



«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

# Los dos mundos y dos filosofías opuestas en el enfrentamiento de la COVID-19

Por **Julio César Hernández Perera**.

Mientras que para los cubanos sea tranquilizador ver como si te enfermas tienes mayores probabilidades de no enfermarte y muchas posibilidades de sobrevivir ante la COVID-19, en otros lugares, como los Estados Unidos, la salud es mirada como un negocio privado presto a despojar a los pacientes, carente de elementales principios éticos. De ahí es que se haya podido vislumbrar como en la actual pandemia en el vecino del Norte las respuestas a la pandemia hayan sido demoradas, ignorantes, discordantes y desordenadas: Estos hechos de seguro han suscitado más enfermos y muertes por el SARS-CoV-2.

Sin tener en cuenta las diferencias en los Sistemas de salud y las tendencias políticas se puede apreciar como en Cuba se afianzan sentimientos de cooperación y solidaridad, enlazados con los más necesitados. En Estados Unidos, sin embargo, se siembran en la sociedad el individualismo, el egoísmo y la desatención por sus semejantes.

Desde el inicio de la pandemia el mandatario norteamericano, Donald Trump, ha intentado minimizar el descalabro que vive su nación frente a la COVID. El mundo ha presenciado lo que ha sucedido en Estados Unidos, el golpe de la pandemia causada a la metrópolis neoyorquina ha sido difícil de esconder.

Se había vaticinado este desastre mucho antes de que se Nueva York se convirtiera en epicentro mundial de la pandemia. Más de una cuarta parte del total de los casos reportados (oficialmente) en la nación norteaña tuvieron lugar en esa ciudad.

Otra realidad asociada a este drama y que nos puede ser difícil de asimilar por los cubanos es conocer que los más afectados son los pobres y las comunidades de bajos ingresos. Todo hace indicar que la mayor carga de la enfermedad en Norteamérica la llevan los negros y los latinos.

Se podría tomar como referencia a esta situación las conclusiones a las que llegaron investigadores del Beth Israel.

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

## 29 de junio del 2020

### EN ESTE NÚMERO

- **Dos mundos y dos filosofías opuestas en el enfrentamiento de la COVID-19** (páginas 1 y 2).
- **Respuestas actualizadas acerca de nexos entre hipertensión arterial y COVID-19** (páginas 2 y 3).
- **Pérdida de olfato y sabor pueden ser aceptados como parte del cortejo sintomático de la COVID-19** (página 4).
- **¿Es necesaria la doble toma de temperatura dentro de un hospital en tiempos de la COVID-19?** (páginas 4 y 5)
- **COVID-19 y ulterior inmunidad** (páginas 5 y 6)
- **¿Predomina la mortalidad por la COVID-19 en el sexo masculino?** (páginas 6 y 7).
- **En busca de una susceptibilidad genética a la COVID-19** (páginas 7 y 8).

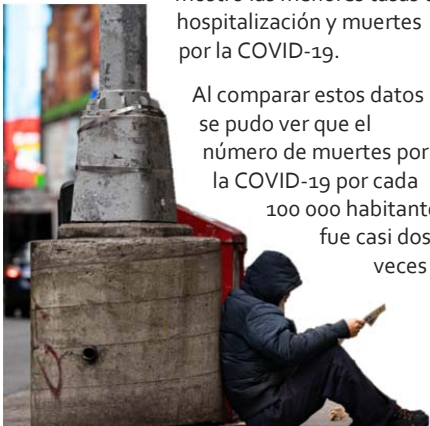


Deaconess Medical Center que fueron publicados el 29 de abril del 2020 en la revista norteamericana *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. En este artículo se denunciaron las ciclópicas desigualdades en las hospitalizaciones y muertes relacionadas con la COVID-19 en Nueva York entre comunidades pobres (generalmente negras y latinas) y ricas.

No es la primera vez que se muestran estas disparidades en la atención médica entre los cinco distritos neoyorquinos — Brooklyn, Bronx, Manhattan, Queens y Staten Island—. En esta oportunidad el Bronx, el distrito con la mayor proporción de negros y latinos, y con mayor densidad de personas que viven en la pobreza y tienen los niveles educacionales más bajos, mostró las tasas más altas de hospitalización y muerte relacionadas con la COVID-19.

¿Cómo se comportó Manhattan? Este distrito, el más rico que está compuesto por una población predominantemente blanca, mostró las menores tasas de hospitalización y muertes por la COVID-19.

Al comparar estos datos se pudo ver que el número de muertes por la COVID-19 por cada 100 000 habitantes fue casi dos veces



mayor en el Bronx que en Manhattan.

