

«EL PASO A LA ETAPA DE RECUPERACIÓN HAY QUE HACERLO DE MANERA GRADUAL Y POR FASES, SIN APRESURAMIENTO».
Miguel Díaz Canel Bermúdez. 20 de mayo del 2020

OPINIÓN

Ya no es antes, todavía es durante, pero sin dudas habrá un después. ¿Cómo viviremos la nueva normalidad?

Por **Carlos Genaro Gutiérrez Gutiérrez, Beatriz Torres Rodríguez.**

Hay un término que está de moda a nivel internacional que es la «nueva normalidad», es decir, cómo seremos durante la fase de la recuperación y después de ella. La llamada «desescalada» dependerá de las estrategias que se asuman en cada país.

La COVID-19 posiblemente permanezca endémica durante un tiempo indeterminado, se espera tener disponible una vacuna y un cambio en la protección inmunológica, pero todo continúa en suspenso, la incertidumbre acompaña a todos los países del mundo.

La pandemia ha generado nuevas experiencias de vida, aprendizajes en el día a día que nos han obligado a crear nuevas rutinas, a cambiar los estilos de vida y a modificar nuestras relaciones interpersonales. Esto ha impactado en todos los ámbitos que nos desarrollamos: personal, familiar, laboral y social, entre otros.

Ahora, nos enfrentamos a un nuevo momento. Este consiste en regresar

poco a poco a una normalidad que ya no será ni puede ser la misma a la que estábamos acostumbrados, debemos incorporar nuevas rutinas para nuestro desempeño y en la relación con nuestros familiares, amigos y en nuestro entorno laboral: El peligro de la enfermedad aún acecha y debemos continuar cumpliendo determinadas normas higiénicas y cierto distanciamiento físico para poder prevenir el contagio.

El confinamiento ha podido provocar malestar emocional en muchas personas y para salir de él, también es necesario tener en cuenta este nuevo proceso, lo que puede generar inestabilidad. Tras estos días de estar en casa y convertirla en nuestro refugio, el hecho de salir al exterior, incorporarnos a una dinámica que solía ser normal en el pasado, genera nuevas amenazas. La organización de la desescalada es poco probable que asegure totalmente esta nueva adaptación.

BOLETÍN CIENTÍFICO DEL CIMEQ Actualización médica del SARS-CoV-2

15 de junio
del 2020

EN ESTE NÚMERO

- Ya no es antes, todavía es durante, pero sin dudas habrá un después. ¿Cómo viviremos la nueva normalidad? (páginas 1 y 2).
- Relación de los niveles de la vitamina D con las tasas de letalidad en la COVID-19: Fundamentos, evidencias, y recomendaciones que se pueden asumir (páginas 2 y 3).
- ¿Pudiera existir transmisión oral-fecal del SARS-CoV-2? (página 4).
- La asociación de la obesidad con la COVID-19 (página 5).
- ¿Tiene el SARS-CoV-2 capacidad neuroinvasiva demostrada? (páginas 6 y 7).
- ¿Los pacientes con la COVID-19 pueden desarrollar una afección tiroidea? (página 8).



Muchas personas pueden permanecer con las dudas de qué pueden hacer o no sin someterse a riesgo, cómo comportarse y relacionarse con los demás, qué será de su futuro profesional, el encuentro con familiares y amigos, y hasta donde nuestras expresiones afectivas podemos desencadenarlas. Ello implica salir nuevamente de una zona de confort que organizamos durante la cuarentena y aunque ansiábamos el regreso a nuestras rutinas antiguas, el romperlas nos puede generar un estrés emocional.

El pensar sobre la utilización de un transporte público, compartir en un espacio social, retomar las actividades profesionales y laborales tras esta pausa forzosa en nuestras vidas, puede provocar desajustes que van desde repuestas psicofisiológicas (taquicardia, insomnio, tensión muscular, entre otras) hasta ansiedad, miedos e irritabilidad.

Un pensamiento que pudiera ser lógico, es que las personas de mayor riesgo tendrían que limitarse o tener muchos más cuidados que los jóvenes y los que no tienen factores predisponentes. Esta idea resulta errónea, primeramente, nadie está exento a padecer esta terrible enfermedad y la experiencia lo

ha demostrado. En segundo lugar, la exposición al virus causaría la persistencia de la enfermedad como epidemia y de todas formas se contagiarían las personas de mayor riesgo de mortalidad.

Tampoco puede olvidarse que un grupo aún indeterminado de pacientes, aunque no mueran, pudieran presentar secuelas como la insuficiencia respiratoria.

Por todo lo anterior debemos prepararnos para asumir esta «nueva normalidad». Hay que tener en cuenta las experiencias de vida que hemos desarrollado, los nuevos aprendizajes y las nuevas vivencias placenteras desde la cotidianidad. Esta pausa o intervalo forzoso también puede servirnos para percatarnos de que hay muchos elementos en nuestras vidas que habíamos dejado de disfrutar.

