

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Bogotá D.C., Colombia

EN ESTA EDICIÓN

Infección por SARS-CoV-2: pandemia que estimula el conocimiento y su relación con las alteraciones endocrinas

Aspectos globales de la epidemiología y de la toma de decisiones en la pandemia por COVID-19

La respuesta inmunitaria

Diabetes mellitus en COVID-19: ¿factor de riesgo o factor pronóstico?

COVID-19 y fisiopatología de la diabetes

Manejo ambulatorio del paciente con diabetes en tiempos de COVID-19

Manejo en el paciente hospitalizado por COVID-19

Infección por SARS-CoV-2 y obesidad

Malnutrición en los tiempos del COVID-19

COVID-19 y salud reproductiva

Efectos inmunológicos de la vitamina D en COVID-19

Vitamina C como antioxidante en el manejo del SARS-CoV-2

Enfermedad tiroidea autoinmunitaria y SARS-CoV-2/COVID-19

COVID-19, función suprarrenal y corticosteroides

Circunstancias ambientales que pueden haber influido en la pandemia por COVID-19



Una publicación de la
**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

CRÉDITOS

Editor General

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité Editorial

Agaph Stella Acosta Prada, MD. (Bogotá, Colombia)

Luz Angela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)

Roberto Franco Vega, MD. (Bogotá, Colombia)

Alfredo Jácome Roca, MD. (Ocala, Estados Unidos)

Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)

William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)

Comité Científico Consultor

Ernesto Bernal-Mizrahi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)

Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)

Gustavo Duque Naranjo, MD. PhD. FRACP. (Sydney, Australia)

Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)

Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)

Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)

Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)

Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)

Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)

Junta Directiva 2019 - 2021**Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo****Presidente:** Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)**Vicepresidente:** Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)**Secretario:** José Luis Torres Grajales, MD. (Medellín, Colombia)**Fiscal Médico:** Rafael Castellanos Bueno, MD. (Bucaramanga, Colombia)**Presidente Capítulo Bolívar Grande:** Alejandro Castellanos Pinedo, MD. (Montería, Colombia)**Presidente Capítulo Caribe:** Carlos Cure Cure, MD. (Barranquilla, Colombia)**Presidente Capítulo Central:** Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)**Presidente Capítulo Eje Cafetero:** Alejandro Marín Sánchez, MD. (Pereira, Colombia)**Presidente Capítulo Noroccidente:** Claudia Monsalve Arango, MD. (Medellín, Colombia)**Presidente Capítulo Nororiental:** Harold García Touchie, MD. (Cúcuta, Colombia)**Presidente Capítulo Suroccidente:** Mónica Yanneth Barraza Gerardino, MD. (Cali, Colombia)**Coordinación Editorial**

Natalia Andrea Arcila Murcia

E-mail: revista@endocrino.org.co

Teléfono: (00571) 6420243 - 6420245

Página web: <http://revistaendocrino.org>**Revisión Editorial, Diagramación e Impresión**

Distribuna Editorial Médica

Revisión médica: Jhon Jairo Botello Jaimes, MD., Juan Carlos Pineda, MD.**Diseño y diagramación:** Arley Bácares Tique**Corrección de estilo:** Andrés Mantilla Meluk
Laura Rubiano Velasco

ÍNDICE

EDITORIAL

Infección por SARS-CoV-2: pandemia que estimula el conocimiento y su relación con las alteraciones endocrinas ▶ 41

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aspectos globales de la epidemiología y de la toma de decisiones en la pandemia por COVID-19 ▶ 43
*Vargas-Uricoechea H, Vargas-Sierra H.*La respuesta inmunitaria ▶ 55
*Castellanos-Bueno R.*Diabetes mellitus en COVID-19: ¿factor de riesgo o factor pronóstico? ▶ 62
*Builes-Montaño CE, Ramírez-Rincón A.*COVID-19 y fisiopatología de la diabetes ▶ 67
*Luján D, Guatibonza-García V, Pérez-Londoño A, Mendivil CO.*Manejo ambulatorio del paciente con diabetes en tiempos de COVID-19 ▶ 72
*Ramírez-Rincón A, Builes-Montaño CE.*Manejo en el paciente hospitalizado por COVID-19 ▶ 76
*Férez-Bonelo K.*Infección por SARS-CoV-2 y obesidad ▶ 80
*Rosero RJ, Ramírez A, Pinzón JB.*Malnutrición en los tiempos del COVID-19 ▶ 84
*Sánchez PE, Rosero RJ, Stephens I.*COVID-19 y salud reproductiva ▶ 88
*Gómez-Tabares G, Barraza-Gerardino M.*Efectos inmunológicos de la vitamina D en COVID-19 ▶ 94
*Rivera MC, Medina A, Vargas J, Gómez AM, González E.*Vitamina C como antioxidante en el manejo del SARS-CoV-2 ▶ 99
*Mejía L, Alvarado A.*Enfermedad tiroidea autoinmunitaria y SARS-CoV-2/COVID-19 ▶ 102
*Marín A, Rojas LJ, Mejía MG, Builes CA, Arenas HM, Duque JJ.*COVID-19, función suprarrenal y corticosteroides ▶ 109
*Pinzón-Tovar A, Castellanos-Bueno R.*Circunstancias ambientales que pueden haber influido en la pandemia por COVID-19 ▶ 113
Lizcano F, Acosta E, Girone MG.

EDITORIAL

Infección por SARS-CoV-2: pandemia que estimula el conocimiento y su relación con las alteraciones endocrinas

El proceso de publicaciones en nuestra revista ha tenido continuidad trimestral desde sus inicios, con 3 separatas adicionales; sin embargo, esta es la primera separata dedicada a unas minirrevisiones profundas de un tema actual y cambiante minuto a minuto, que presenta incertidumbres de conocimiento y avances vertiginosos en las ciencias básicas, moleculares y clínicas, con los que se busca lograr salvar vidas en este brote actual de infección por coronavirus. Deseamos tener evidencias suficientes para avanzar en el proceso de cómo los profesionales que intervenimos y de salud pública podemos prevenir y manejar las epidemias. Por esto, es necesario brindar información procesable lo antes posible, como se aporta en esta edición de la revista. Examinamos rápidamente los manuscritos realizados por nuestros colegas endocrinólogos y colaboradores, para que pudiésemos tener el conocimiento al día; es decir, la mejor información disponible de manera transparente y expedita de esta nueva situación pandémica en el mundo, bajo la premisa de que condiciones como esta ameritan un enfoque evaluativo diferente.

Las enfermedades infecciosas continúan perturbando y amenazando a las poblaciones humanas, con registros históricos de pandemias descritas desde la peste antonina (165-180 d. C.), desencadenada por el Imperio Romano a su regreso del Medio Oriente y que causó 5 millones de muertes, continuando con la plaga de Justiniano (541-542), que dejó de 30 a 50 millones de muertes; la viruela japonesa (735-737), con 1 millón de muertes; la peste negra (1347-1351), iniciada en Asia Central y que causó 200 millones de muertes; la viruela (1520), introducida en México, con 56 millones de muertes; la peste bubónica en Inglaterra (1600), que dejó 3 millones de muertes; la peste rusa, con 600.000 muertes; el cólera (1817-1923) en Asia, con 1 millón de muertes; la tercera peste bubónica en China (1855), que produjo 12 millones de muertes; la fiebre amarilla (fines de 1800), con 150.000 muertes entre América y Europa; la gripe española (1918-1919), que causó 40-50 millones de muertes; la gripe rusa (1889-1890), con 1 millón de muertes; la gripe asiática (1957-1958), que inició en Guizhou, China, y dejó 1,1 millón de muertes; la gripe de Hong Kong (1968-1970), con 1 millón de muertes; la infección por VIH (1981-actualmente), iniciada en África Central, con 25 a 30 millones de muertes; el SARS (2002-2003), que se originó en el sur de China, con 8098 personas infectadas y que provocó 770 muertes causadas por un coronavirus (el SARS-CoV); la gripe porcina (2009-2010), iniciada en el centro de México y que ocasionó 200.000 muertes; el MERS (2012-actualmente), que reportó el primer caso en Arabia, con 850 muertes ocasionadas por un coronavirus (el MERS-CoV); el Ébola (2014-2016), iniciada en Guinea, con 11.300 muertes y letalidad de hospitalizados del 57%^(1,2); hasta llegar a la actual pandemia iniciada en Wuhan-Hubei, provincia de China, diseminada en todo el globo terrestre y desencadenada por un patógeno emergente: el coronavirus COVID-19 o SARS-CoV-2, que ha contagiado 4.891.785 casos, con 324.496 muertes a la fecha de este escrito⁽³⁾.

Estamos afrontando una pandemia en sociedades caracterizadas por gran desigualdad, hacinamiento, contacto humano-animal, tecnología avanzada, redes sociales sin límite y viajes globales, situaciones que han contribuido a la expansión tanto de la enfermedad como del conocimiento mundial. Como lo escribió el Dr. Charles E Rosenberg: "Las epidemias comienzan en un momento en el tiempo, avanzan en un escenario limitado en espacio y duración, siguen una línea argumental de creciente tensión reveladora, avanzan hacia una crisis de carácter individual y colectivo, y luego derivan hacia el cierre"⁽⁴⁾.

El mundo es un lugar diferente de lo que era en 1918 o en las épocas cuando ocurrieron las pandemias que ha padecido la humanidad. Actualmente, disponemos de más tecnología para realizar investigación y herramientas necesarias para desarrollar medidas y tomar decisiones con mejor fundamento y solidez.

El brote de la COVID-19 nos recuerda que hay un desafío continuo impuesto por los patógenos nuevos o reemergentes, mutados o no; además, nos invita a estar atentos mediante la vigilancia constante, la capacidad de diagnóstico inmediato y una investigación sólida que nos permita entender el comportamiento de estos nuevos microorganismos y ser capaces de tomar decisiones efectivas para evitar las diseminaciones y la mortalidad y lograr disminuir las consecuencias del deterioro socioeconómico global. Para sobrepasar esta crisis sistémica, como lo expresa el Dr. Ha-Joon Chang, de la Universidad de Cambridge, se requieren altos niveles de confianza en el estado, basados en un historial de políticas económicas y efectivas de protección a los más débiles, como también enfoques más colectivos⁽⁵⁾.

En esta pandemia, se ha logrado identificar comorbilidades que hacen más susceptibles al individuo o riesgos mayores de complicación ante la infección por el coronavirus, y los estudios están avanzando para comprender y delinear los factores de progresión de la enfermedad. Es así como se sugiere que la diabetes *mellitus*, la obesidad, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y pulmonar conllevan un mayor riesgo de presentación grave de infección por COVID-19 o de fallecer a causa de esta ⁽⁶⁾. Las investigaciones relacionan dos proteínas receptoras del coronavirus: la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) y la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4), que son transductores de las señales metabólicas y vías que regulan la inflamación ⁽⁷⁾. Se combate no solo a una enfermedad altamente contagiosa, con una respuesta inflamatoria marcada, conocida como *tormenta de citocinas*, sino también a enfermedades no transmisibles que empeoran el pronóstico de la infección.

Pretender que en los manuscritos de esta publicación estén todos los registros y se abarque la revisión de las miles de publicaciones, como nunca se había hecho en el mundo sobre un mismo tema en tan corto tiempo, es ambicioso; sin embargo, procuremos entender y explicar, con los datos que se tienen hasta la fecha, la epidemiología de la COVID-19 en el mundo y en nuestro país, revisando el mecanismo de respuesta inmunológica, el comportamiento de este virus cuando interactúa con pacientes que padecen enfermedades crónicas, como diabetes *mellitus*, obesidad, malnutrición, patologías tiroideas y suprarrenales, y el comportamiento de la COVID-19 en la salud reproductiva, la inmunomodulación por vitaminas y antioxidantes, así como las circunstancias ambientales que puedan estar influyendo en la pandemia.

Estamos enfocados en la comprensión de esta nueva infección y en avanzar rápidamente en el conocimiento de las pruebas diagnósticas, la fisiopatología de la enfermedad, el tratamiento y las vacunas con innovación y desarrollo, que permita llegar a la declinación de esta infestación, que tantas vidas está cobrando en el mundo.

Luz Ángela Casas Figueroa, MD

Medicina Interna, Endocrinología. FACE.

Jefe, Servicio de Endocrinología FVL.

Docente, Universidad ICESI. Miembro Honorario, Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE).

Expresidenta, ACE. Expresidenta, Capítulo Colombia, AACE.

Miembro, Comité Editorial, Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Referencias

1. Walsh B. Covid-19: The history of pandemics [Internet]. Disponible en: <https://bbc.in/3cayDMW>.
2. World Health Organization. Emergencies [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/2TQghKN>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/3gzy6Hs>.
4. Rosenberg C. What is an epidemic? AIDS in Historical Perspective. Daedalus. 1989;118(2):1-17.
5. Chang HJ. Interview on the COVID-19 crisis in 2 parts in the Korean newspaper, Hankyoreh [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/2XyBf1K>.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020;S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
7. Drucker D. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. Endocr Rev. 2020;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Aspectos globales de la epidemiología y de la toma de decisiones en la pandemia por COVID-19

Global aspects of epidemiology and decision-making in the COVID-19 pandemic

Vargas-Uricoechea H¹, Vargas-Sierra H²

¹Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. MSc en Epidemiología. PhD en Ciencias Biomédicas. Director, Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

²Médico, Programa de Posgrado en Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Autor de correspondencia: Hernando Vargas-Uricoechea

Correo electrónico: hernandovargasuricoechea@gmail.com

Resumen

La pandemia actual desencadenada por el SARS-CoV-2/COVID-19 ha puesto a prueba la capacidad de respuesta de los diferentes sistemas de salud en el mundo. Las pandemias han acompañado al ser humano desde sus orígenes; sin embargo, mucha incertidumbre surge a partir de preguntas acerca de los diferentes escenarios que pueden presentarse durante el curso de la pandemia o posterior a ella. En esta revisión se abordan los aspectos epidemiológicos globales de la COVID-19 y de las probables consecuencias de las diferentes estrategias desde el punto de vista de la salud pública.

Palabras claves: pandemia, SARS-CoV-2, COVID-19, salud pública, epidemiología.

Abstract

The current pandemic triggered by the SARS-CoV-2/COVID-19 has tested the responsiveness of different health systems in the world. Pandemics have accompanied humans since their origins; however, much uncertainty arises from questions about the different scenarios that may arise during or after the pandemic. This review addresses the global epidemiological aspects of COVID-19 and the likely consequences of different strategies from the point of view of public health.

Keywords: pandemic, SARS-CoV-2, COVID-19, public health, epidemiology.

Introducción

En diciembre de 2019, se documentó por parte de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (en la provincia de Hubei, China) una serie de casos de pacientes con infección respiratoria aguda y de etiología desconocida, los cuales tenían como denominador común el haber visitado el mercado local mayorista de Huanan (en Wuhan, China), en donde se comercializaban (entre otras) carnes de todo tipo (pescados y sus derivados, aves de corral, conejos, murciélagos, serpientes y otros animales salvajes) ⁽¹⁾. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019; posteriormente, el 7 de enero de 2020, las autoridades chinas aislaron e identificaron como agente causal a un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, el cual fue denominado como SARS-CoV-2, y a la enfermedad que produce se le llamó *enfermedad por coronavirus* (COVID-19). La secuencia genómica del virus fue liberada de forma inmediata a las bases de datos públicas el 10 de enero de 2020 (Wuhan-Hu-1, GenBank Acceso No. MN908947). Para el 12 de enero de 2020, no se habían reportado más casos relacionados con SARS-CoV-2 y se asumieron dos conceptos: el primero, que el centro de propagación había sido el mercado de Huanan (el cual ya había sido clausurado por las autoridades chinas); o que posiblemente los otros casos descritos se habían contagiado en el hospital (infección nosocomial) ^(2, 3). Por ende, se pensó que el virus no era altamente contagioso (ya que no había registro de infección persona-persona). Para ese momento, se concluyó que la transmisión se producía por vías desconocidas durante la estadía hospitalaria; para tal fecha, solo se les había realizado pruebas de laboratorio a los individuos que presentaban síntomas. Sin embargo, diez días después, un total de 571 casos habían sido reportados en 25 diferentes provincias de China, mientras que, en Hubei, ya se habían descrito 17 muertos y 95 pacientes en estado crítico ⁽⁴⁾. Con lo anterior, se hizo un estimado de acuerdo con el modelo de enfermedades infectocontagiosas, del Centro de Colaboración (de la Organización mundial de la salud [OMS]); la

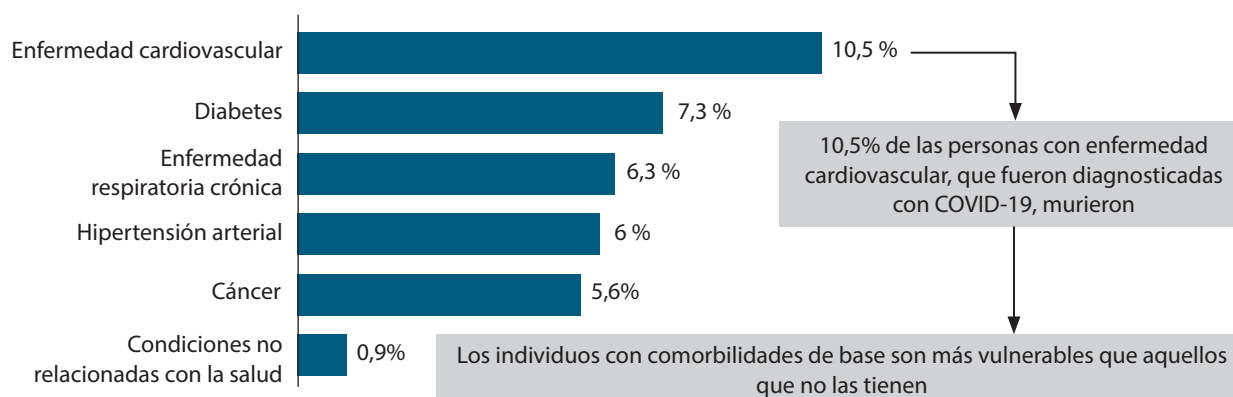
proyección alcanzaba un número de 4000 posibles contagiados y podía llegar a ser cercano a los 10.000. La propagación del virus había sido tal, que el número de pacientes contagiados fue aumentando exponencialmente en la China continental, y para el 30 de enero, se habían reportado 9692 casos en toda China y 90 casos en diferentes países, incluidos Taiwán, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Singapur, la República de Corea, Emiratos Árabes Unidos, Estados Unidos de Norte América (EE. UU.), Filipinas, India, Irán, Australia, Canadá, Finlandia, Francia y Alemania ^(6,7). El primer reporte positivo para las Américas fue el de 19 de enero de 2020 en el estado de Washington (EE. UU.): un hombre de 35 años, con cuadro clínico de tos y fiebre, el cual tenía dentro de sus antecedentes un viaje reciente a Wuhan. El 24 de enero de 2020 se confirma el primer caso de COVID-19 en Europa (Bordeaux, Francia), en una mujer con antecedente reciente también de viaje a China. El 26 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud de Brasil reporta el primer caso de COVID-19 en Suramérica, en un hombre de 61 años proveniente de São Paulo, el cual tenía como antecedente un viaje reciente a Europa (Lombardía, Italia). El 6 de marzo de 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia confirmó el primer caso de SARS-CoV-2 en nuestro país (Bogotá, D.C.), una mujer de 19 años, con antecedente de visita reciente a Milán, Italia. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró a la COVID-19 como una pandemia ^(8,9).

Generalidades del SARS-CoV-2 y de la COVID-19

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. El SARS-CoV-2 es un *Betacoronavirus* (ARN monocatenario de sentido positivo). Hasta ahora, se ha considerado que los reservorios del SARS-CoV-2 son los murciélagos y otros animales sal-

vajes; de hecho, se ha identificado que el SARS-CoV-2 tiene un 96,2% de similitud con un coronavirus del murciélago (denominado *BatCoV RaTG13*), por lo que se cree que el SARS-CoV-2 se originó a partir de murciélagos infectados ^(10,11). La COVID-19 es una enfermedad zoonótica; por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede transmitirse de los animales a los humanos, pero una vez se produce la infección en el humano, no requiere de los animales para su propagación. Aunque aún no se han identificado los hospederos intermedios, se ha considerado, entre otros, al pangolín (un género de mamíferos folívoros de la familia *Manidae*). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común, hasta otros más graves, como los producidos por los virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV). El virus se transmite de persona a persona por gotículas, por contacto directo, por fómites y, probablemente, por vía fecal-oral ^(12,13). El espectro clínico de la COVID-19 se caracteriza por presentar un cuadro clínico muy amplio. Los síntomas más comunes son: fiebre, fatiga, tos seca y producción de esputo. Las manifestaciones, en general, son leves y pueden presentarse de forma progresiva y gradual. Algunos individuos afectados no desarrollan ningún síntoma (por lo que su transmisión puede ser asintomática), y la mayoría (cerca del 80%) se recupera de la enfermedad, sin requerir manejo específico; sin embargo, alrededor del 20% de los afectados desarrolla una enfermedad grave y compleja (neumonía grave, insuficiencia respiratoria, disfunción/falla multiorgánica y muerte). El período de incubación oscila entre 4 y 14 días, pero puede ser de hasta 24 días (0-24 días) ^(14,15). Por su parte, la tasa de letalidad para la COVID-19 es menor que para el SARS-CoV-2 y que para el MERS, aunque varía de acuerdo con aspectos como la edad y las comorbilidades concomitantes; por ejemplo, dicha tasa es mayor en individuos mayores de 60 años y en aquellos con patologías de base, como diabetes *mellitus* (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar crónica, cáncer, entre otras (**Figura 1**) ^(16,17).

Figura 1. COVID-19: tasas de letalidad en estadios tempranos, según las comorbilidades de base (febrero 2020).
Fuente: adaptada de la referencia 17.



Definición y comportamiento de la pandemia por SARS-CoV-2

Las pandemias han acompañado al ser humano a lo largo de la historia. Desde la denominada *peste antonina*, hasta la actual (COVID-19), se han descrito numerosas enfermedades con este carácter, las cuales han tenido como común denominador una alta tasa de letalidad (Tabla 1) ⁽¹⁸⁾. En cuanto a los conceptos básicos que deben considerarse en la definición de una pandemia, se destacan:

- Endemia: es la presencia continua de una enfermedad o un agente infeccioso en una zona geográfica determinada. También puede denotar la prevalencia usual de una enfermedad particular en dicha zona. El término *hiperendemia* significa la presencia constante de una enfermedad con elevada incidencia, y *holoendemia*, un nivel elevado de prevalencia de la infección a partir de una edad temprana, que afecta a la mayor parte de la población.
- Brote epidémico: se establece cuando existe la aparición de dos o más casos de una misma enfermedad asociados en tiempo, lugar y persona, o también cuando existe un incremento significativo de casos en relación con los valores habitualmente observados, o cuando aparece una enfermedad, condición o riesgo para la salud en una zona hasta entonces libre de ella.
- Epidemia: es la manifestación, en una comunidad o región, de casos de una enfermedad (o un brote) con una frecuencia que exceda netamente de la incidencia normal prevista. El número de casos que indica la existencia de una epidemia varía con el agente infeccioso, el tamaño y las características de la población expuesta, su experiencia previa o falta de exposición a la enfermedad, el sitio y la época del año en que tiene lugar. Por consiguiente, la epidemividad guarda relación con la frecuencia común de la enfermedad en la misma zona, entre la población especificada y en la misma estación del año. La aparición de un solo caso de una enfermedad transmisible que durante un lapso prolongado no había afectado a una población, o que invade por primera vez una región en la que no había sido diagnosticada anteriormente, requiere la notificación inmediata y una investigación epidemiológica. La presentación de dos casos de una enfermedad de esa naturaleza en los que exista una relación de lugar y tiempo constituye una prueba suficiente de transmisión para que se la considere como epidémica.
- Pandemia: es la afectación de una enfermedad a lo largo de un área geográficamente extensa. Para que una enfermedad adquiriera la denominación de *pandemia*, esta debe tener un alto grado de infectabilidad y un fácil traslado de un sector geográfico a otro ^(19,20).

Tabla 1. Historia de las pandemias, desde la peste antonina hasta la COVID-19

Nombre	Período	Tipo/huésped prehumano	Número de fallecidos (aproximado)
Peste antonina o plaga de Galeno	165-180	Probablemente viruela o sarampión	5 millones
Epidemia de viruela japonesa (epidemia de Tenpyō)	735-737	Virus variola mayor	1 millón
Plaga de Justiniano	541-542	Bacterias <i>Yersinia pestis</i> /ratas, pulgas	30-50 millones
Peste negra o muerte negra	1347-1351	Bacterias <i>Yersinia pestis</i> /ratas, pulgas	200 millones
Segunda epidemia mundial de viruela	1520	Virus variola mayor	56 millones
Gran plaga o peste de Londres	1665	Bacterias <i>Yersinia pestis</i> /ratas, pulgas	100.000
Gran plaga o peste italiana	1629-1631	Bacterias <i>Yersinia pestis</i> /ratas, pulgas	1 millón
Pandemia de cólera 1-6	1817-1923	Bacteria <i>Vibrio cholerae</i>	>1 millón
Tercera plaga (tercera pandemia de la peste negra)	1885	Bacterias <i>Yersinia pestis</i> /ratas, pulgas	12 millones (China e India)
Fiebre amarilla	Finales de 1800	Virus/mosquitos	100.000-150.000 (EE.UU.)
Gripe rusa	1889-1890	Virus de la influenza tipo A, subtipo H3N8	1 millón
Gripe española	1918-1919	Virus H1N1/cerdos	40-50 millones

Tabla 1. Historia de las pandemias, desde la peste antonina hasta la COVID-19 (continuación)

Nombre	Período	Tipo/huésped prehumano	Número de fallecidos (aproximado)
Gripe asiática	1957-1958	Virus influenza A (H2N2)	1,1 millones
Gripe de Hong Kong	1968-1970	Virus influenza (H3N2)	1 millón
VIH/sida	1981-presente	Virus de la inmunodeficiencia humana /chimpancés	25-35 millones
Gripe porcina (gripe del cerdo)	2009-2010	Virus influenza H1N1/cerdos	200.000
SARS	2002-2003	Coronavirus/murciélagos, civetas	774
Ébola	2014-2016	Virus del Ébola/animales salvajes	11.000
MERS	2015	Coronavirus/murciélagos, camellos	850
SARS-CoV-2/COVID-19	2019-presente	Coronavirus/murciélagos y posiblemente los pangolines	>350.000 (junio de 2020)

Como concepto, una enfermedad transmisible es cualquier enfermedad causada por un agente infeccioso específico o sus productos tóxicos, que se manifiesta por la transmisión del mismo agente o sus productos, de una persona o animal infectados o de un reservorio inanimado a un huésped susceptible, en forma directa o indirecta por medio de un huésped intermediario, de naturaleza vegetal o animal, de un vector o del ambiente inanimado ⁽²¹⁾. El modo en el que pudo transmitirse el SARS-CoV-2 desde la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. El período de incubación para la COVID-19 (período entre la infección y la manifestación clínica o la aparición de los síntomas) ha variado a medida que ha progresado la investigación; sin embargo, se ha establecido en un período de entre 1 y 14 días (aunque puede ser de 0 a 24 días). Los casos graves generalmente progresan de 7 a 10 días después del inicio de la COVID-19 ^(22, 23). La transmisión de patógenos como el SARS-CoV-2 usualmente se evalúa mediante el número básico de reproducción (R_0). La OMS considera que la capacidad de transmisión de este nuevo coronavirus es fuerte, con una transmisibilidad moderada; el R_0 puede estar entre 2,0 y 3,0; sin embargo, dichas estimaciones varían, dependiendo del modo del cálculo, el contexto individual y de las medidas poblacionales realizadas o implementadas para el manejo efectivo de la infección ^(24, 25). En cuanto a los motivos que pueden explicar la alta capacidad de propagación del SARS-CoV-2 están que este sería transmisible durante el período de incubación y que existen casos con sintomatología atípica o individuos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico. En el análisis de una pandemia, un número importante de definiciones y conceptos deben ser tenidos en cuenta, en especial al hacer los diferentes análisis sobre letalidad, transmisibilidad, período de incubación, R_0 , entre otros; algunos de estos conceptos se resumen en la **Tabla 2**.

Epidemiología global y en Colombia de COVID-19 (conceptos básicos)

Total de muertes confirmadas por COVID-19

Un punto importante que debe considerarse es que es probable que la cifra total de muertes por COVID-19 sea mayor que la cantidad de muertes confirmadas; esto se debe al número limitado de pruebas y a la atribución de la causa de muerte. La diferencia entre las muertes confirmadas informadas y el total de muertes varía según el país, ya que la forma en que se registran también varía entre las diferentes áreas geográficas (por ejemplo, algunos países solo tienen la capacidad de contar las muertes que se presentan en hospitales, clínicas, etc.), mientras que otros incluyen el número de muertes que ocurren en el hogar; asimismo, la fecha reportada del deceso no necesariamente denota el número de nuevas muertes en ese día; esto se debe al retraso en los informes o reportes de las pruebas ⁽²⁶⁾.

Velocidad a la cual se incrementan las muertes confirmadas por COVID-19

Los gráficos que simplemente muestran el cambio en las muertes confirmadas a lo largo del tiempo no son muy útiles para responder a la pregunta de cómo se compara la velocidad del brote entre diferentes países. Esto se puede explicar por el hecho de que el brote de COVID-19 no comenzó al mismo tiempo en todos los países. Para esta medición, la trayectoria de cada país comienza el día en que ese país tuvo sus primeras 5 muertes confirmadas. Esto permite comparar qué tan rápido aumentó el número de muertes confirmadas después de que el brote alcanzó una etapa similar en cada país. Ahora bien, observar el número total o diario de muertes confirmadas por COVID-19 no permite comparar la velocidad a la que se aumenta el número de víctimas. Por esto, es de mucha utilidad establecer el tiempo que se tardó en duplicarse el número to-

Tabla 2. Definición de algunos conceptos que deben tenerse en cuenta al analizar los modelos epidemiológicos de una pandemia

Vigilancia epidemiológica	Es el análisis, interpretación y difusión sistemática de los datos recolectados, utilizando métodos que se distinguen por ser prácticos, uniformes y rápidos, que sirven para observar las tendencias en tiempo, lugar y persona, con lo que pueden anticiparse cambios para realizar las acciones oportunas, incluyendo la investigación y/o la aplicación de medidas de control o de intervención.
Curva epidémica	Es la representación gráfica del número de casos de una enfermedad según la fecha de inicio de los síntomas. La curva epidémica tiene, usualmente, una distribución asimétrica y presenta los siguientes elementos: la curva ascendente, que representa la fase de crecimiento de la epidemia y cuya pendiente o grado de inclinación indica la velocidad de propagación de la epidemia, que está asociada al modo de transmisión del agente y al tamaño de la población susceptible. El punto máximo o meseta, que puede ser alcanzado naturalmente o truncado por una intervención temprana. La curva descendente representa la fase de agotamiento de la epidemia y cuya pendiente o grado de inclinación indica la velocidad de agotamiento de la población susceptible, sea naturalmente o por efecto o impacto de las medidas de control establecidas.
Transmisión por contacto estrecho	Se trata de aquellos casos confirmados que han estado expuestos durante el período de incubación a la transmisión proveniente de una persona con diagnóstico confirmado de una enfermedad. Por su parte, un contacto estrecho es cualquier persona que haya permanecido a una distancia menor de un metro con una persona que presentaba síntomas y luego fue confirmada por coronavirus.
Transmisión comunitaria	Se trata de casos en los cuales no puede establecerse ningún nexo epidemiológico con algún caso confirmado o con un conglomerado de casos y que, por lo tanto, se supone que la infección fue adquirida en el ámbito de la comunidad.
Número reproductivo básico (R0)	Mide la transmisibilidad intrínseca de un agente infeccioso al comienzo de una epidemia cuando toda la población es susceptible. El R0 indica el número de infecciones secundarias producidas por un caso, durante su período de infectividad, en una población completamente susceptible. El número dependerá del número de contactos entre las personas por unidad de tiempo, de la duración de la infectividad y de la probabilidad de que ocurra la transmisión tras contactar con una persona infectada en el período de infectabilidad.
Tasa de ataque del patógeno	Es la proporción de individuos de una población específica, los cuales se enfermarían durante un brote.
Período de latencia y de incubación	En las enfermedades transmisibles, el período de latencia es el tiempo que transcurre desde la infección hasta que el individuo se vuelve infeccioso. El período de incubación es el tiempo que transcurre desde la infección hasta la presentación de síntomas.
Período de transmisibilidad o infeccioso	Es el intervalo de tiempo durante el cual el agente infeccioso puede ser transferido directa o indirectamente de un individuo infectado a otro, o de un animal infectado a un humano, o de un humano infectado a un animal.
Tasa o índice de letalidad	Es el cociente de desenlaces fatales en relación con las personas que se han contagiado por la enfermedad.
Aislamiento social	Se refiere al enfermo; es la separación de personas con una enfermedad infecciosa específica, en sitios como el hogar, los hospitales, entre otros.
Distanciamiento social	Son las medidas de prevención diseñadas para evitar la propagación del SARS-CoV-2, como el cambio de rutinas laborales, culturales, sociales, etc., para reducir el riesgo de contagio. Estos esfuerzos se traducen en aspectos como: trabajar desde la casa, no usar transporte público, alejarse de otras personas en el espacio público, evitar reuniones presenciales, aglomeraciones, entre otros.
Cuarentena	Se refiere a los contactos del enfermo; es aplicable en algunas enfermedades que se transmiten de persona a persona. Este término se aplica para las personas que no tienen síntomas, pero que probablemente han estado en contacto con el virus.
Estrategia de contención	Contener el virus significa cerrarle el paso para evitar que se propague. Usualmente esto se hace al principio de la epidemia y consiste en identificar y aislar los casos confirmados, así como rastrear y poner en cuarentena a todas las personas con las que pueden haber interactuado. Para que una contención sea exitosa, debe hacerse un testeo adecuado, con un número diario alto de pruebas.
Estrategia de "mitigación"	Se enfoca en desacelerar, sin poder detener la propagación del virus, reduciendo la demanda de atención médica y protegiendo a los individuos con mayor riesgo de enfermedad grave.
Estrategia de "supresión"	Se enfoca en revertir el crecimiento epidémico, reduciendo el número de casos a niveles bajos, manteniendo esa situación indefinidamente, mediante un paquete de medidas de aislamiento total y testeo de casos en forma masiva.

tal de muertes confirmadas; actualmente, el promedio mundial de la velocidad a la cual se duplica el número de muertes confirmadas por COVID-19 es de 41 días (a nivel mundial), y para Colombia se ha establecido, hasta ahora, en 21 días ⁽²⁷⁾.