Son realidades que debieran avergonzar a un mandatario responsable pero el actual presidente estadounidense en vez de preocuparse por los miles de coterráneos que enferman y mueren por la desidia de su gobierno y la incapacidad de su Sistema de Salud, opta, entre otras cosas, por jugar golf en medio de la pandemia, dar ridículos consejos como dejar de usar nasobucos, tomar lejía, «inyectarse rayos ultravioletas», sobornar a empresas farmacéuticas para disponer de posibles vacunas —desarrolladas en otros lugares— para solo ser utilizadas en los Estados Unidos y relegar al resto del mundo, entre otras muchas torpezas.

Ese presidente tampoco se resigna de ahogar a Cuba con un bloqueo cada vez más férreo, e intenta obstaculizar y opacar el ejemplo de la labor que despliegan los médicos cubanos en el mundo.

Sin abandonar la lucha interna por controlar la COVID-19, muchos trabajadores de la salud de Cuba han dado su paso al frente y en poco tiempo, se sumaron al Contingente médico internacionalista «Henry Reeve» para desafiar al SARS-CoV-2 en numerosos países del mundo; principalmente donde el coronavirus ha causado estragos y donde están los más pobres.

Hace dos años, la administración del magnate Trump, empezó una arremetida de diatribas y falsedades contra los programas médicos internacionalistas cubanos aludiendo que se forzaban a sus médicos y lucraba con ellos. Pero las pruebas son más



que convincentes para, por un lado, apreciar el fracaso de la política desalmada norteamericana y neoliberal, y por otro lado, percibir la posición valiente contra esta pandemia y a favor de los más necesitados por parte nuestros trabajadores de la salud.

Después de ponderar estas pruebas los cubanos nos sentimos honrados de ser protagonistas de este mundo en el que nos formamos y pertenecemos, y ser abanderados, además, de una ética legítima.

#### Bibliografía

Wadhwa RK, Wadhwa P, Gaba P, Figueroa JF, Maddox KEJ, Yeh RW et al. Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs. *JAMA*, 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.7197

#### RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

## Respuestas actualizadas acerca de nexos entre hipertensión arterial y COVID-19

Por Julio Hernández Perera, Marlén Mesa González, Dania Piñeiro Pérez.

A medida que avanza la pandemia se van adquiriendo nuevos conocimientos y se domina mejor las características del SARS-CoV-2 y la enfermedad que causa, la COVID-19. Uno de los aspectos que más atención ha tenido en el estudio de la afección es la identificación de factores de riesgo que pueden asociarse a un peor pronóstico.

Entre estos factores de riesgo se han incluido la edad avanzada, la insuficiencia cardiaca, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar y la hipertensión. La hipertensión, por su parte, es una comorbilidad de particular interés porque es una afección muy frecuente en

adultos y constan, por el número de publicaciones, la gran preocupación relacionadas con el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con hipertensión infectada con la COVID-19.

Los niveles de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), se han relacionado, además, con la facilitación de la entrada del coronavirus en las células humanas; estas pueden estar incrementadas en pacientes que usan inhibidores de RAS. Por lo tanto, se planteó en un momento la hipótesis de que el uso crónico de la

inhibición de RAS podría conducir a una forma más grave y fatal de la COVID-19.

En una reciente revisión se dan respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Influye la hipertensión en la inmunidad relacionada con la evolución de la COVID-19?
- ¿Influye la hipertensión en la expresión de receptores de ACE2?
- ¿Los riesgos de complicaciones en la hipertensión están mediados por su tratamiento?
- ¿Es el envejecimiento un factor importante asociado con un peor

pronóstico en pacientes con COVID-19 e hipertensión?

### Relación de la hipertensión arterial con la inmunidad

La evidencias sugieren la posible participación de respuestas inmunes innatas (células asesinas naturales y células T  $\gamma$  /  $\delta$ ) y adaptativas (linfocitos B y T, así como dendríticas y de monocitos / macrófagos) en la patogénesis de la hipertensión. La inflamación vascular es la vía más frecuente que favorece la remodelación arterial y el aumento de la presión arterial.

Una vez activado, el sistema inmunitario parece jugar un papel importante en el daño del órgano terminal asociado con la hipertensión. En general, la contribución del sistema inmune, particularmente los linfocitos T, a la hipertensión es ampliamente aceptada, pero los fisiopatológicos que preceden la activación de las células inmunes son poco conocidos.

A pesar del uso de fármacos inmunosupresores dirigidos a linfocitos que se ha demostrado que atenúan la hipertensión, la falta de datos robustos y consistentes impide cualquier indicación actual para tratar la hipertensión con estas terapias.