Es recomendable:

- Admitir la nueva realidad, aceptando que no la podemos cambiar, por mucho que lo deseemos.
- Pensar en las nuevas rutinas que debemos organizar.
- Planificar nuevas metas y proyectos, tomando la experiencia de lo que hemos vivido.

- Potenciar nuestras relaciones sociales, que no tienen que ser necesariamente cercanas desde el punto de vista físico, la cercanía es emocional.
- Reflexionar y crecer como personas.

Martí dijo: «toda la gloria del mundo cabe en un grano de maíz» y pudiéramos decir que un cúmulo del virus con el volumen de un grano de maíz, pudiera acabar con el mundo. Entonces seamos más humanos, solidarios y desinteresados. Ni las riquezas ni las armas han resultado eficaces para combatir la COVID-19.

El mundo al que volveremos tras el aislamiento, es el que comenzará entonces y no el que habitábamos hasta inicios del año 2020.

Entonces, ¿Seremos iguales a partir de esta experiencia?

Tuvimos que hacer un alto obligado en nuestras vidas, desaceleramos todos nuestros procesos, ahora tenemos que volver a poner en marcha el vehículo, cuidado con los acelerones, saquemos aprendizajes de estos tiempos sin prisas.

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

Relación de los niveles de la vitamina D con las tasas de letalidad en la COVID-19: Fundamentos, evidencias, y recomendaciones que se pueden asumir

Por Dania Piñeiro Pérez, Julio César Hernández Perera.

El 29 de mayo del 2020, en la habitual presentación sobre el estado de la situación epidemiológica de la COVID-19 en Cuba, realizada por el director de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública (Minsap), Dr. Francisco Durán, se respondía una pregunta a la prensa relacionada con la utilidad de la vitamina D y la infección por el SARS-Cov-2. En aquella oportunidad el directivo recomendó elevar los niveles de vitamina D ante la propagación del actual coronavirus: La pregunta realizada al profesor Durán se suscitaba tras aparecer en muchos medios de comunicación del mundo informes donde señalaban el posible papel de la vitamina D en la reducción de la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2.

¿Cómo se llega a advertir esta asociación? ¿Cuáles son los antecedentes de esta problemática? ¿Cuáles son las evidencias actuales? ¿Qué se recomienda en la contemporaneidad de esta pandemia? Son

algunas de las preguntas que nos podemos hacer en este sentido.

Antecedentes de importancia

La vitamina D es un micronutriente relacionado habitualmente con la salud musculoesquelética, fundamentalmente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. No obstante, recientes estudios han demostrado su papel en la inmunidad, básicamente en la modulación de la respuesta inflamatoria ante una infección viral.

A nivel celular la vitamina D modifica tanto el sistema inmune innato como adaptativo a través de la modulación de señales de regulación celular y de las citocinas.

Los receptores para la vitamina D pueden hallarse tanto en los linfocitos B y T. La activación de estos receptores tienen una

capacidad de modificar la proliferación e inhibición en estas células.

En modelos animales se ha demostrado que la vitamina D se ha asociado con menores concentraciones de la citocina proinflamatoria IL-6 (interleucina 6): Una citocina que juega un papel importante en el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda que se ha visto con relativa frecuencia en pacientes con la COVID-19.

Este papel regulador de la vitamina D sobre el sistema inmune ha sido reportado durante la pandemia de influenza acontecida en 1919 y en otras infecciones causadas por coronavirus.

Evidencias actuales

Recientes datos observacionales han comparado los resultados de varios países y han sugerido vínculos inversos entre los



niveles de vitamina D y la gravedad de las respuestas de la COVID-19, así como la mortalidad.

Un reciente estudio dirigido por investigadores de la Universidad Northwestern, Estados Unidos, utilizó datos aportados por hospitales y clínicas de China, Francia, Alemania, Italia, Irán, Corea del Sur, España, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos. Se pudo observar como en los países con altas tasas de letalidad asociada a la COVID-19 —como Italia, España y Reino Unido— sus pacientes tenían niveles bajos de vitamina D, comparados con los de otras naciones que tuvieron menores tasas de letalidad causados por el SARS-CoV-2.

La investigación, disponible en medRxiv, examinó retrospectivamente los niveles de vitamina D después de notar diferencias inexplicables en las tasas de mortalidad causados por la COVID-19 entre diferentes naciones. Se tuvieron en cuenta variables como la calidad de la atención médica, las distribuciones de edad poblacional, las tasas de pruebas realizadas y las cepas de coronavirus: Ninguna de estas parece haber jugado un papel trascendental en las variaciones mostradas en la letalidad.