Testeo poblacional para la COVID-19

Hasta la fecha, ningún país conoce el número total de personas infectadas con COVID-19, puesto que es virtualmente imposible testear al total de la población, por lo que solo conocemos el estado de infección de aquellos individuos que han sido testeados. Todos los que tienen una infección confirmada por el laboratorio se cuentan como casos confirmados. Esto significa que los recuentos de casos confirmados dependen de cuántas pruebas se realizan en un país. Sin un protocolo universal para realizar pruebas, no habría datos poblacionales, evidentemente. El testeo es nuestro pasaporte hacia la pandemia, con el fin de determinar la forma de propagación. Sin disponer de datos sobre quién está infectado por el virus, no tenemos forma de entender la pandemia. Para poder interpretar cualquier dato sobre los casos confirmados, es necesario saber cuántas pruebas de COVID-19 hace realmente el país. Los datos para el 2 de junio, en Colombia, indican que se realizan 0,22 pruebas diarias por cada 1000 habitantes, a diferencia de países como Chile, en donde, para la misma fecha, se realizan diariamente 0,83 pruebas por 1000 habitantes; sin embargo, se supera a países como Paraguay, Perú, Argentina, Ecuador y Brasil. No obstante, el número de pruebas no significa tácitamente lo mismo en cada país; por ejemplo, algunos países informan la cantidad de personas testeadas, mientras que otros informan la cantidad de pruebas realizadas (que puede ser mayor si un individuo se testea más de una vez), y otros países informan sobre dichas pruebas de una manera que no deja claro a qué se refieren exactamente ⁽²⁸⁾. El número total de personas con pruebas reportadas como positivas (es decir, el número de casos confirmados) no es el número total de personas infectadas. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que, al comienzo de un brote, cuando el número de personas infectadas con el virus es bajo, se necesita un número mucho menor de pruebas para evaluar con precisión la propagación del virus, pero a medida que el proceso se expande en la población, también es necesario ampliar la cobertura de las pruebas; por ello, también es útil evaluar el número de pruebas realizadas para cada caso confirmado. Éste es un indicador de la escala de las pruebas que explican las diferentes etapas del brote en la que un área geográfica específica se encuentra. En algunos países, el número de pruebas es muchas veces mayor que el número de casos confirmados, y en otros, el número de pruebas es muy bajo en relación con el número de casos confirmados. Hasta el 2 de junio, en Nueva Zelanda se habían realizado casi 247,5 pruebas por cada caso confirmado, en Australia se habían realizado 206,9 pruebas por cada caso confirmado, y en Colombia, 11,5 pruebas. Tanto la cobertura de pruebas como la can-

tidad de pruebas por caso confirmado permite comprender la propagación del virus a partir de los casos confirmados, pero, probablemente, el número de pruebas por caso confirmado sea el dato más útil, y podría explicar también el hecho del por qué un brote más pequeño requiere menos pruebas. Así, un país que realiza muy pocas pruebas para cada caso confirmado realmente no está llevando a cabo la suficiente cantidad de pruebas como para que el número de casos confirmados arroje una imagen confiable de la verdadera propagación del virus. Si bien las personas con los síntomas más graves pueden haber sido analizadas en dichos países, es probable que haya muchas más personas con síntomas leves o sin síntomas que nunca fueron analizados. Por lo tanto, cuando el número de casos confirmados parece bajo en comparación con el número de muertes, esto es un claro indicio de que es probable que el número real de casos sea mucho mayor (aunque la causa fundamental para ello sea el número limitado de pruebas realizadas) ^(16, 29).

Tasa de letalidad y mortalidad por COVID-19

La tasa de letalidad también se conoce como *riesgo de letalidad* o *razón de letalidad*, y se calcula dividiendo el total de muertes confirmadas por la enfermedad (en este caso, por COVID-19) sobre el número total de casos confirmados; por ejemplo, si el total de muertos por COVID-19 es de 25 y el total de individuos confirmados con la enfermedad fue de 250, entonces, la tasa de letalidad es: $25/250$; es decir, 0,1 (10%). La tasa de letalidad no es un parámetro constante, sino que refleja la gravedad de la enfermedad en un contexto, momento y población particular, ya que la probabilidad de que un individuo muera por una enfermedad no solo depende de la enfermedad en sí, sino de aspectos como el tratamiento que recibe y de la capacidad que tiene para recuperarse dicha enfermedad. Por lo anterior, la tasa de letalidad puede disminuir o aumentar con el tiempo, a medida que cambian las intervenciones y las respuestas a ellas, y puede variar según la ubicación y las características de la población infectada (como la edad, el sexo, las comorbilidades de base, entre otras) ⁽³⁰⁾. Así, las poblaciones mayores de 70 años tienen una mayor tasa de letalidad que las menores de dicha edad (**Figura 2**). La tasa de letalidad a nivel mundial por COVID-19 es del 6% y en Colombia, del 3,17% (junio 3 de 2020). Por su parte, la tasa cruda de mortalidad nos dice la probabilidad de que cualquier individuo dentro de una población muera por una enfermedad, y no solo en aquellos que están infectados, o en los que se confirma que están infectados (por ende, se toma como denominador al total de la población). Por ejemplo, si hubo 30 muertes en una población de 1000 individuos, la tasa cruda de mortalidad sería de $30/1000$; es decir, 0,03 (3%). Lo anterior indica que la tasa de letalidad será siempre mayor que la tasa cruda de mortalidad. Por otro lado, la tasa de mortalidad por la infección se refiere al número de muertes por una enfermedad di-

vidido por el número total de casos. Por lo que, si 20 personas mueren por COVID-19 y 500 personas la padecen, la tasa de mortalidad por la infección (COVID-19) será de 20/500 o 0,04 (4%). El problema es que en la vida real no se conoce con precisión el número total de casos con la enfermedad, ya que, por ejemplo, la mayor parte de los asintomáticos o sintomáticos leves no es testada y hasta ahora se tiene claro que el virus se propaga muy rápido una vez que se introduce dentro de una población. Esto significa que un número importante de personas en la población general podría estar o ya ha sido infectada con el virus (con síntomas o sin síntomas). Sin embargo, en lugar de contar a todas las personas infectadas en el denominador, en muchos países, incluido Colombia, solo se tiene en cuenta a las personas lo suficientemente enfermas como para ir a un hospital (o a buscar asistencia médica). Esto, a la larga, es un sesgo de selección, ya que las personas que están lo suficientemente enfermas como para buscar asistencia médica tienen más probabilidades de requerir atención (en unidades de cuidados intensivos, por ejemplo) que los pacientes con síntomas leves. Adicionalmente, incluso a pesar de que se están realizando pruebas (dependiendo del tipo de pruebas utilizadas y de cómo las estamos utilizando), es posible que solo se esté contando a las personas infectadas activamente. Esto también conduce a una subestimación del denominador, lo cual significa que el denominador (número de infecciones) es más pequeño de lo que realmente es, por lo que el numerador (número de muertes) asume un gran poder en el resultado de la ecuación. En este caso, la tasa de mortalidad por infección (numerador dividido por denominador) es más alta de lo que debería ser. En otras palabras: al contar solo a las personas que acuden a los servicios de salud, se está sobreestimando la proporción de personas infectadas que mueren por COVID-19. En las próximas semanas, en Colombia, la tasa de mortalidad se describirá mucho más alta que la actual, especialmente en la medida que los hospitales se llenen cada vez más y tengan que racionalizar la atención a los pacientes ⁽³¹⁻³³⁾.

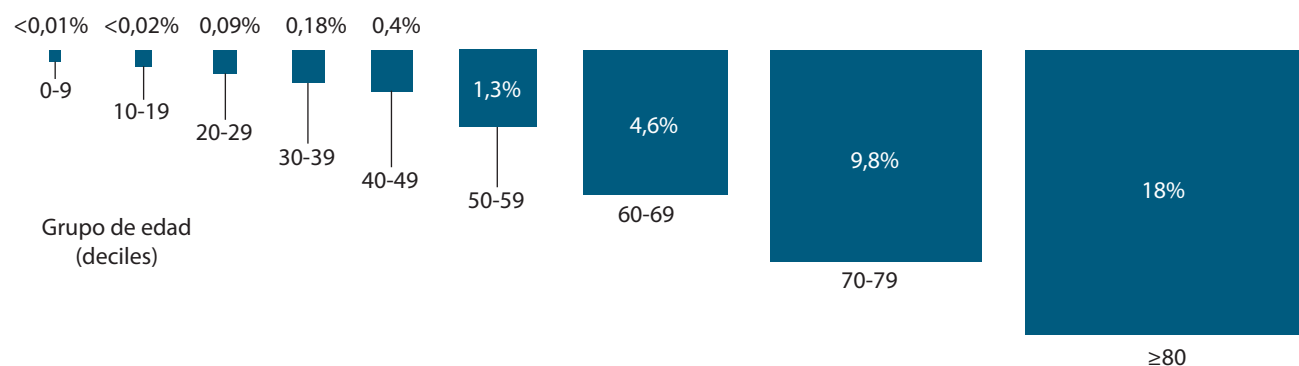
Número reproductivo básico (R0)

El R0 es un parámetro teórico, el cual proporciona cierta información sobre la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población determinada, de modo que un valor umbral de 1,0 indica cuándo ocurrirá un brote. Si $R_0 > 1,0$, entonces, es una epidemia; si $R_0 = 1,0$, es endemia; y si es $< 1,0$, existiría control de la enfermedad. El R0 posee tres componentes, a saber: (b): la tasa de ataque (para COVID-19 se estima entre 60%-80%); (c): número de contactos potencialmente infecciosos de un caso (no hay datos en nuestro medio, pero extrapolando datos de población europea, podría ser de 30 contactos/semanales); (d): duración de la transmisibilidad, que actualmente se considera que para infectados asintomáticos es de 14 días (2 semanas); para sintomáticos leves, de 21 días (3 semanas); y para sintomáticos graves o críticos, de 28 a 36 días (4 semanas). La fórmula para R0 es: $R_0 = b \times c \times d$. El R0 a nivel mundial es muy variable, este puede estar entre 1,5 y 3,5. Sin embargo, este valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de salud pública (distanciamiento social, cuarentena, entre otras) ^(35,36).

Proyecciones y estrategias de salud pública en el abordaje de la pandemia por COVID-19 en Colombia

Las estrategias de salud pública se establecen con el propósito de reducir el número de individuos infectados y, por lo tanto, el número de personas que requerirían eventualmente manejo intrahospitalario. Para ello, los modelos matemáticos que proyectan y predicen la dinámica de la pandemia en la población aportan una gran información al respecto. Un modelo matemático estándar parte del supuesto de que los individuos se encuentran en una de varias categorías posibles: individuos susceptibles (S), expuestos (E), infectados (I), recuperados (R), entre otros. En estos modelos, se asume que la interacción entre los individuos es aleatoria. En un modelo SIR, por

Figura 2. Tasas de letalidad entre todos los infectados según la edad (sintomáticos/asintomáticos).
Fuente: adaptada de la referencia 34.

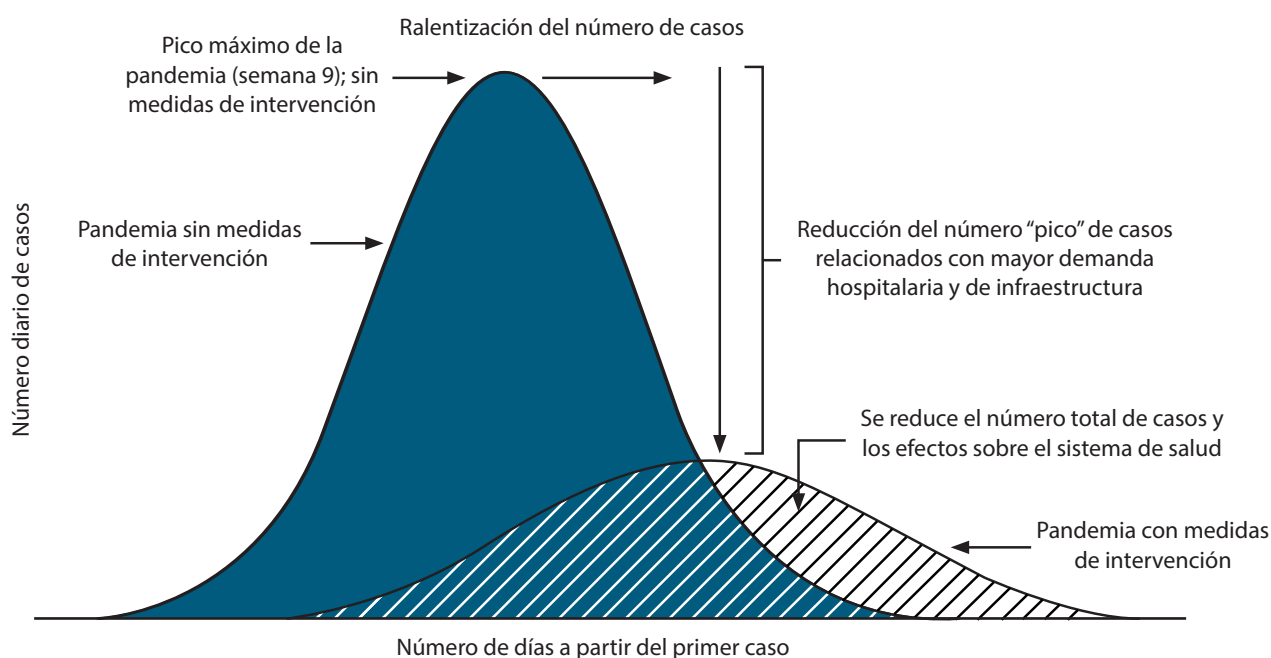


ejemplo, los individuos pueden pasar de ser susceptibles a infecciosos y, de allí, a resistentes. Asimismo, en un modelo SIS, los individuos pueden pasar de ser susceptibles a ser infecciosos y, de allí, a ser susceptibles de nuevo. Los modelos que deben utilizarse dependerán del patógeno y de la forma como se transmite, ya que estos varían de una enfermedad a otra. Para Colombia, se han diseñado varios de estos modelos que plantean varios escenarios posibles. Cada uno de ellos parte de supuestos como “el peor escenario posible” en el cual la población no realiza ninguna estrategia poblacional de control (aislamiento social, uso de tapabocas, entre otros) o “el mejor escenario posible” en donde se asume que gran parte de la población adopta medidas de aislamiento, lavado de manos, uso de tapabocas, entre otros ⁽³⁷⁾. Los parámetros que se utilizan en los modelos dependen de los datos disponibles, por lo que pueden irse modificando según la evolución de la pandemia. Dichos parámetros derivan de las actividades de vigilancia epidemiológica o de los estudios de campo, al igual que de la experiencia previa en relación con el efecto de un patógeno sobre la población; por eso, si el modelo se lleva a cabo al inicio de una pandemia, puede haber datos no disponibles, por ejemplo, el R_0 , la velocidad con la que se duplican los casos, la tasa de ataque, entre otros; en ese momento, la incertidumbre de los modelos es más alta y, en general, se tiende a establecer supuestos con “el peor escenario posible” ^(38, 39).

A partir de estos modelos se pueden establecer recomendaciones poblacionales desde los diferentes entes gubernamentales y de la salud pública, las cuales intentan reducir el número de casos y la velocidad con que estos se presentan. La idea de estas recomendaciones y/o estrategias es “aplanar” la curva epidémica, con el propósito de que el número total de casos no se presente en un corto período, sino en un período más “larvado”, permitiéndole al sistema de salud tener una mejor capacidad de respuesta para la atención de los pacientes enfermos (**Figura 3**) ^(40, 41).

En cuanto a las estrategias recomendadas desde el punto de vista de la salud pública, se destacan, entre otras, el aislamiento social, la cuarentena, la contención, la mitigación y la supresión; todas ellas son medidas no farmacológicas ⁽⁴¹⁾. A partir del 30 de enero de 2020, la OMS determinó que la COVID-19 constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional. Los países de la región de las Américas implementaron inicialmente medidas destinadas a restringir la entrada de viajeros internacionales procedentes de países específicos, en los cuales se observaba la transmisión de COVID-19. Coincidiendo con la propagación de la COVID-19 a Europa a finales de febrero de 2020 y, posteriormente, con la declaración de la pandemia asociada con COVID-19 por la OMS el 11 de marzo de 2020, estas medidas se volvieron progresivamente más restrictivas. Las medidas de distanciamiento social se aplican a individuos (por

Figura 3. Aplanamiento de la curva. Se muestra el efecto de las medidas de intervención sobre la ralentización del número de casos y su efecto sobre el sistema de salud (véase el texto para más detalles). Fuente: adaptada de la referencia 41.



ejemplo, aislamiento de casos y cuarentena de contactos) o a la comunidad (a segmentos específicos de la población, por ejemplo, confinamiento en un hogar para ancianos; o a la población en general, por ejemplo, confinamiento en el hogar y cierre de todos los negocios no esenciales). Estas medidas no son mutuamente excluyentes ^(42, 43).

Utilidad de las medidas de distanciamiento social

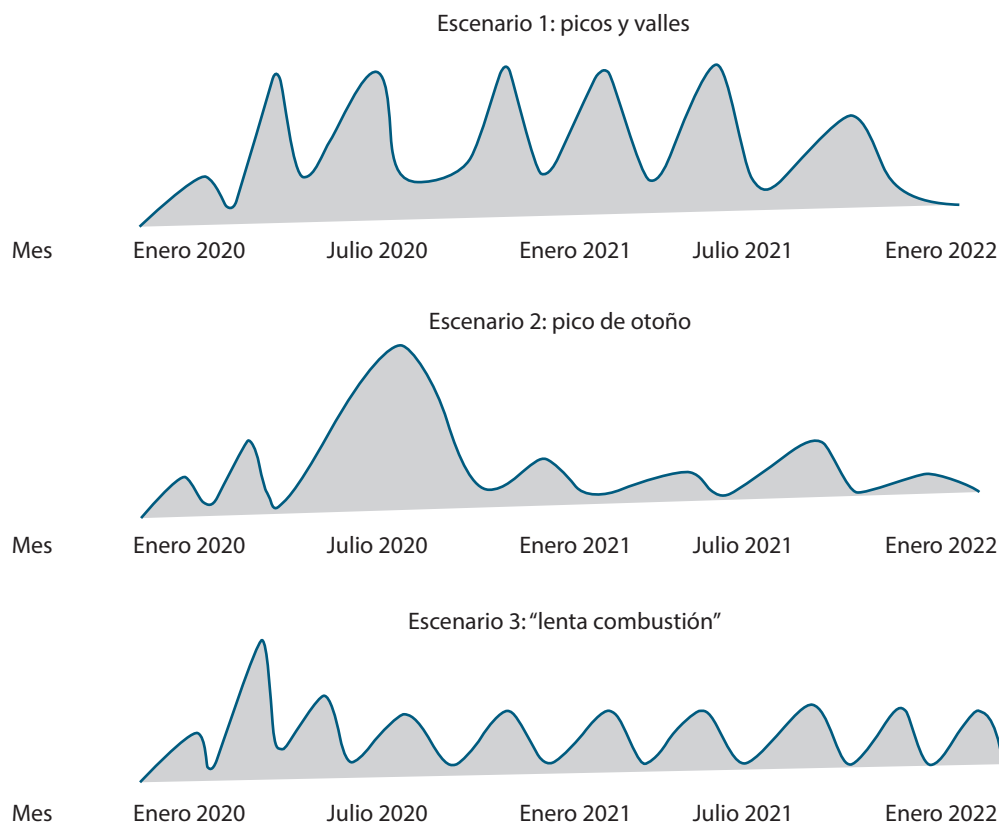
El distanciamiento social tiene como objetivo, y a través de una variedad de medios, minimizar el contacto físico entre las personas y, por lo tanto, reducir la posibilidad de nuevas infecciones. Las decisiones sobre cuándo y cómo implementar medidas de distanciamiento social (y a nivel comunitario, en paralelo) siempre deben basarse en evidencia (pero rara vez se basarán únicamente en evidencia). También deberán tenerse en cuenta las consideraciones sociales y políticas. La detección de casos o muertes por COVID-19 fuera de las cadenas de transmisión conocidas es una fuerte señal de que medidas como el distanciamiento social, el cierre de lugares de trabajo/escuelas, la cancelación de reuniones masivas y la cuarentena de las áreas afectadas deberían considerarse ⁽⁴⁴⁾. La implementación temprana, decisiva, rápida, coordinada e integral de medidas, cierres y cuarentenas es probable que sea más efectiva para frenar la propagación del virus que una implementación tardía. Se deben realizar esfuerzos de contención (por ejemplo, rastreando contactos), cada vez que la contención por sí sola ya no sea suficiente como un medio para retrasar el pico de la epidemia; es necesario, además, disminuir la magnitud de la pandemia (el pico) para proteger la capacidad de atención médica o proteger a los grupos vulnerables en riesgo de sufrir desenlaces graves o fatales. Existen varios tipos diferentes de medidas de distanciamiento social (**Tabla 2**) que se pueden clasificar en “capas” estipuladas, usualmente en orden ascendente ⁽⁴⁵⁾. Es importante tener en cuenta que el término *distanciamiento social* se centra en reducir el contacto físico como un medio de interrumpir la transmisión, pero si bien la reducción del contacto social puede ser el resultado de eso, no es un objetivo específico. De hecho, el éxito de las medidas de distanciamiento social que se implementan durante un período prolongado puede depender de garantizar a las personas que mantengan un contacto social desde la distancia, con amigos, familiares, compañeros, colegas, entre otros ⁽⁴⁶⁾. No existe un método único para decidir el momento preciso para establecer las medidas de distanciamiento social que impliquen cierres de escuelas, universidades o la cuarentena de áreas afectadas. En una situación epidemiológica en donde se documente un brote localizado que comienza a fusionarse, o cuando hay una transmisión sostenida y generalizada, o cuando la detección de casos de la enfermedad o de muertes

fuera de una cadena conocida de transmisión están presentes, proporciona una señal de que las medidas de distanciamiento social deberían implementarse. Además, los datos sobre el número de casos apoyan la implementación simultánea de varias “capas o etapas” de distanciamiento social a la vez (en lugar de una por una). Mientras tanto, como un medio para facilitar la aceptación pública de las medidas de distanciamiento social, es importante que se establezca y comunique una fecha de finalización anticipada lo antes posible. También debe quedar claro para la población que las medidas podrían ampliarse si las circunstancias así lo requieren, y que algunas medidas pueden eliminarse o reducirse mientras que otras permanecen constantes. Además, se deben elaborar planes y comunicar al público en general que existe la posibilidad de volver a imponer medidas de distanciamiento a gran escala si hay un resurgimiento de la transmisión después del levantamiento de las medidas ^(47, 48).

Escenarios futuros de la pandemia

Al proyectar los posibles escenarios futuros de la pandemia, estos han sido planteados en un concepto denominado *olas* y pueden resumirse de la siguiente forma (Figura 4):

- Escenario 1 (picos y valles): la primera ola (en la primavera de 2020) es seguida por una serie de olas repetitivas más pequeñas durante el verano, y luego consistentemente durante un período de 1 a 2 años, disminuyendo gradualmente en algún momento en el 2021. La ocurrencia de estas olas puede variar geográficamente y puede depender de las medidas de mitigación que se estén implementando. Dependiendo de qué tan altos sean los picos de las olas, este escenario podría requerir la reinstitución periódica de las medidas de mitigación y de la posterior relajación de estas en los próximos 1 a 2 años.
- Escenario 2 (pico de otoño): la primera ola (en la primavera de 2020) es seguida por una ola más grande en el otoño o el invierno de 2020 y una o más olas posteriores (más pequeñas) en el 2021. Este patrón puede requerir la reinstitución de las medidas de mitigación en el otoño, en un intento por reducir la propagación de la infección y evitar que los sistemas de salud colapsen.
- Escenario 3 (pico y lenta combustión): la primera ola (en la primavera de 2020) es seguida por una “lenta combustión” de la transmisión de la enfermedad y de la ocurrencia de casos, pero sin un patrón claro de las ondas. Este patrón puede variar geográficamente y puede estar influenciado por las medidas de mitigación implementadas. Este tercer escenario probablemente no requeriría la reinstitución de las medidas de mitigación, aunque los casos y las muertes continuarían ocurriendo ^(49, 50).

Figura 4. Posibles escenarios futuros y olas pandémicas por COVID-19. Fuente: adaptada de la referencia 49.

Cualquiera sea el escenario que siga la pandemia (suponiendo al menos algún nivel de medidas de mitigación en curso), debemos estar preparados (al menos) por otros 18 a 24 meses de actividad de la COVID-19, con apariciones o brotes periódicos en diversas áreas geográficas. A medida que la pandemia vaya disminuyendo, es probable que el SARS-CoV-2 continúe circulando dentro de la población y probablemente se sincronizaría con un patrón "estacional" y con una severidad disminuida a través del tiempo (al igual que con otros coronavirus menos patógenos y con el virus de la influenza) ⁽⁵¹⁾.

Conclusiones

La pandemia por SARS-CoV-2 ha sido una prueba de fuego para los diferentes sistemas de salud. El esfuerzo mancomunado entre la realización masiva de pruebas diagnósticas, los modelos de proyección, las decisiones basadas en la evidencia y en la experiencia probablemente sean la mejor estrategia para el abordaje de esta enfermedad. Los estados, los territorios y las autoridades de salud deben planificar desde

el "mejor" hasta el "peor" de los casos, incluido el hecho de no disponer de una vacuna con efectividad comprobada. Los entes gubernamentales, con poder de decisión, deben desarrollar planes concretos que incluyan factores determinantes para establecer las medidas de mitigación (para tratar los picos de la enfermedad cuando ocurran). Finalmente, la forma de comunicar las diferentes estrategias y medidas poblacionales debe incorporar el concepto de que esta pandemia no terminará pronto y que las personas deben estar preparadas para posibles resurgimientos periódicos de la enfermedad en los próximos 2 años.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en el desarrollo del documento.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación de alguna índole para el desarrollo de este documento.

Referencias

- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 09 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>.
- World Health Organization. Disease outbreaks by year [Internet]. Citado abril 19 de 2020. Disponibles en: <https://www.who.int/csr/don/archive/year/en/>.
- Graham RL, Baric RS. SARS-CoV-2: Combating Coronavirus Emergence. *Immunity*. 2020;52(5):734-6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.016.
- Wu J, Huang Y, Tu C, Bi C, Chen Z, Luo L, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa557. doi: 10.1093/cid/ciaa557.
- Li Y, Wang J, Wang C, Yang Q, Xu Y, Xu J, et al. Characteristics of respiratory virus infection during the outbreak of 2019 novel coronavirus in Beijing. *Int J Infect Dis*. 2020;96:266-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.008.
- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The First Documented Coronavirus Pandemic in History. *Biomed J*. 2020;S2319-4170(20)30044-5. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007.
- Chang CL, McAleer M. Alternative Global Health Security Indexes for Risk Analysis of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9)E3161. doi: 10.3390/ijerph17093161.
- World Health Organization. Coronavirus [Internet]. [Citado 01 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [Internet]. [Citado 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections -- More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
- Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*. 2020;579(7797):18-9. doi: 10.1038/d41586-020-00548-w.
- Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
- Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa538. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
- Yu X, Sun X, Cui P, Pan H, Lin S, Han R, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 333 Confirmed Cases with Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound Emerg Dis*. 2020. doi: 10.1111/tbed.13604.
- Back D, Marzolini C, Hodge C, Marra F, Boyle A, Gibbons S, et al. COVID-19 treatment in patients with comorbidities: Awareness of drug-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2020. doi: 10.1111/bcp.14358.
- Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). [citado 3 de junio de 2020]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- LePan N. Visualizing the History of Pandemics [Internet]. [Citado 07 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/>.
- Erduran S. Science Education in the Era of a Pandemic: How Can History, Philosophy and Sociology of Science Contribute to Education for Understanding and Solving the Covid-19 Crisis? *Sci Educ (Dordr)*. 2020;1-3. doi: 10.1007/s11191-020-00122-w.
- Hunter P. The spread of the COVID-19 coronavirus: Health agencies worldwide prepare for the seemingly inevitability of the COVID-19 coronavirus becoming endemic. *EMBO Rep*. 2020;21(4):e50334. doi: 10.15252/embr.202050334.
- Graham BS, Corbett KS. Prototype pathogen approach for pandemic preparedness: world on fire. *J Clin Invest*. 2020;139601. doi: 10.1172/JCI139601.
- Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*. 2020;10:40. doi: 10.1186/s13578-020-00404-x.
- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
- Najafimehr H, Mohamed Ali K, Safari S, Yousefifard M, Hosseini M. Estimation of basic reproduction number for COVID-19 and the reasons for its differences. *Int J Clin Pract*. 2020. doi: 10.1111/ijcp.13518.
- Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):515-9. doi: 10.3906/sag-2004-133.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, Hall EW, Hoefler D, Backenson BP, et al. COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa549. doi: 10.1093/cid/ciaa549.
- Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020;30(3):313-24. doi: 10.4014/jmb.2003.03011.
- Yin S, Peng Y, Ren Y, Hu M, Tang L, Xiang Z, et al. The implications of preliminary screening and diagnosis: Clinical characteristics of 33 mild patients with SARS-CoV-2 infection in Hunan, China. *J Clin Virol*. 2020;128:104397. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104397.
- Eberhardt JN, Breuckmann NP, Eberhardt CS. Multi-Stage Group Testing Improves Efficiency of Large-Scale COVID-19 Screening. *J Clin Virol*. 2020;128:104382. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104382.
- Mi YN, Huang TT, Zhang JX, Qin Q, Gong YX, Liu SY, et al. Estimating instant case fatality rate of COVID-19 in China. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201-9712(20)30271-X. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.055.
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30243-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- Manski CF, Molinari F. Estimating the COVID-19 infection rate: Anatomy of an inference problem. *J Econom*. 2020. doi: 10.1016/j.jecoecon.2020.04.041.
- Medeiros de Figueiredo A, Daponte A, Moreira Marculino de Figueiredo DC, Gil-García E, Kalache A. [Case fatality rate of COVID-19: absence of epidemiological pattern]. *Gac Sanit*. 2020;S0213-9111(20)30084-4. doi: 10.1016/j.gaceta.2020.04.001.
- Riou J, Hauser A, Counotte MJ, Althaus CL. Adjusted age-specific case fatality ratio during the COVID-19 epidemic in Hubei, China, January and February 2020. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031104>.
- Viceconte G, Petrosillo N. COVID-19 R0: Magic number or conundrum? *Infect Dis Rep*. 2020;12(1):8516. doi: 10.4081/idr.2020.8516.
- Hens N, Vranck P, Molenberghs G. The COVID-19 epidemic, its mortality, and the role of non-pharmaceutical interventions. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;2048872620924922. doi: 10.1177/2048872620924922.
- Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, et al. Centre for Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):553-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
- Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, et al. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):E2323. doi: 10.3390/ijerph17072323.
- Roda WC, Varughese MB, Han D, Li MY. Why is it difficult to accurately predict the COVID-19 epidemic? *Infect Dis Model*. 2020;5:271-81. doi: 10.1016/j.idm.2020.03.001.
- Panovska-Griffiths J. Can mathematical modelling solve the current Covid-19 crisis? *BMC Public Health*. 2020;20(1):551. doi: 10.1186/s12889-020-08671-z.
- Vargas-Uricoechea H. COVID-19 en Colombia e inmunidad de rebaño: ¿es momento de considerarla? *Rev Colomb Endocr Diabetes Metab*. 2020;7(1):57-9.
- Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25813.
- Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30190-0.
- Logie CH, Turan JM. How Do We Balance Tensions Between COVID-19 Public Health Responses and Stigma Mitigation? *Learning from HIV Research. AIDS Behav*. 2020;1-4. doi: 10.1007/s10461-020-02856-8.
- West R, Michie S, Rubin GJ, Amlôt R. Applying principles of behaviour change to reduce SARS-CoV-2 transmission. *Nat Hum Behav*. 2020;4(5):451-9. doi: 10.1038/s41562-020-0887-9.
- Jarvis CI, Van Zandvoort K, Gimma A, Prem KJ, CMMID COVID-19 working group; Klepac P, et al. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Med*. 2020;18(1):124. doi: 10.1186/s12916-020-01597-8.
- Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, Prosper O, Luo W, Floyd JR, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2293-x.
- Petersen E, Wasserman S, Lee SS, Go U, Holmes AH, Al Abri S, et al. COVID-19-We urgently need to start developing an exit strategy. *Int J Infect Dis*. 2020;96:233-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.035.