### Relación de la hipertensión arterial con la expresión de receptores de la ACE2

Teóricamente, el aumento de la expresión de ACE2 puede ser potencialmente dañino para la infección por el SARS-CoV-2. Hasta la fecha, no hay evidencia definitiva de que la hipertensión se asocie con una mayor expresión de receptores de ACE2 y de si esta expresión puede contribuir a los malos resultados en la COVID-19.

Hasta el presente no hay evidencias de que la hipertensión per se predisponga a los pacientes con COVID-19 a un mal pronóstico.

### ¿Los riesgos de complicaciones de la COVID-19 en la hipertensión están mediados por su tratamiento?

Estudios recientes han revisado el papel de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (RAS) en la infección por la COVID-19. Aunque inicialmente se señaló en China que el uso de estos fármacos, uno de los más prescritos en el mundo para tratar la hipertensión, puede alterar la expresión de ACE2 e influir en la virulencia de la infección por la COVID-19. Sin embargo, no hay evidencia definitiva que indique los efectos nocivos de los inhibidores de RAS.

A pesar de que los inhibidores de RAS se recomiendan como uno de los tratamientos de hipertensión de primera línea, el uso de estos medicamentos en China es bastante bajo, y se estimó que los inhibidores de RAS se usaron en el 25-30% de los pacientes tratados.

Los estudios en animales y preclínicos que evalúan los niveles de expresión de ACE2 en diferentes tejidos con el uso de inhibidores de RAS han mostrado datos discordantes. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) no inhiben la ACE2, lo que hace improbable el efecto nocivo de este grupo de medicamentos.

Se ha demostrado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 (ARB) aumentan la regulación de ACE2 en animales experimentales, pero estos hallazgos no parecen traducirse en observaciones clínicas, incluso en el contexto de la COVID-19.

Uno de los primeros informes en humanos evaluó a 112 pacientes enfermos con la COVID-19 y enfermedades cardiovasculares previas. En este estudio retrospectivo de China, el uso de inhibidores de RAS no se asoció con una mayor morbilidad y mortalidad.

Pero investigaciones más recientes (todas observacionales) han ayudado a esclarecer más las dudas que tenemos en este tema y se han podido llegar a las siguientes presunciones que pueden ser tomadas como temporales (no definitivas), relacionadas con el uso de fármacos inhibidores del RAS en pacientes hipertensos con la COVID-19:

Existen algunas evidencias que, comparado con el uso de otros hipertensivos, el uso de fármacos inhibidores del RAS en pacientes hipertensos con la COVID-19 se asocia con una disminución de la mortalidad.

Estos enfermos pueden mostrar concentraciones significativamente más bajas de proteína C reactiva y procalcitonina en comparados con pacientes hipertensos que reciben tratamiento con otros antihipertensivos.

No se sostiene la evidencia de que el uso de estos antihipertensivos se asocie a un mayor riesgo para la COVID-19.

Colectivamente, la evidencia clínica disponible apunta a un efecto neutral o incluso beneficioso sobre los resultados en pacientes con COVID-19 que reciben inhibidores del RAS. No obstante hay que mantener cuidado con estas conclusiones y estar pendientes de resultados de estudios futuros para llegar a conclusiones definitivas.

### El envejecimiento, la hipertensión arterial y el pronóstico de la COVID-19

Se ha logrado establecer que los pacientes de edad avanzada tienen un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la COVID-19 y son un grupo de especial interés para el cual el distanciamiento físico se ha identificado como una prioridad principal. Pero el envejecimiento, además, es un factor de riesgo bien establecido para desarrollar hipertensión.

De hecho, hay un aumento progresivo en la prevalencia de hipertensión en paralelo a la estratificación por edades: Según algunos datos estadísticos poblacionales, la



prevalencia de hipertensión puede alcanzar a más de una sexta parte de los ancianos.

En este escenario, es razonable esperar que la hipertensión sea vista como una «señal de alarma» frecuente en las estadísticas sobre complicaciones y muertes por la COVID-19.

Pero los estudios actuales no permiten establecer con certeza esta relación por lo que se debe esperar a investigaciones futuras y por el momento se recomienda, además, tomar con extrema y seguimiento no solo a los ancianos hipertensos, sino a aquellos que presenten otras comorbilidades como el cáncer y la diabetes mellitus

### Bibliografía

Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. 2020; DOI: 10.1002/alr.22579



RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

## Pérdida de olfato y sabor pueden ser aceptados como parte del cortejo sintomático de la COVID-19

Por **Dania Piñeiro Pérez, Julio Hernández Perera.**

La pérdida del olfato y el gusto se ha relacionado anecdóticamente con las infecciones por COVID-19. En un estudio publicado el 12 de abril de 2020 en la revista *International Forum of Allergy & Rhinology*, los investigadores de la Universidad de San Diego informan hallazgos que asocian fuertemente la pérdida sensorial con la COVID-19.