En cambio, se vio una correlación entre la deficiencia de la vitamina D y la elevada letalidad causada por la COVID-19. De hecho, se pudo advertir una asociación entre los bajos niveles de esta vitamina con el riesgo de desarrollo de la tormenta de citocinas, condición que se asocia con una alta mortalidad. Específicamente, el riesgo de casos graves de COVID-19 entre pacientes con deficiencia grave de vitamina D fue de 17,3 %, mientras que la cifra equivalente para pacientes con niveles normales de vitamina D fue de 14,6 %.

Aunque estos resultados no significan que todos los enfermos, especialmente aquellos sin una deficiencia conocida, precisen consumir suplementos nutricionales, son estudios que requieren ser validados con otras investigaciones.

Dudas que se levantan

Curiosamente un primer punto de discusión está fijado con algunos factores asociados al déficit de vitamina D (definida como una 25-hidroxivitamina D <30 nmol/L) que coincidentemente son, además, factores de riesgo para el desarrollo de una evolución desfavorable a la COVID-19. Hablamos por ejemplo, de la edad avanzada, la obesidad y algunas comorbilidad preexistentes en los pacientes con la infección por el SAR-Cov-2.

Un segundo punto de discusión se centra en la exposición al Sol como fuente de vitamina D. Paradójicamente en las últimas décadas se ha recomendado en muchas partes del mundo y por diferentes sociedades médicas evitar las exposiciones (excesivas) al sol por ser causa fotodaño de la piel y, sobre todo, de la aparición de melanoma. Es una conducta que ha llevado a que cada día se vea más generalizada la disminución de los niveles de vitamina D.

Esta deficiencia vitamínica, como hemos visto, aumenta el riesgo de varias enfermedades y en ello intervienen las medidas empleadas como el uso de protectores solares.

Este argumento señalado previamente se debe tener en cuenta cuando analizamos otro estudio reciente presentado en la revista Irish Medical Journal. En esta publicación la Dra. Kenny y sus colaboradores señalan cómo en algunas regiones de Europa —se relaciona a España y el norte de Italia—, a pesar de ser zonas soleadas en determinadas épocas del año, mostraron altas tasas de



deficiencia de vitamina D y experimentaron, además, una de las tasas más altas de infección y mortalidad por la COVID-19 en el mundo.

Un elemento distintivo es que en estos países no se fortifican los alimentos ni se recomienda la suplementación con vitamina D.

Por el contrario, en regiones del norte de Noruega, Finlandia y Suecia se mostraron niveles más altos de vitamina D a pesar de una menor exposición a la luz solar. Pero en estos lugares es una práctica habitual la suplementación con vitaminas y la fortificación formal de los alimentos. Coincidentemente estos países nórdicos también tuvieron niveles más bajos de infección y mortalidad causada por la COVID-19.

En general, la correlación entre los bajos niveles de vitamina D y la mortalidad por COVID-19 fue estadísticamente significativa ($p = 0,046$), informaron los investigadores.

Ahora se se levanta como una de las problemáticas más debatidas la recomendación o no de «optimizar el estado de la vitamina D en la población» durante la presente pandemia.

Por otro lado se ha señalado que alcanzar niveles muy altos de vitamina D no confiere mayores beneficios que si una persona muestra niveles normales. Por lo tanto, se puede recomendar la exposición al sol durante breve tiempo en horas de la mañana y una dieta balanceada con el aporte de verduras, frutos frescos y pescado.

A estas conductas higienicodietéticas —por el momento y hasta que aparezcan nuevas evidencias— se pueden tomar en cuenta otras recomendaciones suplementarias, como las dadas por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos que aconsejan una ingesta diaria de vitamina D de 400 a 800 UI (los mayores de 70 años suelen requerir una dosis más alta). Son dosis suficientes para mantener la salud ósea, el metabolismo normal del calcio y... servirá, además, para brindar la protección necesaria e causada a evitar mayores muertes asociadas a la COVID-19.

Bibliografía

- Reconocen en Cuba importancia de vitamina D ante Covid-19. 2020 May 29 [citado 2020 jun 3]. En: Prensa Latina [Internet]. La Habana: Agencia Informativa Latinoamericana Prensa Latina, c2016 [aproximadamente 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.prensa-latina.cu/index.php?o=fn&id=369896&SEO=econocen-en-cuba-importancia-de-vitamina-d-ante-covid-19>
- Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. medRxiv, Posted April 30, 2020;
- Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. Ir Med J. 2020; 113 (5): 81.
- McCall B. Vitamina D: ¿un fruto al alcance de todos en la COVID-19? 2020 May 17 [citado 2020 jun 3]. En: Medscape [Internet]. WebMD LLC., c1994-2020 [aproximadamente 2 pantalla]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905429>

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

¿Podría existir transmisión oral-fecal del SARS-CoV-2?