49. Center for Infectious Disease Research and Policy. COVID-19: The CIDRAP Viewpoint [Internet]. [Citado 12 de mayo de 2020]. <https://bit.ly/3cbDqNW>.
50. Begley S. Three potential futures for Covid-19: recurring small outbreaks, a monster wave, or a persistent crisis [Internet]. [Citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.statnews.com/2020/05/01/three-potential-futures-for-covid-19/>.
51. Glenn J. COVID-19 [Internet]. The Millennium Project. Global Studies & Research. [Citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.millennium-project.org/covid-19/>.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La respuesta inmunitaria

Immune response

Castellanos-Bueno R¹

¹Médico Internista-Endocrinólogo, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP). Profesor, Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander. Fiscal Médico, Asociación Colombiana de Endocrinología.

Autor de correspondencia: Rafael Castellanos-Bueno

Correo electrónico: heavenlycouott@hotmail.com

Resumen

EL sistema inmunitario es una compleja red de células y proteínas capaces de proteger contra la infección. La respuesta innata es llevada a cabo mayormente por los fagocitos y las proteínas del complemento, en tanto que la inmunidad adquirida se basa en una respuesta especializada celular y humoral que involucra a las células T y B. Los dos sistemas están íntimamente interconectados y trabajan de manera sinérgica en la lucha contra los invasores patógenos.

Palabras clave: inmunidad innata, inmunidad adquirida, macrófagos, linfocitos B y T, complemento.

Abstract

The immune system is a complex network of cells and proteins protecting against infection. The innate response is carried out largely by phagocytes and complement proteins, whereas acquired immunity is based on a specialized cellular and humoral response involving T and B cells. The two systems are closely interconnected and operated on synergistically in the fight against pathogenic invaders.

Keywords: Innate immunity, Acquired immunity, Macrophages, B and T lymphocytes.

La respuesta inmunitaria

Sin pretender hacer un capítulo de inmunología, se hará una breve introducción sobre cómo se comporta la inmunidad y que esto sirva de preámbulo para poder entender cuál es el papel inmunológico ante la agresión por el virus SARS-CoV-2 en cada una de las patologías que se describirán en este fascículo.

El significado del término *immune* se asocia históricamente a un mecanismo de *protección*. Deriva de la palabra latina *im-*

munis, que significa “libre, exento de ciertos oficios, obligaciones, impuestos y castigos”. El término se extendió para aplicarlo a personas que, después de haber padecido una enfermedad infecciosa, como la peste o la viruela, quedaban exentos de ataques posteriores ⁽¹⁾.

El sistema inmunitario no existe en un órgano definido; es un conjunto de tejidos, células y moléculas que interaccionan y forman un frente común para integrar una respuesta: la llamada *respuesta inmunitaria*.

La respuesta inmunitaria puede ser categorizada en dos sistemas: inmunidad innata e inmunidad adquirida.

El sistema de inmunidad innata representa la primera línea de defensa del organismo y comprende barreras físicas y algunas defensas celulares. Los patógenos que evaden el sistema innato se enfrentan, subsecuentemente, con la respuesta inmunitaria adquirida, la cual es un sistema específico de respuestas celulares y humorales que el individuo ha desarrollado a lo largo de su vida ⁽²⁾.

Inmunidad innata

Barreras anatómicas

Los mecanismos de barrera son responsables de la primera línea de defensa contra los agentes patógenos, siendo los más importantes la piel y las mucosas (genitales, orales, digestivas, entre otras) con todos sus componentes celulares ⁽³⁾. La piel representa defensa y es una excelente barrera contra la infección. Por tal razón, se explica por qué existe un incremento en la incidencia de infecciones locales y sistémicas cuando esta barrera está comprometida, por ejemplo, en los casos de enfermedades propias de la piel o quemaduras.

Los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario son sitios en los cuales las membranas especializadas de las mucosas desempeñan un papel primordial como barrera para prevenir la infección. Además, existen factores inmunológicos esenciales que defienden contra la infección en estos tejidos. La inmunoglobulina A (IgA) es un anticuerpo secretado por las células de la mucosa y que se fija al patógeno y a sus toxinas para neutralizarlos y desactivarlos antes de que los mismos sean capaces de invadir ⁽³⁾.

Células y proteínas

Las células y proteínas del sistema innato representan una línea de defensa que está presente desde el nacimiento. Si una barrera anatómica se rompe, los patógenos pueden penetrar el tejido subyacente. A este nivel, el sistema innato provee defensas no específicas que previenen el crecimiento bacteriano y la consecuente infección. Este sistema se enfrenta a la invasión a través de respuestas celulares y proteínas del complemento. La respuesta celular se basa en los leucocitos, que pueden ser granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) o agranulocitos (monocitos y linfocitos) (Figura 1).

Este sistema innato activa este mecanismo de defensa mediante un mecanismo llamado *fagocitosis* (Figura 2), en el que se describe el proceso por el cual la célula engloba el material extraño y lo elimina. Los macrófagos y neutrófilos son la primera línea fagocítica del sistema innato, pero otras células también desempeñan algún papel. Los macrófagos son las primeras células fagocíticas y una de las dos líneas celulares que maduran desde los monocitos. Los monocitos también se diferencian en células dendríticas. Los monocitos tienen actividad fagocítica limitada, aunque son cruciales para conjugar el sistema inmunitario innato con el adquirido, ya que desempeña el papel de célula presentadora de los antígenos^(3,4).

El primer paso de la fagocitosis consiste en reconocer el patógeno como extraño. Lo anterior se presenta por interacciones entre los receptores especializados de superficie de la célula del macrófago con patrones moleculares de los patógenos, expresados por los microbios.

Una segunda clase de fagocitos son los leucocitos polimorfonucleares, comúnmente denominados *neutrófilos*. Estas cé-

lulas son reclutadas en forma temprana durante la infección por los macrófagos, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12 e IL-18 (Figura 3). Así se incrementa el número de células fagocitarias a nivel tisular para ayudar a destruir al enemigo patógeno. Por otra parte, a las citocinas previamente mencionadas, los macrófagos liberan factor de necrosis tumoral (FNT), factor activador plaquetario, prostaglandinas y leucotrienos, y todos ellos favorecen procesos vistos en la inflamación aguda, como es el incremento en la permeabilidad vascular, la coagulación y la intensidad del dolor. El fin de esta respuesta es prevenir la diseminación de la infección por vía hemática y, además, reclutar futuras células inmunitarias⁽⁵⁾.

Los virus infectan a las células del huésped y pueden evadir la fagocitosis de los macrófagos. El sistema inmunitario innato es capaz de combatir las infecciones intracelulares mediante otra línea celular, las células *natural killer* o NK. Gracias a las citocinas proinflamatorias, las NK son reclutadas en el sitio de infección y logran la detección de las células infectadas por medio del reconocimiento de una alteración o ausencia del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase 1.

Papel de la inmunidad innata en la defensa del organismo

El principal mecanismo de la inmunidad innata es la inflamación, que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar y la migración de los leucocitos desde la sangre hasta la zona afectada.

El reclutamiento celular se lleva a cabo por las citocinas, especialmente el FNT y las quimiocinas, encargadas de activar

Figura 1. Células del sistema inmunitario innato (granulocitos y agranulocitos).

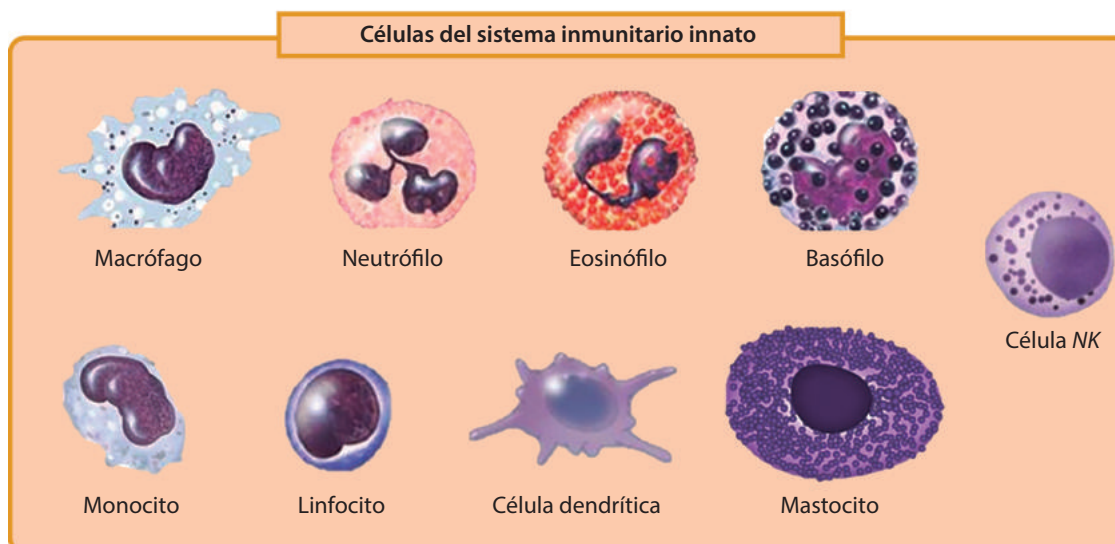


Figura 2. Fagocitosis.

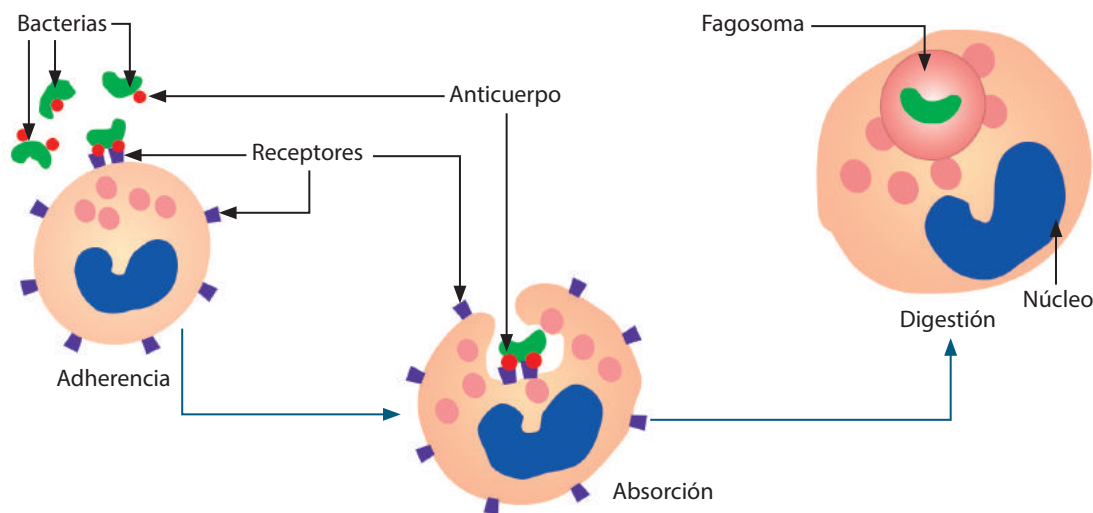
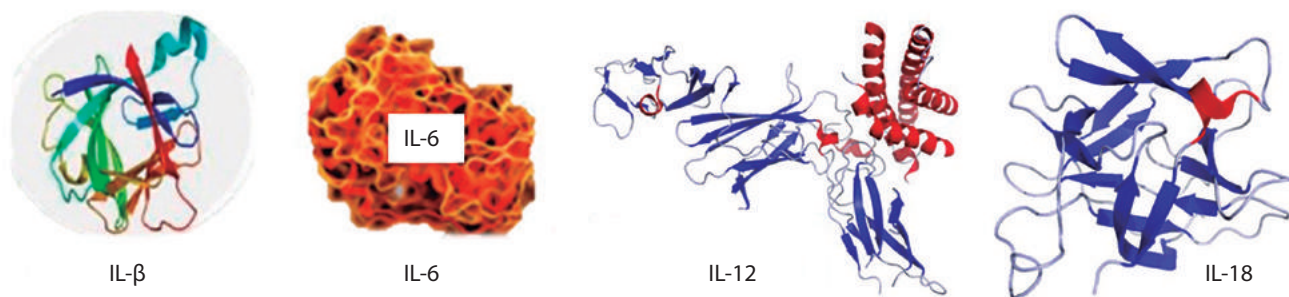


Figura 3. Interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12 e IL-18.



y guiar a los fagocitos hasta la zona afectada. El orden de actuación es: neutrófilos, macrófagos y linfocitos.

El objetivo de la inflamación es localizar la infección a un solo sitio, impidiendo que esta se propague y afecte a otros tejidos. Para ello, son necesarias las proteínas de la coagulación, las cuales encierran el proceso infeccioso con el fin de evitar la diseminación sistémica. Además, exponen a los invasores con los leucocitos y que estos puedan ejercer su función.

Durante la inflamación se liberan otras citocinas que estimulan a la inmunidad adaptativa, para poder finalmente erradicar al patógeno, ya que, en ausencia de este mecanismo de defensa, la inmunidad innata no podría controlar completamente a la infección.

Inmunidad adquirida

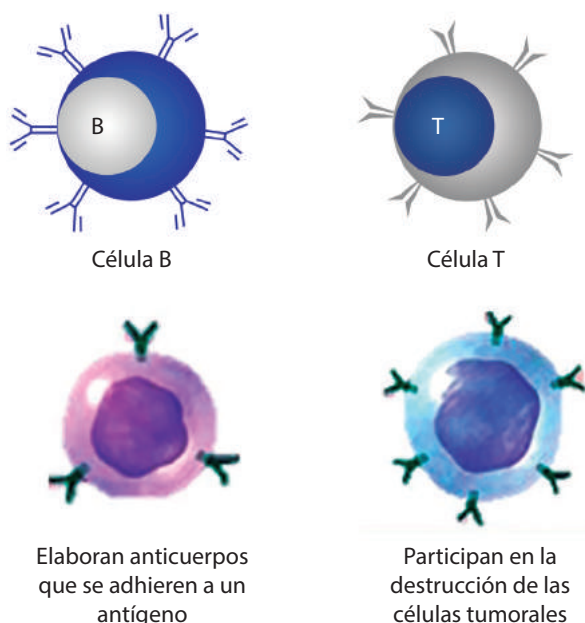
Como ya se mencionó, si el microbio llega a sobrevivir a todos los mecanismos del sistema inmunitario innato, la respuesta inmunitaria adaptativa se pondrá en marcha a través

del reconocimiento de los diferentes microorganismos, toxinas o antígenos. En términos generales, la inmunidad innata no siempre puede controlar la infección por sí sola y, entonces, trabaja juntamente con las células y las proteínas altamente especializadas del sistema inmunitario adquirido. En consecuencia, todos los antígenos serán registrados y recordados en encuentros subsecuentes para poder eliminarlos de manera más eficiente. De forma general, los antígenos proteicos son presentados junto con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I o II. En contraste, otras moléculas, como los carbohidratos, activan la inmunidad innata sin llegar a inducir una respuesta secundaria efectiva. La inmunidad adquirida es un sofisticado mecanismo de defensa específico (cada microorganismo induce una respuesta individual), que se desarrolla posteriormente a la exposición a determinados agentes infecciosos. Su velocidad y eficiencia se incrementan dependiendo del número de exposiciones al mismo patógeno, fenómeno que se conoce como *memoria inmunológica*.

gica. La administración de vacunas individuales representa la mayor ventaja de este tipo de respuesta ⁽⁶⁾.

La inmunidad adaptativa puede dividirse en inmunidad humoral e inmunidad celular. El componente humoral está representado por las células B y sus proteínas y el componente celular está representado por los linfocitos T (células T) (**Figura 4**). Ambas líneas celulares son generadas desde las células madre del sistema hematopoyético en la médula ósea, pero son subclasificadas de acuerdo con su sitio de diferenciación: Las células T se desarrollan en el timo y las B, en la médula ósea. Ambas desempeñan un papel fundamental en la protección contra cualquier intruso y en la memoria inmunológica.

Figura 4. Células T y B.



Dependiendo de qué microorganismo sea el invasor, este inducirá una respuesta humoral o una respuesta celular. El grado de sincronización del sistema inmunitario es verdaderamente sorprendente, ya que es capaz de distinguir entre 10^9 y 10^{11} antígenos diferentes. Cualquier respuesta inmunitaria secundaria es “encendida” por el sistema inmunitario innato, el cual activa a los componentes de la respuesta inmunitaria adaptativa para generar un sistema de memoria específico. Dichos componentes activan a los linfocitos B, que se diferencian y producen moléculas efectoras que son los anticuerpos específicos. Por otra parte, la inmunidad celular estará dada a través de los linfocitos cooperadores, también conocidos como CD4, y los citotóxicos o CD8, los cuales secretarán diferentes citocinas. En particular, los CD8 utilizan un verdadero arsenal sobre la célula infectada por el microorganismo para matarla (**Figura 5**) ⁽⁶⁾.

En términos generales, la respuesta inmunitaria se inicia cuando los antígenos no propios son reconocidos vía los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la superficie de células como las células NK, las dendríticas, los macrófagos o los linfocitos B CD5. Todas ellas capturan, internalizan, digieren y presentan apropiadamente a las células inmunitarias efectoras pedazos del microbio o antígeno junto con moléculas de clase I o II. En particular, los linfocitos B CD5 capturan al péptido a través de la inmunoglobulina M (IgM), para después internalizarlo y presentarlo ya digerido en asociación con moléculas de clase II a las células CD4 específicas cooperadoras, las cuales secretarán citocinas para controlar la producción de anticuerpos. El sistema inmunitario adaptativo posee elementos importantes, como las células presentadoras de antígenos (APC), los linfocitos T y los linfocitos B. Todas estas células circulan a través de la sangre y la linfa, y se concentran en el bazo, los ganglios linfáticos y otros tejidos. Tanto los linfocitos T como los B son capaces de reconocer moléculas ajenas (antígenos) por medio de moléculas que se encuentran en la superficie de las células; para los linfocitos T, dichas moléculas son los receptores de célula T, y para el linfocito B son los anticuerpos (**Figura 6**).

Se trata de moléculas altamente específicas, y en el caso de los anticuerpos, son complementarias a la estructura antigénica que es presentada por las APC. Cada célula B posee en su superficie hasta 500.000 receptores de antígeno, pero cuando se diferencia, es capaz de secretar glicoproteínas llamadas *anticuerpos*, que tienen una región transmembranal y en forma de Y, además de estar compuestos por cuatro cadenas de polipéptidos: dos son cadenas pesadas idénticas y dos son cadenas ligeras.

Los linfocitos T expresan en su superficie el receptor de T (TCR), el cual es un heterodímero formado por dos cadenas polipeptídicas alfa y beta (o de manera alternativa, gamma y delta). El TCR posee una región transmembranal anclada a la membrana, una cola citoplásmica corta y una región extracelular (región alfa beta), con una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos. Esta región le da la diversidad para unirse específicamente con los diferentes antígenos. El TCR se asocia con polipéptidos conocidos como CD3-gamma, delta y épsilon; estas moléculas no presentan variabilidad. En contraste con los anticuerpos, el TCR solo reconocerá a los péptidos que se encuentren asociados a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, en tanto que los receptores del linfocito B reconocerán antígenos intactos. Dependiendo de su origen, los antígenos pueden ser presentados por diferentes vías.

Una vez que los linfocitos T CD8 positivos son activados, preparan su arsenal para matar a aquellas células infectadas o a las células tumorales. Por su parte, las células T cooperadoras conocidas como *linfocitos T CD4* se subdividen en células Th1, las cuales activan macrófagos, células Th2, que colaboran con las células B para producir sus anticuerpos, y Th17, que podrían

Figura 5. Tipos de linfocitos.

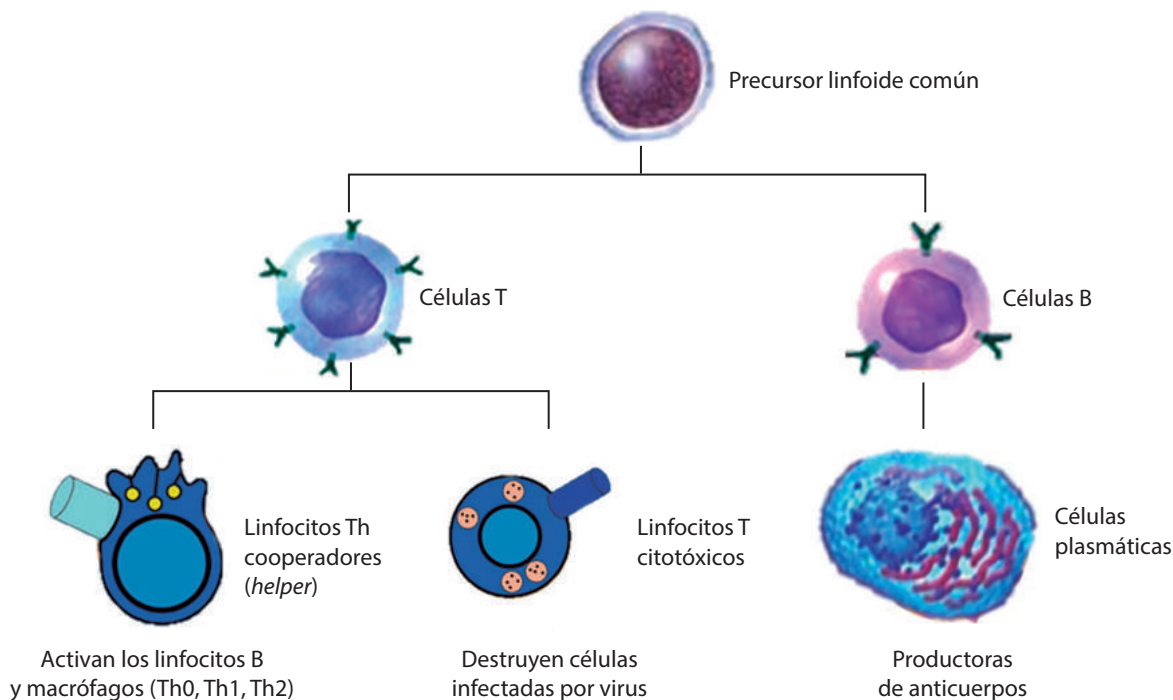
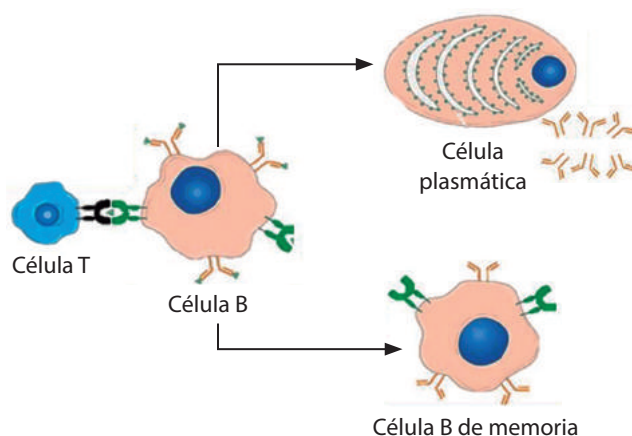


Figura 6. Activación de los linfocitos B y producción de anticuerpos.



actuar en la respuesta inmunitaria adaptativa. Estas células funcionan indirectamente activando otras células. Existe también otro tipo de células T conocidas como *células reguladoras*, que en su mayoría son células CD4 positivas. Cuando un antígeno ingresa al cuerpo por segunda vez, el sistema inmunitario recuerda exactamente cómo eliminarlo a través de una respuesta inmunitaria específica más intensa y rápida.

Después de la primera exposición a un patógeno, la respuesta adquirida toma tiempo en desarrollarse. No obstante, debido a la memoria de este sistema, las infecciones subse-

cuentes producidas por el mismo agente generan una respuesta rápida.

Es importante destacar que cualquier célula que responda fuertemente a las propias proteínas es eliminada para evitar un ataque inmunitario contra las propias células del organismo; este es un proceso que puede ser defectuoso en las enfermedades autoinmunitarias. Las células que responden fuertemente a los péptidos no propios, entonces, permanecen inertes en los tejidos linfoides secundarios del bazo, ganglios linfáticos o tejido linfocítico asociado a mucosas (MALT) hasta su activación producida por cualquier futura infección.

Inmunoglobulinas

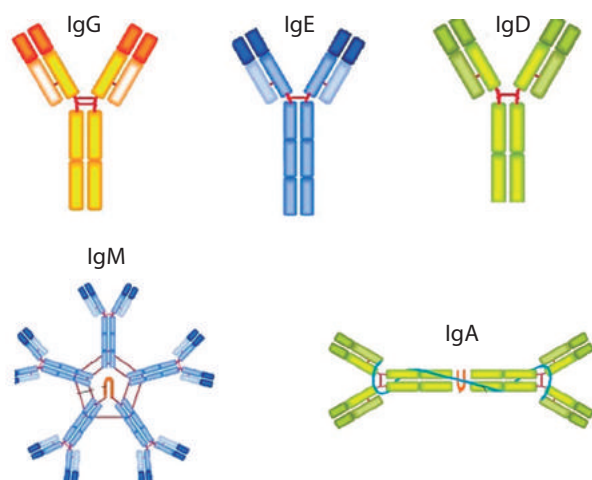
Existen cinco tipos de anticuerpos: IgM, IgG, IgD, IgA e IgE (**Figura 7**). Estos tienen una región constante (Fc) y es la responsable de la interacción con los receptores de anticuerpos en los neutrófilos, macrófagos y mastocitos, siendo capaz, además, de inducir la activación de la cascada del complemento, y una región variable (Fab), la cual distingue a cada anticuerpo para reconocer a un antígeno dado. Los anticuerpos son moléculas que distinguen estructuras tridimensionales. La unión es reversible y cada antígeno tiene diferentes estructuras conocidas como *epítopes*, que pueden ser reconocidas en diferentes ángulos para iniciar una respuesta inmunitaria específica.

En contraste, dos moléculas muy diferentes podrían compartir la estructura tridimensional y unirse con el mismo anticuerpo; este fenómeno es conocido como *reacción cruzada*. La función principal de los anticuerpos es neutralizar virus y

toxinas, “aderezar” bacterias para que estas sean más apetecibles para las células fagocíticas o para que las moléculas del complemento entren en acción.

La IgE es producida por células B activadas. Aunque es la inmunoglobulina menos abundante, es vital para combatir la infección parasitaria. Este proceso también está presente y contribuye a las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

Figura 7. Tipos de anticuerpos (IgM, IgG, IgD, IgA e IgE).



Sistema de complemento

El complemento es un sistema de aproximadamente 30 proteínas presentes en el suero, las cuales interactúan entre sí formando una cascada enzimática, que participa en la ampliación de la respuesta inmunitaria humoral. La activación y fijación del complemento es un importante mecanismo efector del sistema inmunitario, el cual elimina al patógeno a través

de la lisis de este, “aderezando” al microbio para hacerlo más apetecible a las células fagocíticas.

Hay dos formas principales por las que el sistema del complemento destruye los microbios y son la opsonización y la cascada del complemento. La opsonización es el proceso a través del cual los patógenos son marcados por las proteínas del complemento, para luego inducir la fagocitosis por macrófagos que expresan receptores específicos para dichas opsoninas. La fijación de las proteínas del complemento también activa la cascada del complemento, que es un proceso más complejo de activación de proteínas e induce directamente la muerte microbiana a través de la destrucción de la membrana del patógeno.

La cascada del complemento puede ser activada por tres vías: clásica, lectina y alterna. Cada vía, inicialmente, implica diferentes proteínas del sistema, pero todas llevan a la hidrólisis de la proteína de complemento C3 a C3a y C3b. C3a actúa como una citocina inflamatoria, mientras que C3b actúa como una opsonina o como un iniciador del ataque de la membrana del patógeno ⁽⁵⁾.

Hay tres fragmentos proteicos dentro de esta cascada que son importantes considerar: C3a, C4a y C5a, los cuales funcionan como potentes citocinas inflamatorias, que causan contracción del músculo liso e incrementan la permeabilidad vascular y la degranulación de los mastocitos y de los basófilos. Estas proteínas son conocidas como *anafilatoxinas* debido a su capacidad para inducir reacciones anafilácticas independiente de la IgE ⁽⁵⁾.

En resumen, el sistema inmunitario es una compleja red de células y proteínas capaces de proteger contra la infección. La respuesta innata es llevada a cabo mayormente por los fagocitos y las proteínas del complemento, en tanto que la inmunidad adquirida se basa en una respuesta especializada celular y humoral que involucra a las células T y B. Los dos sistemas están íntimamente interconectados y trabajan de manera sinérgica en la lucha contra los invasores patógenos (**Figuras 8 y 9**).

Figura 8. Integración del sistema innato y adaptativo.

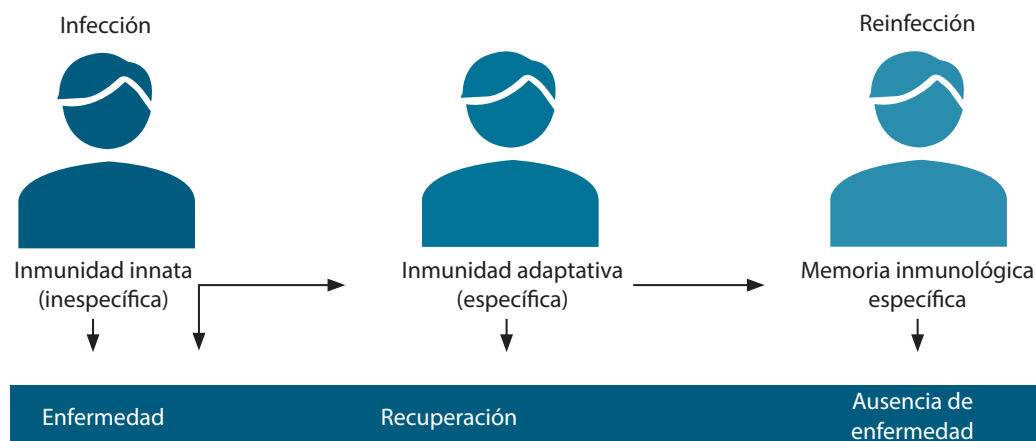
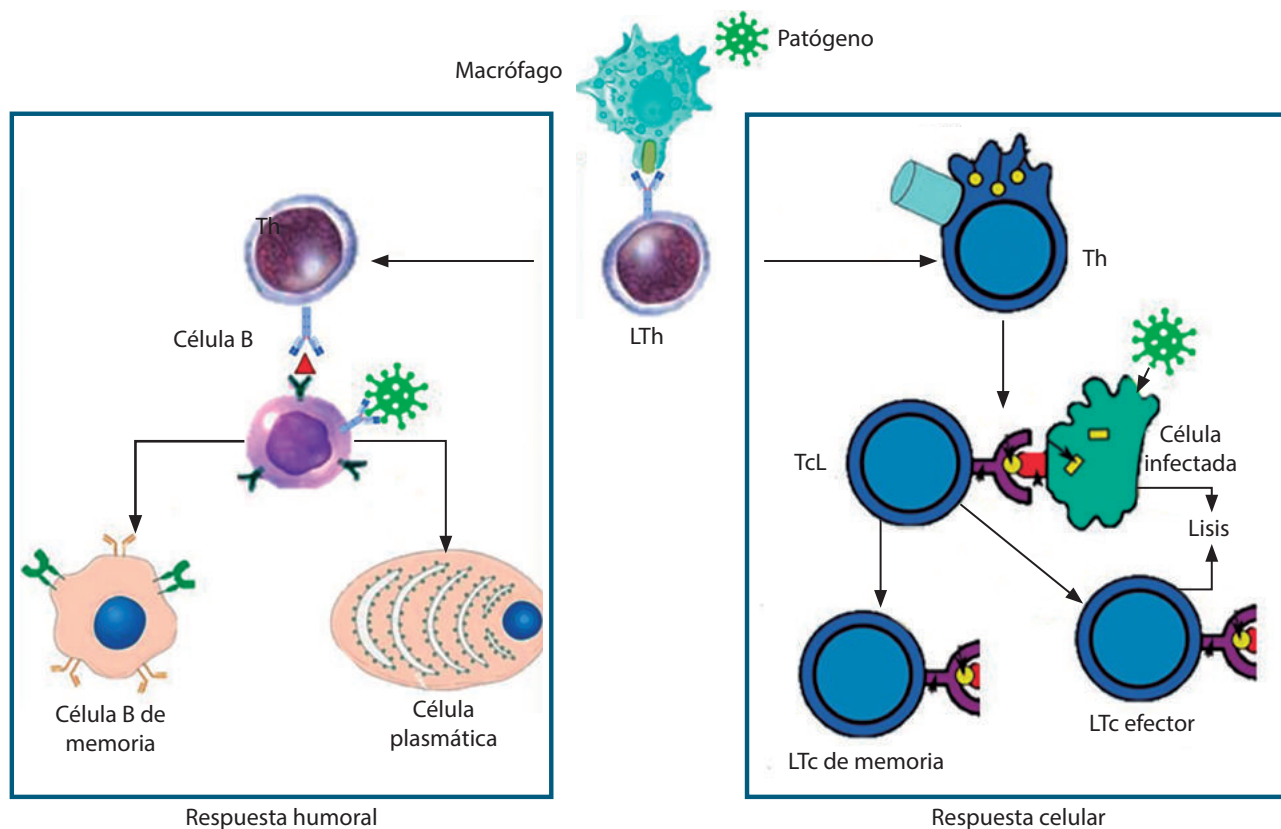


Figura 9. Respuesta inmunitaria.