En el estudio se encuestaron a 1 480 pacientes con síntomas sospechosos de tener la COVID-19. De estos, 59 fueron diagnosticados con la enfermedad causada



por el SARS-CoV-2.

La pérdida del olfato y el sabor fueron reportados en el 68 y 71 %, respectivamente, en los pacientes con la COVID-19. En los pacientes que no poseían la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, la presencia de estas alteraciones fue del 16 y 17 %, respectivamente.

Con estos datos se llegó a la conclusión de que la pérdida de olfato y sabor, se asoció 10 veces más a la probabilidad de tener infección por el SARS-CoV-2, comparada con otras causas de infección. El primer signo reportado con más frecuencia de una infección por la COVID-19 sigue siendo la fiebre —se presentó en el 54 % de los enfermos.

Por otra parte, fueron comunes como síntomas iniciales, la fatiga (81 %), la pérdida del gusto (71 %), la fiebre (70 %), la pérdida del olfato (68 %), las mialgias o artralgias (63 %), la diarrea (48 %) y las náuseas (27 %).

De los enfermos que informaron pérdida del olfato y el gusto, esta alteración fue típicamente marcada. Pero, alentadoramente, la tasa de recuperación del

olfato y el sabor fue alta y ocurrió generalmente dentro de las dos o cuatro semanas posteriores a la infección.

El retorno sensorial generalmente coincide con el momento de la recuperación de la enfermedad.

Curiosamente, los investigadores encontraron que las personas que informaron haber experimentado dolor de garganta con más frecuencia dieron negativo para COVID-19: este síntoma se presentó en los pacientes con y sin la COVID-19 en el 60 y 32 %, respectivamente.

Este estudio respalda la necesidad de ser conscientes de que la pérdida de olores y sabores son parte del cortejo sintomático temprano de la COVID-19. Un dato que es trascendental en el esfuerzo por disminuir el riesgo de transmisión del virus

### Bibliografía

Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; DOI: 10.1002/alr.22579

RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

## ¿Es necesaria la doble toma de temperatura dentro de un hospital en tiempos de la COVID-19?

Por **Judith Mederos Sánchez, Laidy Treasures Pereira, Dania Piñeiro Pérez.**

La COVID-19 se ha convertido en un gran reto para los servicios médicos en todo el mundo. Las medidas para prevenir la propagación del SARS-CoV-2 incluyen, entre otros, el uso de medidas de protección personal, medidas generales higiénicas y epidemiológicas, la pesquisa activa de contactos y casos sospechosos, y la toma de temperatura.

En los centros asistenciales de salud las medidas pueden incluir, además, la restricción de acceso a los centros y la limitación de la movilidad libre de personal dentro de la instalación.

Sin embargo, la toma de la temperatura, que antes de esta situación no era un procedimiento habitual, ha sido valorada como la más importante y adoptada casi

universalmente en todos los centros laborales y hospitalarios de muchas partes del mundo: Junto con los antecedentes de contactos y la presencia de síntomas, la fiebre es un signo de alarma trascendental de la infección por el SARS-CoV-2.

Por eso se practica el monitoreo en la entrada de los centros usando técnicas a las que no muchas veces no estábamos habituados como los detectores infrarrojos de temperatura y los termómetros de frente.

Al detectar un paciente febril se le debe impedir la entrada y se remite al servicio de urgencias donde se atienden los casos respiratorios.

No obstante, se deben tener una serie de cuidados, que puede pasarse por alto.

Estos dispositivos pueden mostrar valores normales o hipotermia en pacientes febriles, como consecuencia de factores ambientales. Entre los factores ambientales que pueden alterar los valores reales de temperatura están los condicionados por ambientes exteriores como las temperaturas bajas (se incluye el uso de ambientes climatizados), el viento y la lluvia.

Se ha reportado que ante la presencia de un ambiente frío se requiere al menos 10 minutos en lugares no climatizados para que la toma de temperatura sea lo más real posible.

Otro problema que puede encontrarse con frecuencia puede ser el consumo de antipiréticos. Por esta razón se recomienda indagar en el consumo de estos fármacos y



se recomienda, además, que todos los pacientes y personal que entran a un hospital se le deben chequear la temperatura, al menos, una vez más, cuando se encuentran dentro del centro.

Si no se tiene hasta el presente el verdadero valor de esta medida se puede poner como ejemplo la experiencia mostrada en marzo del 2020 en un hospital de China Taipei (Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital). En ese centro se determinó en los pacientes la temperatura a la entrada y dentro del hospital.