Por **Marcia Samada Suárez, Julio César Hernández Perera, Lissette Chao González.**

Las primeras descripciones clínicas de la COVID-19 se relacionaba, entre los principales síntomas, las manifestaciones del tracto respiratorio. Más adelante, se asociaron, además, diversas manifestaciones gastrointestinales como: diarreas, náuseas y vómitos.

En los últimos tiempos se ha establecido que estas últimas manifestaciones no son infrecuentes.

En una reciente publicación realizada por Hui Zhang y colaboradores se revisaron cuatro cohortes conformadas con un total de 466 pacientes. La diarrea se reportó entre el 8 y 12,9 %.

Otros autores han descrito la presencia de diarrea en el 22,2 % de los enfermos, junto a otros síntomas digestivos, siempre previo al tratamiento antiviral.

El desconocimiento del significado y la patogenia de los síntomas gastrointestinales atrajeron la atención de numerosos investigadores. Estas investigaciones condujeron a identificar como diana principal relacionada con la fisiopatología al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Este receptor es, asimismo, el principal receptor funcional conocido del SARS-Cov-2, cuya secuencia genómica comparte, además, similitudes con el resto de los coronavirus que han infectado al Hombre en poco más del 82 %.

Los receptores para los ACE2 se expresan de forma especial en el tejido renal, cardiovascular y gastrointestinal. Aunque se sabe que el ARNm de ACE2 está presente en prácticamente todos los órganos, su expresión proteica es en parte desconocida.

Estudios han revelado que las expresiones de ARNm y la proteína del gen ACE2 son extremadamente altas en las células intestinales, incluidos el duodeno, el yeyuno y el íleon.

La alta expresión de receptores para la ACE2 en los enterocitos, combinada con la

presencia del virus en muestras de heces fecales de los pacientes, ha sugerido la posibilidad de existir una transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2.

Entre otras funciones, la ACE2 modula la respuesta inmune innata e influye en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede ser otro mecanismo fisiopatológico de la diarrea observada en los pacientes con la COVID-19.

Se considera que al infectar el SARS-CoV-2 las células epiteliales intestinales se produce la liberación de citocinas y quimiocinas, que provocan la inflamación intestinal aguda caracterizada por la infiltración de neutrófilos, macrófagos y células T.

Effenberger y col. realizaron un estudio piloto para conocer la relación entre los síntomas gastrointestinales, la inflamación intestinal —determinada por la calprotectina fecal (FC)— y el ARN fecal del SARS-Cov-2. Esta investigación se llevó a cabo en 40 pacientes con la COVID-19 hospitalizados que no requirieron cuidados intensivos.

Según los resultados, se considera que hay evidencias de que la infección por este virus en pacientes con la COVID-19 induce una respuesta inflamatoria intestinal, como lo demuestra la diarrea, la FC elevada, y una respuesta sistémica de interleucina 6.

El ARN fecal del SARS-Cov-2 no se detectó durante la diarrea aguda pero se pudo detectar en pacientes asintomáticos con o sin diarreas previas.

En el estudio de Hui Zhang se hacen énfasis en:

-La ACE2 muestra gran expresión en los enterocitos humanos del intestino delgado.

-El tracto gastrointestinal puede ser una ruta alternativa para el SARS-CoV-2.

-El patrón de distribución del gen ACE2 insinúa la posibilidad de una transmisión fecal-oral para la COVID-19.

No obstante a los resultados de diferentes investigadores sobre este importante tema, aún queda por demostrar con evidencia clara, si la ACE2 influye en la entrada y replicación del virus en las células intestinales.



Bibliografía

Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* Month 2020, <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>

Garg M, Royce SG, Lubel JS. Letter: intestinal inflammation, COVID-19 and gastrointestinal ACE2—exploring RAS inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 <http://doi:10.1111/apt.15814>

Zhang H, Li HB, Lyn JR, Wu G, Lyn J, Dai ZM. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Inf Dis*. 2020; 96: 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.027>

Fang D, Ma J, Guan J, Wang M, Song Y, Tian D. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chin J Dig*. 2020; 40(3) [en prensa].

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

La asociación de la obesidad con la COVID-19

Por **Oswaldo Aguilera Batista**.

Diversos estudios científicos realizados hasta el presente han documentado la asociación de peores evolución y pronóstico de la COVID-19 cuando coexisten con enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y obesidad.

Esta última afección se define cuando se documenta la presencia de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m². En el mundo se estima que existen cerca de 650 millones de personas obesas, y este hecho ha motivado a que la Organización Mundial de la Salud, se pronuncie como uno de los 10 principales riesgos para la salud del mundo.