Conflicto de interés

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Agradezco a mi esposa Heavenly y a mis hijos Andrés, Ralph y Heavenly, por hacerme la vida más fácil.

Referencias

1. Vega Robledo GB. La respuesta inmune. Rev Fac Med UNAM. 2008;51(3):128-129.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6.ª edición. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2007. p. 572.
3. Todd I, Spickett G. Lecture Notes. Immunology, 6.ª edición. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 480.
4. Todar K. Immune Defense against Bacterial Pathogens: Innate Immunity [Internet]. Disponible en: <http://textbookofbacteriology.net/innate.html>.
5. Owen J, Punt J, Stranford G. Kuby Inmunología. 7.ª edición. México: Editorial McGraw-Hill; 2014. p. 830.
6. Barrón L, López González M, Gutiérrez Castañeda B. ¿Qué es y cómo funciona el sistema inmune? Ciencia. 2015; 18-25. Disponible en: http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_2/PDF/Sistema_Inmune.pdf.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Diabetes *mellitus* en COVID-19: ¿factor de riesgo o factor pronóstico?

Diabetes mellitus and COVID-19: Risk or prognostic factor?

Builes-Montaña CE¹, Ramírez-Rincón A²

¹Grupo de Diabetes, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Asociado, Sección de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

²Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Clínica Integral de Diabetes (CLID). Profesor Titular, Universidad Pontificia Bolivariana.

Autor de correspondencia: Carlos E. Builes-Montaña

Correo electrónico: cibuiles@hptu.org.co

Resumen

Antecedentes y propósito: la diabetes *mellitus* es una de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor prevalencia en el mundo. La frecuencia con la que se reporta en los pacientes con COVID-19 es alta. Sin embargo, no es claro si las personas que padecen diabetes *mellitus* tienen un mayor riesgo de infección o, si una vez infectados, tienen un peor pronóstico. Nuestro propósito fue revisar y analizar la información disponible de COVID-19 y diabetes *mellitus* e intentar entender mejor el riesgo al que están expuestas las personas con diabetes *mellitus* durante la pandemia por COVID-19.

Métodos: se revisaron las bases de datos PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Google Scholar, Scopus y Epistemonikos en búsqueda de registros nacionales epidemiológicos y revisiones sistemáticas, utilizando los términos “Diabetes Mellitus”, “COVID-19”, “Factores de riesgo”, “Pronóstico”, “Cuidado Crítico”, “Insuficiencia Respiratoria” y “Muerte”. Se seleccionaron para análisis las revisiones sistemáticas de las comorbilidades en pacientes con COVID-19, las que analizaban el curso de la enfermedad y los factores pronósticos en pacientes con COVID-19 y aquellas que incluían modelos de pronóstico. **Resultados:** la información disponible sugiere que la diabetes *mellitus* es una comorbilidad frecuente en las personas con COVID-19, pero es difícil diferenciar si esto es debido a la alta prevalencia de la diabetes *mellitus* o a un riesgo más alto de infección. Las personas con diabetes *mellitus* parecían tener un riesgo más alto de presentar una forma grave o de morir a causa de la COVID-19.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, COVID-19, factores de riesgo, pronóstico, cuidados críticos, insuficiencia respiratoria, muerte.

Abstract

Background and purpose: Diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic non-communicable diseases in the world and it is frequently reported in patients with COVID-19. It is not clear if people with diabetes mellitus have a higher risk of infection or if once infected, they have a worse prognosis. Our purpose was to review and analyze the available information on COVID-19 and diabetes mellitus and try to better understand the risk to which people with diabetes mellitus are exposed during the COVID-19 pandemic. **Methods:** PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Google Scholar, Scopus, and Epistemonikos were reviewed for national epidemiological records and systematic reviews using the terms “Diabetes Mellitus”, “COVID-19”, “Risk Factors”, “Prognosis”, “Critical Care”, “Respiratory Insufficiency” and “Death”. Systematic reviews of comorbidities in patients with COVID-19, those that analyzed the course of the disease and prognostic factors in patients with COVID-19, and those that included prognostic models were selected for review. **Results:** The available information suggests that diabetes mellitus is a frequent comorbidity in people with COVID-19, but it is difficult to differentiate whether this is due to the high prevalence of diabetes mellitus or a higher risk of infection. People with diabetes mellitus appear to be at a greater risk of severe COVID-19 or dying from COVID-19.

Keywords: Diabetes mellitus, COVID-19, Risk factors, Prognosis, Critical care, Respiratory insufficiency, Death.

Introducción

Al momento de escribir esta revisión, se habían documentado más de 4 millones de casos en el mundo de la enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19) y se tenía registro de cerca de 300.000 muertes⁽¹⁾. Reportes de varias partes

del mundo sugieren que pudiera existir una asociación entre la COVID 19 y la diabetes *mellitus* (DM) y esta información proviene de dos fuentes, registros nacionales o regionales, en los cuales se incluyen pacientes de todo el espectro de gravedad de la enfermedad y reportes de pacientes que requirieron alguna forma de tratamiento hospitalario.

Registros poblacionales

Al interpretar los datos de registros, se debe tener en cuenta los posibles errores sistemáticos (sesgos) que pudieron afectar la información (**Tabla 1**).

Por tratarse de una enfermedad infecciosa nueva, diagnosticar adecuadamente a las personas que padecen la COVID 19 ha supuesto un gran reto para los sistemas de salud alrededor del mundo. El proceso diagnóstico está lleno de retos técnicos y logísticos ⁽²⁾, y esto, combinado con la alta capacidad de propagación del virus, limita la cantidad de personas que pueden ser correctamente diagnosticadas. En Colombia, por ejemplo, a pesar del enorme esfuerzo del Gobierno nacional, las pruebas están restringidas a casos sospechosos que cumplan algunos criterios clínicos y epidemiológicos. Por otro lado, los registros de poblaciones son difíciles de llevar a cabo y, con frecuencia, tienen datos faltantes que suelen no ser aleatorios.

Estas restricciones hacen que los datos provenientes de registros de “pacientes diagnosticados” sean altamente susceptibles a sesgo de selección y, por lo tanto, las estimaciones (por ejemplo, incidencia de la COVID 19 o prevalencia de la DM) pudieran no ser confiables y difíciles de comparar.

El primer registro en una población de personas con COVID 19 fue reportado en China ⁽³⁾. El gobierno chino decretó a la COVID 19 como una enfermedad de obligatorio reporte y para tal fin implementó una encuesta de donde se desprenden los datos de este registro. Para el registro de los casos, los pacientes clasificados como “sospechosos” eran aquellos con síntomas e historial de exposición, clínicamente diagnosticados, aquellos sospechosos que presentaban características de imágenes de neumonía y confirmados y aquellos casos sospechosos con resultados positivos de la prueba para detección de ARN del virus. Se reportaron 72.314 casos, 44.672 casos confirmados y se obtuvo información de comorbilidades en 20.812 de estos. La segunda comorbilidad más prevalente fue la DM (5,3%), pero no es claro cómo se estableció el diagnóstico de las comorbilidades. De las 504 personas que murieron y de las cuales se tenía información sobre comorbilidades, en el 19,7% se reportó DM. Esta prevalencia de DM es casi la mitad a la reportada en el país ⁽⁴⁾.

España ha sido uno de los países con más casos de COVID 19 registrados y también con uno de los registros de acceso público más detallado de los pacientes. Las comunidades autónomas notifican diariamente la información al Ministerio de Sanidad y, además, obtienen información clínica y epidemiológica

de importancia. En el informe del 27 de abril de 2020 se incluía información de 198.876 pacientes de los 209.465 casos registrados en el país. De estos, la presencia o ausencia del antecedente de DM se pudo establecer en 110.111 y la prevalencia reportada fue 16,2% mayor a la reportada en la población general del país ⁽⁴⁾. De los 52.903 casos en los cuales se conocía si había o no presentado neumonía, el 21% de aquellos que tuvieron neumonía tenía antecedente de DM, comparado con el 10% de quienes no tuvieron neumonía; y de aquellos que requirieron hospitalización, el 25% de quienes fueron internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tenían DM, comparado con el 22% de aquellos que no ingresaron a la UCI ⁽⁵⁾.

Italia, el país europeo que mayor impacto ha tenido por la COVID 19, lleva un registro detallado de las personas que mueren a causa de la infección. En un reporte del 20 de marzo, que incluía 3200 registros, la edad promedio de las personas que murieron a causa de la COVID-19 fue de 78,5 años y la mayoría (70%) eran hombres. El 34% de las personas que fallecieron tenían DM ⁽⁶⁾.

El Centro para el Control y Prevención de los Estados Unidos (CDC) reportó de forma preliminar las características de 7162 pacientes con datos disponibles de los 122.653 que habían sido diagnosticados por prueba para la detección del ARN del virus en ese país, entre el 12 de febrero y el 28 de marzo. El 10,9% de estos pacientes tenían antecedente de DM, y fue mucho más común este antecedente entre aquellos hospitalizados (24%) admitidos en una UCI (32%), que en aquellos que recibieron un tratamiento ambulatorio (6%) ⁽⁷⁾.

La diabetes *mellitus* como factor de riesgo para adquirir la COVID-19

Un factor de riesgo es una característica que predispone a la aparición de una condición. Entonces, ¿las personas que tienen diabetes *mellitus* tienen una mayor probabilidad de padecer la COVID-19? Infortunadamente, es muy temprano, muy poco tiempo ha pasado desde el inicio de la enfermedad y no contamos con estudios longitudinales que permitan conocer la incidencia de la COVID-19 en las personas con diabetes *mellitus*. Toda la información que tenemos proviene de estudios de corte transversal o de casos y controles y la mayoría en personas hospitalizadas. Esto solo permite conocer la prevalencia de la diabetes *mellitus* en las personas con COVID-19.

Al haber sido China el primer país en ser afectado, es de esperarse que la mayoría de la información provenga de este país y esto puede hacer que los resultados de los estudios no sean generalizables. Varias revisiones sistemáticas (**Tabla 2**) han reportado una prevalencia entre el 6,2% y el 11,9% de diabetes *mellitus* entre las personas con COVID-19 ⁽⁸⁻¹³⁾. La proporción hombre a mujer es cercana a 1:1 y la media o mediana de la edad está alrededor de los 50 años. La comorbilidad más frecuentemente reportada en todas las revisiones

sistemáticas ha sido la hipertensión arterial, en cerca del 20% de los pacientes. Todos los estudios incluidos fueron reportes de caso o estudios de corte transversal. Solo en un artículo se reporta la evaluación de la calidad de los estudios incluidos⁽¹⁰⁾ y estos eran de calidad intermedia o alta. La heterogeneidad fue baja en todos los reportes, al igual que el riesgo de sesgo de publicación.

La diabetes *mellitus* como factor pronóstico en las personas con COVID-19

Un factor pronóstico es una característica que predice la evolución de una enfermedad después de su inicio. Entonces, ¿las personas que tienen diabetes *mellitus* tienen un peor pronóstico de la COVID-19? Los datos para estimar este riesgo sufren de las mismas limitaciones discutidas previamente.

Tres revisiones sistemáticas han evaluado los factores tanto clínicos, como las pruebas de laboratorio que se asocian con una posibilidad de tener una forma grave de la COVID-19 (Tabla 3)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Los resultados se basan en estudios de cohorte retrospectiva y la definición de gravedad se tomó de los estudios primarios, criterio en el que había gran heterogeneidad. Una publicación evaluó la asociación con el riesgo de morir⁽¹⁴⁾, otra, con el de tener una enfermedad grave⁽¹⁵⁾ y la otra combinó el desenlace en la posibilidad de tener una enfermedad crítica o de morir⁽¹⁶⁾. En todas las publicaciones, la diabetes *mellitus* se asoció con una mayor posibilidad de un peor pronóstico. La evaluación del riesgo de sesgo, a criterio de los autores, fue bajo, al igual que la heterogeneidad, y la calidad de los estudios primarios fue evaluada como moderada o alta.

Una revisión sistemática evaluó la asociación de solo las comorbilidades y el pronóstico de la COVID-19⁽¹⁷⁾. Se incluyeron 6 estudios de cohorte retrospectivos de alta calidad, de acuerdo con la clasificación de Ottawa. La gravedad de la enfermedad se definió según la necesidad de hospitalización en la UCI o los datos clínicos disponibles en los estudios, aunque estos criterios no fueron uniformes entre los estudios. La dia-

betes *mellitus* se asoció con una mayor posibilidad de un peor pronóstico de la enfermedad, tanto en la población total del estudio (*odds ratio* [OR]: 2,47; IC 95%: 1,67-3,66), como en el subgrupo de pacientes clasificados solo con base en los síntomas (OR: 2,66; IC 95%: 1,73-4,10).

La incertidumbre alrededor del pronóstico de la COVID-19 ha impulsado la creación de múltiples modelos de predicción, tanto para el diagnóstico, como para el pronóstico. Sin embargo, la diabetes *mellitus* no hace parte de los factores incluidos con mayor frecuencia como predictor en los modelos⁽¹⁸⁾.

Conclusión

Los datos disponibles que asocian la COVID-19 y la diabetes *mellitus* deben analizarse en el contexto de las limitaciones (baja calidad) y los riesgos (alto de sesgo) de los estudios y reportes de los cuales provienen. La mayoría provienen de un solo país, China, por lo cual no es posible excluir la raza como un factor que pudiera influir en los resultados. La mayoría de los estudios son retrospectivos y tienen muchos datos faltantes; además, la exclusión de pacientes que no cumplían con los desenlaces pone en alto riesgo de sesgo de selección a estos estudios. Por los registros poblacionales, las series de caso y de corte transversal, pareciera que la asociación entre el riesgo de adquirir la COVID-19 y tener diabetes *mellitus* es el reflejo de un virus con una alta capacidad de contagio y una enfermedad altamente prevalente, ya que la prevalencia de diabetes *mellitus* en dichos estudios parece reflejar aquella de la población en la cual se presenta. Los estudios que han evaluado el pronóstico sugieren que aquellas personas con diabetes *mellitus* tienen un mayor riesgo de presentar una forma grave de la COVID-19 o de morir a causa de esta, aunque esta asociación pareciera ser menor a la que existe con otras comorbilidades, como la hipertensión arterial.

Como en muchas otras enfermedades infecciosas, las formas graves de la COVID-19 son el resultado de una compleja interacción entre el virus, los factores del huésped y el ambiente.

Tabla 1. Registros poblacionales

Autor	N (% hombres)	Edad*	País	Prevalencia de DM en el reporte	Prevalencia de DM en el país(4)
Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team ⁽³⁾	44.672 (51,4)	30-69 años el 77,8% de los casos	China	5,3%	10,9 (10,2-13,7)
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica ⁽⁵⁾	110.111 (44,7)	61 (46-78)	España	16,2%	10,5 (8,4-14,6)
Covid-19 Surveillance Group ⁽⁶⁾	3200 (30,6)	78,5 (73-85)	Italia	33,9%†	8,3 (7,7-9,4)
Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ⁽⁷⁾	7,162 (NR)	No reportado	EE.UU.	10,9%	13,3 (11,4-15,3)

*Mediana (rango intercuartílico); †Registro de personas fallecidas.

Tabla 2. Revisiones sistemáticas que reportan la prevalencia de la diabetes mellitus en personas con COVID-19 hospitalizadas

Autor	N (% hombres)	Edad [†]	Prevalencia de DM	País de los reportes
Yang y colaboradores ⁽⁸⁾	1576 (56,6%)	49,6 (NR)	9,7% (IC 95%: 7,2%-12,2%)	China
Emami y colaboradores ⁽⁹⁾	3402 (NR)	NR	7,87% (IC 95%: 6,57%-9,28%)	China
Fang y colaboradores ⁽¹⁰⁾	3470 (52,6%)	17 meses a 92 años	7,3% (NR)	China*
Lin y colaboradores ⁽¹¹⁾	47.936 (51,7%)	NR	6,2%	China*
Nasiri y colaboradores ⁽¹²⁾	4789 (NR)	49 (NR)	10,8 (8,3%-13,3%)	China*
Rodríguez-Morales y colaboradores ⁽¹³⁾	2874 (55,9%)	51,9 (46,06-57,89)	11,9% (IC 95%: 9,1%-14,6%)	China*

DM: diabetes mellitus; NR: no reportado.

[†]Edad en años, media o mediana (desviación estándar o rango intercuartílico).

*Incluyeron pacientes de fuera de China: Yang, 11 casos; Ling, 23 casos; Nasiri, 126 casos; Rodríguez-Morales, 15 casos.

Tabla 3. Revisiones sistemáticas que reportan la diabetes mellitus como factor pronóstico en personas con COVID-19

Autor	N	OR (IC 95%) para enfermedad grave y/o muerte
Parohan y colaboradores ⁽¹⁴⁾	21.640	3,11 (1,1-8,8)
Zhao y colaboradores ⁽¹⁵⁾	53.000	2,49 (1,82-3,4)
Zheng y colaboradores ⁽¹⁶⁾	3027	3,68 (2,68-5,03)
Huang y colaboradores ⁽¹⁷⁾	1558	2,47 (1,67-3,66)

Conflicto de interés

Los autores certifican que no tienen afiliaciones con o participación en cualquier organización o entidad con cualquier interés financiero (como honorarios, becas educativas, participación como oradores, empleo, consultorías, propiedad de acciones u otro interés patrimonial) o interés no financiero

(como relaciones personales o profesionales, afiliaciones, conocimientos o creencias) en el tema o materiales discutidos en este manuscrito.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron recursos para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [Internet]. [consultado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;M20-1301. doi: 10.7326/M20-1301.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19 n° 26. 27 de abril de 2020 [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/3cdt8r8>.
- COVID-19 Surveillance Group I. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: Report based on available data on March 20th, 2020 [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/2TNE51W>.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus

- disease 2019 -- United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
8. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
9. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35.
10. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, Zhong N, et al. Clinical Characteristics of 2019 Coronavirus Pneumonia (COVID-19): An Updated Systematic Review [Internet]. *medRxiv.* 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2XFVYKK>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>.
11. Yaqian M, Lin W, Wen J, Chen G. Clinical and pathological characteristics of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a systematic review. *medRxiv.* 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2XbPBWl>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025601>.
12. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, et al. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv.* 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3dgOQBh>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042903>.
13. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
14. Parohan M, Yaghoubi S, Seraj A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality of adult inpatients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *medRxiv.* 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2AfDgI9>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056291>.
15. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2XGJU23>. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.
16. 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;S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
17. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020;12(7):6049-57. doi: 10.18632/aging.103000.
18. Wynants L, Van Calster B, Bonten MM, Collins GS, Debray TP, De Vos M, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19 y fisiopatología de la diabetes

*COVID-19 pathophysiology and diabetes mellitus*Luján D¹, Guatibonza-García V², Pérez-Londoño A², Mendivil CO³¹Asociación Colombiana de Diabetes, Bogotá, Colombia.²Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.³Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.
Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.**Autor de correspondencia:** Carlos O. Mendivil**Correo electrónico:** dilcialu@yahoo.com**Resumen**

La COVID-19, causada por la infección con el coronavirus SARS-CoV-2, es la pandemia actual sobre la que conocemos poco desde el punto de vista biológico y patológico, y cuyo pronóstico es ensombrecido por la presencia concomitante de diabetes mellitus (DM). Motivados por esto, realizamos una búsqueda bibliográfica para analizar la información disponible acerca de la fisiopatología de esta enfermedad en personas con DM. Encontramos que las personas con DM presentan alteraciones en la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de citocinas proinflamatorias, la fagocitosis y la activación de linfocitos T, que en conjunto disminuyen la capacidad de respuesta contra cualquier patógeno, incluido el SARS-CoV-2. A ello se suma que los productos avanzados de glicosilación alteran la afinidad y la capacidad opsonizante de los anticuerpos. En cuanto al grupo de virus con tropismo por vías respiratorias, la hiperglucemia favorece su proliferación a nivel tisular. El virus SARS-CoV-2 entra a las células gracias a la proteína S (*Spike*), que se utiliza como receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), una glucoproteína transmembrana que se expresa no solo en el epitelio respiratorio, sino también en el miocardio y los islotes pancreáticos. La hiperglucemia aumenta la expresión de ECA-2 en la membrana celular, lo que potencializa el riesgo de infección en el caso en que la célula entre en contacto con el virus. Además, las células de personas con DM expresan niveles aumentados de la proteasa furina, que cliva la proteína S y permite el ingreso del virus a las células. Esto facilita la diseminación de la infección y el cuadro más grave que se observa en la clínica. Existe también evidencia de expresión aumentada de ECA-2 en personas con diabetes mellitus que reciben tratamiento con inhibidores de

la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II. Así, en el paciente con DM, se conjugan una mayor predisposición al contagio con una inmunidad humoral y celular desregulada en una combinación destructiva que desemboca en una COVID-19 más grave y letal.

Palabras clave: diabetes, fisiopatología, COVID-19, SARS-CoV-2.

Abstract

COVID-19, a disease caused by the coronavirus agent SARS-CoV-2, is the current pandemic about which we know very little from the biologic and pathologic perspective, and whose prognosis is darkened by the coexistence of diabetes mellitus (DM). With this motivation, we undertook a bibliographic search about the characteristics of COVID-19 pathophysiology in patients with DM. The evidence revealed that persons with DM have alterations in neutrophil chemotaxis, production of proinflammatory cytokines, phagocytosis and activation of T lymphocytes, which jointly compromise the ability to respond against any pathogen, SARS-CoV-2 included. In addition, advanced glycation end products alter the affinity and opsonizing ability of antibodies. Concerning viruses with respiratory tropism, hyperglycemia favors their proliferation at the affected tissue. SARS-CoV-2 enters cells using its S (*Spike*) protein, which binds angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) in the host cell membrane. ACE2 is a transmembrane glycoprotein expressed not only in respiratory epithelium but also in myocardium and pancreatic islets. Hyperglycemia increases the expression of ACE2 in the cell membrane, raising the risk of infection in case the cell enters in contact with the virus. Moreover, epithelial cells from individuals with DM express higher levels of furin, a protease that cleaves the S protein and accelerates viral fusion and entry, favoring the spread of infection and the more severe clinical picture that is observed in practice. There is also evidence that persons with DM who also take ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers express more ACE2 in their epithelium. Thus, patients with DM face a harmful combination of increased contagion risk and deregulation

lated humoral and cellular immunity, which leads to a more severe and lethal form of COVID-19.

Keywords: Diabetes, Pathophysiology, COVID-19, SARS-CoV-2.

Introducción

Existen evidencia temprana que indica que varias de las alteraciones propias de la diabetes potencian la adquisición de la enfermedad y un curso clínico más grave. En esta breve revisión, abordaremos básicamente los siguientes cuatro aspectos:

1. ¿Qué factores del paciente con diabetes lo hacen más proclive a la infección por SARS-CoV-2?
2. ¿Por qué los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19?
3. En pacientes con diabetes que ya tienen COVID-19, ¿cuáles son los mecanismos que explican que presenten peores desenlaces?
4. ¿Cómo puede la infección por SARS-CoV-2 impactar el curso clínico de la diabetes?

1. ¿Qué factores del paciente con diabetes lo hacen más proclive a la infección por SARS-CoV-2?

En la mayoría de las series de casos que analizan pacientes con infección por SARS-CoV-2, la diabetes se encuentra dentro de las primeras tres comorbilidades más frecuentemente asociadas ⁽¹⁾; por tanto, la evidencia sugiere que algo hace que los pacientes con diabetes sean más propensos a adquirir la infección por este coronavirus.

Es bien conocido que la diabetes se asocia, de manera general, con susceptibilidad a enfermedades infecciosas, por disfunción inmunitaria innata y celular, por fomentar un medio interno rico en sustrato energético para los patógenos y por trastornos de las barreras epiteliales ⁽²⁾. Existen incluso infecciones raras denominadas *infecciones señal*, que son patognomónicas de la diabetes, incluidas la pielonefritis enfisematosa, la mucormicosis rinocerebral y la otitis externa maligna ⁽³⁾.

Los pacientes con diabetes tienen alteraciones profundas en la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de citocinas proinflamatorias, la fagocitosis y la activación de linfocitos T, que en conjunto disminuyen la capacidad de respuesta contra cualquier patógeno, incluido el SARS-CoV-2 ⁽⁴⁾. Específicamente, existe una deficiencia del factor C4 del complemento y una secreción inadecuada de interleucina 1 (IL-1) e IL-6 por parte de los monocitos y otras células mononucleares. Se ha descrito, además, que los productos avanzados de glucosilación alteran la afinidad y la capacidad de opsonización de los anticuerpos, además de inhibir la producción de IL-10, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) por parte de los linfocitos T ⁽⁵⁾.

Se ha demostrado también que la diabetes es un factor de riesgo mayor para varias enfermedades virales, entre ellas la infección por virus influenza (especialmente H1N1), hepatitis B, hepatitis C, enterovirus y VIH ⁽⁶⁾. Durante los brotes anuales de influenza, los pacientes con diabetes tienen una probabilidad de hospitalización 6 veces superior a la de una persona de la misma edad y sexo, pero sin diabetes ⁽⁵⁾. Estudios *in vitro* han demostrado que la exposición de células epiteliales pulmonares a concentraciones altas de glucosa incrementa significativamente la infección y replicación del virus de la influenza. Esto podría indicar que la hiperglucemia favorece la proliferación de virus con tropismo pulmonar ⁽⁷⁾.

La obesidad es, típicamente, precursora de la diabetes tipo 2 y comparte muchas de sus alteraciones fisiológicas. Durante la pandemia de influenza H1N1 en el año 2009, la obesidad se identificó como uno de los principales factores de riesgo para enfermedad grave ⁽⁸⁾, un patrón que se ha replicado también para el SARS-CoV-2 ⁽⁹⁾. La causa más plausible es el estado de inflamación de bajo grado secundario a la secreción crónica de adipocitocinas y, muy especialmente, la secreción exagerada de leptina (es importante anotar que el receptor de leptina pertenece a la familia de los receptores de citocinas). Una masa adiposa corporal excesiva lleva a concentraciones plasmáticas de leptina sostenidamente altas. Esto genera estimulación permanente de los receptores de leptina, que conlleva como respuesta compensatoria a sobreexpresión de la proteína SOCS-3 (*supresor of cytokine signaling-3*) en diferentes tipos de células. La proteína SOCS-3 no solo impide la señalización intracelular de leptina, sino que también termina por reprimir la expresión de los genes de los interferones (IFN) ⁽⁸⁾. Dado que los IFN son una importante línea de defensa contra los patógenos intracelulares, la respuesta ante una infección viral se ve atenuada en pacientes obesos. Esta deficiencia de IFN se asocia, a su vez, con desenlaces más graves y con mayor duración de los síntomas ⁽⁸⁾.

Otra línea de evidencia que asocia la diabetes al riesgo de contraer SARS-CoV-2 tiene que ver con su mecanismo de entrada a las células. La enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) es una glicoproteína transmembrana expresada en múltiples tejidos, incluidos el epitelio respiratorio superior, el epitelio alveolar, el miocardio y los islotes pancreáticos. El papel fisiológico de la ECA-2 es catalizar la conversión de angiotensina II en angiotensina 1-7, que ejerce efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y vasodilatadores ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, y de manera fortuita, la ECA-2 funciona también como un receptor para la proteína S (*spike*) del SARS-CoV-2 y de otros betacoronavirus ⁽¹¹⁾, lo que permite, primero, su adhesión y, posteriormente, su ingreso a la célula hospedera. La hiperglucemia aumenta la expresión de ECA-2 en la membrana celular, potencializando así el riesgo de infección en caso de que la célula entre en contacto con el virus ⁽¹²⁾.

Estudios recientes han demostrado que la expresión de ECA-2 está significativamente aumentada en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 que reciben como parte de su tratamiento inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II) ⁽¹³⁾. Al parecer, la terapia con estos medicamentos lleva a una menor concentración circulante de angiotensina II (el sustrato de la ECA-2) y a un aumento compensatorio en la expresión celular de ECA-2. Por este motivo, se especula que los pacientes con diabetes que reciban IECA o ARA-II pueden tener una mayor predisposición a la infección por SARS-CoV-2 ⁽¹³⁾. Sin embargo, es prematuro tomar conclusiones al respecto y, de hecho, se han realizado pronunciamientos internacionales para exhortar a los pacientes con diabetes a no suspender sus IECA o ARA-II formulados por temor al contagio, ya que suspender súbitamente estos medicamentos puede acarrear consecuencias serias a nivel cardiocerebrovascular ⁽¹⁴⁾. Una posibilidad adicional es que los polimorfismos en el gen de la ECA-2, que se han asociado a hipertensión, enfermedad cerebrovascular y diabetes en población asiática, puedan también incidir en la eficiencia de la adhesión y penetración del virus ⁽¹³⁾.

2. ¿Por qué los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar COVID-19?

Estudios realizados previamente con el MERS-CoV, un coronavirus estrechamente relacionado con el SARS-CoV-2, quizás pueden ayudar a entender los mecanismos por los cuales el paciente diabético es más propenso a desarrollar COVID-19. En un estudio reciente, ratones transgénicos que expresaban dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) humana y que desarrollaban diabetes tipo 2, fueron infectados con MERS-CoV y desarrollaron una enfermedad de mayor gravedad, con una recuperación más tardía que sus pares sin diabetes. Estos ratones presentaban también un menor número de células T CD4+, así como menores niveles plasmáticos de quimiocinas Ccl2 y Cxcl10, FNT- α , IL-6, IL-12B y niveles altos de IL-17A. Esto sugiere que la gravedad de la enfermedad en el paciente con diabetes se puede deber también a una desregulación en la respuesta inmunitaria al virus ⁽¹⁵⁾. Se conoce que la diabetes altera la regulación inmunitaria mediada por linfocitos T y predispone a una respuesta inducida por linfocitos cooperadores 17 (Th17), lo que causa una cascada inflamatoria exagerada ⁽¹⁶⁾. La combinación de mayor predisposición al contagio, respuesta de interferones atenuada e inmunidad celular desregulada es destructiva y desemboca en una infección por COVID-19 más grave.

En un estudio realizado en 106 pacientes con COVID-19, en quienes se midió el tiempo hasta el aclaramiento del virus y los factores asociados, se encontró que el 80% de los pacientes alcanzaron la eliminación del virus en 25 días, confirmado por

qRT-PCR negativa. Sin embargo, la presencia de diabetes (además de hipertensión, edad y uso de corticosteroides) se asoció con un tiempo más prolongado hasta el aclaramiento del virus ⁽¹⁷⁾. Todos estos factores comparten el tener un efecto directo o indirecto sobre la expresión tisular de ECA-2.

Por último, existe evidencia que sugiere un posible involucramiento de otro actor adicional en la génesis de la COVID-19 en pacientes con diabetes. La furina es una proteasa de membrana tipo 1, que pertenece a la familia de las PCSK ⁽¹⁸⁾. En un estudio reciente se identificó que las personas que desarrollan diabetes tipo 2 presentan niveles elevados de furina desde años antes del diagnóstico ⁽¹⁹⁾. La furina cliva la proteína S del SARS-CoV-2, lo que facilita su ingreso a las células ⁽¹⁸⁾. De esta manera, niveles aumentados de furina, como los observados en pacientes con diabetes tipo 2, podrían facilitar la diseminación de la infección y el cuadro más grave que se observa en la clínica.

3. En pacientes con diabetes que ya tienen COVID-19, ¿cuáles son los mecanismos que explican que presenten peores desenlaces?

Datos provenientes de varios países indican que los pacientes con diabetes o hipertensión que desarrollan COVID-19 tuvieron, en promedio, el doble de riesgo de presentar enfermedad grave o de requerir ingreso a la unidad de cuidados intensivos ⁽¹⁾. Incluso, la presentación clínica inicial se puede ver impactada por la coexistencia de diabetes u obesidad ⁽²⁰⁾. No solo el diagnóstico previo de diabetes, sino también el grado de control glucémico de esta impactan gravemente la mortalidad. En un estudio multicéntrico, que incluyó 952 pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19 en China, los pacientes que presentaron valores glucémicos entre 70 y 180 mg/dL durante la hospitalización (HbA1c promedio 7,3%) tuvieron 86% menos mortalidad que quienes mostraron valores sostenidamente por encima de 180 mg/dL (HbA1c promedio 8,1%). La explicación se puede encontrar en que los pacientes mejor controlados tuvieron mucho menos riesgo de desarrollar elevaciones marcadas de procalcitonina, dímero D o proteína C-reactiva y un menor riesgo de desarrollar falla renal aguda o linfopenia ⁽²¹⁾.

La infección por SARS-CoV-2 en el paciente con diabetes desencadena estrés sistémico agudo que induce aumento en los niveles circulantes de catecolaminas y cortisol. El deterioro del control glucémico como consecuencia de esta respuesta contrarregulatoria empeora, a su vez, las complicaciones asociadas a la infección y facilita la ocurrencia de desenlaces adversos ⁽²²⁾. Cuanto más descontrolada esté la diabetes, mayor será la reducción en la respuesta linfoproliferativa, la alteración del procesamiento de patógenos y de la presentación y reconocimiento de antígenos ⁽²³⁾. Es importante anotar que en algunos pacientes puede darse un efecto inesperado: la res-

puesta a la infección por SARS-CoV-2 puede aumentar el consumo de glucosa y, con ello, reducir los requerimientos de insulina en pacientes que la reciben, ocasionando hipoglucemia. Un estudio retrospectivo realizado en China reportó episodios de hipoglucemia en el 10% de los pacientes con diabetes y COVID-19 ⁽²⁴⁾. La hipoglucemia induce un aumento en la producción de moléculas proinflamatorias, por lo que, al igual que la hiperglucemia, empeora el desenlace clínico de la infección. Esta inflamación metabólica predispone a una liberación aumentada de citocinas durante la COVID-19, que desencadena una tormenta de citocinas implicadas con la falla multiorgánica en pacientes con enfermedad grave ⁽²⁵⁾.

