo de estos pacientes, es necesario mantener al máximo las medidas de aislamiento y prevención de contagio<sup>81</sup>.

Otro aspecto importante en estos pacientes es el impacto durante la pandemia SARS-CoV-2 en su calidad de vida relacionada a la salud (CVRS), requiriendo un aislamiento estricto y un programa de asistencia remota. En una cohorte italiana de 158 pacientes con IP por defecto en los LB evaluaron dos escalas, una específica para calidad de vida relacionada a la salud, CVIDQoL (Common Variable Immune Deficiency Quality of Life), y otra genérica para evaluar ansiedad y depresión, GHQ-12 (12-item General Health Questionnaire); encontrando que el programa de asistencia remota no afecta la CVRS, sin embargo, en el grupo de pacientes



con riesgo de ansiedad/depresión sí hay un deterioro en su calidad de vida, recalcando la importancia de la individualización de cada paciente y de soporte psicosocial<sup>86</sup>.

#### *Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*

Blanco et al.<sup>87</sup> publicaron una serie de casos de la evidencia en relación a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunosupresión por el VIH. Iniciando con la experiencia transmitida por Wuhan, China, lugar donde se documenta un único caso de paciente con VIH coinfectado por SARS-CoV-2, a pesar de tener 37,9 millones de personas con VIH en todo el mundo, según lo indica el programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA<sup>88</sup>.

Partiendo de la experiencia de un solo centro en España, de 543 pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados al Clinic de Barcelona, cinco de ellos tienen antecedente de VIH. Asistieron a consulta en el contexto de sepsis de etiología pulmonar con requerimiento de soporte ventilatorio invasivo (en dos de los mismos). Durante la estancia en dicha institución se documenta la infección por muestra nasofaríngea asociado a amplificación del gen beta-coronavirus E y el gen específico de SARS-CoV-2 RdRp por PCR<sup>87</sup>, adicionalmente se identificaron en estos pacientes comorbilidades como hipotiroidismo y asma. Todos venían en tratamiento antirretroviral, con recuento celular CD4 (> 400 cel/mm<sup>3</sup> en cuatro de los pacientes). Previa clasificación de acuerdo al estado clínico del paciente en leve, moderado o severo, bajo el precepto de que los inhibidores de la proteasa podrían tener actividad contra la proteasa del coronavirus, se consideró adecuado cobicistat + darunavir en dos de ellos, iniciando en el resto ritonavir + lopinavir asociado a hidroxiclороquina, azitromicina, corticoides, interferón β-1b e incluso tocilizumab, según evolución y progresión. Se documenta la supervivencia de todos hasta el momento de la publicación y concluyen recomendando que los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad se les debe garantizar el diagnóstico diferencial por agentes oportunistas pulmonares, infiriendo que pueden tener peor evolución, así como pronóstico ominoso<sup>89,90</sup>. En un estudio reciente de incidencia y severidad<sup>91</sup> de COVID-19 que involucró 60 clínicas de VIH de España (77.590 pacientes) 236 pacientes fueron diagnosticados con COVID-19, 151 fueron hospitalizados, 15 requirieron terapia intensiva y 20 fallecieron. Se encontró que los pacientes recibiendo los inhibidores de transcriptasa reversa tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) tuvieron un menor riesgo de desarrollar COVID-19 y de hospitalización en comparación con los grupos recibiendo otros tratamientos.

Existen casos aislados<sup>92</sup> en los que los pacientes coinfectados por VIH y COVID-19 en manejo con lopinavir y ritonavir tenían respuesta clínica favorable, considerando que esta reacción puede tener dos efectos: inhibición de la replicación del SARS-CoV-2, así como inhibición de la replicación del VIH, permitiendo una leve activación del sistema inmune capaz de responder al SARS-CoV-2 sin la progresión del paciente al estado hiperinflamatorio, resaltando incluso que la linfopenia no sería considerada como marcador de mal pronóstico sino como efecto inmune protector, considerándose una alteración de la respuesta hiperactiva del sistema inmune, evitando manifestaciones clínicas graves<sup>92</sup>. No se omitieron otras hipótesis planteadas como una respuesta clínica favorable dependiente del estado inmunológico del paciente, la coinfección o antecedente de oportunistas, principalmente a nivel pulmonar, el riesgo o beneficio con relación al uso de glucocorticoides e incluso el beneficio de instaurar tocilizumab de forma temprana<sup>93</sup>.