Con estas estrategias se valoraron 40 887 pacientes que requerían de los servicios médicos ambulatorios. Solo 5 pacientes tuvieron fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) en las entradas del centro. Pero sorprendentemente se detectaron otros 37 enfermos febriles con la segunda toma de la temperatura, realizada dentro del centro asistencial: Cualquiera de ellos pudo ser portador del SARS-CoV-2 y causar la propagación del coronavirus.

Este experimento nos lleva a pensar que en las instituciones médicas con servicios de consulta externa una segunda toma de temperatura dentro del hospital puede ser recomendable. Esta simple intervención puede jugar un papel trascendental en la prevención y control de la COVID-19 dentro de los hospitales y alcanzar el anhelada meta de cero infección ocupacional.

#### Bibliografía

Hsiao SH, Chen TC, Chien HC, Yang CJ, Chen YH. Measurement of body temperature to prevent pandemic COVID-19 in hospitals in Taiwan: repeated measurement is necessary. *Journal Hosp Inf.* 2020; 105:360-1. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.004>

#### RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

### COVID-19 y ulterior inmunidad

Por Marlen Mesa González, Julio César Hernández Perera, Dania Piñeiro Pérez, Dania Delgado Rivero, Glenis Madrigal Batista.

En ausencia de un tratamiento efectivo o prevención biomédica y los esfuerzos para controlar la pandemia causada por el SARS-CoV-2 se han basado en intervenciones no farmacológicas como el lavado frecuente de las manos, las cubiertas faciales, la limpieza a higiene ambiental y el distanciamiento físico, evitar aglomeraciones de personas, entre otras.

Además de estas intervenciones de salud pública, el desarrollo de la inmunidad colectiva se pensó en algunos lugares como una opción para proporcionar una defensa contra la COVID-19. Sin embargo, es muy cuestionable esta estrategia desde el punto de vista ético si se tiene en cuenta que esta afección se acompaña de una letalidad importante.

Por otro lado, la idea de una inmunidad útil contra la COVID-19 después de que un enfermo se haya recuperado es algo aún incierto en esta nueva infección. Se debe tener en cuenta que muchas infecciones humanas causadas por virus—como el virus de la influenza—no producen una respuesta inmune duradera.

Advertir la posible inmunidad posinfección también tiene implicaciones importantes para las evaluaciones epidemiológicas (susceptibilidad de la población y modelos de transmisión), terapias serológicas (uso de plasma convaleciente) y vacunas.

A esta incertidumbre se suma la relación poco clara entre la respuesta de anticuerpos y la mejoría clínica. Los resultados de un pequeño estudio de 9 pacientes con la COVID-19 encontraron que una mayor gravedad clínica producía títulos de anticuerpos más altos. Sin embargo, la detección de anticuerpos y títulos más altos no siempre se correlacionan con la mejoría clínica de la afección viral.

Los síntomas de la COVID-19 pueden resolverse, además, antes de la seroconversión (como se refleja por la detección de IgM e IgG serológicas). Aunque los anticuerpos IgM e IgG detectables han precedido las disminuciones en las cargas virales de SARS-CoV-2.

Lo que parece más seguro es que la carga viral generalmente alcanza su punto máximo temprano en la enfermedad para luego disminuir a medida que se desarrollan anticuerpos: Los títulos de anticuerpos

aumentan a las 2 a 3 semanas de desarrollarse la enfermedad.

El éxito en el cultivo de virus a partir de muestras nasofaríngeas disminuye rápidamente durante la primera semana de aparición leve de la enfermedad, pero se desconoce la duración absoluta de que un paciente pueda eliminar el virus infeccioso.

La detección persistente de ARN viral muchos días o semanas después de la recuperación de la COVID-19 a concentraciones cercanas al límite de detección de los ensayos disponibles probablemente no represente un caso clínico o riesgo para la salud pública significativo, especialmente en ausencia de síntomas; sin embargo, la evidencia definitiva aún no existe.

La durabilidad de los anticuerpos neutralizantes (principalmente IgG) contra el SARS-CoV-2 aún no se ha definido; se ha descrito una persistencia de hasta 40 días desde el inicio de los síntomas.

La duración de las respuestas de anticuerpos contra otros coronavirus humanos puede ser relevante en este contexto. Por ejemplo, después de la infección con SARS-CoV-1 (el virus que causó el SARS), las concentraciones de IgG se mantuvieron altas durante aproximadamente 4 a 5 meses para luego disminuir lentamente durante los próximos 2 a 3 años.

De manera similar, los anticuerpos neutralizantes después de la infección con MERS-CoV (el virus que causó el síndrome respiratorio del Medio Oriente) ha persistido hasta 34 meses en pacientes recuperados.