4. ¿Cómo puede la infección por SARS-CoV-2 impactar el curso clínico de la diabetes?

Además del papel de la diabetes como factor de riesgo de infección, gravedad y desenlaces en pacientes con COVID-19, por su parte, la infección por SARS-CoV-2 puede influir sobre la diabetes. Un estudio *postmortem* de pacientes infectados por coronavirus SARS-CoV (que también utiliza la ECA-2 como molécula receptora) encontró que 20 de 39 pacientes con infección confirmada y expresión aumentada de ECA-2 en los islotes pancreáticos desarrollaron diabetes *de novo* durante su hospitalización. Esto, a pesar de no haber recibido tratamiento previo con corticoides ⁽²⁶⁾. Un estudio que incluyó 658 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 129 tenían diabetes (128 con diabetes tipo 2 y solamente 1 con diabetes tipo 1), encontró

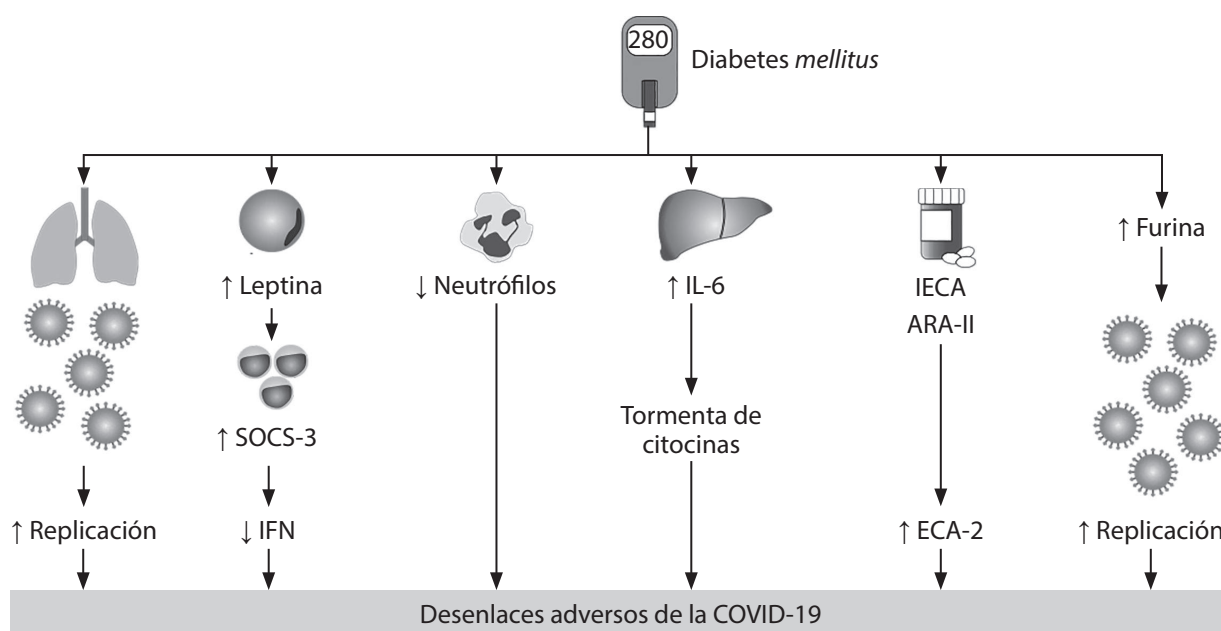
que 42 pacientes presentaban cetosis al ingreso ⁽²⁷⁾. Más aún, se presentaron 5 casos de cetoacidosis, uno de los cuales falleció. Esto sugiere que la infección por SARS-CoV-2 puede afectar la secreción de insulina o su efecto antilipolítico, lo que induce cetosis o cetoacidosis. Es preocupante la aparición de reportes de caso de pacientes adultos que debutan con diabetes insulino-requiriente *de novo* después de infección por SARS-CoV-2 ^(28, 29). El desarrollo de cetoacidosis en un paciente con COVID-19 y diabetes amerita la intervención temprana y agresiva del equipo de salud para evitar desenlaces fatales.

Si bien la evidencia existente es indirecta, pone de manifiesto la importancia de estudiar más a fondo el impacto que el SARS-CoV-2 puede tener sobre la aparición y el control de la diabetes.

Conclusión

La diabetes es un factor de riesgo importante para adquirir la infección por SARS-CoV-2 y, sobre todo, para desarrollar COVID-19 después de la infección. En quienes han desarrollado COVID-19, la diabetes se asocia con un mayor riesgo de deterioro clínico significativo y peores desenlaces de morbilidad y mortalidad. Las alteraciones inmunitarias propias de la diabetes, así como los trastornos del sistema renina-angiotensina-al-dosterona propios de la enfermedad, explican esta asociación. Los mecanismos fisiopatológicos se resumen en la **Figura 1**. Por su parte, el estrés agudo inducido por la COVID-19 puede ser un factor precipitante de complicaciones hiperglucémicas agudas en personas con diabetes preestablecida.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos que conducen de la diabetes al desarrollo de desenlaces adversos de morbimortalidad en pacientes con COVID-19.



Conflicto de interés

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Referencias

- 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(5):531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.
- Pearson-Stuttart J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):148-58. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
- Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism*. 2020;154245. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154245.
- Peleg A, Weeraratna T, McCarthy J, David TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.682.
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16Suppl 1(Suppl1):S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
- Kohio H, Adamson A. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: A mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology*. 2013;444(1-2):301-9. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.026.
- Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, Johnston SL. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax*. 2013;68(7):684-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203009.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. doi: 10.1002/oby.22831.
- Simões A, Martis M. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharm Res*. 2016;107:154-62. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.018.
- Lekto M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- Bornstein S, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-50. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer M, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
- Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(20):e131774. doi: 10.1172/jci.insight.131774.
- Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2014;144(2):171-85. doi: 10.1111/imm.12394.
- Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2020. doi: 2020.03.22.20040774.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Mista A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
- Fernández C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med*. 2018;284(4):377-87. doi: 10.1111/joim.12783.
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Lancet Infect Dis*. 2020;dc200576. doi: 10.2139/ssrn.3556658.
- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;S1550-4131(20)30238-2. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
- Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.
- Ilyas R, Wallis R, Soilleux E, Townsend P, Zehnder D, Tan BK, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: A potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2011;216(1-2):126-31. doi: 10.1016/j.imbio.2010.06.002.
- Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020;107:154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
- Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020. doi: 10.1111/dom.14057.
- Chee YJ, Huey Ng SJ, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108166.
- Kim NY, Ha E, Moon JS, Lee YH, Choi EY. Acute hyperglycemic crises with Coronavirus Disease-19: Case reports. *Diabetes Metab J*. 2020;44(2):349-53. doi: 10.4093/dmj.2020.0091.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Manejo ambulatorio del paciente con diabetes en tiempos de COVID-19

In the SARS-CoV-2 pandemic: Outpatient management of the diabetes patient

Ramírez-Rincón A¹, Builes-Montañón CE²

¹Clínica Integral de Diabetes (CLID). Profesor Titular, Universidad Pontificia Bolivariana. Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

²Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Grupo de Diabetes, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Asociado, Sección de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia.

Autor de correspondencia: Alex Ramírez-Rincón

Correo electrónico: alexramirezrincon@gmail.com

Resumen

El tratamiento ambulatorio de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) ofrece retos interesantes en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19), que exigen un análisis individual de la diabetes. Es a lugar discutir elementos del tratamiento ambulatorio: desde implementación de modelos específicos, recomendaciones de cambios en el estilo de vida, orientación en comorbilidades, identificación de factores de riesgo adicionales, hasta sugerencias en cada uno de los grupos farmacológicos que acá competen. Todo lo anterior con el propósito de brindar el mejor soporte a los pacientes en el panorama no hospitalario.

Palabras clave: diabetes mellitus, COVID-19, tratamiento.

Abstract

Outpatient treatment of patients with Chronic Noncommunicable Diseases (CNCD) offers interesting challenges in the context of the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic, thus Diabetes requires an individual analysis. It is a place to discuss elements of outpatient treatment: from implementation of specific models, recommendations for changes in lifestyle, orientation in comorbidities, identification of additional risk factors, to suggestions in each of the pharmacological groups that are involved here. All of the above in order to provide the best support to patients in the non-hospital setting.

Keywords: Diabetes mellitus, COVID-19, Treatment.

Introducción

El manejo ambulatorio de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) ofrece retos interesantes en el contexto de una pandemia, desde la adaptación precoz a la nueva realidad, hasta las directrices preventivas propias de un fenómeno infeccioso de las magnitudes actuales del SARS-CoV-2 (COVID-19). Es el caso, entonces, de la diabetes, que como patología metabólica de gran prevalencia exige una mirada acuciosa con múltiples aspectos en el manejo ambulatorio, que se traerán a colación con mayor o menor peso en la evidencia clínica según cual sea el caso.

Inicialmente, es apropiado destacar el beneficio de consolidar controles médicos ambulatorios a través del uso de modelos virtuales en salud (telemedicina-telesalud). De manera paralela, cuando sea necesaria la consulta presencial y/o las situaciones de confinamiento se liberen progresivamente, se deberán cumplir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o demás entes locales (como el Instituto Nacional de Salud de Colombia) que orienten el distanciamiento y las medidas preventivas en lugares de atención médica ambulatoria ^(1,2).

Durante la actual pandemia, en el grupo de pacientes con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos (TMCHO) y aquellos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o DM2 que no han sido infectados por la COVID-19, sería a lugar intensificar el control metabólico y seguimiento con el objetivo de evitar estados de hiperglucemia, este aspecto orientado a la disminución de la predisposición aguda de procesos infecciosos ^(2,3). De la misma manera, las recomendaciones de un buen estilo de vida y todo aquello concerniente a la adherencia al plan de alimentación, la actividad física y el suministro adecuado del tratamiento farmacológico, serán pilares fundamentales del control ambulatorio ⁽⁴⁾.

Ratificando la importancia del enfoque holístico en estos pacientes, es prudente ser enfáticos en el cumplimiento de las

metas de los demás factores de riesgo, como colesterol LDL, presión arterial y obesidad ⁽⁴⁾.

Aun dirigiendo al lector a las guías pertinentes para cada factor, en este sentido y de manera puntual se destaca que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) no debe ser modificado, dado que no hay evidencia suficiente para sugerir su suspensión y/o cambio por otros antihipertensivos o nefroprotectores ⁽⁵⁾. En cuanto al uso de estatinas, dada la evidencia que muestra un aumento en la expresión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) con su uso, se sugiere que podrían aumentar el riesgo de infección y mortalidad por COVID-19; sin embargo, no existe evidencia fuerte de que esto tenga un impacto clínico, así que no deben suspenderse debido a los ya conocidos beneficios a largo plazo y la posibilidad de aumentar el riesgo de una tormenta de citocinas por el incremento súbito de la interleucina 6 (IL-6) y la IL-1B ^(6,7).

Dada la prevalencia de obesidad como comorbilidad de alta asociación con la DM2, es un factor no menor que debe tenerse en cuenta; además, ha sido identificada como factor de riesgo y gravedad de enfermedad por coronavirus independiente de diabetes, motivo por el cual el énfasis en las directrices para el control de peso en estos pacientes toma mayor trascendencia.

En cuanto al control glucémico en la fase preventiva de la infección por COVID-19, se corroboran las metas ya conocidas. La evidencia es precaria si buscamos metas específicas para la infección en curso, por lo cual algunas publicaciones sugieren puntos de corte fundamentados en consenso de expertos o de sociedades científicas: glucemia basal, 72-144 mg/dL (pacientes “frágiles” o ancianos: 90-144 mg/dL); HbA1c, <7%, con uso de monitorización continua de la glucosa (MCG); TIR, >70% (>50% en pacientes “frágiles” y ancianos); e hipoglucemia, <4% (<1% en pacientes “frágiles” y ancianos) ^(1,8). En este mismo sentido, en el contexto ambulatorio, no se recomienda aumentar la frecuencia de la automonitorización. Lo que sí es susceptible de destacar es la ventaja de los dispositivos de tipo MCG intermitente (MCGi) para establecer unas mejores métricas de glucemia del proceso en curso ^(1,2); cabe anotar que esta sugerencia de manejo aplica para los pacientes con DM1 y DM2; en ambos casos, la evidencia en el control es sólida ⁽¹⁻³⁾. En pacientes con antecedentes de TMCHO tipo prediabetes, que cursen con infección por COVID-19 (con o sin ameritar manejo intrahospitalario), se sugiere intensificar la frecuencia de seguimiento dada la probable asociación descrita a la fecha entre la disminución en la población de células beta (dados los receptores de ECA-2) y la progresión de esta condición clínica, lo cual ocasionaría un aumento de la hiperglucemia de base ^(1,3).

Consideraciones especiales en el manejo farmacológico ambulatorio

Sin perder de vista el objetivo fundamental de mantener el buen control glucémico en el contexto de fase, además de la necesidad de optimización en caso de diagnóstico de infección por COVID-19, es importante denotar consideraciones especiales en cuanto a la continuidad del manejo farmacológico ambulatorio.

Biguanidas

Si bien son conocidas las postulaciones de metformina con acción antiinflamatoria en estudios preclínicos y la correspondiente reducción de los biomarcadores circulantes en pacientes con DM2 ⁽⁹⁾, no existe evidencia clínica contundente de su beneficio en cuadros infecciosos virales e igualmente en pacientes con infección por coronavirus. En el contexto ambulatorio no está contraindicado su uso en el curso de un proceso infeccioso por COVID-19; sin embargo, se debe hacer seguimiento de las condiciones que puedan orientar su suspensión, como la inestabilidad y/o el compromiso de la función renal y hepática, evitando así el desarrollo de acidosis láctica.

Sulfonilúreas

Este grupo farmacológico no ofrece un diferencial como antidiabético en casos de infecciones virales agudas. No hay evidencia en cuanto al efecto deletéreo más allá de los eventos de hipoglucemia que se puedan presentar en el manejo convencional ^(2,3). En este sentido, para la infección aguda por COVID-19 de seguimiento ambulatorio, se sugiere una mayor vigilancia de los episodios clínicos sugestivos de hipoglucemia.

Inhibidores de la DPP-4

Teniendo en cuenta los elementos y las cascadas fisiopatológicas descritos en el ítem correspondiente, aquel de potencial mayor trascendencia es el papel de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) como receptor funcional del coronavirus, como fue documentado en el caso del hCoV-EMC, virus responsable del MERS ^(1,10). Adicionalmente, como es bien conocido, dicha enzima desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa, la acción de la insulina y la inflamación en los pacientes con DM2 ^(10,11); sin embargo, no es contundente aún la evidencia en determinar si, en el caso de la infección por SARS-CoV-2, los inhibidores de la DPP-4 (IDPP-4) como tratamiento de la DM2 puedan tener influencia en el curso de la infección ^(1,10). Desde el punto de vista pragmático, los pacientes que reciben IDPP-4 deben continuar con dosis iguales a las que venían recibiendo si el control metabólico se está cumpliendo. Los ajustes serán realizados si se presenta un compromiso agudo adicional de la función renal ^(1,3).

Agonistas de los receptores de GLP-1

Sus efectos antiinflamatorios han sido uno de los hallazgos más repetitivos y atractivos en los estudios realizados en modelos animales con este grupo farmacológico; de manera particular, se describe atenuación de la reacción inmunitaria pulmonar ⁽¹²⁾ y, además, en algunos protocolos con disminución de los biomarcadores inflamatorios en pacientes con DM2 y obesidad ^(3, 12, 13). Adicionalmente, en los estudios de seguridad de riesgo cardiovascular para los AR-GLP1 publicados en el último lustro ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, no se evidenciaron proporciones diferenciales de cuadros infecciosos o de evolución infructuosa de estos. Por tanto, si bien existe la posibilidad de beneficio clínico por parte de los AR-GLP1 en procesos infecciosos, por ahora, son elucubraciones teóricas que no permiten emitir recomendaciones prácticas de preferir su elección sobre otros antidiabéticos; sin embargo, es pertinente destacar que su uso es seguro en el contexto ambulatorio de la DM2 con infección por COVID-19.

Inhibidores de SGLT-2

Este grupo farmacológico de antidiabéticos es ampliamente conocido por su perfil de beneficios cardiovasculares y renales que van más allá del control glucémico ⁽¹⁸⁾. Su tolerancia en el contexto ambulatorio es adecuada; sin embargo, en el curso de procesos infecciosos agudos de evolución rápida, como es el caso de la COVID-19, se pueden evidenciar estados tempranos de deshidratación con la consecuente predisposición a complicaciones agudas (depleción de volumen y cetoacidosis euglucémica) ^(1, 3), motivo por el que se sugiere no suspender la medición de entrada, ya que esta conducta puede ir en detrimento del control glucémico, el cual, como se ha explicado, es fundamental; aun así, debe reevaluarse frecuentemente el estado del paciente ambulatorio infectado, con el fin de suspenderlo solo si clínicamente el paciente así lo requiere (deshidratación e inestabilidad clínica) y minimizar el riesgo de complicaciones asociadas a su uso ^(1-2, 18-20). Este panorama ha motivado la generación de evidencia contundente, por lo que, a la fecha, se encuentra en curso el estudio DARE-19 (*Da-*

paglifozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19), un ensayo clínico de asignación aleatoria, multicéntrico, en grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo en pacientes hospitalizados por COVID-19, donde se evalúa el efecto de la dapagliflozina en 10 mg frente a placebo, durante 30 días, en adición al manejo metabólico de base, en la reducción de la progresión, las complicaciones y la mortalidad por todas las causas ⁽²¹⁾. Si bien su desarrollo es en el ambiente hospitalario, puede ofrecer luces para la toma futura de decisiones.

Insulinas

La insulina, como alternativa farmacológica en la perspectiva del manejo ambulatorio de la infección por COVID-19, pudiese estar respaldada por la atenuación de la respuesta inflamatoria de las células T, evaluada en modelos animales con influenza ⁽²²⁾, así como por la evidencia de su acción antiinflamatoria, evaluada con perfil de biomarcadores en estudios clínicos de pacientes agudamente enfermos ⁽²³⁾. Aunque en el panorama preciso de la infección por coronavirus no existe evidencia disponible, su preferencia en el ambiente hospitalario puede ser indiscutible; sin embargo, orientar al cambio de antidiabéticos por insulina ambulatoriamente no es una conducta estándar; solo se tomará si el control glucémico así lo amerita.

Conflicto de interés

Los autores certifican que no tienen afiliaciones con o participación en cualquier organización o entidad con cualquier interés financiero (como honorarios, becas educativas, participación como oradores, empleo, consultorías, propiedad de acciones u otro interés patrimonial), o interés no financiero (como relaciones personales o profesionales, afiliaciones, conocimientos o creencias) en el tema o materiales discutidos en este manuscrito.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron recursos para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

- Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld A, et al. Practical recommendations for the management of diabetes inpatients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-50. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):303-10. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
- Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways With Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.
- Gupta R, Ghosh A, Singh ak, Misra a. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-2. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
- de Simone G. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers [Internet]. [Consultado 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/36IKUHL>.
- Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251-4. doi: 10.1038/nature12005.
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr.* 2016;7(1):66-75. doi: 10.3945/an.115.010207.
- International Diabetes Federation Europe. How to manage diabetes during an illness? "Sick Day Rules" [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/3cg3urt>.
- Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res.* 2016;119(5):652-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445.
- Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Research Clin Pract.* 2020;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
- Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev.* 2014;35(6):992-1019. doi: 10.1210/er.2014-1035.
- Zhou F, Zhang Y, Chen J, Hu X, Xu Y. Liraglutide attenuates lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:735-40. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.10.016.
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann J, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009.
- Hamblin PS, Wong R, Ekinici EI, Fourlanos S, Shah S, Jones A, et al. SGLT2 inhibitors increase the risk of diabetic ketoacidosis developing in the community and during hospital admission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3077-87. doi: 10.1210/jc.2019-00139.
- Royal United Hospitals Bath. NHS Foundation Trust. Urgent Safety Notice: Use of SGLT-2 inhibitor during the COVID-19 crisis [Internet]. Disponible en: <https://www.ruh.nhs.uk/>.
- Kosiborod M. Dapagliflozin in Respiratory Failure in Patients With COVID-19 (DARE-19) [Internet]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350593>.
- Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou AC, Lei H, Ahn JJ, Chan YT, et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell Metab.* 2018;28(6):922-934.e924. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.003.
- Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1082-8. doi: 10.1210/jc.2002-021478.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Manejo en el paciente hospitalizado por COVID-19

Inpatient management of diabetes and COVID-19

Férez-Bonelo K¹

¹Médica Internista - Endocrinóloga, Fundación Valle del Lili. Docente, posgrado de Medicina Interna, ICESI-CES. Coordinadora, Comité Diabetes, Asociación Colombiana de Endocrinología. Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología.

Autor de correspondencia: Karen Férez Bonelo

Correo electrónico: kaferiz@hotmail.com

Resumen

La diabetes es un factor de riesgo claramente establecido para la COVID-19 y para sus formas graves, lo que aumenta, entonces, el riesgo de hospitalización por infección por SARS-CoV-2 en los pacientes que la padecen. En el mundo entero existe poca evidencia con respecto a la mejor estrategia de manejo del paciente con diabetes que es hospitalizado por COVID-19. En términos generales, la insulina, ya sea subcutánea o intravenosa, constituye el tratamiento de elección. El uso de antidiabéticos orales no está estudiado y no se recomienda como primera línea. Las metas de control glucémico son las mismas que para la población general. La necesidad de control glucométrico frecuente, principalmente en aquellos con infusión intravenosa (IV) de insulina, constituye el reto más importante en el manejo de estos pacientes, pues aumenta la necesidad de personal disponible (el cual puede ser escaso en época de crisis) y la exposición del personal de salud a la infección.

Palabras clave: diabetes, hospitalizados, manejo, COVID-19, SARS-CoV-2.

Abstract

Diabetes is a clearly established risk factor for COVID-19 and for severe forms of it, increasing the risk of hospitalization for SARS-CoV-2 infection in patients with it. There isn't enough evidence worldwide regarding the best management strategy for a patient with diabetes who is hospitalized for COVID-19. Insulin, either subcutaneous or intravenous, is the treatment of choice; the use of oral antidiabetics is not studied and is not recommended as the first line. Glycemic control goals are the same as for the general population. The need for frequent glucometric control, mainly in those with IV insulin infusion,

constitutes the most important challenge in the management of these patients, since it increases the need for available personnel (which may be scarce in times of crisis) and the exposure of health to infection.

Keywords: Diabetes, Inpatient, Management, COVID-19, SARS-CoV-2.

Introducción

Hoy día la diabetes *mellitus* (DM) constituye un factor de riesgo claramente establecido de gravedad de la infección por SARS-CoV-2 y mortalidad asociada, como fue previamente descrito^(1,2). Existe, además, evidencia que sugiere que la hiperglucemia no controlada (en población con o sin diabetes previamente conocida) se asocia a mayor mortalidad y estancia hospitalaria prolongada⁽³⁾.

Los pacientes con DM o hiperglucemia son significativamente de mayor edad, de género masculino y tienen mayor compromiso de su función renal cuando son comparados con los no diabéticos que son hospitalizados⁽³⁾.

La hiperglucemia ha demostrado ejercer múltiples efectos a nivel del tracto respiratorio, que podrían empeorar el pronóstico de los pacientes diabéticos con infecciones virales respiratorias⁽⁴⁾, como se discutió previamente. Por otro lado, la infección *per se* puede generar una respuesta inflamatoria sistémica grave con liberación de catecolaminas y cortisol y puede ocasionar daño directo a las células betapancreáticas, lo cual empeora la hiperglucemia y aumenta la variabilidad glucémica⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta el gran número de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y diabetes o hiperglucemia y los desenlaces adversos asociados a esta condición, se hace necesario un manejo oportuno, eficaz y estandarizado de la glucemia en este escenario.

Control glucémico intrahospitalario

Lograr un adecuado control glucémico en el paciente con DM y COVID-19 no ha sido fácil, una vez que existe poca disponibilidad de endocrinólogos en los sitios de aislamiento destinados a la atención de estos pacientes. Hay dificultades con el

mantenimiento de una dieta adecuada para diabetes en el contexto de la hospitalización y la ansiedad de los pacientes ante su diagnóstico, que tiene un impacto negativo sobre la glucemia y el efecto *per se* del virus sobre las células betapancreáticas.

En términos generales, la elección del tratamiento debe estar centrada en las características individuales de cada paciente, como la edad, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. La evidencia de uso de antidiabéticos orales en el paciente hospitalizado es escasa. En términos generales, se acepta que, en el hospital, sea suspendida la metformina por el riesgo de insuficiencia respiratoria e hipoxemia asociada a la infección, con el consecuente riesgo de acidosis; y las sulfonilúreas, por el riesgo de hipoglucemia. Los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores del glucotransportador de sodio-glucosa (iSGLT-2) podrían, en teoría, asociarse a peores desenlaces, pues inducen una sobreexpresión de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), aunque no existen datos en humanos y, por otro lado, dado su mecanismo de acción, podrían ejercer un efecto antiinflamatorio que sería benéfico, así que no hay, hasta la fecha, una recomendación puntual con los GLP-1; sin embargo, con los iSGLT-2 existe riesgo de cetoacidosis diabética si el paciente tiene depleción del volumen asociada a la infección viral, por lo cual se recomienda sean suspendidos. Finalmente, existe un potencial papel protector de los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) asociado a su efecto antiinflamatorio, que podría reducir los desenlaces pulmonares adversos, aunque esto no está demostrado ⁽⁶⁾.

En pacientes hospitalizados, pero no críticamente enfermos, la terapia ideal es insulina subcutánea en esquema de dosis fijas (basal más corrección o basal-bolo) según el estado y las necesidades del paciente.

Los pacientes críticamente enfermos con glucemia >180 mg/dL deben recibir infusión intravenosa (IV) de insulina (con un aumento importante en la necesidad de dosis de insulina en DM2 por el incremento considerable de la insulinoresistencia en el marco de la infección); sin embargo, el ajuste de la dosis según la glucemia del paciente representa uno de los principales retos en su manejo, ya que para este se requiere monitorizar los niveles de glucosa cada hora o cada dos horas (hasta que la glucosa del paciente esté estable), lo cual implica la necesidad de personal entrenado disponible (que puede escasear en tiempos de crisis) y un aumento de la exposición del personal de salud a la infección. En casos en los que el sistema de salud se desborda y los recursos intrahospitalarios se agotan, puede verse comprometida la disponibilidad de bombas de infusión para la administración de goteos de insulina. Para tratar de vencer estas barreras, se han propuesto alternativas diferentes de manejo de la hiperglucemia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como el uso de análogos de acción corta vía subcutánea, cada 1 o 2 horas (usados con éxito en el manejo de la cetoacidosis diabé-

tica leve o moderada), aunque su seguridad en el entorno de la UCI no ha sido evaluada ⁽⁷⁾. Algunos expertos sugieren que el uso de insulina basal con correcciones con insulina rápida cada 4 horas podría ser otra opción de manejo para reducir la frecuencia de glucometrías; sin embargo, su eficacia y seguridad no han sido evaluadas ⁽⁸⁾.

La **Figura 1** presenta un abordaje inicial del paciente en el hospital ⁽⁹⁾.

La glucosa debe ser monitorizada de manera regular durante toda la hospitalización de los pacientes con infección por COVID-19 y DM, con el objetivo de instaurar un manejo oportuno, si no se cumplen las metas, y de identificar tempranamente un empeoramiento de la glucemia en relación con el tratamiento instaurado (uso de glucocorticoides, por ejemplo).

La meta de glucemia es la misma que en población que es hospitalizada por otra causa: <140 mg/dL antes de las comidas y <180 mg/dL después de las comidas.

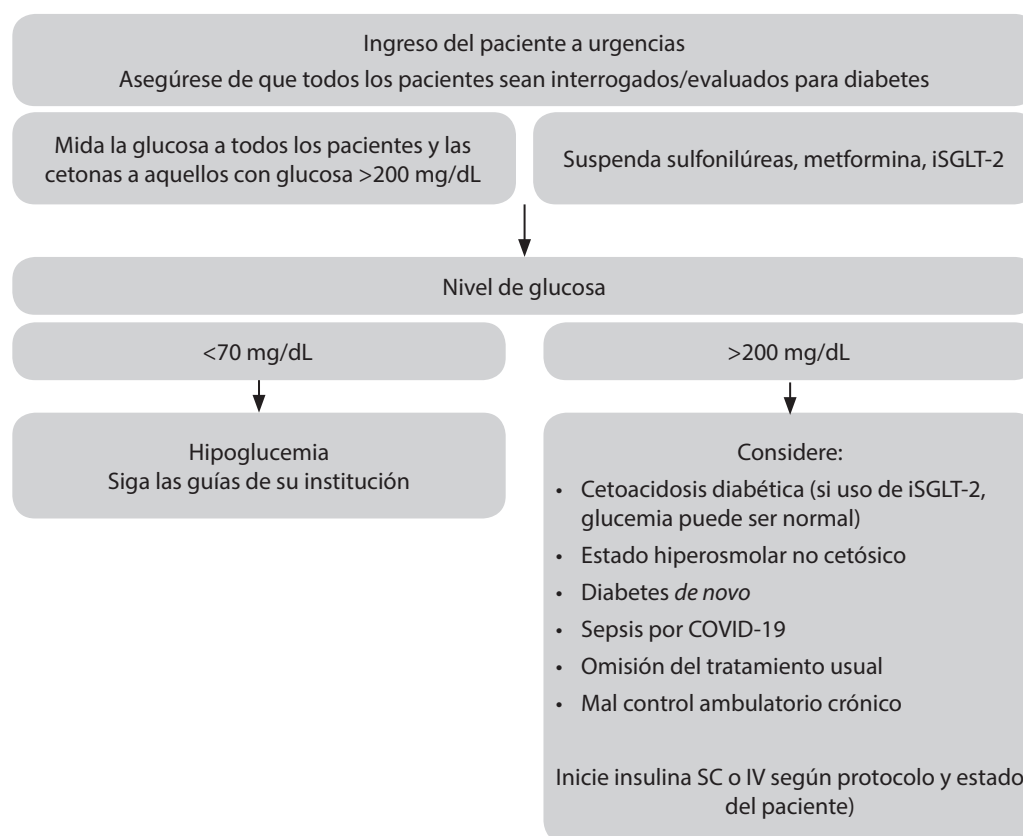
Debe tenerse en cuenta que el uso de acetaminofén puede inducir errores en las lecturas de las glucometrías o en los datos de la monitorización continua de la glucosa (depende del tipo de glucómetro o monitorización utilizados).

La frecuencia en la realización de las glucometrías representa otro reto importante en el cuidado de estos pacientes, pues exige, sobre todo en aquellos con insulina IV, contacto frecuente con el paciente. Para minimizar los riesgos para el personal a cargo, se sugiere que, si el paciente no está críticamente enfermo, se mida él mismo la glucosa y la comunique vía telefónica, para hacer los ajustes necesarios. El uso de monitorización continua de la glucosa puede ser otra opción, en especial si se usa tecnología que permita un acceso remoto a los datos; sin embargo, la falta de evidencia de su eficacia en el contexto hospitalario, el costo y la falta de disponibilidad constituyen una limitante para su uso en nuestro medio.

Hiperglucemia aguda en pacientes sin diabetes mellitus

Históricamente, la hiperglucemia de estrés (glucosa >180 mg/dL en pacientes sin historia previa de diabetes, con HbA1c <6,5% y que cursa con una enfermedad aguda) ha sido asociada a peores desenlaces clínicos, incluida una mayor mortalidad, al compararse con población normoglucémica e incluso con población con DM previamente diagnosticada. De la misma manera, durante la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en el 2003, esta se identificó como una complicación de la infección y se asoció a mayor riesgo de falla respiratoria y muerte ⁽¹⁰⁾. Datos actuales que estudian la relación entre la COVID-19 y la hiperglucemia también sugieren la misma asociación. En un estudio descriptivo en Estados Unidos, durante un análisis de subgrupos de 184 pacientes, se reportó que la mortalidad fue significativamente mayor en aquellos con hiperglucemia aguda sin DM que en los pacientes

Figura 1. Abordaje inicial del paciente en el servicio de urgencias. Adaptada de la referencia 9.
IV: intravenoso; iSGLT-2: inhibidores del glucotransportador de sodio-glucosa; SC: subcutáneo.



con DM conocida (41,7% vs. 14,8%; $p < 0,001$); igualmente, la estancia hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo de hiperglucemia aguda vs. el grupo de DM (6,2 vs. 5 días; $p < 0,001$)⁽³⁾.