En pacientes con VIH e infección por SARS-CoV-2 se puede concluir que la respuesta inmune, evolución y pronóstico son muy variables y/o subjetivos de acuerdo al tratamiento antirretroviral instaurado, tiempo de evolución con relación al diagnóstico y la supresión viral, pues los pacientes con VIH sin tratamiento, con diagnóstico reciente o que no tienen supresión viral pueden tener

un sistema inmunitario comprometido (mediado por un recuento bajo de CD4), siendo incluso no solo vulnerables a los peores desenlaces por el SARS-CoV-2, sino en la presunta coinfección por otros agentes oportunistas en pulmón. En cuanto a los pacientes con adherencia al tratamiento antirretroviral, quienes han logrado la supresión viral y que no cuentan con recuento bajo de CD4, se verán afectados por el SARS-CoV-2 con las mismas probabilidades que los pacientes inmunocompetentes que desarrollan manifestaciones leves, independiente del cambio en el tratamiento antirretroviral o el ajuste con ritonavir y lopinavir, sin embargo, es importante enfatizar las divergencias con relación al abordaje, manejo y elección frente al tratamiento antirretroviral hasta el momento documentadas. Para este tipo de pacientes, al igual que los que se han mencionado previamente, ya sean han publicado recomendaciones sobre su manejo ante la COVID-19<sup>94</sup>.

#### *Inmunosupresión farmacológica*

El grado de inmunosupresión farmacológica se valora de acuerdo al riesgo inmunológico del paciente, el tipo de protocolo utilizado, el tipo de diana al que se dirige el medicamento o grupo del mismo y el tipo de enfermedad para la que se indica (por ejemplo, neoplasias, trasplantes, inmunológicas, etc). Si bien en todos los casos no es fácil la valoración directa del grado de inmunosupresión, se han desarrollado algunos biomarcadores que reflejan la respuesta del individuo a los inmunosupresores, y que pueden ir desde pruebas generales como enzimas de función hepática, hasta el uso de genotipos específicos, incluyendo conteos celulares de poblaciones linfocitarias específicas, citocinas, marcadores leucocitarios y enzimas diana entre otros<sup>95</sup>. En otros casos, el grado se valora de acuerdo al número de medicamentos inmunosupresores, dosis y tiempo empleados, siendo de bajo grado cuando se utiliza un medicamento en dosis bajas o en dosis moderadas por corto tiempo, e incrementando a un grado mayor cuando se utilizan dos o más inmunosupresores en combinación, independiente de la dosis<sup>96</sup>.

Son muchos los medicamentos usados en diferentes especialidades médicas que se asocian a cierto grado de inmunosupresión y que hacen a los pacientes vulnerables a uno u otro proceso infeccioso. Sin embargo, en el terreno de la infección por SARS-CoV-2 los datos son escasos y desconocidos.

Como se ha mencionado a lo largo de la revisión, son las comorbilidades los factores de riesgo que cobran mayor importancia, frente a los medicamentos usados. La búsqueda bibliográfica revela predominantemente información acerca de las posibles interacciones medicamentosas que se pueden generar con el tratamiento de COVID-19, lo cual claramente también puede generar daño y empeorar el cuadro clínico. Hasta ahora no hay datos sobre medicamentos específicos que se asocian en mayor o menor grado a infección por el nuevo coronavirus<sup>97</sup>.

Existe alerta sobre las posibles interacciones medicamentosas entre los fármacos inmunosupresores y aquellos que se encuentran en investigación para el tratamiento de COVID-19, generando alertas y guías para el desarrollo de esta compleja tarea por parte de los clínicos. El remdesivir, un antiviral con resultados prometedores en el tratamiento de COVID-19 como se ha mencionado, no tiene datos hasta ahora sobre posibles interacciones medicamentosas con medicamentos inmunosupresores, a diferencia de la cloroquina/hidroxiclороquina y el lopinavir/ritonavir, que aunque su uso viene en descenso, en un principio hicieron parte activa del tratamiento, sugiriendo interacciones mayores con inhibidores de la calcineurina, inhibidores mTOR (*mammalian target of rapamycin inhibitors*) y corticoides, especialmente el lopinavir/ritonavir<sup>97</sup>.