Existen diversas teorías que intentan explicar el vínculo entre la obesidad y el mayor riesgo de evolución a las formas graves de la COVID-19. Una de estas evidencias parte del pasado brote de H₁N₁ donde se comprobó que los pacientes obesos poseían menor protección contra la influenza, a pesar de haber sido inmunizados contra esta afección viral.

Diversas explicaciones se les ha dado al elevado riesgo en los enfermos obesos frente a la actual pandemia de la COVID-19. Dentro de estas se pudiera empezar por vincularlo con la alteración de la mecánica respiratoria que predispone a las infecciones respiratorias y la necesidad de soporte ventilatorio, sin olvidar que en los obesos se hace más difícil el proceso de intubación.

Datos preliminares aportados de un estudio realizado en Shenzhen y New York, ubicados en China y EE.UU., respectivamente, arrojaron mayor riesgo de desarrollar

neumonía en pacientes obesos.

En 383 pacientes de Shenzhen con la COVID-19, el sobrepeso y la obesidad se asociaron con el 86 y 142 % de riesgo de desarrollo de neumonía grave, si se compara con los pacientes que tienen un peso normal. En Estados Unidos, por su parte, el estudio realizado en Nueva York en 4 103 pacientes infectados con el SARS-CoV-2 se concluyó que el segundo predictor más fuerte de hospitalización fue el IMC >40 kg/m²: El primer factor de riesgo lo constituyó la edad avanzada.

Otro estudio en Lille, Francia reportó como la necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con la COVID-19 se asoció a un IMC mayor de 35 kg/m².

Los obesos generalmente se asocian a otras alteraciones como la hiperglucemia un factor de riesgo conocido en la infección por el SARS-CoV-2. El tejido adiposo libera diversas citocinas inflamatorias —dentro de ellas las más importantes son el TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) y las IL-1 (interleucina-1), IL-6 (interleucina-6) e IL-10 (interleucina-10). De estos mediadores inmunológicos las tres primeras son conocidas como la «tríada inflamatoria», que juegan, además, un papel fundamental en la fisiopatogenia de la tormenta de citoquinas.

Los niveles elevados de TNF α en la obesidad indican su papel en la inflamación tisular y particularmente en la insulinoresistencia y la diabetes.

La IL-1 puede llevar a la activación de factores de transcripción como NF-kB (factor



nuclear kappa B), el cual promueve una sobreexpresión de señales sobre VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial). Los niveles elevados de IL-6, por su parte, juegan un papel en la inflamación asociada a la carcinogénesis por la vía JAK/STAT (señal quinasa de Janus/transductor y activador de la transcripción).

La liberación de todas estas citocinas referidas previamente trae como consecuencia hipoxia e isquemia en el tejido adiposo. Un fenómeno que conduce al estrés oxidativo con la liberación de radicales reactivo de oxígeno que daña la funcionalidad mitocondrial.

Otro producto de liberación del tejido adiposo es la leptina, la cual actúa como regulador mayor en la ingestión de comida y de la homeostasis energética. Se ha sugerido que la resistencia a la leptina pudo haber agravado el brote de H₁N₁ durante el 2009 si tenemos en cuenta que ejerce un efecto positivo sobre la maduración, desarrollo y función de las células B.

Todas estas explicaciones, si bien aún presentan limitaciones en cuanto a los estudios, intentan explicar el nexo entre la obesidad y la COVID-19. Son elementos que ineludiblemente nos proporcionan mayores elementos a la hora de evaluar a pacientes obesos con la COVID-19.

Bibliografía

- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
- Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 July-August; 14(4): 469–471. Published online 2020 Apr 29. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.033.



RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

¿Tiene el SARS-CoV-2 capacidad neuroinvasiva demostrada?

Por Pablo Lino Alonso Díaz, Ángel Miguel Santos Martínez.

Las infecciones víricas del sistema nervioso adquieren una importancia clínica relevante en el contexto de las enfermedades virales sistémicas. Por lo tanto, los aspectos neurológicos de la infección vírica y los síndromes neuroinfecciosos relacionados con estos representan un problema de salud y pone a los pacientes bajo la asistencia del médico clínico integral: pediatras e internistas (el primer eslabón de atención).

Diversos virus comparten una misma característica: la capacidad de infectar el sistema nervioso humano, lo que se conoce como «neuroinvasión». En este grupo se incluyen los virus del herpes simple, herpes zoster o varicela zoster, poliovirus, rabia y otros virus estacionales transmitidos por artrópodos.

Estos virus muestran una afinidad selectiva, ya que no afectan a todos los elementos del sistema nervioso con la misma intensidad (neurotropismo). Por ejemplo, el virus del herpes simple puede devastar las partes mediales de los lóbulos temporales y frontales, destruir neuronas, células glías y vasos sanguíneos. Así producen el síndrome clínico grave que se conoce como encefalitis límbica herpética.