Ante los desenlaces adversos asociados, la hiperglucemia aguda en pacientes sin DM podría interpretarse como un indicador de daño de la célula betapancreática y considerarse como un factor de riesgo para peor pronóstico. Hasta hoy, no existe evidencia que demuestre que el manejo de la hiperglucemia aguda en el contexto de la COVID-19 mejore los desenlaces clínicos de los que la presentan; sin embargo, la recomendación aceptada es que esta sea manejada de la misma manera que los pacientes hospitalizados por otra causa, con una meta de <180 mg/dL⁽¹¹⁾.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es una complicación del manejo de la diabetes, que ocurre más frecuentemente en aquellos que reciben

terapia con insulina. La presencia de hipoglucemia grave en el paciente hospitalizado se asocia a una mayor mortalidad⁽¹²⁾. En el contexto de la infección por COVID-19, una de las estrategias farmacológicas planteadas es la administración de cloroquina o hidroxiclороquina, **fármacos cuyo uso ha estado asociado a hipoglucemia**⁽¹³⁾, razón por la cual debe hacerse seguimiento estrecho con glucometrías y ajuste oportuno de la dosis de ADOS o insulina a quienes reciban este fármaco. Debe tenerse atención especial al paciente pronado, ya que la alimentación puede interrumpirse de manera accidental en esta posición, lo que generará mayor riesgo de hipoglucemia.

Conflicto de interés

El autor certifica que no tiene conflictos de interés para la elaboración de este manuscrito.

Financiación

El autor declara que no recibió recursos para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> February 24.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, OU CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Bode B, Garret V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;193229682094469. doi: 10.1177/1932296820924469.
4. Hill M, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217.
5. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108118. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108118.
6. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;163:108146. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108146.
7. Umpierrez G, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE, et al. Treatment of Diabetic Ketoacidosis With Subcutaneous Insulin Aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-8. doi: 10.2337/diacare.27.8.1873.
8. Hirsch I, Umpierrez G. Inpatient care and COVID-19 [Internet]. Disponible en: <https://professional.diabetes.org/content-page/covid-19>.
9. National Inpatient Diabetes COVID-19 Response Team. Concise Advice on Inpatient Diabetes (COVID:Diabetes): Front Door Guidance [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/3dg5FMT>.
10. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x.
11. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S193-S202. doi: 10.2337/dc20-S015.
12. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):416-24. doi: 10.1210/jc.2016-2653.
13. Bareti M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: ¿What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):355-6. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.014.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Infección por SARS-CoV-2 y obesidad

SARS-CoV-2 infection and obesity

Rosero RJ¹, Ramírez A², Pinzón JB³

¹Internista y Endocrinólogo. Clínica de Obesidad, Dismetabolismo y Deporte (COD2). Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-8629>.

²Internista y Endocrinólogo. Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica Intergral de Diabetes, Medellín, Colombia.

³Internista, Endocrinólogo y Epidemiólogo Clínico. Centro Médico Carlos Ardila Lulle, Bucaramanga, Colombia.

Autor de correspondencia: Ricardo J. Rosero Revelo

Correo electrónico: cod2@clinicalasamericas.com.co

Resumen

La pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) ha tenido diferentes efectos. Uno de ellos fue concentrar la atención de múltiples investigadores y clínicos para dedicarse a estudiar y tratar de entender los retos de esta infección en diferentes poblaciones, que se han determinado en riesgo de presentar una manifestación más grave de la infección. La obesidad ha sido recientemente identificada como una de las comorbilidades de mayor riesgo junto con la insuficiencia cardíaca, con una probabilidad siete veces mayor para el requerimiento de ventilación mecánica invasiva. La obesidad es un factor en la gravedad de la enfermedad del SARS-CoV-2, que tiene un mayor impacto en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m². Los pacientes con obesidad, especialmente aquellos con grado severo, deben tomar medidas adicionales para evitar el contagio con SARS-CoV-2, mediante el cumplimiento de las medidas de prevención durante la pandemia actual, si se quiere, de forma más rigurosa.

Palabras clave: obesidad, COVID-19.

Abstract

The 2019 coronavirus pandemic (COVID-19) has had different effects. One of them was to focus the attention of multiple researchers and clinicians to dedicate themselves to studying and trying to understand the challenges of this infection in different populations, which have been determined in risk of presenting a more severe manifestation of the infection. Obesity has recently been identified as one of the highest-risk comorbidities along with heart failure, with a 7-fold greater probability of requiring mechanical ventilation.

Obesity is a factor in the severity of SARS-CoV-2 disease, which has a greater impact in patients with a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m². Obese patients, especially those with a severe degree, must take additional measures to avoid contagion with SARS-CoV-2, and must comply with preventive measures during the current pandemic, if desired, more rigorously.

Keywords: Obesity, COVID-19.

Introducción

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-2019) ha tenido diferentes efectos. Uno de ellos fue desviar, momentáneamente, el foco de múltiples áreas de investigación para dedicarse a estudiar y tratar de entender los retos de esta infección. De esta manera, se reconocieron diferentes poblaciones en riesgo de presentar una manifestación de la infección más grave. En un inicio, se identificaron ciertas morbilidades que se asociaron a un mayor riesgo de desenlaces negativos; entre ellas, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática, inmunocompromiso y, además, grupo etario de mayores de 65 años ⁽¹⁾.

Los reportes iniciales de China (en particular de Wuhan) e Italia (en especial de la región de Lombardía) informaron las condiciones comórbidas asociadas a la COVID-19 relacionadas con la tasa más alta de mortalidad. Estas fueron la enfermedad cardiovascular (ECV) (10,5%) y la diabetes *mellitus* (7,3%), seguidas de las enfermedades respiratorias crónicas (6,3%), la hipertensión (6,0%) y el cáncer (5,6%) ⁽²⁾; sin embargo, no proporcionaron datos sobre el peso corporal y la altura para su caracterización por índice de masa corporal (IMC).

Al mismo tiempo, en forma descriptiva, Puig-Domingo menciona la experiencia en algunos hospitales en España, en donde la coexistencia de obesidad grave en pacientes jóvenes favorecía la evolución hacia la destrucción alveolar, con insuficiencia respiratoria y muerte ⁽³⁾. Cuando la pandemia llega a Estados Unidos, un estudio descriptivo, con una pequeña muestra de 24 pacientes críticos (63% varones) diagnosticados con COVID-19 en Seattle, fue uno de los primeros en reportar datos de IMC (3 pacientes con un IMC en la categoría normal, 7 con sobrepeso, 13 con obesidad y 1 con datos fal-

tantes), y se documentó que el 85% de los pacientes con obesidad requirieron ventilación mecánica y el 62% fallecieron. Estas proporciones fueron mayores que las observadas en pacientes sin obesidad, de los cuales, el 64% requirió ventilación mecánica y el 36% murió. Lo anterior generó una alerta para la búsqueda de la asociación de obesidad con un peor desenlace en pacientes con esta patología y determinar así si había correlación ⁽⁴⁾.

Relación entre obesidad y COVID-19

La obesidad debe comprenderse como una patología crónica con determinantes genéticos y ambientales, que implica la acumulación de grasa, particularmente, a nivel visceral y en otros órganos (ectópica), y genera una activación interrelacionada de múltiples adipocinas y una respuesta de insulinoresistencia compensadora. Estos tres fenómenos suscitan, a su vez, un estado de inflamación latente y persistente en el individuo obeso, una alteración de la fibrinólisis, la elevación de las cifras de presión arterial y de la glucemia, entre otros procesos ^(5,6). De igual forma, el tejido adiposo en obesidad es proinflamatorio, con una mayor expresión de citocinas, particularmente las adipocinas. También cursa con una expresión de leucocitos y macrófagos, que reemplaza el tejido regulador (M2). La obesidad *per se* es un factor de riesgo independiente y causal para el desarrollo de una enfermedad mediada por el sistema inmunitario ⁽⁷⁾, lo que sugiere que dicho estado de adipositis puede tener consecuencias inmunitarias sistémicas tras una provocación ambiental adicional. En términos de defensa del huésped, la obesidad afecta las respuestas inmunitarias adaptativas al virus de la influenza ⁽⁸⁾ y, posiblemente, podría hacerlo con el SARS-CoV-2. Las personas obesas pueden exhibir una mayor eliminación viral, lo que sugiere, a su vez, un potencial de gran exposición viral y, por ende, mayor carga. Esto podría facilitarse en hogares multigeneracionales superpoblados o en viviendas multifamiliares, que son más comunes en las comunidades socioeconómicamente desfavorecidas, en donde la obesidad es prevalente.

La obesidad se considera una condición de inflamación crónica leve, como ya se mencionó, y las interleucinas (IL) pueden influir en la función de las células grasas de diversas maneras. Las interleucinas proinflamatorias que aumentan en personas obesas, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), IL-1 α e IL-6 secretadas por los macrófagos tipo I (MCP-1), inducen efectos indeseables que conducen a resistencia a la insulina y complicaciones cardiovasculares en pacientes con exceso de peso. El estrés del retículo endoplásmico asociado al aumento de la generación de radicales de oxígeno y la lipotoxicidad activan a los inhibidores kappa-beta (I κ β), que conducen, a su vez, a la activación del factor nuclear kappa B (FN- κ B) en el tejido adiposo; de forma alterna, el aumento de la presencia de mediadores inflamatorios en el tejido adiposo puede aumentar la producción de las citocinas ⁽⁹⁾.

En la infección por SARS-CoV-2, se ha observado una respuesta exagerada caracterizada, principalmente, por la secreción de citocinas proinflamatorias aberrantes asociada a gran cantidad de macrófagos alveolares, con disminución de células T-CD4+ y T-CD8+, pero no con células B, con sobreproducción de IL-6, IL-2R, IL-10 y FNT- α , ni disminución de la expresión de interferón gamma (IFN- γ), lo que se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad. La manifestación más grave se conoce como *tormenta de citocinas*, que representa un episodio inflamatorio hiperagudo asociado a un pobre pronóstico en pacientes con COVID-19 y comparte algunas características con los hallazgos fisiopatológicos arriba descritos en el paciente con sobrepeso u obesidad ⁽¹⁰⁾.

Obesidad como condición de riesgo en COVID-19

La obesidad o el exceso de masa de grasa ectópica puede ser un factor detonante de la infección grave por COVID-19, que reduce la reserva cardiorrespiratoria y potencia las alteraciones inmunológicas que podrían mediar la progresión a la enfermedad crítica y a falla orgánica en una proporción de pacientes con esta patología.

A nivel cardiometabólico, la obesidad está causalmente relacionada con hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca ^(11,12). Sin embargo, la obesidad ha sido descrita como un factor de predisposición independiente para la infección pulmonar H1N1 grave ⁽¹³⁾, por ejemplo. Además, la obesidad abdominal se asocia con una ventilación deteriorada de la base de los pulmones, lo que resulta en una saturación reducida de oxígeno en la sangre. Así mismo, la inflamación crónica de bajo grado, característica de la obesidad abdominal, puede afectar la respuesta inmunitaria ⁽⁶⁾ y tener efectos sobre el parénquima pulmonar y los bronquios. Todo lo anterior puede explicar la asociación de obesidad con la gravedad de la enfermedad del SARS-CoV-2, la cual parece tener un mayor impacto en pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m². Los pacientes con obesidad, especialmente aquellos con grado severo, deben ser muy estrictos en el cumplimiento general de las medidas de salud pública, confinamiento, distanciamiento físico, higiene exhaustiva, entre otros, para disminuir la probabilidad de contagio y el desarrollo de enfermedad por el nuevo coronavirus 2019.

Evidencia de la relación entre obesidad y gravedad de la COVID-19

A medida que nuevos reportes son publicados, se relaciona más estrechamente a la obesidad con la infección más grave por COVID-19 y con mayor riesgo de muerte.

En una evaluación retrospectiva que buscó evaluar la relación entre peso y requerimiento de admisión a un hospital en

Nueva York, actualmente epicentro de la pandemia por COVID-19 en Estados Unidos, la Dra. Jennifer Lighter realizó un análisis estratificado por edad e IMC. En menores de 60 años, la presencia de obesidad grado 1 se asoció a un *odds ratio* (OR) de 2 (IC: 1,6-2,6) para requerir admisión hospitalaria y de 1,8 (1,2-2,7) para requerir cuidados intensivos, con respecto a individuos de peso normal. Los pacientes con obesidad grado 2 (IMC >35) tenían un OR de 2,2 (1,7-2,9) y de 3,6 (2,5-5,3) para los mismos desenlaces, en comparación con personas de peso normal ⁽¹⁴⁾. Aunque los pacientes menores de 60 años, generalmente, se consideran un grupo de menor riesgo de gravedad durante la COVID-19, la obesidad parece ser un factor de riesgo no reconocido previamente para el ingreso hospitalario y la necesidad de atención crítica en este grupo etario, lo que indica que la obesidad en personas jóvenes es un factor de riesgo epidemiológico que puede contribuir al aumento de las tasas de morbilidad experimentadas en este subgrupo de sujetos ⁽¹⁴⁾.

En la misma ciudad, otra investigación evaluó a 7719 sujetos para infección por SARS-CoV-2, de los cuales, 4103 (48,7%) fueron positivos para enfermedad por COVID-19. Las características poblacionales mostraron una mediana de edad de 52 años, 50,5% de género masculino. En cuanto a las comorbilidades, un total de 614 sujetos (15,0%) tenían diabetes, 1100 (26,8%) obesidad y 1235 (30,1%) enfermedad cardiovascular. De igual forma, se evidenció en pacientes hospitalizados una duración media de estancia hospitalaria de 4,8 días (IC: 3,3-7,6) ⁽¹⁵⁾.

Un estudio reciente, que incluyó 383 pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital de Shenzhen, en China, buscó determinar la asociación de obesidad con cuadros graves de enfermedad por SARS-CoV-2. Se encontró que el sobrepeso se asoció con un 86% más de riesgo y la obesidad con un 142% más de riesgo para desarrollar neumonía grave en comparación con los pacientes de peso normal en modelos estadísticos que controlaron posibles factores de confusión ⁽¹⁶⁾. En esa misma dirección, una cohorte retrospectiva de pacientes en Lille

(Francia) encontró que el 47% de los pacientes admitidos eran obesos y la proporción de pacientes que requerían ventilación mecánica invasiva aumentaba por categorías de mayor IMC. El OR para requerir dicho soporte invasivo en pacientes con IMC mayor de 35, con respecto a los de menos de 25, era de 7,36 (1,63-33), luego de ajustar para otras variables de riesgo ⁽¹⁷⁾.

Conclusiones

Los anteriores hallazgos, ya evidenciados en otras pandemias, permiten aconsejar medidas de prevención para la población con obesidad, aún jóvenes y sin otros factores de riesgo, dado un curso potencialmente más ominoso de la enfermedad en ellos. Así mismo, en aquellos pacientes obesos que la desarrollen, una observación activa más estrecha y minuciosa debe ser instaurada, dada su facilidad para desarrollar complicaciones más graves e incluso morir.

Corroborando lo mencionado por el Dr. Stefan ⁽¹⁸⁾, la obesidad es un factor de riesgo principal para esta enfermedad, al igual que para un deterioro de la salud metabólica (como dislipidemia y resistencia a la insulina) y también está relacionada con un mayor riesgo de neumonía. La medición de las características antropométricas y los parámetros metabólicos son cruciales para estimar mejor el riesgo de complicaciones en pacientes con COVID-19.

Conflicto de interés

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la Asociación Colombiana de Endocrinología por el compromiso y apoyo continuo en la educación y participación científica en temas de alta relevancia.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Group at Higher Risk for Severe Illness [Internet]. 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2M9wLcG>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. Endocrine. 2020;68(1):2-5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - Case Series. N Engl J Med. 2020;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- Atawia RT, Bunch KL, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. Front Biosci (Landmark Ed). 2019;24:890-934.
- Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. Blood. 2013;122(20):3415-22. doi: 10.1182/blood-2013-05-427708.
- Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, Watkins S, Modalsli EH, Celis-Morales C, et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A Mendelian randomization study. PLoS Med. 2019;16(1):e1002739. doi: 10.1371/journal.pmed.1002739.
- Green WD, Beck MA. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Suppl 5):S406-S409. doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-447AW.
- Rosero RJ, Polanco JP, Sánchez P, Hernández E, Pinzón JB, Lizcano F. Obesidad: un problema en la atención de Covid-19. Rev Rep Med Cir. 2020. doi: <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1035>.
- Wang W, He J, Lie P, Huang L, Wu S, Lin Y, et al. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. medRxiv. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>.

11. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306.
12. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
13. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302(17):1896-902. doi: 10.1001/jama.2009.1583.
14. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa415. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *mdeRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>.
16. Qingxian C, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* 2020;dc200576. doi: 10.2337/dc20-0576.
17. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020. doi: 10.1002/oby.22831.
18. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;1-2. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Malnutrición en los tiempos del COVID-19

Malnutrition on the COVID-19 time

Sánchez PE¹, Rosero RJ¹, Stephens I²

¹Médico Internista y Endocrinólogo, Centro de Obesidad, Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia.

²Médica Internista y Endocrinóloga. Docente de Medicina, Universidad de los Andes. Servicio de Endocrinología, Fundación Santa fe de Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Pedro Enrique Sánchez Márquez
Correo electrónico: pedro.sanchez@clincalasamericas.com.co

Resumen

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha puesto en jaque a la humanidad desde el punto de vista económico, político, cultural y sanitario. Su alta tasa de transmisibilidad y mortalidad nos ha hecho aprender y adaptarnos, de una forma rápida, a las nuevas condiciones que se presentan en el día a día. Con la experiencia actual y de pandemias previas, se han detectado múltiples factores asociados a peores desenlaces, entre los cuales se encuentra la hipertensión, la diabetes, la obesidad y la desnutrición. Esta no solo debe ser considerada como una baja masa corporal, sino también como la incapacidad para preservar una composición corporal saludable y una masa muscular esquelética adecuada. De igual forma, los niveles bajos de marcadores de estado nutricional son predictores de progresión a falla respiratoria y requerimiento de ventilación mecánica. Por tanto, en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, la evaluación nutricional debe ser abordada como una prioridad, para evitar desenlaces deletéreos.

Palabras claves: desnutrición, COVID-19.

Abstract

Malnutrition should not only be considered as low body mass but as the inability to preserve a healthy body composition and adequate skeletal muscle mass. Malnutrition has been associated with greater severity and is a predictor of mortality. Similarly, low levels of nutritional markers are predictors of progression to respiratory failure and the requirement for mechanical ventilation. Therefore, in patients infected with SARS-CoV-2, nutritional evaluation should be approached as a priority to avoid deleterious outcomes.

Keywords: Malnutrition, COVID-19.

Introducción

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido una tasa de diseminación en Colombia y en el mundo de proporciones inesperadas, con más de 230.000 muertes a la fecha a nivel global ⁽¹⁾. Se ha documentado que la mayoría de las complicaciones graves y muertes luego de la infección se presenta en adultos mayores y personas con polimorbilidades, como enfermedad cardiovascular, hepática, renal y cáncer ⁽²⁻⁴⁾, los cuales se caracterizan por un alto riesgo nutricional.

La desnutrición no solo debe ser considerada como una baja masa corporal, sino también como la incapacidad para preservar una composición corporal saludable y una masa muscular esquelética adecuada. El estado nutricional debe ser evaluado en todos los pacientes infectados con SARS-CoV-2 al momento de la admisión ^(5,6). Para la identificación del riesgo, se puede utilizar herramientas de tamizaje, como los criterios MUST ⁽⁷⁾, o en pacientes hospitalizados el NRS-2002 ⁽⁸⁾. En pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) se han utilizado otras herramientas, como el NUTRIC Score ⁽⁹⁾ y el GLIM ⁽¹⁰⁾. En este último, primero se identifica el estado de riesgo y luego se evalúa el diagnóstico y el grado de gravedad de la malnutrición, para lo cual se necesita al menos un criterio fenotípico y un criterio etiológico. Según la experiencia en China, se sugirió que el estado nutricional para cada paciente infectado debe ser evaluado antes de la administración de tratamientos generales ⁽¹¹⁾.

Para evaluar las necesidades nutricionales también se pueden utilizar distintos métodos, incluidas ecuaciones predictivas y calorimetría indirecta. El requerimiento proteico es de al menos 1 g/kg/d en adultos mayores, siendo mayor en personas con comorbilidades para prevenir la pérdida de peso y reducir el riesgo de complicaciones, reingresos y muerte. El requerimiento de grasas y carbohidratos se ajusta a los requerimientos energéticos, considerando una relación de 30:70 en sujetos sin insuficiencia respiratoria y de 50:50 en pacientes ventilados ⁽¹²⁾.

Análisis retrospectivos de las pandemias previas han mostrado que la gravedad del cuadro depende de los factores del virus y del huésped. Entre los factores del huésped se encuen-

tra el estado nutricional, la respuesta inmunitaria celular y humoral y la genética ⁽¹¹⁾. En infecciones virales y bacterianas, la malnutrición incluso se ha asociado con mayor gravedad y mortalidad en la población. En análisis multivariados de otros tipos de infecciones virales, como la influenza, la desnutrición se ha visto como un predictor de mortalidad (OR: 25,0) ⁽¹³⁾. Bajos niveles de prealbúmina han demostrado ser un factor predictor de progresión a falla respiratoria y requerimiento de ventilación mecánica ⁽¹⁴⁾, por lo cual, en los pacientes infectados por SARS-CoV-2, la nutrición debe ser manejada de forma prioritaria, considerando que la respuesta inmunitaria está debilitada por una reducción en la ingesta ⁽¹⁵⁾, aunado a una disminución del movimiento, los cambios catabólicos y el estado proinflamatorio, que pueden contribuir a la presencia de pobres desenlaces en este tipo de pacientes ⁽¹⁶⁾.

La mayoría de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan inflamación grave y anorexia, que, asociadas a manifestaciones gastrointestinales tales como náuseas, vómito y diarrea, alteran la ingesta y la absorción de la comida ⁽¹⁷⁾, por lo que una buena nutrición es una ventaja para las personas en riesgo. Los sujetos con malnutrición deben buscar optimizar su estado nutricional, idealmente con asesoría de personal especializado; preservar el estado nutricional y prevenir o tratar la malnutrición tiene el potencial de reducir las complicaciones y los desenlaces negativos en pacientes que pueden presentar infección por SARS-CoV-2 en el futuro.

La prevalencia de malnutrición en adultos mayores con CoV-2 es elevada. En un estudio realizado en el Hospital Tongji, de Wuhan ⁽¹⁸⁾, en pacientes mayores de 65 años que fueron sometidos a una evaluación de su estado nutricional por medio del cuestionario MNA (*mininutritional assesment*) ⁽¹⁹⁾; en los cuales se consideró un valor menor de 17 puntos como malnutrición, entre 17 y 23,5 puntos como riesgo de malnutrición y entre 24 y 30 puntos como sin malnutrición; en 182 casos evaluados se encontró que el 52,7% (n = 96) presentaba malnutrición y el 27,5% (n = 50) estaba en riesgo de presentarla. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, el género y las comorbilidades entre los tres grupos, en términos de antropometría. El único valor que se correlacionó fue el nivel bajo de circunferencia de la pantorrilla. El análisis multivariado que combinó diabetes (OR: 2,12; IC: 1,92-3,21), baja circunferencia de la pantorrilla (OR: 2,98; IC 95%: 2,29-3,53) y bajo nivel de albúmina (OR: 2,98; IC 95%: 2,43-5,19) mostró que estos tres eran factores de riesgo independientes para malnutrición.

Intervención nutricional

A pesar de la escasa evidencia en el abordaje nutricional en el paciente con infección por SARS-CoV-2, es fundamental evaluar el estado nutricional desde el inicio de la hospitalización o del diagnóstico, sobre todo en los pacientes mayores de 65 años y con comorbilidades tales como diabetes, insuficiencia

cardíaca y EPOC, que se asocian a sarcopenia ⁽²⁰⁾, y/o pacientes con bajo diámetro de la circunferencia de la pantorrilla. También deben implementarse tempranamente todas las medidas que busquen recuperar el adecuado estado nutricional del paciente, puesto que la malnutrición afectará a los pacientes con esta enfermedad.

Una vez sean detectados los estados de malnutrición, pueden utilizarse suplementos nutricionales orales (SNO) ⁽⁶⁾, que deberán individualizarse según las necesidades del paciente. Incluso los pacientes de bajo riesgo con SARS-CoV-2 deben mantener ingestas diarias de proteína, de 1,5 g/d, y calóricas, de 25-30 kcal/d ⁽⁶⁾, además del consumo de vitaminas, que ha mostrado un efecto antiinflamatorio y antioxidante ⁽⁵⁾, vitaminas liposolubles (A, D, E y C), entre otras, junto con zinc, hierro, cobre y selenio. En los estudios se ha observado cómo el zinc y la piritiona, en bajas concentraciones, pueden inhibir la replicación del coronavirus del SARS, como coadyuvantes en la respuesta inmunitaria ⁽²¹⁾. Sin embargo, su deficiencia se relaciona con desenlaces desfavorables en infecciones virales ⁽²²⁾, ya sea por una inadecuada respuesta inmunitaria o por la afectación directa del patógeno.

La hiporexia, como una característica asociada, lleva al bajo consumo proteico, por lo que algunas revisiones han sugerido la suplementación de proteínas de suero orales (20 g/d), multivitaminas intravenosas, multiminerales y soluciones traza desde la admisión ⁽²³⁾. Las proteínas de suero han sido recomendadas, particularmente por el beneficio anabólico y antioxidante, combinado con la alta digestibilidad ⁽²⁴⁾ y las propiedades inmunomoduladoras ⁽²⁵⁾ con potencial actividad antiviral ⁽²⁶⁾. En pacientes con riesgo nutricional establecido, el inicio de los SNO está dirigido a garantizar un aporte de 35-55 g/d de proteínas con 600-900 kcal/d, adicionados con las comidas ⁽²³⁾.

Los pacientes críticos, con complicaciones respiratorias agudas que requieren estancia prolongada en la UCI, se asocian a mayor morbilidad y mortalidad ^(3,17,27) y a deficiencia nutricional, con pérdida de la masa y función muscular esquelética, lo cual puede llevar a pobre calidad de vida, discapacidad y morbilidades al egreso de la UCI ⁽²⁸⁾. Las recomendaciones nutricionales de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica para pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 sugieren considerar a todo paciente hospitalizado en UCI por más de 48 horas en riesgo nutricional y realizar una valoración general del estado nutricional que incluya anamnesis, valoración clínica, antropometría y marcadores bioquímicos ⁽²¹⁾.

En caso de que la suplementación oral no sea tolerada y que la vía enteral genere compromiso en la efectividad de las medidas de ventilación por la presencia de sonda nasogástrica o la dilatación gástrica, que puede afectar la función diafragmática y la efectividad de la ventilación no invasiva ⁽²⁹⁾, se plantea la opción de nutrición parenteral ^(30,31). Además, en estudios comparativos realizados en pacientes críticos, se observó que la nutrición enteral ha mostrado una mayor incidencia de eme-

sis, diarrea y complicaciones gastrointestinales, sin diferencias en la mortalidad ⁽³²⁾. En el contexto de los pacientes con SARS-CoV-2, en quienes se ha reportado síntomas gastrointestinales, se ha observado una progresión más rápida y peores desenlaces ⁽³³⁾, lo cual altera la tolerancia de la vía enteral.

En los pacientes críticos puede implementarse nutrición isocalórica luego de la fase aguda de la enfermedad. Si la calorimetría no está disponible, la medición del consumo de oxígeno (VO_2) del catéter de la arteria pulmonar o la producción de dióxido de carbono (VCO_2) derivado del ventilador proporcionan una evaluación del gasto energético mejor que las fórmulas predictivas. Una nutrición hipocalórica que no exceda el 70% del gasto energético debe darse en la fase temprana aguda de la enfermedad, con un incremento al 80%-100% luego del día 3. Los requerimientos proteicos en los días críticos deben ser de 1,3 g/kg/d ajustados al peso ideal; este objetivo ha mostrado una mejoría en la sobrevida de los pacientes frágiles ⁽³⁴⁾.

Conclusión

La malnutrición es un factor de riesgo independiente, que se asocia a mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad, no dependiente del grupo etario. Por esto, la implementación pronta y apropiada de los cuidados nutricionales en los pacientes con COVID-19 debe ser una medida temprana y prioritaria para evitar los desenlaces deletéreos.

Conflicto de interés

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la Asociación Colombiana de Endocrinología por el compromiso y apoyo continuo en la educación y participación científica en temas de alta relevancia.

Referencias

1. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins [Internet]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. 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(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
5. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90. doi: 10.1002/jmv.25707.
6. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(4). doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
7. Malnutrition Advisory Group (MAG). Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) - Instrumento universal para el cribado de la malnutrición [Internet]. Disponible en: <https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/spanish/must-toolkit.pdf>.
8. Kondrup J. Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002) [Internet]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/nutrition-risk-screening-2002-nrs-2002>.
9. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10-47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
10. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
11. Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8(343). doi: 10.3389/fcimb.2018.00343.
12. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):336-53. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.025.
13. Reyes L, Arvelo W, Estevez A, Gray J, Moir JC, Gordillo B, et al. Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009. *Influenza Other Respi Viruses*. 2010;4(3):129-40. doi: 10.1111/j.1750-2659.2010.00138.x.
14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
15. Yaqoob P. Ageing alters the impact of nutrition on immune function. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(3):347-51. doi: 10.1017/S0029665116000781.
16. Lomax AR, Calder PC. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: A review of the evidence. *Br J Nutr*. 2009;101(5):633-58. doi: 10.1017/S0007114508055608.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
18. Li T, Zhang Y, Gong C, Wang J, Liu B, Shi L, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr*. 2020;1-5. doi: 10.1038/s41430-020-0642-3.
19. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition: the mini nutritional assessment. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(4):737-57. doi: 10.1016/s0749-0690(02)00059-9.
20. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):18-30. doi: 10.1016/j.arr.2008.07.002.
21. Bermúdez C, Pereira F, Trejos-Gallego D, Pérez A, Puentes M, María López L, et al. Recomendaciones nutricionales de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica para pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. *Nutr Clin Metab*. 2020;3(1):74-85. doi: <https://doi.org/10.35454/rncm.v3n1.066>.

22. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr.* 1999;81(3):181-9. doi: 10.1017/s0007114599000379.
23. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020;74:110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835.
24. McPherson RA, Hardy G. Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):562-8. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834c1780.
25. Cross ML, Gill HS. Immunomodulatory properties of milk. *Br J Nutr.* 2000;84(Suppl 1):S81-9. doi: 10.1017/s0007114500002294.
26. Ng TB, Cheung RCF, Wong JH, Wang Y, Ip DTM, Wan DCC, et al. Antiviral activities of whey proteins. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(17):6997-7008. doi: 10.1007/s00253-015-6818-4.
27. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
28. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
29. Leder SB, Siner JM, Bizzarro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA. Oral Al-
imentation in Neonatal and Adult Populations Requiring High-Flow Ox-
ygen via Nasal Cannula. *Dysphagia.* 2016;31(2):154-9. doi: 10.1007/
s00455-015-9669-3.
30. Singer P, Rattanachaiwong S. To eat or to breathe? The answer is both!
Nutritional management during noninvasive ventilation. *Crit Care.*
2018;22(1):7. doi: 10.1186/s13054-018-1947-7.
31. Kogo M, Nagata K, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Teraoka S, et al. Enteral nu-
trition is a risk factor for airway complications in subjects undergo-
ing noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Respir Care.*
2017;62(4):459-67. doi: 10.4187/respcare.05003.
32. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper J, Heighes PT, et al.
Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative
contraindications to early enteral nutrition: A randomized controlled trial.
JAMA. 2013;309(20):2130-8. doi: 10.1001/jama.2013.5124.
33. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Character-
istics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China:
A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.*
2020;115(5):766-73. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
34. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D,
et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional man-
agement of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;S0261-
5614(20)30140-0. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19 y salud reproductiva

COVID-19 and reproductive health

Gómez-Tabares G¹, Barraza-Gerardino M²

¹Ginecología y Obstetricia. Endocrinología Reproductiva y Fertilidad. Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia. Profesor titular y distinguido, Universidad del Valle. Profesor, Hora Catedra, Universidad del Valle; Universidad Libre, Cali, Colombia.

²Medicina Interna, Endocrinología, Colsánitas, IPS Vivir Cali, Cali, Colombia.

Autor de correspondencia: Mónica Barraza Gerardino

Correo electrónico: gustavo.gomez@imbanaco.com.co

Resumen

El comportamiento de las enfermedades microbianas, ya sea por virus, bacterias o protozoos, y su respuesta inflamatoria son diferentes entre hombres y mujeres. Esta diferencia se hace notoria en la pandemia derivada por la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Desde el reporte del primer caso de neumonía en diciembre de 2019, en Wuhan, China, la COVID-19 se ha diseminado a 212 países y territorios y, a la fecha, se ha confirmado más de 3,5 millones de casos, con una mortalidad mundial del 7%, lo que la convierte en una emergencia sanitaria internacional ⁽¹⁾. Hasta ahora, en Colombia, hay más de 7000 casos confirmados, con más de 300 defunciones, de los cuales, más del 60% pertenecen al sexo masculino. Hasta el momento, la literatura científica disponible relacionada con la COVID-19 solo abarca ciertos aspectos de la salud reproductiva, tanto femenina como masculina, mientras se continúa recopilando más información que nos permita conocer y realizar un análisis más detallado de su impacto real en humanos durante el proceso infeccioso y las secuelas derivadas de este. Está confirmado que las condiciones médicas relacionadas con el síndrome metabólico y los estados de insulinoresistencia en hombres y mujeres agravan la presentación clínica y el pronóstico ⁽²⁾. La presente revisión pretende ilustrar los mecanismos relacionados con la respuesta inmunitaria diversa frente a las infecciones virales según el sexo del individuo, su compromiso gonadal y los efectos relacionados con la salud reproductiva masculina y femenina, que incluye la maternofetal y la posible transmisión vertical.

Palabras clave: COVID-19, gónadas, función gonadal masculina, hormonas sexuales, sistema reproductivo.