Existen recomendaciones acerca de suspender el micofenolato en los pacientes trasplantados, críticamente enfermos<sup>98</sup>, que aplicaría también para COVID-19, teniendo en cuenta que durante la pandemia H1N1 se logró documentar en pacientes trasplantados

que este medicamento disminuía la respuesta serológica<sup>97</sup>. Sin embargo, dada la escasez de datos, esta decisión debe ser personalizada para cada paciente en este especial subgrupo.

En referencia a los inhibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), se propone un esquema de minimización de la dosis, con posibilidad de incremento del intervalo para su administración, sugiriendo seguridad en estos regímenes, en particular en individuos con trasplante renal y COVID-19<sup>99</sup>.

Se han generado múltiples recomendaciones y guías en torno al uso de inmunosupresores o citostáticos en el ámbito de oncología<sup>100</sup>, como lo son la ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, vinblastina, al igual que la inmunoterapia y el uso de medicamentos biológicos en el contexto de cáncer, acorde al tipo de neoplasia en el contexto de riesgo o presencia de infección por COVID-19, sugiriendo en general disminución de dosis, pero balanceando siempre los casos individuales acorde al tipo de neoplasia, estadio y esquema inmunosupresor planteado<sup>58</sup>.

En cuanto a los corticoides, la recomendación es evitar dosis altas dado que podría, como se pudo observar en los pacientes con MERS-CoV, prolongar la replicación viral en los pacientes con COVID-19<sup>97</sup>. Como se mencionó anteriormente, su uso estaría reservado para subgrupos específicos de pacientes críticamente enfermos.

En cuanto a otros medicamentos, no inmunosupresores, pero asociados a la fisiopatogenia de la enfermedad, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o del sistema renina angiotensina aldosterona, no se ha demostrado que aumenten el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y por el contrario, su retiro podría ser perjudicial<sup>101</sup>.

## Conclusión

Teniendo en cuenta la evidencia con que se cuenta hasta el momento sobre desenlaces en infección por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunosupresión (ya sea por su patología o uso de inmunosupresores) no es claro el comportamiento de la misma en este tipo de individuos. Podemos resaltar que los pacientes con cáncer y tratamiento reciente del mismo (quimioterapia o cirugía) tienen mayor riesgo de peores desenlaces, con deterioro más rápido que aquellos sin cáncer, demostrándose un incremento del riesgo de severidad y la mortalidad a través de dos metaanálisis. Con respecto a los pacientes con trasplante (renal, cardíaco y hepático), patologías neurológicas asociadas al uso de inmunosupresión (EM, NMODS, MG), inmunodeficiencias primarias y VIH los estudios no han mostrado tendencia a peores desenlaces que aquellos que no tiene estas patologías o medicamentos y presentan la infección por SARS-CoV-2, similar a lo que se ha encontrado en patologías reumatológicas<sup>102</sup>. Quizás esto pueda ser explicado, dado que la severidad de la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a una respuesta inflamatoria aberrante (tormenta de citocinas). Por el momento y mientras se obtiene más información, y basados en la literatura mencionada y recomendaciones de sociedades, se sugiere continuar la terapia inmunosupresora, evitar dentro de lo posible el inicio de nuevas terapias (especialmente en zonas endémicas) y en caso de infección y, según su severidad, evaluar el riesgo/beneficio de suspensión de la misma, durante el periodo de infección. Es de resaltar que la presencia de comorbilidades, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus y EPOC, incrementan el riesgo de severidad, requerimiento de cuidado intensivo y mortalidad.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1015–1024.
2. 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;382:727–33.
3. Beeching N, Fletcher TE, Fowler R. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19). 2020. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000168>.
4. 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.
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*. 2020;323:1061–9.
6. Johns Hopkins University. Coronavirus resource center. 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
7. Organización Panamericana De La Salud/Organización Mundial de La Salud. Brote de enfermedad por el Coronavirus ??(COVID-19)? 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>.
8. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;16:240–6.
9. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009;234:1117–27.
10. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020;9:186.
11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7:11.
12. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87:281–6.
13. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–207.
14. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:386–9.
15. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;71:841–3.
16. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:793–802.
17. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395:809–15.
18. 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;75:1730–41.
19. 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;382:1708–20.
20. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1499–500.
21. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000547>.
22. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–5.
23. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:6049–57.
24. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>.
25. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354.
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. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3319>.
27. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:811–8.

28. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531-8.
29. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*. 2020;95:77-84. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000009673>.
30. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the patient with obesity - the editors speak out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:847.
31. Kutlu Ö, Metin A. Dermatological diseases presented before COVID-19: are patients with psoriasis and superficial fungal infections more vulnerable to the COVID-19? *Dermatol Ther*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13509>.
32. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829-38.
33. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
34. Vashist SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: recent advances and emerging trends. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:202.
35. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323:1824-36.
36. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105932.
37. Wilkinson E. RECOVERY trial: the UK covid-19 study resetting expectations for clinical trials. *BMJ*. 2020;369:m1626. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1626>.
38. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/Abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/Abstract).
39. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction - Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;395:1820.
40. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71:732-9.
41. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3:e343.
42. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2327-36.
43. Liang C, Tian L, Liu Y, Hui N, Qiao G, Li H, et al. A promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic: a mini-review of remdesivir. *Eur J Med Chem*. 2020;201:112527.
44. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.
45. Xia X, Li K, Wu L, Wang Z, Zhu M, Huang B, et al. Improved clinical symptoms and mortality on severe/critical COVID-19 patients utilizing convalescent plasma transfusion. *Blood*. 2020;136:755-9. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/136/6/755/461103/Improved-clinical-symptoms-and-mortality-among>.
46. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102554.
47. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323:1582-9.
48. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:68-74.
49. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26:832-4.
50. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e217-27.
51. Pan American Health Organization /World Health Organization. Comunicar los riesgos para la salud de COVID-19: una acción clave para ayudar a la población a protegerse y a mitigar su propagación. 2020. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15751:communicating-the-risks-to-health-posed-by-covid-19-is-key-to-protecting-populations-and-mitigating-spread&Itemid=1926&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15751:communicating-the-risks-to-health-posed-by-covid-19-is-key-to-protecting-populations-and-mitigating-spread&Itemid=1926&lang=es).
52. CDC Centers for Disease Control and Prevention - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). People who are at increased risk for severe illness. 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>.
53. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-7.
54. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:557-9.
55. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21:e181.
56. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;6:1108-10. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763673>.
57. Lambertini M, Toss A, Passaro A, Crisciello C, Cremolini C, Cardone C, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open*. 2020;5:e000759.
58. Pino L, Perez C, Cardona A, Triana I. Cancer center recommendations to mitigate COVID-19 impact in patients with cancer: low-resource settings version. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:569-70.
59. Romanelli A, Mascolo S. Crucial aspects of the management of solid organ transplant patient with COVID-19: a narrative review. Preprints. 2020. <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202003.0434.v1>.
60. Bösch F, Börner N, Kemmner S, Lampert C, Jacob S, Koliogiannis D, et al. Attenuated early inflammatory response in solid organ recipients with COVID-19. *Clin Transplant*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.14027>.
61. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodríguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020;20:1875-8.
62. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20:1941-3.
63. Qin J, Wang H, Qin X, Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Perioperative presentation of COVID-19 disease in a liver transplant recipient. *Hepatology*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31257>.
64. Li Y, Yang N, Li X, Wang J, Yan T. Strategies for prevention and control of the 2019 novel coronavirus disease in the department of kidney transplantation. *Transpl Int*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/tri.13634>.
65. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 9 th ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2018.
66. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Fisk JD, Evans C, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:1506-16.
67. Novi G, Mikulska M, Briano F, Toscanini F, Tazza F, Uccelli A, et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102120.
68. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2767776>.
69. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology*. 2020;94:949-52.
70. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:217-33.
71. Ricardo A, Carnero Contentti E, Anabel SB, Adrian LP, Orlando G, Fernando H, et al. Decision-making on management of ms and nmosd patients during the COVID-19 pandemic: a latin american survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102310. Disponible en: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(20\)30386-2/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(20)30386-2/fulltext).
72. Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, García-Domínguez JM, En Representación Del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Comunidad Autónoma de Madrid ERD-GEEDCAM. [EMCAM (Multiple Sclerosis Autonomous Community of Madrid) document for the management of patients with multiple sclerosis during the SARS-CoV-2 pandemic]. *Rev Neurol*. 2020;70:329-40.
73. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:102073.
74. Fan M, Qiu W, Bu B, Xu Y, Yang H, Huang D, et al. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e787. <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000787>.
75. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020;62:254-8. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26918>.
76. Dely F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020;414:116888.
77. Ramaswamy SB, Govindarajan R. COVID-19 in refractory myasthenia gravis - A case report of successful outcome. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7:361-4.
78. International MG/COVID-19 Working Group Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Gupta J, Hehir M, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;412:116803.
79. ESID. Joint statement on the current epidemics of new Coronavirus. 2020. Disponible en: <https://mailchi.mp/860f58bec93e/covid-19-jointstatement?e=5bUNIQID%5d>.
80. COPID19 Worldwide survey of COVID-19 in PID patients. 2020. Disponible en: <https://dsp.institutimagie.org/copid/connexion.php>.
81. IPOPI. Latest news on COVID 19 and PID. 2020. Disponible en: <https://ipopi.org/latest-news-on-covid-19-and-pid/>.
82. Immune Deficiency Foundation. 2020. Disponible en: <https://primaryimmune.org/>.
83. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI). COVID-19 and Immunodeficiency. 2020. Disponible en:

- <https://www.allergy.org.au/patients/immunodeficiencies/covid-19-and-immunodeficiency>.
84. PID UK. COVID-19 – Wales - information and resources, Disponible en: <http://www.piduk.org/whatarepids/management/covidwales>
  85. Immune Deficiency Foundation. COVID-19 and Primary Immunodeficiency: An IDF Virtual Education Event. 2020. Disponible en: <https://primaryimmune.org/video/covid-19-and-primary-immunodeficiency-idf-virtual-education-event>.
  86. Pulvirenti F, Cinetto F, Milito C, Bonanni L, Pesce AM, Leodori G, et al. Health-related quality of life in common variable immunodeficiency italian patients switched to remote assistance during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1894–9.
  87. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, Martínez E, Soriano A, Mallolas J, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7:e314–6.
  88. Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol*. 2020;92:529–30.
  89. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787–99.
  90. Cuba Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Bol Bibliográfico Bibl Médica Nac. Infecciones por Coronavirus. Diagnóstico y Tratamiento. 2020. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/02/05/infecciones-por-coronavirus-diagnostico-y-tratamiento>.
  91. Del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and severity of COVID-19 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.7326/M20-3689>.
  92. Mascolo S, Romanelli A, Carleo MA, Esposito V. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better. *J Med Virol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25881>.
  93. Zheng Z, Huyan Y, Li H, Sun S, Xu Y. A lysosome-targetable near infrared fluorescent probe for glutathione sensing and live-cell imaging. *Sens Actuators B Chem*. 2019;301:127065.
  94. Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV*. 2020;7:e308–9.
  95. Lim TY, Heneghan M. Biomarkers of immunosuppression. *Clin Liver Dis*. 2016;8:34–8.
  96. Lversen M. Immunosuppression for the non-transplant physician: what should you know? *Breathe*. 2013;9:202–8.
  97. Elens L, Langman IJ, Hesselink DA, Bergan S, Moes DJAR, Molinaro M, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther Drug Monit*. 2020;42:360–8.
  98. Lima B, Gibson GT, Vullaganti S, Malhame K, Maybaum S, Hussain ST, et al. COVID-19 in recent heart transplant recipients: clinicopathologic features and early outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.13382>.
  99. Rodriguez-Cubillo B, de la Higuera MAM, Lucena R, Franci EV, Hurtado M, Romero NC, et al. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? *Am J Transplant*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16141>.
  100. Printz C. When a global pandemic complicates cancer care: although oncologists and their patients are accustomed to fighting tough battles against a lethal disease, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has posed an unprecedented challenge. *Cancer*. 2020;126:3171–3.
  101. Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, Janson JA, van Gelder T, Alwayn IPJ, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: a focus on pharmacokinetics. *Am J Transplant*. 2020;20:1896–901.
  102. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:667–8.