La evidencia de reinfección generalmente requiere documentación basada en el cultivo de una nueva infección después de la eliminación de la infección anterior o evidencia de reinfección con una forma molecularmente distinta del mismo virus. En un informe, entre dos individuos sanos que se habían recuperado de la COVID-19 y tenían dos o más muestras de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) secuencialmente negativas con al menos 24 horas de diferencia, se detectó nuevamente el ARN del SARS-CoV-2 en la esporádicos hisopados de garganta por hasta 10 días.

También se ha detectado ARN de SARS-CoV-2 en hisopos de garganta o

nasofaríngeos más de 20 días después de resultados negativos de la prueba. En otro informe entre 18 pacientes, las cargas virales (según lo determinado por el umbral del ciclo de PCR) fueron generalmente más bajas y habían disminuido sustancialmente sus valores durante el pico de la enfermedad.

Tampoco hay evidencia en la actualidad de que esas personas transmitieran el SARS-CoV-2 a otros después de haberse recuperado clínicamente. Sin embargo, esta posibilidad de transmisión no se puede descartar, especialmente para las personas que puedan estar predispuestas a la eliminación prolongada de otros agentes patógenos, como por los estados inmunocomprometidos.

También es posible que estos casos representen enfermedad persistente o recidivante de la COVID-19 o incluso una verdadera reinfección. Por otro lado, estos casos también pueden representar un desprendimiento de ARN viral esporádico prolongado en o cerca del límite de detección del ensayo o variación en la técnica de recolección, manejo de la muestra o condiciones de almacenamiento que afectan el rendimiento de la prueba.

Faltan datos para diferenciar efectivamente estas posibilidades, lo que pone de relieve un área de incertidumbre sustancial. Se necesita la recolección rutinaria de dichos datos, específicamente la carga viral (medida por el umbral del ciclo de ensayo de RCP) y el cultivo viral, y de una muestra más grande de pacientes bajo protocolos estándar.

Los ensayos serológicos para detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2 están

rápidamente disponibles y serán críticos para estimar la prevalencia de infecciones, incluidas aquellas que son asintomáticas.

Sin embargo, actualmente es prematuro usar tales ensayos para determinar si los individuos son inmunes a la reinfección.

Aún no se han determinado los estándares de rendimiento, que incluyen sensibilidad y especificidad, para el creciente número de ensayos serológicos y el potencial de reactividad cruzada con otros coronavirus (que producen falsos positivos).

Las pruebas generalizadas de personas que no han tenido COVID-19, una población con baja prevalencia de SARS-CoV-2, pueden generar más falsos positivos que verdaderos positivos. Este fenómeno puede complicar la interpretación clínica y epidemiológica de los resultados, especialmente si las pruebas serológicas no tienen una alta especificidad o si no se utiliza alguna forma de prueba confirmatoria.

Más fundamentalmente, queda por determinar si una respuesta IgG robusta corresponde con la inmunidad. Se necesitan estudios de cohorte longitudinal bien diseñados de personas que se recuperaron de la COVID-19 para controlar los signos y síntomas de enfermedad recurrente.

Dichos estudios longitudinales también podrían documentar posibles eventos de reexposición, todos relacionados con investigaciones clínicas y de laboratorio de otras etiologías alternativas, pruebas serológicas, intentos de aislar virus por cultivo y comparaciones genómicas virales de muestras virales aisladas.

Sin embargo, a corto plazo, se pueden identificar posibles recurrencias de infección al monitorear los datos de vigilancia. Y hasta el presente solo se puede concluir que la detección de IgG y anticuerpos neutralizantes no es sinónimo de inmunidad duradera.

#### Bibliografía

Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019, Clin Inf Dis. 2020; ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020; 581: 465-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

Kai-Wang K, Tak-Yin T O, WS Leung, A Raymond, Wu C et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Inf Dis. 2020; 20: 565-74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)

Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerg Inf Dis. 2007; 13(10), 1562.

Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M et al. Persistence of antibodies against Middle East respiratory syndrome coronavirus. Em Inf Dis. 2016; 22 (10): 1824.

#### RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

## ¿Predomina la mortalidad por la COVID-19 en el sexo masculino?

Por **Marcia Samada Suárez, Julio César Hernández Perera.**

Aunque la morbilidad y la mortalidad por la COVID es variable para ambos sexos, estudios recientes han reportado que los hombres tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave y muerte en relación a las mujeres, pero aún no se ha establecido la base de estas diferencias.

Cuba, hasta el 24 de mayo del 2020, según las Estadísticas del Ministerio de Salud Pública, muestra que del total de los pacientes positivos al coronavirus, 945 (48,9 %) y 986 (51,1 %) eran del sexo femenino y

masculino, respectivamente. De los 81 fallecidos reportados hasta el 22 de mayo, 51 (62,9 %) eran hombres y 30 (37 %) fueron mujeres.