Abstract

The microbial diseases behavior by viruses, bacteria or protozoa and inflammatory response show differences between men and women. This difference has become noticeable in the face of the emerging from Coronavirus Disease (COVID-19). Since the first case of pneumonia in December 2019 in Wuhan-China, it has been spread to 212 countries and territories, and more than 3.5 million cases have been confirmed with a whole mortality of 7%, making it an global health emergency ⁽¹⁾. In Colombia there are until now, more than 7000 confirmed cases with more than three hundred deaths, of which more than 60% are male. To date, the available scientific literature related to COVID-19 only covers certain aspects of reproductive health, both female and male, as more information is gathered that allows us to know and carries out a more detailed analysis of its real impact on humans during the infectious process and the sequelae. Medical conditions related to metabolic syndrome and insulin resistance in men and women aggravate the clinical presentation and prognosis ⁽²⁾. This review aims to illustrate the mechanisms related to the diverse immune response to viral infections according to the individual's sex, their gonadal involvement, and effects related to male and female reproductive health, including maternal fetal health and possible vertical transmission.

Keywords: COVID-19, Gonads, Vertical transmission, Pregnancy, Male gonadal function, Sex-related hormones, Reproductive system.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección respiratoria aguda potencialmente grave, causada por el coronavirus de la misma especie del responsable del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que se identificó como el causal del brote de neumonía de origen previamente desconocido en 44 pacientes en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, el 31 de diciembre de 2019 ⁽³⁾. Los coronavirus son una familia numerosa de virus del ácido ribonucleico (ARN), de los cuales, algunos causan enfermedades en humanos, como el resfriado común, el síndrome respira-

torio agudo grave (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS] y otros que se propagan entre mamíferos y aves. Con escasa frecuencia, los coronavirus de animales pueden transmitirse a los humanos y entre humanos, como fue el caso del SARS y el MERS ^(4, 5). El SARS-CoV-2 pertenece al subgénero de *Sarbecovirus* de la familia *coronaviridae* y es el séptimo coronavirus del cual se conoce que infecta a seres humanos. Este virus presenta características similares a las del coronavirus del SARS proveniente de los murciélagos ^(6, 7). Un estudio preliminar sugiere que hay dos cepas principales del virus del SARS-CoV-2 en China, designados L y S. Se determinó que el tipo L era más prevalente durante las primeras etapas del brote en la ciudad de Wuhan y se especula que podría ser el más agresivo ⁽⁸⁾.

Los datos de la mayor serie de casos de China revelan que el 87% de los casos confirmados tenía entre 30 y 79 años, el 1% tenía 9 años o menos, el 1% tenía entre 10 y 19 años y el 3% tenía 80 años o más. Aproximadamente, el 51% de los pacientes eran hombres. Cerca del 4% de los casos correspondía a profesionales de la salud ⁽⁹⁾.

De acuerdo con los reportes actuales, la COVID-19 tiene un curso más agresivo en el sexo masculino. El 82% de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por falla respiratoria hipoxémica por COVID-19 eran hombres, según un estudio italiano retrospectivo realizado en 72 hospitales. La distribución fue similar por edades en todos los grupos ⁽¹⁰⁾. En Colombia, más del 60% de los fallecidos han sido de sexo masculino y ocupan el 60% de la estancia en UCI ⁽¹¹⁾. En China, la tasa de mortalidad es 48% mayor en hombres que en mujeres y se ha observado que, en mujeres gestantes, el compromiso es menos agresivo ⁽¹²⁾. Con base en esta diferencia, se ha explorado los variados mecanismos que expliquen la mayor agresividad de la enfermedad en hombres y una condición aparentemente protectora en mujeres, incluidos las gestantes y los niños. La susceptibilidad ante procesos infecciosos virales está relacionada con la respuesta innata, adaptativa y celular, en la que los esteroides sexuales cumplen una importante labor en su mediación ⁽¹³⁾ con receptores de células diana, vías de señalización celular y expresión de factores relativos a los cromosomas sexuales. A continuación, se revisarán los reportes relativos al comportamiento viral según el sexo en gestantes y los mecanismos que explican la diferencia en la respuesta inmunitaria viral.

La información fue obtenida de los motores de búsqueda PubMed, Embase y Google Académico utilizando los siguientes términos: "Covid-19", "hormonas sexuales", "gónadas" y "embarazo". Se revisó un total de 56 de artículos que incluye manuscritos aprobados para publicación.

Dinámica de la transmisión

La evaluación inicial sobre los primeros 425 casos confirmados reveló que el 55% de los casos anteriores al 1 de enero

de 2020 estaba vinculado al mercado de mariscos de Huanan, en el sur de China, mientras que solo el 8,6% de los casos posteriores a dicha fecha presentaba algún vínculo con este mercado, lo cual confirma que la transmisión entre seres humanos se produjo entre contactos cercanos a partir de mediados de diciembre de 2019, lo que incluía las infecciones entre profesionales sanitarios ⁽⁶⁾. Cada vez se reconoce más la transmisión en cadenas de varios eslabones a través de un estrecho contacto con las gotas producidas después de la exhalación, los estornudos o la tos, el contacto directo o a través de un vector pasivo, que puede ser cualquier objeto inanimado que logre ingresar a las mucosas respiratorias ⁽¹⁴⁾. Aún no es claro cuáles son las otras vías de transmisión, pero se ha encontrado partículas virales en otros fluidos corporales, como la sangre, el líquido cefalorraquídeo, la saliva, las lágrimas, las secreciones conjuntivales y casi la mitad de las muestras de heces de los pacientes ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. La detección en el líquido peritoneal y en el semen ha alertado de otros mecanismos de contagio ^(18, 19). Es posible que también sean determinantes la carga viral y el estado de inmunocompetencia del huésped para adquirir la enfermedad.

La transmisión presintomática parece estar relacionada con gestantes y niños afectados por la COVID-19. De los escasos estudios disponibles, se sugiere que algunas personas pueden ser contagiosas durante el período de incubación, que está estimado entre 1 y 14 días, con una mediana de 5 a 7 días (posiblemente más largo en los niños). Aproximadamente, el 97,5% de los pacientes desarrollan síntomas en los primeros 11,5 días de contraída la infección ⁽²⁰⁻²²⁾. Se ha informado la transmisión presintomática en el 12,6% de los casos en China ⁽²³⁾.

Coronavirus durante el embarazo y transmisión vertical

Se desconoce si es posible la transmisión perinatal (incluida la transmisión a través de la lactancia materna). Ciertas revisiones retrospectivas en mujeres embarazadas con COVID-19 no evidenciaron infección intrauterina ⁽²⁴⁻²⁶⁾. Sin embargo, no se puede descartar la transmisión vertical. De los datos de infecciones por otros coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), que afectó a más de 8400 personas en el mundo, se estimó un compromiso aproximado de 100 gestantes, con una tasa de letalidad hasta del 30%, con peores desenlaces al compararlas con mujeres no gestantes y complicaciones adicionales dadas por abortos espontáneos y restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, no se reportó transmisión vertical, lo que sugiere que las complicaciones son secundarias al compromiso materno y no a la infección directa del feto ⁽²⁷⁾. Si bien el análisis placentario fue limitado, no se demostró compromiso de las vellosidades coriónicas ni vasos sanguíneos fetales, hallazgo histopatológico típico en infecciones por diseminación hematogénica a través de la placenta. Del MERS-CoV reportado en 11 gestantes, tam-

bién se presentaron muertes maternas y partos prematuros, pero tampoco se documentó transmisión vertical. A diferencia de los agentes previos, se reportaron casos de infección en neonatos nacidos de madres con COVID-19. Uno de ellos, en Wuhan, nació a término, con adecuada adaptación neonatal, cursó con linfopenia y alteración de las pruebas hepáticas e hisopado faríngeo positivo para COVID-19, tomado a las 36 horas posparto, aunque en un hospital que no contaba con las condiciones de aislamiento para el neonato. No obstante, también realizaron las pruebas de ácido nucleico de especímenes placentarios y del cordón umbilical, las cuales fueron negativas, así como en la leche materna. Hasta la fecha, no es clara la posibilidad de transmisión vertical, aunque no se puede descartar debido a varios factores tales como la limitación de los métodos actuales para detectar una carga viral insuficiente⁽²⁸⁾. Se ha informado la presencia de anticuerpos específicos contra el virus de la COVID-19 en muestras de suero de neonatos⁽²⁹⁻³¹⁾. Los informes de recién nacidos con sufrimiento fetal o que requirieron ingreso a la UCI y de un nacimiento sin vida después de la enfermedad materna por COVID-19 durante el tercer trimestre sugieren la posibilidad de una patología placentaria inducida por el virus.

Hasta el momento, se ha reportado 1 caso de aborto espontáneo durante el segundo trimestre de embarazo en una mujer con COVID-19, en el que no se identificó otra causa de muerte que, a diferencia de publicaciones previas, parece estar relacionada con la infección placentaria por SARS-CoV-2, respaldado por hallazgos virológicos en la placenta, mas no en el feto. Los autores puntualizan que la infección del lado materno de la placenta que induce insuficiencia placentaria aguda o crónica podría causar aborto espontáneo o restricción del crecimiento fetal, como se observó en el 40% de las infecciones maternas por coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente y coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave^(32,33). Recientemente se publicó un caso con compromiso neurológico del recién nacido, que según los autores comprobaba la transmisión vertical⁽³⁴⁾.

En Wuhan, de diciembre de 2019 a marzo de 2020, se identificaron 118 mujeres embarazadas con neumonía por COVID-19, de las cuales, 84 (71%) fueron positivas para la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para casos graves de SARS-CoV-2; las 34 restantes (29%) tuvieron hallazgos sugestivos en la tomografía computarizada (TC) de tórax. En ese momento, las mujeres embarazadas representaban el 0,25% de los pacientes con SARS-CoV-2, con edad promedio de 31 años (28 a 34); el 52% eran nulíparas y el 64% habían sido infectadas por SARS-CoV-2 durante el tercer trimestre. Los síntomas más comunes fueron fiebre (75%) y tos (73%); el 44% presentó linfopenia y el 79% mostraba infiltrados bilaterales en la TC de tórax. El 8% de las pacientes desarrolló enfermedad grave y una de ellas requirió ventilación mecánica no invasiva. Después del parto, 6 de las 9 mujeres desarro-

llaron enfermedad grave. No hubo muertes. De los 68 partos atendidos durante el estudio, el 93% fueron por cesárea. No se reportó asfixia neonatal. La prueba para SARS-CoV-2 se realizó en el hisopado faríngeo de 8 recién nacidos y en las muestras de leche materna de 3 madres, cuyos resultados fueron negativos. Los autores concluyeron que su población embarazada (8%) presentaba un desenlace favorable, de acuerdo con el riesgo reportado en la población general de pacientes con COVID-19 en China continental (15,7%)⁽³⁵⁾. Datos anteriores han mostrado tasas más bajas de enfermedad grave entre mujeres y pacientes jóvenes que entre hombres y pacientes mayores⁽³⁶⁾. Los datos actuales no sugieren un mayor riesgo de enfermedad grave entre mujeres embarazadas, efecto contrario al observado con el virus de la influenza⁽³⁷⁾.

Con base en la experiencia del Hospital Presbyterian Allen de Nueva York y el Centro Médico Columbia de la Universidad de Irving⁽³⁸⁾, entre el 22 de marzo y el 4 de abril de 2020 se atendieron 215 partos. De estas, 4 maternas (1,9%) tenían fiebre u otros síntomas de COVID-19 confirmada al ingreso. De las 211 mujeres sin síntomas de COVID-19 se obtuvieron hisopados nasofaríngeos en 210 (99,5%), de las cuales, 29 (13,7%) fueron positivas para SARS-CoV-2; de estas, el 87,9% eran asintomáticas y 3 (10%) desarrollaron fiebre alta antes del posparto, con una mediana de estancia de 2 días. Los autores concluyeron enfatizando en la importancia de realizar pruebas universales de SARS-CoV-2 en todas las pacientes que se presentan para el parto. Ambos reportes sugieren que, al igual que los niños, la menor gravedad de la enfermedad posiblemente está relacionada con una menor expresión de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA-2) en las mujeres embarazadas, que brinda cierto grado de protección por su estado hormonal o, tal vez, por la influencia del feto en la madre.

COVID-19 e interacción con los receptores

Para el ingreso del coronavirus a la célula diana, es necesaria la unión de la subunidad S1 de la glucoproteína de la superficie de la espiga viral (S) con los receptores de la ECA-2, al igual que lo hace el virus del SARS-CoV^(39,40). Por otro lado, la proteína S viral es acoplada a una proteína transmembrana con actividad serina proteasa tipo II codificada por el gen TMPRSS2, que está conformada por tres dominios: el dominio proteasa de S1, que permite la entrada y activación viral, el dominio LDLRA, que se une al calcio, y el dominio transmembrana⁽⁴¹⁾. La actividad del receptor de andrógenos (AR) es requerida para la transcripción del gen TMPRSS2⁽⁴²⁾. Este gen también desempeña un papel importante en la patogenia del cáncer de próstata, debido a que cuenta con un elemento de respuesta a la testosterona y dihidrotestosterona en la región promotora. Cuando se fusiona con otros genes de la familia de oncogenes ETS, como el gen ERG, que codifica para una proteína nuclear que actúa como factor de transcripción en áreas ricas en purina, trae como consecuencia cambios en el compor-

tamiento biológico y la agresividad del cáncer, pero, asimismo, se ha convertido en un blanco terapéutico de esta enfermedad ⁽⁴³⁾. Se ha encontrado expresión de la proteasa TMPRSS2 en espermatozonias y espermátides ⁽⁴⁴⁾.

Por otro lado, una de las teorías que explica la mayor tasa de morbilidad en personas mayores y, especialmente, del sexo masculino es la mayor expresión de la ECA-2, que si bien su presencia se ha descrito en tejido vascular (endotelio, células angiogénicas y músculo liso), corazón, riñones, hígado, retina, sistema nervioso central, vía aérea superior, células epiteliales alveolares tipo II y vasculatura pulmonar ⁽⁴⁵⁾, también se expresa en las células de Sertoli y Leydig de humanos, mas no en células endoteliales ni germinales, como sí lo hace su homóloga, la ECA. Su presencia sugiere un papel en la regulación de la esteroidogénesis gonadal ⁽⁴⁶⁾. Por otro lado, la expresión de la ECA parece estar regulada por andrógenos en el miocardio. También se ha descrito en las células de la granulosa ovárica, cuya expresión es estimulada tras el aumento de la hormona luteinizante (LH).

COVID-19, receptores y hormonas sexuales

Los primeros datos muestran que las mujeres están menos afectadas en número y gravedad por la COVID-19, al igual que las mujeres embarazadas con aparente inmunidad contra el virus, por cursar con sintomatología de menor gravedad y curso más favorable de la enfermedad. Esto ha motivado la investigación del papel del estrógeno y la progesterona en hombres y mujeres con la regulación inmunitaria ante procesos virales. Reportes de infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV han demostrado que esta diferencia se va haciendo menos notoria a medida que la edad de la mujer avanza, hasta que pierde esta ventaja en mayores de 70 años ⁽⁴⁷⁾.

La presencia de dos cromosomas X fortalece al sistema inmunitario femenino gracias a la interacción sobre varios elementos: sobre los receptores de tipo Toll (*Toll Like Receptors* - TLR), que son receptores transmembrana tipo 1 expresados por las células presentadoras de antígeno del tejido linfóide y no linfóide ⁽⁴⁸⁾. En la infección por COVID-19, se produce una sobreexpresión de TLR7 en las células dendríticas pulmonares, los monocitos circulantes, los macrófagos y las células B, que reconocen la cadena de ARN del COVID-19 y, en consecuencia, promueven la producción de anticuerpos anti-COVID-19 y regulan las citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) e IL-1.

Al activarse, los receptores de estrógenos regulan la inmunidad innata, adaptativa y celular ⁽⁴⁹⁾, lo que confiere una respuesta más eficiente contra las infecciones virales. Los monocitos, macrófagos y neutrófilos exhiben una mayor expresión de receptores estrogénicos, que inducen la producción de citocinas inflamatorias (IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa [FNT- α]) y quimiocinas (CC2). En los linfocitos inducen la producción de interferón (IFN) tipo I y III. El receptor estrogénico tipo alfa (ER α) interviene en

la regulación y la maduración de las células inmunitarias con un efecto inmunoprotector. De esta manera, permite que las células dendríticas pulmonares, que son la primera línea de defensa en hembras, produzcan más IFN tipo I que los machos, mediante la interacción entre los estrógenos y el ER α ⁽¹³⁾.

En modelos murinos de diferentes edades que se infectaron vía inhalatoria con coronavirus causal del SARS-CoV, se demostraron peores desenlaces en machos y hembras ovariectomizadas o tratadas con tamoxifeno, sin observar diferencias entre los machos castrados y los no castrados. Esta diferencia fue más acentuada en las edades intermedias (edad reproductiva). En las muestras pulmonares se observó un incremento de neutrófilos y monocitos-macrófagos inflamatorios relacionado con el atraso en la señalización de IFN tipo I en los pulmones de machos y hembras ovariectomizadas, aumento de citocinas y quimiocinas, lesión vascular y alteración en la respuesta de los linfocitos T y, por otro lado, mayor tasa de replicación viral en los epitelios respiratorios de los machos. Estos hallazgos demuestran un papel protector derivado de la señalización estrogénica con su receptor, el cual es notorio durante la edad reproductiva en el sexo femenino ⁽⁵⁰⁾.

Aunque se ha encontrado la presencia de receptores de la ECA-2 en espermatozonias que expresan genes asociados a una mayor reproducción y transmisión viral y en las células de Sertoli y Leydig humanas ⁽⁴⁴⁾, no se ha logrado confirmar claramente el compromiso gonadal causado por el SARS-CoV-2 en humanos, a diferencia de otros coronavirus, como el SARS-CoV, que han causado daño testicular y defectos en la espermatogénesis dada por amplia destrucción de células germinales, pobre cantidad de espermatozoides en los túbulos seminíferos y presencia de importante infiltrado inflamatorio ⁽⁵¹⁾. En un pequeño estudio realizado por el grupo de la Universidad Médica de Nanjing, en China, en 13 pacientes, 12 de ellos que se encontraban entre la segunda y la tercera década de vida, durante la fase aguda y de recuperación por COVID-19 y 1 de 67 años, que falleció, no se pudo demostrar la presencia del ARN del coronavirus en las muestras seminales ni del espécimen testicular del paciente fallecido ⁽⁵²⁾. Otro estudio retrospectivo, llevado a cabo en Wuhan, en 81 pacientes con COVID-19 entre los 20 y los 54 años, de los cuales, 70 desarrollaron enfermedad moderada, 7 desarrollaron enfermedad grave y 2 fueron críticos, comparados con 100 controles saludables con recientes evaluación de su función gonadal, mostró una elevación significativa de los niveles de prolactina y de HL, y la relación testosterona/HL y hormona foliculoestimulante (FSH)/HL estuvo disminuida de manera significativa. La elevación de la prolactina puede ser multifactorial, pero el hecho de hallarse un aumento de la HL asociado con una disminución de la relación testosterona/HL sugiere daño en las células de Leydig. Asimismo, en los casos graves se observó una mayor elevación de la proteína C-reactiva, que, acompañada por la liberación de citocinas inflamatorias, como el IFN, puede comprometer la función testicular ⁽⁵³⁾.

Áreas inciertas

- ¿Existe un peor pronóstico en hombres con hipogonadismo y en terapia de reemplazo hormonal con testosterona? Este interrogante surge a partir de observaciones en las que la testosterona inhibe el estímulo inmunitario inducido por la secreción de citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral (FNT). Por otro lado, se ha observado un mayor riesgo de trombosis venosa profunda, de acuerdo con estudios previos en hombres con hipogonadismo y en terapia de reemplazo ^(54,55).
- ¿Qué efectos a largo plazo se pueden presentar sobre la función gonadal en hombres que desarrollaron COVID-19?
- ¿La alopecia androgénica, que es dependiente de las variantes halladas en el gen del receptor de andrógenos, localizado en el cromosoma X, puede ser una condición de riesgo de mayor gravedad para COVID-19? Esto, de acuerdo con un estudio preliminar observacional realizado en España, en 41 pacientes hospitalizados por neumonía bilateral por COVID-19 y que exhibían esta condición, aunque con varios sesgos (de observador, escala subjetiva, entre otros), que podría servir de marcador para estudios futuros ⁽⁵⁶⁾.
- ¿Existe un peor pronóstico en otras patologías o condiciones relacionadas con la anovulación crónica, según los

hallazgos observados en modelos murinos, o depende de las condiciones de autorregulación de los receptores estrogénicos?

Conclusiones

El comportamiento de la enfermedad por SARS-CoV-19 varía de acuerdo con el sexo del individuo según diversos factores relacionados con la inmunidad celular y humoral regulada por las hormonas sexuales y su expresión gonadal; sin embargo, aún es precoz definir la presencia de secuelas reproductivas para establecer las estrategias preventivas o de manejo. Es claro que el papel que desempeñan los estrógenos y su efecto inmunoprotector abre las expectativas de ampliar las líneas de investigación para dirigir las terapias encaminadas a la regulación de la respuesta inflamatoria, que, en últimas, lleva a consecuencias deletéreas graves en los individuos afectados. Asimismo, queda por explorar y definir si existe la posibilidad de transmisión vertical y, de ser así, qué factores se aplicarían a esta.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Los autores reportan que no recibieron financiación para la realización del presente documento.

Referencias

1. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic [Internet]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Suba Z. Prevention and Therapy of COVID-19 via Exogenous Estrogen Treatment for Both Male and Female Patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):75-85. doi: 10.18433/jpps31069.
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
6. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong L, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
7. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*. 2020;79:104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212.
8. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev*. 2020;0:1-2. doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
9. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response; Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
11. Gov.co. Datos Abiertos. Estado de Casos de Coronavirus COVID-19 en Colombia [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/36jqVrZ>.
12. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
13. Kadel S, Kovats S. Sex Hormones Regulate Innate Immune Cells and Promote Sex Differences in Respiratory Virus Infection. *Front Immunol*. 2018;9:1653. doi: 10.3389/fimmu.2018.01653.
14. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
15. 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(1):386-9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.

16. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa149. doi: 10.1093/cid/ciaa149.
17. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25725. doi: 10.1002/jmv.25725.
18. Young K. COVID-19: Virus in Semen/DVT Findings on Autopsy/Anakinra [Internet]. *NEJM Journal Watch*. 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2UfFdx>.
19. Li D, Jin M, Bao P, Zhao Y, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82. doi: 10.7326/M20-0504.
21. Jiang X, Niu Y, Li X, Li L, Cai W, Chen Y, et al. Is a 14-day quarantine period optimal for effectively controlling coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.20036533>.
22. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1757-61. doi: 10.1093/infdis/jiaa077.
23. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA, et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1341-3. doi: 10.3201/eid2606.200357.
24. 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(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
25. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020;12(2):194. doi: 10.3390/v12020194.
26. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;1-5. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
27. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
28. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa225. doi: 10.1093/cid/ciaa225.
29. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
30. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;323(18):1848-9. doi: 10.1001/jama.2020.4861.
31. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wanh J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-8. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
32. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. Epidemia 2019-nCoV: ¿qué pasa con los embarazos? *Lancet*. 2020;395(10224):e40. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
33. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Sjek CC, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019.
34. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do-Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Nature Research*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-28884/v1.
35. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;NEJM2009226. doi: 10.1056/NEJM2009226.
36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
38. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2163-4. doi: 10.1056/NEJMc2009316.
39. Peña-López BO, Rincón-Orozco B. Generalidades de la pandemia por COVID-19 y su asociación genética con el virus del SARS. *Salud UIS*. 2020;52(2):83-6. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v52n2-2020001>.
40. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
41. Fernández-Serra A, Rubio-Briones B, García-Casado Z, Solsona E, López-Guerrero JA. Cáncer de próstata: la revolución de los genes de fusión. *Actas Urol Esp*. 2011;35(7):420-8.
42. Wambier CA, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30608-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>.
43. Sharifi N, Ryan CJ. Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):E1-E3. doi: 10.1530/ERC-20-0133.
44. Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9(4):920. doi:10.3390/cells9040920.
45. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen J, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res*. 2020;126(10):1457-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
46. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology*. 2004;145(10):4703-11. doi: 10.1210/en.2004-0443.
47. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):875-87. doi: 10.1038/nri3547.
48. Mesa-Villanueva M, Patiño PJ. Receptores tipo Toll: entre el reconocimiento de lo no propio infeccioso y las señales endógenas de peligro. *Inmunología*. 2006;25(2):115-30.
49. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol*. 2015;294(2):63-9. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018.
50. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*. 2017;198(10):4046-53. doi: 10.4049/jimmunol.1601896.
51. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: A Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.
52. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod*. 2020;ioaa050. doi: 10.1093/biolre/ioaa050.
53. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.
54. Walker RF, Zakai NA, MacLehose RF, Cowan LT, Adam TJ, Alonso A, et al. Association of testosterone therapy with risk of venous thromboembolism among men with and without hypogonadism. *JAMA Intern Med*. 2019;180(2):190-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5135.
55. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero A. Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2948. doi:10.3390/ijms21082948.
56. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM, et al. A preliminary observation: male pattern hair loss among hospitalized Covid-19 patients in Spain – a potential clue to the role of androgens in covid-19 severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/jocd.13443.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Efectos inmunológicos de la vitamina D en COVID-19

Immunological effects of vitamin D on COVID-19

Rivera MC¹, Medina A², Vargas J³, Gómez AM³, González E³

¹Médica Internista y Endocrinóloga, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia.

²Médica Internista y Endocrinóloga, Hospital San José, Bogotá, Colombia.

³Médico Residente de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: María Claudia Rivera

Correo electrónico: maclau04@hotmail.com

Resumen

El síndrome respiratorio severo o grave causado por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es una enfermedad de gran auge en la actualidad, que se ha propagado vertiginosamente a lo largo de los 5 continentes, siendo Norteamérica y algunos países europeos como Italia, España y Francia los más afectados por esta pandemia. En la actualidad, no se cuenta con una estrategia de prevención o tratamiento que logre mitigar de forma contundente las cifras de infectados y muertos a nivel mundial; sin embargo, se están estudiando alternativas que podrían impactar de forma positiva en el curso de la enfermedad.

El déficit de 25 hidroxivitamina D (25OH D) ha mostrado ser un factor independiente de mortalidad por todas las causas, principalmente en enfermedades cardiovasculares y cáncer. La suplementación de esta también se ha asociado a beneficios en la prevención de enfermedades respiratorias; para el caso de la COVID-19, los mecanismos por los cuales la vitamina D podría ser útil para el tratamiento y la prevención se resumen en la actividad sobre las barreras físicas y la inmunidad natural celular y adaptativa, que disminuye la probabilidad de tormenta de citocinas.

Algunos estudios realizados concluyeron que el pico de la infección por SARS-CoV-2 se presentó durante el invierno, tiempo donde los niveles de 25OH D son más bajos; además, estos niveles subóptimos se han relacionado con aumento en la incidencia de complicaciones tales como falla cardíaca, sepsis y progresión a síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y, por consiguiente, con un aumento en las tasas de mortalidad, lo cual respalda el papel de la vitamina D en la modificación del curso natural de la enfermedad. Sin embargo,

también se prendieron las alarmas, ya que se ha demostrado una prevalencia alta de hipovitaminosis D en Bogotá, Villavicencio, Neiva, Barranquilla y Medellín, que podría exponer a la población colombiana a resultados adversos.

La evidencia indica que la suplementación con vitamina D modula y reduce el riesgo de infección por SARS-CoV-2, pero se precisan más estudios para corroborar los efectos benéficos en la población.

Palabras claves: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedades crónicas, mortalidad, coronavirus, COVID-19, tormenta de citocinas, influenza, observacional, neumonía, prevención, infección del tracto respiratorio, radiación solar, tratamiento, UVB, vitamina D.

Abstract

The severe respiratory syndrome, caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), is a currently booming disease that has spread rapidly throughout the 5 continents. North America and some European countries such as Italy, Spain and France have been the most affected by this pandemic. Currently, there is no prevention or treatment strategy that can conclusively mitigate the numbers of infected and dead worldwide; however, alternatives are being studied that could positively impact the course of the disease. The deficiency of 25 hydroxy-vitamin D (25OH D) has shown to be an independent factor in all-cause mortality, mainly in cardiovascular disease and cancer. Supplementation of it has also been associated with benefits in the prevention of respiratory diseases. In the case of COVID-19, the mechanisms by which vitamin D could be useful for treatment and prevention are summarized in activity on physical barriers, and by natural cellular and adaptive immunity, reducing the probability of cytokine storm. Some studies concluded that the peak of SARS-CoV-2 infection occurred during the winter, when the levels of 25OH D are lower. In addition, these suboptimal levels have been related to an increase in the incidence of complications such as heart failure, sepsis, and progression to adult respiratory distress syndrome (ARDS), and consequently an increase in mortality rates. This supports the role of vitamin D in modifying the natural course of the disease. However, the alarms are

also triggered, since a high prevalence of hypovitaminosis D has been demonstrated in Bogotá, Villavicencio, Neiva, Barranquilla and Medellín that could expose the Colombian population to adverse results. The evidence indicates that vitamin D supplementation modulates and reduces the risk of SARS-CoV-2 infection, but more studies are needed to corroborate the beneficial effects in the population.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Chronic diseases, Mortality, Coronavirus, COVID-19, Cytokine storm, Influenza, Observational, Pneumonia, Prevention, Respiratory tract infection, Solar radiation, Treatment, UVB, Vitamin D.

Introducción

El síndrome respiratorio severo o grave 2 (SARS-CoV-2), causado por el nuevo coronavirus, fue identificado por primera vez a finales de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, donde se propagó rápido y posteriormente fue declarado pandemia. El SARS-CoV-2 es un virus ARN perteneciente al grupo de los betacoronavirus, cuyos miembros ya han sido protagonistas de epidemias en 2002 y 2003 en China, así como el MERS en Medio Oriente. Su estructura vírica es similar a la del virus del síndrome de dificultad aguda grave o SARS, incluso comparten el mismo receptor, el de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) para entrar a la célula ⁽¹⁾.

Según el observatorio de la Universidad de John Hopkins, al momento de esta publicación, el SARS-CoV-2 ha infectado a 3.113.447 personas en el mundo, de las cuales, 218.930 han fallecido. Estados Unidos es la nación más afectada, con 1.011.877 contagiados, seguida por España e Italia. En Colombia, a la fecha, según el Instituto Nacional de Salud (INS), se han reportado 7000 contagiados y 314 fallecidos. Indudablemente, la pandemia por COVID-19 ha puesto en jaque a los sistemas de salud y a las economías a nivel mundial, por lo que requiere, con premura, tratamientos y estrategias de prevención efectivas ⁽¹⁾.

A lo largo de la historia, se ha identificado que el déficit de 25 hidroxivitamina D (25OH D) se ha establecido como un factor de riesgo para mortalidad por todas las causas, pero, en especial, por patologías cardiovasculares y cáncer ⁽²⁾. Adicionalmente, también se ha propuesto un beneficio de la suplementación de vitamina D en la reducción de las tasas de infecciones respiratorias altas, principalmente de influenza, debido a la inducción de la síntesis de defensinas y catelicidinas, además de una modulación de las concentraciones de citocinas proinflamatorias. En cuanto a la COVID-19, teniendo en cuenta que varios estudios informaron que la enfermedad se presentó y se propagó durante las épocas de invierno, tiempo durante el cual los niveles de 25OH D son más bajos en la población general y que el número de personas afectadas fue menor en el hemisferio sur cerca del final del verano, y que, además, varios de los países más afectados, como Italia, Fran-

cia y España, tienen una alta tasa de personas con déficit de vitamina D y adultas mayores, lo cual se asoció a una mayor mortalidad frente a otros países europeos, como Alemania, Reino Unido y Suiza, se consideró que la suplementación de vitamina D podría ser útil para el tratamiento y la prevención en pacientes con COVID-19 ^(3,4).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed y Cochrane, donde se logró ubicar artículos sobre la vitamina D, publicados en los últimos 8 años. Como herramienta se utilizaron los términos médicos MeSH de alta frecuencia y, de esta manera, mediante la revisión de cada uno, se logró construir una revisión en relación con los efectos del déficit de la vitamina D con el incremento de la mortalidad, el desarrollo *versus* prevención de enfermedades de curso crónico y su efecto en el escenario de neumonía de etiología viral, principalmente SARS.

Los términos utilizados fueron: "Acute respiratory distress syndrome (ARDS)"; "chronic diseases"; "Mortality"; "coronavirus"; "COVID-19"; "cytokine storm"; "influenza"; "observational"; "pneumonia"; "prevention"; "respiratory tract infection"; "solar radiation"; "treatment"; "UVB"; "vitamin D".

Evidencia

Se han encontrado por lo menos 3 mecanismos por los cuales la vitamina D disminuye el curso de infecciones y muerte, como son: barrera física, inmunidad natural celular e inmunidad adaptativa. En cuanto a su efecto sobre la barrera física, la vitamina D incrementa las cadherinas, que son glicoproteínas transmembrana responsables de las uniones célula-célula para mantener la integridad de los tejidos animales, evitando que los virus alteren la integridad de la unión. En su papel sobre la inmunidad celular, estudios han demostrado que diversas células del sistema inmunitario expresan el receptor de vitamina D (VDR), por el cual la vitamina D modula la respuesta inmunitaria, formando un heterodímero con el receptor retinoide X, que, al translocarse al núcleo, se une a elementos de respuesta específicos en el ADN y regula la transcripción de genes en las células diana ^(3,5-7). Esta acción inmunomoduladora de la vitamina D resulta en potenciación de la respuesta inmunitaria innata, particularmente monocitos y macrófagos, asociada a disminución en la respuesta inmunitaria adaptativa ^(3,5,7).