En otros casos un mismo virus puede inducir diferentes síndromes clínicos, esta característica se conoce como neurovirulencia. Ejemplo de este último sería el virus de la varicela zoster.

En el caso de los virus respiratorios algunos pueden penetrar en el sistema nervioso durante la infección sistémica. Entre los más frecuentes con esta capacidad demostrada se encuentran los virus de la gripe (influenza tipo A y B), el virus sincitial respiratorio (VSR), enterovirus, adenovirus y coronavirus.

Todos ellos se han asociado con diferentes síndromes neurológicos en pacientes que han padecido una enfermedad respiratoria previa donde el cuadro clínico suele ser tan leve como una simple gripe o resfriado común. Es bien conocido que el VSR puede causar una encefalitis, cerebelitis o encefalitis de tallo cerebral y se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, sobre todo cuando se presenta en la infancia.

Los virus de la gripe pueden afectar al sistema nervioso y se han descrito una

amplia gama de complicaciones neurológicas que incluye meningitis, encefalitis, mielitis transversa, encefalopatía necrotizante y síndrome de Guillain-Barré, entre otros.

Mecanismos de las infecciones víricas en el sistema nervioso: ¿Infección directa o inmunogenopaticidad?

Los virus logran entrar al organismo por diferentes vías. Los de la gripe, sincitial respiratorio, parotiditis, sarampión, varicela y coronavirus, ingresan por las vías respiratorias. Los poliovirus y otros enterovirus lo hacen por la vía bucal-intestinal. Otros virus se adquieren por inoculación, como resultado de mordeduras o picaduras de animales (por ejemplo: rabia) o mosquitos (infecciones transmitidas por artrópodos o arbovirus).

Una vez pasada la puerta de entrada se produce una viremia, momento en el cual, puede existir una invasión del sistema nervioso en la mayoría de estos virus, produciendo diversos efectos clínicos y patológicos.

Para que tenga lugar la neuroinvasión las células nerviosas deben tener receptores proteicos sobre su membrana citoplasmática donde los virus se adhieran; por consiguiente, algunas infecciones se confinan en grupos celulares específicos, como es el caso de las células meníngeas, en cuyo caso el síndrome clínico será el de una meningitis aséptica.

En la poliomielitis, las motoneuronas de los nervios craneales y espinales son en particular vulnerables y en la rabia lo son las neuronas de los ganglios trigeminales, el cerebelo y los lóbulos límbicos (neurotropismo).

Si bien el neurotropismo y la neuroinvasión son dos mecanismos diferentes es muy improbable que uno ocurra independiente del otro. Por tanto, ambos fenómenos deben ocurrir de manera simultánea para que un virus sea capaz de afectar las células nerviosas y sobre todo con un proceso selectivo, donde se dañarán algunas regiones mientras otras permanecen intacta. Esta propiedad es lo que le otorga a las enfermedades neuroinfecciosas una gran heterogeneidad clínica.



Otro efecto patológico bien estudiado de los virus sobre el sistema nervioso, son las reacciones mediadas por mecanismo inmune sin invasión directa, como son los casos de la Encefalomielitis Aguda Diseminada y el Síndrome de Guillain-Barré. En estas enfermedades se produce una agresión inflamatoria a la glía con daño de las fibras nerviosas tanto a nivel central como periférico, a través de antígenos presentes en la mielina con similitud antigénica con las proteínas virales, este mecanismo que se conoce como «mimetismo molecular». En estas circunstancias el líquido cefalorraquídeo presenta un patrón inflamatorio con poca celularidad, proteinorraquia con la presencia de bandas oligoclonales y ruptura de barrera hematoencefalica.

El dominio de estos conocimientos por los clínicos sería de mucha importancia para abordar al paciente con sospecha de un síndrome neuroinfeccioso; además de un diagnóstico etiológico lo más cercano a la realidad, les permitiría determinar los mecanismos implicados, los cuales son de vital importancia para la toma de decisiones terapéuticas.

Coronavirus y sistema nervioso

Los coronavirus son virus respiratorios cuyo genoma está constituido por ARN. Se han identificado a estos virus como los causantes de diversos síndromes respiratorios, intestinales, hepáticos y en ocasiones neurológicos.

Se transmiten por pequeñas gotas que se dispersan a uno o dos metros después de toser o hablar una persona infestada. En el caso de los coronavirus 229E, OC43 y NL63 tiene una amplia distribución mundial y son responsables de las infecciones respiratorias altas entre un 20 y 30%.

Tanto el OC43 como el 229E han demostrado capacidad de neuroinvasión y causan infección de neurona y oligodendrocitos, con desmielinización en modelos animales. Mediante el uso de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) se han estudiado casos, sobre todo en niños pequeños y adolescentes, con encefalitis y encefalomielitis donde en el líquido cefalorraquídeo se aísla el OC43.