En un metanálisis de 29 reportes que incluyeron 206 128 pacientes, no se encontraron diferencias entre la proporción de enfermos infectados con el SARS-CoV-2 en relación al sexo. Per se destaca que el sexo masculino se asoció significativamente con la morbilidad y la mortalidad, actuando como un factor de riesgo de enfermedad grave.



En otro metanálisis realizado por Zheng y colaboradores, con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados con la progresión a formas graves (o mortales) de la COVID-19, encontraron que la proporción de hombres fue significativamente mayor en el grupo con enfermedad crítica y muerte en comparación con el grupo con enfermedad no grave. En este estudio se incluye al sexo masculino entre los principales factores de riesgo para la evolución a la gravedad de la



COVID-19, junto con la edad mayor de 65 años y el antecedente de ser fumador.

En otro estudio británico de cohorte se analizaron los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria por la COVID-19 en 17 millones de adultos. Hubo 5 683 muertes atribuidas a la COVID-19. El sexo masculino se asoció con el doble de riesgo de morir por esta enfermedad.

Las diferencias de género en la actividad social y los comportamientos entre sexos podrían contribuir en este aspecto. Los debates se han centrado tanto en los aspectos sociales del género como en los biológicos e inmunológicos.

Se plantean varias hipótesis. A continuación citamos algunas de ellas.

- Existen mecanismos específicos que tratan de explicar esta discrepancia para la familia del coronavirus, el diferente comportamiento relacionado con el sexo no se encuentra en otras familias de virus. Los brotes de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) también han mostrado un predominio masculino en la susceptibilidad a la enfermedad. Los ratones machos infectados experimentalmente con SARS-CoV eran más susceptibles que los ratones hembras, y la ooforectomía o los antagonistas de los receptores de estrógeno aumentaron la mortalidad de ratones hembra, concluyendo así que el estrógeno podría tener un efecto protector contra la infección por coronavirus.
- -El receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), que se sabe que es un regulador de la presión arterial a través del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, es un receptor funcional para SARS-CoV2 que permite la entrada de células humanas y la infectividad viral. Estos receptores no sólo se encuentran en los pulmones, sino también en otros órganos como los riñones, la próstata, los intestinos y los testículos. Se ha demostrado que los niveles circulantes de ACE2 son más altos en los hombres que en las mujeres y en pacientes con diabetes o enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, los pacientes masculinos pudieran ser más propensos a morir de SARS-CoV-2 debido a la alta expresión de la ACE2.
- Existen diferencias fundamentales en la respuesta inmune a la infección entre

sexos que son más propensas a contribuir a este fenómeno, incluyen una respuesta de interferón innato antiviral más robusta y una mayor inmunidad adaptativa hacia los antígenos virales en las mujeres. En las personas infectadas con la COVID-19, es probable que estas diferencias conduzcan a un control viral más eficaz en las mujeres, lo que puede contribuir al riesgo relativamente menor de desarrollar enfermedad grave.

- -Las mujeres tienen una menor prevalencia de tabaquismo y enfermedades cardiovasculares, que se asocian con un peor pronóstico para los pacientes con COVID-19.

Las evidencias hasta el momento sugieren que el sexo masculino es un importante factor de riesgo de mortalidad ante la pandemia de la COVID-19. Se justifican mayores investigaciones con el fin de comprender los mecanismos involucrados en las diferencias entre sexo

#### Bibliografía

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. <https://salud.msp.gob.cu/>

Mjaess G, Karam A, Aoun F, Albisinni S, Roumeguere T, COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor, *Progre's en Urologie* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.05.007>

Sharma G, Volgman AS, Michos ED, Sex Differences in Mortality from COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected?, *JACC Case Reports* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.027>.

Peckham H, de Grijter N, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity. *Research Square*, doi: 10.21203/rs.3.rs-23651/v1

Williamson E., Walker AJ., Bhaskaran KJ., Bacon S., Bates C., Morton CE., et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.05.06.2009299.

Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 23;S0163-4453(20)30234-6. [DOI 10.1016/j.jinf.2020.04.021]



#### RESEÑA BIBLIOGRÁFICA

## En busca de una susceptibilidad genética a la COVID-19

Por Denise Hernández González

La presentación clínica de la Covid-19 muestra una gran variabilidad entre los pacientes. ¿Detrás de esta variabilidad estará presente la Genética?

Hasta el momento no se tiene una respuesta clara a esta pregunta aunque se puede sospechar que sí, que puede existir una relación.

Por esta razón en los últimos tiempos científicos de todo el mundo, incluyendo a Cuba, están dando los primeros pasos para esclarecer estos posibles secretos y se han declarado más de 100 proyectos que investigan el papel de los genes en la COVID-19. Comprender la susceptibilidad genética individual a la enfermedad puede ser vital para el pronóstico, la prevención y el desarrollo de nuevos tratamientos.