En la pandemia causada por el SARS-CoV entre 2002 y 2003 en el sureste de China se identificaron pacientes que presentaron encefalitis y polineuropatía donde en el líquido cefalorraquídeo se encontró ARN viral. Un pequeño grupo de enfermos presentó como manifestación inicial crisis epiléptica, posteriormente desarrollaron insuficiencia respiratoria aguda y en la necropsia se identificó infestación y daño neuronal en regiones de la corteza cerebral y el hipotálamo.

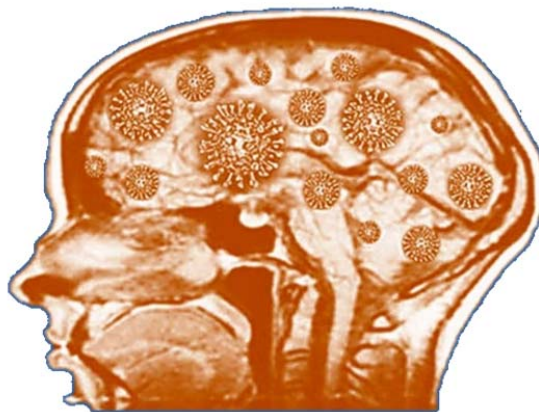
Posteriormente se publicaron casos de encefalomiелitis y vasculitis infecciosa relacionada con el MERS-CoV. En estos pacientes los estudios de RMN de cráneo evidenciaron lesiones hiperintensas en T2, de aspecto inflamatorio distribuidas de manera difusa por la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales y el cuerpo calloso. Otras complicaciones descritas con el MERS-CoV son el síndrome de Guillain-Barré e ictus hemorrágico en relación con coagulación intravascular diseminada.

En la actual pandemia por el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad que conocemos como COVID-19, se desconoce de manera exacta la prevalencia e incidencia de complicaciones neurológicas. Se han publicado varios estudios donde se describen manifestaciones neurológicas, mayormente en los casos que desarrollan la forma grave de la enfermedad.

El primer trabajo publicado por Mao L et al. en abril del 2020 en la revista JAMA respecto al tema, plantea que en una serie de 214 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, el 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, en las formas graves de la enfermedad con mayor frecuencia.

Sin embargo no se describe de manera profunda los posibles mecanismos neuropatogénicos que justifiquen estos. Tampoco se cuenta en esta serie con estudios necrópsicos que argumenten de forma exhaustiva estos síntomas. Se describen como síntomas frecuentes la cefalea, el mareo, la mialgia, la hiposmia y la fatiga. Pero no se puede olvidar que estos síntomas son comunes a muchas enfermedades respiratorias virales y no es raro observarlos en cuadros como la gripe por influenza.

La encefalopatía caracterizada por alteración profunda de conciencia se reporta en pacientes con COVID-19 que se encuentran entubados y ventilados con fallo de múltiples órganos. En estas circunstancias resulta muy



difícil precisar si el cuadro encefalopático obedece al disturbio metabólico sistémico o a una verdadera neuroinvasión con encefalitis por el SARS-CoV-2.

Otra de las complicaciones descritas es el síndrome RITAC (respuesta inmune trombótica asociada a la COVID-19). En estos casos se observa una alta incidencia de ictus isquémicos por fenómeno trombótico intracraneal; sobre todo si son pacientes ancianos y presentan varios factores de riesgo aterogénicos, como sería muy habitual en este grupo etario.

Se han reportado otros casos con diagnóstico de encefalopatía necrotizante sustentado por las imágenes de RMN y la detección de SARS-CoV-2 por PCR en muerta nasofaríngea; pero sin la confirmación neuropatológica. Incluso se ha llegado a plantear que estas manifestaciones se relacionan con el estado hiperinflamatorio y la tormenta de citosinas.

Lo mismo sucede con los casos descritos de síndrome de Guillain-Barré y SARS-CoV-2. A primera vista estas hipótesis resultan tentadoras y muy lógicas, sin embargo carecen de evidencias sólidas y estudios neuropatológicos que expliquen a profundidad estas observaciones.

Algunas preguntas primordiales aun sin respuesta son:

- ¿Tiene el SARS-CoV-2 capacidad neuroinvasiva demostrada?
- ¿La propiedad de neuroinvasión del SARS-CoV-2 (en caso de tenerla) es similar a la descrita en otros coronavirus u virus respiratorios?
- ¿Presenta el SARS-CoV-2 alguna propiedad biológica en su genoma que le permita la afectación neurológica en determinados casos o el problema está en la susceptibilidad genética de cada enfermo?

Por lo tanto se puede concluir que actualmente resultan hipotéticas las propiedades de neuroinvasión del SARS-CoV-2. Este planteamiento se puede argumentar por las siguientes observaciones: existe evidencia de daño neurológico por coronavirus diferentes al SARS-CoV-2, se han desarrollado modelos animales donde se demuestra la infestación de neuronas y glías por estos coronavirus y en pacientes con la COVID-19 se han reportado manifestaciones neurológicas.

Hasta el momento no se conoce con exactitud los mecanismos patogénicos y moleculares, ni se han confirmado desde el punto de vista neuropatológico síndromes específicos que demuestren de manera objetiva la capacidad de neuroinvasión y manifestaciones neurológicas en la COVID-19. Futuros estudios clínicos, epidemiológicos y neuropatológicos deben encaminarse al esclarecimiento de estas interrogantes que persiguen a diario a los especialistas encargados en el manejo de los pacientes con la COVID-19.

Bibliografía

- Johnson RT: Viral infections of the Nervous System . 2nd ed. Philadelphia Lippincott-Raven 1998.
- Beghi E, Nicolasi A, Kurland, Mulder DW, Hauser A, Shuster L et al. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950-1981: I. Epidemiology. Ann Neurol. 1984; 16: 283-94. doi:10.1002/ana.410160304 35:112.
- World Health Organization. Coronavirus diseases (COVID-19) pandemic Geneva: WHO. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [08.04.2020].
- Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East respiratory Syndrome coronavirus : a report of two case and review of the literatura. Case Report Neurol Med. 2016; 206 :350268.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. Published online April 10, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- 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 Feb 18 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X [Epub ahead of print]Correction in: Lancet Respir Med. 2020 Feb 25; 8(4): e26.

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

¿Los pacientes con la COVID-19 pueden desarrollar una afección tiroidea?

Por Julio César Hernández Perera.

Según un reporte de caso publicado en la revista *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* el SARS-CoV-2 puede ser causa de tiroiditis subaguda. El reporte constituye el primer caso conocido de esta enfermedad tiroidea en un paciente con la COVID-19.

La tiroiditis subaguda es una enfermedad inflamatoria de la tiroides que se caracteriza por dolor en el cuello y generalmente está precedida por una infección del tracto respiratorio superior. Puede ser causada por disímiles infecciones virales o una reacción inflamatoria posviral.

Este primer reporte de tiroiditis subaguda después de la infección por el SARS-CoV-2 fue elaborado por un equipo médico italiano del Hospital Universitario de Pisa. El diagnóstico de la enfermedad tiroidea se realizó en una joven de 18 años de edad que adquirió la COVID-19.

A pesar de mostrar una buena evolución clínica inicial de la COVID-19, comenzó a experimentar algunos síntomas adicionales después de tener estudios negativos en las pruebas de reacción en cadena a la polimerasa (PCR) para el SARS-CoV-2.

La nueva sintomatología se caracterizó por dolor en el cuello (a nivel de la tiroides), fiebre y aumento de la frecuencia cardíaca. Con estos nuevos síntomas se estableció el diagnóstico de tiroiditis subaguda: Por su asociación cronológica se consideró la infección por el coronavirus como el responsable de la tiroiditis subaguda.

Este nuevo hallazgo hace que se alerte a la comunidad médica sobre la posibilidad de esta manifestación clínica adicional relacionada con la COVID-19.



Bibliografía

Latrofa F, Santini F, Sgrò D, Viola N, Ricci D, Brancatella A. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin End Metab.* 2020; DOI: 10.1210/clinem/dgaa276



AUTORES

Aguilera Batista, Osvaldo. Especialista en Medicina General Integral. Programa de Control Sanitario Internacional. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología de Cacocum, Holguín.

Alonso Díaz, Pablo Lino. Especialista en Medicina Interna. Diplomado en Cuidados intensivos. Profesor Auxiliare de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq)

Chao González, Lisette. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Gastroenterología. Investigadora Titular. Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Departamento de Gastroenterología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Gutiérrez Gutiérrez, Carlos Genaro. Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Educación Médica. Especialista en Nefrología. Investigador Titular. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Servicio de Nefrología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Hernández Perera, Julio César. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Titular. Servicio de Trasplante del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq). <https://orcid.org/0000-0002-8567-5642>

Piñeiro Pérez, Dania. Especialista de Cirugía General. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora agregada. Servicio de Cirugía del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Samada Suárez, Marcia. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Gastroenterología. Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora Titular. Departamento de Profesores Consultantes del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Santos Martínez, Ángel Miguel. Especialista en Neurología. Departamento de Neurología y Neurofisiología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq)

Torres Rodríguez, Beatriz. Doctora en Ciencias Psicológicas. Máster en Sexualidad y en Pedagogía de la Sexualidad. Lic. Psicología. Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigadora Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).