Los primeros datos relativos a un papel de los factores genéticos en relación a la COVID-19 proceden de un estudio con gemelos realizado en el King's College de Londres, reino Unido. Los investigadores utilizaron información proporcionada por más de 2 600 gemelos para estimar que un 50 % de la variabilidad en los síntomas de COVID-19 es debida a factores genéticos.

También existen numerosos genes para los que se han descrito variaciones relacionadas con la respuesta a infecciones víricas. Algunos de ellos codifican para la puerta de entrada de los virus a las células humanas.

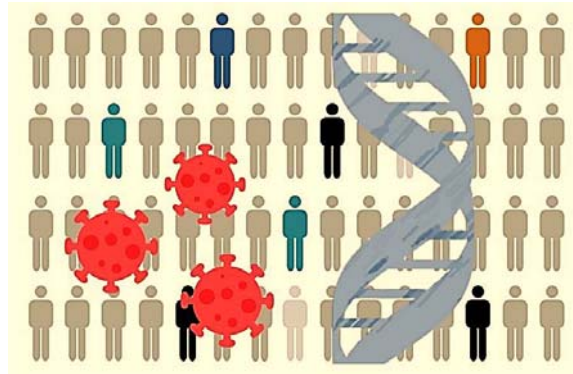
Este el caso del gen CCR5 y el VIH. En este sentido, existe un gran interés en evaluar si variaciones en el gen que codifica para ACE2, receptor que utiliza el coronavirus SARS-CoV-2 para entrar en las células humanas, afectan a la respuesta inmunitaria al virus.

Otra posibilidad son los múltiples genes relacionados con la respuesta inmunitaria.

Recientemente se ha creado, además, gran expectativa ante los resultados preliminares que científicos italianos van a mostrar en la 53 Conferencia Anual de la Sociedad Europea de Genética Humana, que se celebrará próximamente y que se llevará a cabo completamente en línea debido a la pandemia.

Según algunas fuentes estos científicos llevaron a cabo el proyecto GEN-COVID y refieren que han podido identificar bases genéticas y moleculares de esta susceptibilidad a la infección, así como la posibilidad de contraer una forma más grave de la enfermedad.

Según algunas fuentes, se estudiaron obtenidos de 130 pacientes enfermos con la COVID-19 provenientes de Siena y otras instituciones toscanas. Así pudieron descubrir una serie de genes de susceptibilidad comunes que estaban



vinculados a un resultado favorable o desfavorable de la infección.

La búsqueda de genes comunes en pacientes afectados contra un grupo de control pudo identificar algunos genes. De esta manera se pudo identificar para cada paciente un promedio de tres mutaciones involucradas en la susceptibilidad a la infección por la COVID-19.

Aunque la presentación de la COVID-19 es diferente en cada individuo, esto no descarta

la posibilidad de que el mismo tratamiento sea efectivo en muchos casos.

De validarse o descubrirse bases genéticas que predisponen a la evolución de la COVID-19 se augura que tendrán implicaciones significativas para la política sanitaria y sanitaria.

En la actualidad se analizan otras 2000 muestras de otras regiones italianas, específicamente de 35 hospitales italianos que pertenecen al proyecto GEN-COVID.

#### Bibliografía

- Williams FMK, et al. Self-reported symptoms of covid-19 including symptoms most predictive of SARS-CoV-2 infection, are heritable. medRxiv. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072124>
- European Society of Human Genetics. "New identification of genetic basis of COVID-19 susceptibility will aid treatment." ScienceDaily. ScienceDaily, 6 June 2020. <[www.sciencedaily.com/releases/2020/06/202006/20200605182332.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2020/06/202006/20200605182332.htm)>

#### AUTORES

**Delgado Rivero, Dania.** Máster en Urgencias Médicas. Especialista en Anestesia y Reanimación. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Servicio de Anestesiología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

**Hernández González, Denise.** Doctora en Medicina. Policlínico «Jorge Luis Ramírez».

**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>

**Madrigal Batista, Glenis.** Especialista de Cirugía General. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Servicio de Cirugía del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

**Mederos Sánchez, Judith.** Licenciada en Enfermería. Servicio de Cirugía del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

**Mesa González, Marlén.** Máster en Urgencias Médicas. Especialista en Medicina General Integral, y Anestesia y Reanimación. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Servicio de Anestesiología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

**Piñero 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).

**Roque Valdés, Alejandro.** Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista en Medicina Interna. Profesor Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Servicio de Trasplante 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).

**Treasures Pereira, Laidy.** Licenciada en Enfermería. Servicio de Cirugía del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).