Adicionalmente, se ha visto un incremento en la producción de citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), asociado a una disminución de las citocinas proinflamatorias, como la IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-12, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interferón (IFN) ^(3,8,9).

La modulación del sistema adaptativo innato está dada por la activación de los receptores tipo Toll (TLR) presentes en ma-

crófaos, polimorfonucleares, monocitos y células epiteliales de la conjuntiva, la córnea, el tracto respiratorio y el tracto digestivo, que llevan a la expresión incrementada de VDR y activación de la vitamina D por la enzima 1 α hidroxilasa. Cuando los TLR entran en contacto con antígenos como los lipopolisacáridos, los ácidos nucleicos o las proteínas virales, liberan citocinas que inducen a la formación de péptidos antimicrobianos, catelicidinas y defensinas, mediante la vitamina D activa ^(3,9).

Se ha demostrado la capacidad de las catelicidinas contra virus, bacterias e incluso hongos, al parecer con un efecto directo sobre la membrana de estos organismos, así como también causando neutralización de las endotoxinas ⁽¹⁰⁾.

En cuanto a las sustancias evaluadas en la regulación de la vitamina D, están la catelicidina humana y su interacción con el VDR, que ha demostrado tener efectos antivirales por la inhibición del virus herpes simple tipo 1 y en la replicación de algunos serotipos de adenovirus. El aumento de otras moléculas gracias a la acción de la vitamina D, como la defensina β_2 , ejerce un efecto antiviral, ya que esta actúa como quimioatrayente de neutrófilos y monocitos ^(3,9).

El SARS-CoV-2 se une a las células hospederas del ser humano a nivel pulmonar, a través del receptor de ECA-II; a su vez, la vitamina D disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona a través de la inhibición de la cascada de renina/ECA/AngII/AT1R. Es así como la vitamina D podría ser un factor contribuyente en la disminución de la aparición de lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los altos niveles de expresión de ECA/Ang II, así como la disminución de la expresión de ECA-2/Ang, están involucrados en la LPA (**Figura 1**), de tal forma que los niveles de expresión aumentados de ECA-2 y el receptor de vitamina D (VDR) desempeñan un papel protector contra el desarrollo de SDRA ⁽¹¹⁾.

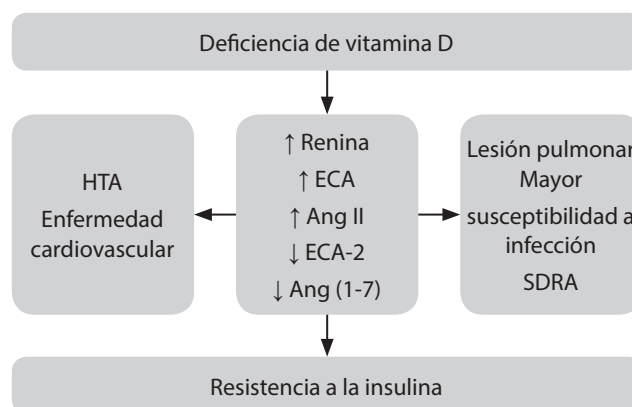
Discusión

Numerosas revisiones señalan las características por las cuales la vitamina D reduce el riesgo de infecciones virales ^(9, 12-15). La vitamina D disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, como el IFN y el FNT ^(3,9), las cuales han sido encontradas elevadas en pacientes infectados con COVID-19 ^(13, 16-18). Adicionalmente, los estudios realizados en los virus SARS-CoV y MERS-CoV evidenciaron que la tormenta de citocinas proinflamatorias lleva a desenlaces graves de la infección, como el SDRA ^(19, 20).

Estudios realizados con el virus de la influenza han señalado un pico de infección durante el invierno ⁽¹⁵⁾, lo cual podría estar relacionado con una disminución en la cantidad de rayos ultravioleta recibidos y, por consiguiente, con dosis más bajas de vitamina D. ^(15, 16). Un estudio aleatorizado, realizado en el año 2010 en 162 estudiantes japoneses, obtuvo resultados en los que sugiere que la suplementación con vitamina D, durante la época invernal, puede reducir la incidencia de influenza A ⁽¹⁶⁾.

Figura 1. Deficiencia de la vitamina D y su relación con los principales determinantes de mortalidad en la COVID-19 ⁽¹¹⁾.

Ang: angiotensina; **Ang II:** angiotensina II; **ECA:** enzima convertidora de la angiotensina; **ECA-2:** enzima convertidora de la angiotensina 2; **HTA:** hipertensión; **SDRA:** síndrome de dificultad respiratoria aguda.



En Italia, que cuenta con una alta población mayor de 70 años, la tasa de mortalidad es la más alta en Europa, con un 11,9%. En las latitudes del norte, la mortalidad está entre el 5,2% y el 22%; en el Ecuador o el trópico, entre el 3,1% y el 9,5%; y en las latitudes del sur, entre el 0,7% y el 8,7%. Estas cifras apoyarían la tesis de la vitamina D como factor determinante de gravedad ⁽¹⁷⁾.

En el año 2018, una revisión de la literatura sobre los efectos de la vitamina D en la influenza señaló, luego de evaluar múltiples estudios aleatorizados controlados, que aunque se requieren más estudios para afirmar la relación benéfica de la vitamina D en la infección por el virus de la influenza, es indudable que esta vitamina tiene un efecto modulador en la respuesta inmunitaria, por lo cual el mantenimiento de niveles séricos óptimos debería considerarse para la prevención de enfermedades ⁽⁸⁾. Dada la variabilidad de la prueba, se consideran como niveles óptimos entre 30 y 40 ng/dL.

Esta información respalda el papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de presentar COVID-19 y en el progreso de la enfermedad hacia desenlaces graves; también se ha evidenciado el pico de infecciones cuando los niveles de vitamina D están bajos, lo que sugiere que la suplementación de vitamina D podría prevenir y retrasar el curso natural de la COVID-19. También puede ser una relación circunstancial, en la que los individuos con patologías asociadas a mortalidad por COVID-19, como lo son los cardiopatas, los hipertensos, los obesos, los ancianos y los diabéticos, presentan niveles séricos de 25OH D usualmente bajos (<20 ng/dL).

El Consenso Colombiano de Vitamina D reportó en el año 2017 una alta prevalencia de hipovitaminosis D en ciudades como Bogotá, Villavicencio, Neiva, Barranquilla y Medellín ⁽¹⁹⁾, lo cual, teniendo en cuenta la información analizada y los estudios

encontrados, podría predisponer a dicha población colombiana a contraer con mayor facilidad el virus COVID-19 y a presentar mayores desenlaces graves. Según argumentan diversas revisiones y estudios ^(8, 15, 16, 22), y a pesar de que los resultados no han sido concluyentes, la evidencia indica que la suplementación de vitamina D modula y reduce el riesgo y la gravedad de la infección; sin embargo, es necesario realizar más estudios en diversas poblaciones para corroborar los beneficios de la suplementación de vitamina D contra la infección.

Este mismo consenso de 2017 también determinó 30 ng/mL como el nivel de concentración sérica adecuado de 25OH D ⁽²¹⁾; sin embargo, en otros estudios relacionados con la prevención de infección en el tracto gastrointestinal, se describen como niveles séricos deseables entre 40 y 60 ng/dL ^(19, 23).

La fortificación de vitamina D mediante la ingesta de alimentos en productos lácteos y harinas podría aumentar sus niveles ⁽²⁰⁾, lo que sería muy valioso en aquellas poblaciones de bajo nivel socioeconómico y con bajos niveles séricos de vitamina D en Colombia, así como la exposición solar responsable, la cual está disminuida por el aislamiento preventivo; no obstante, se recomienda la suplementación diaria o semanal de vitamina D para obtener mejores resultados ⁽²⁴⁾.

La dosis que se recomienda en el contexto de la epidemia por COVID-19 es muy variable, dado que existen estudios con dosis de 2000 UI diarias en pacientes con déficit de vitamina, que ha demostrado ser suficiente para prevenir el desarrollo de las infecciones del tracto respiratorio ^(25, 26). Por otra parte, un estudio realizado en pacientes críticamente enfermos con soporte ventilatorio habla de dosis altas de 250.000 o 500.000 UI de carga (en promedio, de 50.000 UI o 100.000 UI/d, por 5 días). Estos pacientes, además del déficit de vitamina D, tenían anemia, y en aquellos con dosis más altas de vitamina D disminuyeron las concentraciones de hepcidina, que por su papel a nivel hepático en el metabolismo del hierro mejoró de los niveles de hemoglobina y la capacidad de la sangre para transportar oxígeno ⁽²⁶⁾. Pese a esto, un aspecto importante es la intoxicación por vitamina D, que, si bien es muy rara, debe evitarse. Hasta ahora, no hay un consenso en cuanto a la administración de cargas altas de vitamina D, ni de llevar niveles séricos a más de 60 ng/dL. Para la prevención de las infecciones respiratorias por SARS e influenza, se requieren dosis de 2000 a 5000 U diarias, sin necesidad de medir los niveles séricos de vitamina D. Esta dosis es recomendada principalmente en épocas de epidemia o brote respiratorio y en épocas de invierno e incluye a la comunidad en general y al personal de salud; la prevención de este tipo de infecciones se asocia a niveles séricos de vitamina D entre 40 y 60 ng/dL ⁽¹⁵⁾.

En términos generales, la Endocrine Society recomienda una dosis de 1000-4000 UI/24 horas de vitamina D para mantener niveles séricos de 25OH D >20 ng/dL ⁽²⁷⁾.

Conclusiones

Una forma en que el virus SARS-CoV-2 daña a las células epiteliales del pulmón y causa neumonía es mediante el aumento en la producción de citocinas proinflamatorias como parte de la respuesta inmunitaria innata a las infecciones virales, lo que da lugar a la *tormenta de citocinas*, respuesta inflamatoria exagerada, que en conjunto con unos niveles de vitamina D en rango de déficit, explicados por la época invernal en la que se presentan los picos de las infecciones respiratorias, facilitan el desarrollo de complicaciones agudas, exacerbación de patologías de curso crónico e incremento en la mortalidad.

El papel de la vitamina D en el sistema inmunitario es bien conocido por su efecto sobre la inmunidad celular, la inmunidad adaptativa y sobre la ECA y ECA-2, que favorece una modulación inmunológica que previene la gravedad de las manifestaciones respiratorias de la COVID-19.

Teniendo en cuenta lo anterior y basados en la evidencia, se podría establecer que el hecho de administrar vitamina D en los meses previos al inicio de la temporada invernal tendría un efecto profiláctico y protector frente al desarrollo de infecciones respiratorias agudas no solamente ocasionadas por CoV, sino también por influenza y las de etiología bacteriana, así como de sus complicaciones. La suplementación de vitamina D puede prevenir la infección por virus SARS y, sobre todo, las manifestaciones graves. La dosis es variable y puede ir de 2000 a 5000 UI/d, sin una fuerte evidencia para el uso de cargas, excepto en pacientes críticos.

Finalmente, en el momento en que nos encontramos de pandemia por COVID-19, se hace urgente una investigación que pueda establecer la relación directa y no circunstancial de la gravedad de esta infección con los niveles de vitamina D y la dosis específica para lograr los efectos inmunomoduladores en infección por SARS-CoV-2.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés en este tema.

Financiación

No se recibió ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

Referencias

- Grupo ACIN-IETS de Consenso Colombiano para recomendaciones de atención COVID19. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1-153. doi: 10.22354/in.v24i3.851.
- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong J, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014;348:g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903.
- Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018;10(11):1656. doi:10.3390/nu10111656.
- Daneshkhan A, 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*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578.
- Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(2):e2032. doi:10.1002/rmv.2032.
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194-200. doi:10.1016/j.jcv.2010.12.006.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240-70. doi: 10.3390/nu7064240.
- Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi: 10.3390/ijms19082419.
- Korf H, Wenes M, Stijlemans B, Takiishi T, Robert S, Miani M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012;217(12):1292-300. doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.018.
- Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczak E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225-35. doi:10.5114/ceji.2015.51359.
- Ghavidelarestani M, Honardoost M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Preprints*. 2020;202004355. doi:10.20944/preprints202004.0355.v1.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
- 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(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23(1):258. doi: 10.1186/s13054-019-2539-x.
- Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond)*. 1981;86(1):35-47. doi: 10.1017/s0022172400068728.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):E988. doi:10.3390/nu12040988.
- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic [Internet]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school-children. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
- Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA Jr. Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg*. 2014;149(2):112-8. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3176.
- Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting S, Holick MF, et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:373. doi: 10.3389/fendo.2018.00373.
- Vásquez D, Cano C, Gómez A, González M, Guzmán R, Martínez J, et al. Vitamina D. Consenso Colombiano de Expertos. *Medicina*. 2017;39(2):140-57.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Laviano E, Sanchez Rubio M, Gonzalez-Nicolás MT, Palacian MP, López J, Gilaberte Y, et al. Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level hospital. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230336. doi: 10.1371/journal.pone.0230336.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2019;23(2):1-44. doi: 10.3310/hta23020.
- Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, Faliva MA, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and *Echinacea* in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
- Smith EM, Jones JL, Han JE, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Zughaier SM, et al. High-Dose Vitamin D3 Administration Is Associated With Increases in Hemoglobin Concentrations in Mechanically Ventilated Critically Ill Adults: A Pilot Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2018;42(1):87-94. doi: 10.1177/0148607116678197.
- Holick MF, Binkley NC, Bischof-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Vitamina C como antioxidante en el manejo del SARS-CoV-2

Vitamin C as antioxidant in SARS-CoV-2 management

Mejía L¹, Alvarado A¹

¹Endocrinóloga, EPS Sánitas. Miembro de número, Asociación Colombiana de Endocrinología, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Liliana Mejía Vidal

Correo electrónico: liliana@doctoramejia.com

Autor de correspondencia: Alejandra Alvarado Ospina

Correo electrónico: alejitaalvarado@hotmail.com

Resumen

La situación actual de la pandemia generada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, por su morbilidad y mortalidad, ha hecho que la comunidad científica esté implementando diferentes estrategias de tratamientos para su manejo. Es el caso de la vitamina C, principal antioxidante no enzimático en el plasma ⁽¹⁾, la cual se ha usado para la prevención de infecciones respiratorias y para el tratamiento de la sepsis en pacientes críticos. El presente artículo pretende revisar la evidencia en torno al papel de la vitamina C como posible coadyuvante en el manejo de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, vitamina C, antioxidante.

Abstract

The current situation of pandemic generated by the new coronavirus SARS-CoV-2, by its morbid-mortality, has caused the scientific community to be implementing different treatment strategies for its management. This is the case of vitamin C, the main non-enzymatic antioxidant in plasma ⁽¹⁾, which has been used for the prevention of respiratory infections and for the treatment of sepsis in critical patients. This article aims to review the evidence surrounding the role of vitamin C as a possible adjuvant in the management of patients with SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID 19, Vitamin C, Antioxidant.

Introducción

En la sepsis se generan especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que conducen a la activación de los factores de transcripción que inducen la oxidación, como las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias ⁽²⁾. Esto causa daño endotelial, permeabilidad vascular, activación de neutrófilos y adhesión plaquetaria en la microvasculatura ⁽³⁾. En pacientes críticos se ha documentado la depleción de los niveles de séricos de vitamina C y existe una correlación inversa con la falla multiorgánica ⁽⁴⁾ y directa con las tasas de supervivencia ⁽⁵⁾.

Son claros los múltiples mecanismos de lesión tisular por sepsis, aunque no hay un tratamiento más allá del manejo antibiótico y de sostén. Existe evidencia reciente del uso de la vitamina C como un tratamiento adicional en sepsis y en infección respiratoria. Por lo anterior, dada la infección por COVID-19, se ha planteado el uso de vitamina C.

Infección por COVID-19 en el pulmón

En la infección por COVID-19 se ha evidenciado un daño alveolar difuso, asociado a una hiperplasia de células epiteliales pulmonares y macrófagos activados alveolares e intersticiales. También se ha documentado un retraso de la respuesta del interferón (IFN) tipo 1, que genera un aumento de los macrófagos inflamatorios patogénicos y de la apoptosis de células T. Estos macrófagos activados y las células T efectoras tienen una tasa de glucólisis alta, que es llamada *efecto Warburg*. Esto produce disociación de la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) con el ARNm del interferón gamma (IFN- γ), que induce activación de las células T y que, en situaciones normales, se une al ARNm del IFN- γ , inhibiendo su traducción. Adicionalmente, Los macrófagos activados producen grandes cantidades de lactato, el cual es ingresado a las células epiteliales alveolares tipo II por el transportador MCT1

y esto, a su vez, atenúa la respuesta inmunitaria innata por la disminución de la producción de IFN tipo I para el aclaramiento viral ⁽⁶⁾.

Vitamina C: farmacología

La vitamina C o L-ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble, cofactor esencial de diversas reacciones enzimáticas que median funciones biológicas esenciales. También es considerada un potente antioxidante, con propiedades antiinflamatoria y antimicrobiana. Es encontrada en frutas cítricas, pimentón verde, brócoli, fresa y papas, no es sintetizada por el humano y debe ser adquirida a través de la dieta ⁽⁷⁾. Se absorbe en las células del epitelio del intestino delgado, a través del transportador de vitamina C dependiente de sodio (SVCT1). También en la membrana apical del epitelio intestinal, una forma oxidada de la vitamina C, el ácido dehidroascórbico (DHA), es transportada hacia el interior de la célula por el glucotransportador 2 (GLUT2) y el GLUT8. Luego de la absorción intestinal, la vitamina C se distribuye en la sangre y en los compartimentos extracelulares, y, a través del transportador SVCT2, es utilizada por los diferentes tejidos del cuerpo. Finalmente, la vitamina C es filtrada libremente por el riñón y reabsorbida por el SVCT1 en el túbulo contorneado proximal. La biodisponibilidad de la vitamina C, por vía oral, alcanza el 100% con una única dosis de 200 mg, aunque solo alcanza el 33% con una dosis oral de 1250 mg. Esto sucede porque en el intestino, la proteína del SVCT1 es saturable. Para saltar el paso intestinal del SVCT1, se ha administrado vitamina C intravenosa (IV), lográndose concentraciones 70 veces más elevadas en plasma, comparadas con las alcanzadas con la administración oral ⁽²⁾.

Vitamina C en la infección por COVID-19

En la actualidad, la vitamina C desempeña un papel importante en el manejo de la infección generada por la COVID-19, en donde se presenta una activación macrofagocítica, que genera una tormenta de citocinas proinflamatorias que reacciona con las células endoteliales del pulmón y produce una infiltración de neutrófilos, lo que aumenta el estrés oxidativo y lleva a daño en la función de la barrera pulmonar. Las altas dosis de vitamina C inhiben la GAPDH, disminuyendo la generación de ATP y piruvato, lo que induce una crisis energética que, finalmente, conduce a la muerte celular ^(5,8).

Las células epiteliales pulmonares utilizan la fosforilación oxidativa mitocondrial para producir ATP; por lo tanto, el tratamiento con altas dosis de vitamina C actúa como un antioxidante para las células epiteliales pulmonares ⁽⁶⁾.

El tratamiento con vitamina C puede proteger la inmunidad innata de las células epiteliales alveolares tipo II, mediante la inhibición de la secreción de lactato producida por las células inmunitarias activadas ⁽⁶⁾. También actúa como cofactor de las enzimas alfa-cetoglutarato dioxigenasas, que son

enzimas que participan en la síntesis de neurotransmisores en la regulación de la expresión génica y en la reticulación de las fibras de colágeno. ^(5,7).

Evidencia

El ensayo de CRITIS-ALI fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado, que inscribió a 167 pacientes con sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que fueron aleatorizados para recibir 50 mg/kg cada 6 horas, en dosis altas de vitamina C IV durante 4 días *versus* placebo. Este estudio mostró una diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas a los 28 días (29,8% en el grupo de infusión de vitamina C IV *versus* 46,3% en el grupo placebo, con una $p < 0,05$); además, el grupo tratado con vitamina C mostró más días libres de la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el día 28 ($p = 0,03$), menos días de hospitalización (22,6% con vitamina C IV *versus* 15,5% con placebo [$p = 0,04$]) y menos días de ventilación mecánica (13,1% con vitamina C IV *versus* 10,6% con placebo [$p = 0,15$]). Dado los resultados publicados en este estudio, dentro de los protocolos de tratamiento instaurados en el manejo del paciente con infección por COVID-19 se incluye el manejo con vitamina C ⁽⁵⁾. Este estudio revela que los altos niveles plasmáticos de vitamina C actúan de forma “pleiotrópica” para atenuar la inflamación sistémica y corregir las anomalías de la coagulación inducidas por la sepsis, al tiempo que atenúan la lesión vascular (ensayo clínico CITRIS-ALI; identificador: NCT02106975).

Estudios previos, como el de Nathens y colaboradores, en donde administraron 1 g de ácido ascórbico cada 8 horas combinado con vitamina E oral, durante 28 días, en 594 pacientes quirúrgicamente críticos, mostró una incidencia significativamente menor de lesión pulmonar aguda y falla multiorgánica ⁽⁹⁾. Otros estudios realizados con animales han demostrado que la vitamina C aumenta la resistencia a la infección causada por el coronavirus y también modifica la susceptibilidad a la infección ⁽¹⁰⁾.

En China, dosis altas intravenosas han sido administradas con éxito en el tratamiento de 50 pacientes infectados por COVID-19; las dosis utilizadas variaron entre 10 g y 20 g por día, administrados durante un período de 8 a 10 horas ^(11,12).

Dada esta experiencia, el uso temprano de grandes dosis de antioxidantes como la vitamina C se ha incluido en el tratamiento de la COVID-19 y se está utilizando como medida preventiva en poblaciones susceptibles, como los trabajadores de la salud con mayores riesgos de exposición.

Protocolo de administración

Según la evidencia clínica, se han utilizado diferentes protocolos de administración endovenosa de la vitamina C. Los estudios muestran un mayor beneficio en los primeros períodos de la enfermedad. El régimen propuesto inicia con la

administración de 50 mg/kg de peso corporal, cada 6 horas, durante 4 días, con una restricción de glucosa y una velocidad de infusión de 0,25-0,5 g/min. En algunos protocolos se menciona la utilidad de los glucocorticoides, dada la preocupación de que las dosis altas de vitamina C produzcan una muerte celular osmótica de las células inmunitarias, pero no la apoptosis, que podría generar una inflamación local en el medio alveolar, de tal manera que, al agregar glucocorticoides IV, se podrá atenuar las posibles complicaciones inflamatorias del tratamiento, por lo que se sugiere la aplicación de hidrocortisona en 50 mg IV, cada 6 horas, durante 7 días. Así mismo, se recomienda tener en cuenta el efecto quelante de la vitamina C, lo que puede llevar a hipocalcemia e hipomagnesemia, por lo que es un dato que debe considerarse para la medición de estos electrolitos durante el tratamiento ^(6,7).

Conclusiones

La infección por coronavirus genera un síndrome de dificultad respiratoria aguda de rápida progresión, que aumenta la mortalidad de una manera importante en los pacientes infectados, sin tener, a la fecha, una vacuna contra este virus. Por tanto, se han creado protocolos de manejo con múltiples tera-

pias, entre estos, un potente antioxidante de bajo costo, como lo es la vitamina C, que ha mostrado efectividad en pacientes con sepsis grave, y pese a que cuenta con pocos reportes realizados hasta el momento, ha sido efectiva en pacientes con infección por COVID-19, siendo una alternativa segura.

El efecto prooxidante de la vitamina C se ha considerado para el manejo de los pacientes con infección por COVID-19, dada su potente actividad antiinflamatoria, que disminuye la cascada de citocinas activas a nivel del endotelio capilar alveolar.

Faltan estudios a futuro donde se demuestre el efecto *in vivo* del uso de la vitamina C en los pacientes con infección por COVID-19 y, de esta manera, precisar las dosis adecuadas para el tratamiento de estos pacientes.

Conflictos de interés

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Agradecemos a la Asociación Colombiana de Endocrinología por darnos la oportunidad de publicar sobre este tema.

Referencias

1. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
2. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*. 2020;12(2):292. doi: 10.3390/nu12020292.
3. Marshall JC. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: What have we learned? *Intensive Care Med*. 2000;26(Suppl. 1):S75-S83. doi: 10.1007/s001340051122.
4. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med*. 1996;24(3):392-7. doi: 10.1097/00003246-199603000-00006.
5. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261-70. doi: 10.1001/jama.2019.11825.
6. Erol A. High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19 [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/3coGczw>.
7. Hernández A, Papadakis PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2020;67(5):245-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>.
8. Yun J, Mullarky E, Lu C, Bosch KN, Kavalier A, Rivera K, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 2015;350(6266):1391-6. doi: 10.1126/science.aaa5004.
9. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 2002;236(6):814-22. doi: 10.1097/0000658-200212000-00014.
10. Zhujiang Hospital. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Sepsis and Septic Shock (HYVCTSSS) [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258684>.
11. National Cancer Institute. High-dose vitamin C (PDQ®) - Health Professional Version [Internet]. Disponible en: <https://bit.ly/3dmOCsm>.
12. Zhang M, Jativa DF. Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118807615. doi: 10.1177/2050312118807615.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Enfermedad tiroidea autoinmunitaria y SARS-CoV-2/COVID-19

Autoimmune thyroid disease and SARS-CoV-2/COVID-19

Marín A¹, Rojas LJ², Mejía MG³, Builes CA⁴, Arenas HM⁵, Duque JJ⁶

¹Médico Internista y Endocrinólogo. Director Médico, Endoeje.

Docente, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda.

²Médico Internista y Endocrinólogo. Máster en ciencias en Oncología Molecular. Docente, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

³Médico Internista y Endocrinólogo. Máster en ciencias en Nutrición y Dietética aplicada. Docente, Hospital San José. Fundación Santafé Bogotá, Bogotá, Colombia.

⁴Médico Internista y Endocrinólogo. Docente, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia.

⁵Médico Endocrinólogo. Docente, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda.

⁶Médico Endocrinólogo, Clínica Central del Quindío, Armenia, Quindío.

Autor de correspondencia: Alejandro Marín

Correo electrónico: lexmarcorp@gmail.com

Abstract

One of the concerns in the face of the COVID-19 pandemic is whether autoimmune thyroid disorders facilitate infection and the severity of complications; and if the virus by itself can generate alteration in the thyroid function.

To date, there is no demonstration that COVID-19 is more frequent or severe in patients with ATD; especially, there is no correlation with severe lung disease in COVID-19. This includes the critically ill ICU patient. In such a case, the clinical picture of non-thyroid disease syndrome may occur.

It is important that the continuation of the thyroid treatment received and adequate control during the time of the pandemic be stimulated and not suspended during hospitalization.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Autoimmune thyroid disease, Hashimoto thyroiditis, Grave's disease, Pandemic, Critically ill.

Resumen

Una de las preocupaciones en la pandemia de la COVID-19 es si las enfermedades tiroideas autoinmunitarias (ETA) facilitan la infección y la gravedad de las complicaciones y si el virus por sí mismo puede alterar la función tiroidea.

A la fecha, no se ha demostrado que la COVID-19 sea más frecuente o grave en pacientes con ETA; particularmente, no existe correlación con la enfermedad pulmonar grave en la COVID-19. Esto incluye a los pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En dichos casos puede presentarse un cuadro clínico de síndrome de enfermedad no tiroidea.

Es importante que, durante el tiempo de la pandemia, se estimule la continuación del tratamiento tiroideo recibido y del control adecuado y no se suspenda durante la hospitalización.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, pandemia, críticamente enfermo.

Introducción

Una de las preocupaciones ante la pandemia de la COVID-19 es si los trastornos tiroideos de tipo autoinmunitario facilitan la infección y la gravedad de las complicaciones; y si el virus por sí mismo puede generar alteración en la función tiroidea. Adicionalmente, se ha planteado una posibilidad de correlación entre los trastornos tiroideos, la disfunción pulmonar y el riesgo cardiovascular, con impacto en procesos como la disnea, el derrame pleural, la apnea del sueño y otras condiciones favorecedoras de un mayor compromiso fisiopatológico cardiorrespiratorio.

Definición y epidemiología

La enfermedad tiroidea es frecuente entre la población general. La incidencia de hipotiroidismo es más alta en mujeres que en hombres y varía según los diferentes países, de 350/100.000/año en mujeres a 80/100.000/año en hombres, siendo el hipertiroidismo primario mucho menos frecuente: 80/100.000/año en mujeres y 8/100.000/año en hombres ⁽¹⁾.

Mecanismos autoinmunitarios e infecciones en enfermedad tiroidea autoinmunitaria

La inmunidad tiroidea implica interacciones complejas entre los factores ambientales y genéticos, y se caracteriza por la reactividad de los antígenos antitiroideos y las respuestas inflamatorias o antirreceptores. En la **Tabla 1** se describen las características de los anticuerpos antitiroideos: los antirreceptores de TSH, los antiperoxidasa tiroidea y los antitiroglobulina ⁽²⁾.

Predisposición genética

Existe evidencia importante de concordancia de ETA en gemelos monocigóticos entre el 20% y el 40%. Estas asociaciones se dan a través de ciertos alelos, como el antígeno-linfocito T citotóxico/proteína asociada 4, alelo G del gen CTLA-4, alelos del HLA del cromosoma 6, HLA-DRB1*08, DRB3*0202, los cuales se asocian con desarrollo de la enfermedad, y el DRB1*07 como protector ⁽³⁾.

En cuanto a los genes asociados a la susceptibilidad para enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETA), además de HLA-DR, están los genes no-MHC, incluidos CTLA-4, CD40, PTPN22, tiroglobulina y los genes del receptor de TSH. Los disparadores ambientales, además del yodo, incluyen medicamentos, ta-

baquismo, estrés, predisposición genética y, en algunos casos, procesos infecciosos ⁽³⁾.

La rubéola congénita se ha asociado con ETA, que puede iniciar la expresión de moléculas de clase II. La infección por hepatitis C es un muy conocido precipitante de ETA, cuando se asocia a la terapia con interferón (IFN), pero no se cuenta con evidencia de que esta pueda generar infección directamente ^(3,4).

Se ha demostrado compromiso bacteriano por estafilococos, estreptococos, enterobacterias, bacilos Gramnegativos (como la *Yersinia*), anaerobios y otros menos frecuentes, como sífilis, micobacterias, hongos, como *Aspergillus*, o parasitarios, como en la equinococosis ⁽⁵⁾.

Esta noxa puede inducir la expresión de las moléculas de clase II en las células tiroideas humanas, y dichas células actúan como presentadoras de antígenos para iniciar una respuesta inmunitaria ⁽⁶⁾.

Dicho fenómeno se asocia con otros procesos, como la expresión de la molécula coestimuladora de células T, CD40, en las células epiteliales tiroideas. Como aspecto adicional, las células dendríticas intratiroideas y las células B pueden servir como potentes presentadoras de antígenos. La mayoría de los antígenos principales, como TG, peroxidasa tiroidea y TSHR, que llevan a la selección de células T en los pacientes con ETA, son más frecuentemente tiroideo-específicos ⁽⁷⁾.

Tabla 1. Caracterización de los anticuerpos antitiroideos

Anticuerpos antitiroideos			
	Anti-TSHR	Anti-TPO	Anti-Tg
Localización del antígeno	Extracelular	Intracelular	Folicular, bajos niveles en sangre
Acceso de las células inmunitarias al antígeno	Sin destrucción tisular	Después de destrucción tiroidea	Con y sin destrucción tisular
Duración de la exposición al antígeno	Corta, bajos niveles normalizan pos-TTO	Tiempo prolongado, nivel intermedio	Tiempo prolongado, niveles altos
Tipo de anticuerpo	Oligoclonal, diferentes epítopes	Policlonal, un dominio inmunodominante	Policlonal, diferentes epítopes
Clase de anticuerpo	IgG1	IgG1, IgG4>IgG2 IgG3, bajos niveles IgA	IgG1, IgG4>IgG2 IgG3, bajos niveles IgA e IgM
Prevalencia en ETA	90% EG, 10% TH	>80% EG y TH	>50% EG y TH
Prevalencia en otras enfermedades autoinmunitarias	No expresión, 18% en DM tipo 1	16% a 37% AR, 40% DM tipo 1, 12% a 30% EC	12% a 23% AR, 30% DM tipo 1, 11% a 32% EC
Acción de anticuerpos	Estimulante, bloqueante, apoptosis	Poca acción <i>per se</i>	No acción definida
Blancos extratiroideos	Pocos, efectos definidos en OG, DG	Varios, acciones definidas, EH, cáncer de mama	No blancos especificados

Anti-Tg: anticuerpos antitiroglobulina; AR: artritis reumatoidea; DG: dermatopatía de Graves; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad celíaca; EG: enfermedad de Graves; ETA: enfermedad tiroidea autoinmunitaria; Ig: inmunoglobulina; OG: oftalmopatía de Graves; TH: tiroiditis de Hashimoto; TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea; TSHR: receptor de TSH; TTO: tratamiento.

Adaptada y traducida de la referencia 2.

Activación por efecto espectador (bystander)

Una lesión local genera la expresión y presentación de antígenos por las moléculas de clase II^(3,8,9). La tiroides responde con el cuadro de tiroiditis a la invasión por diferentes tipos virales y no a un único agente asociado. En las tiroiditis subagudas, definidas inicialmente por De Quervain, y de frecuente presentación posviral, los pacientes deben tener una susceptibilidad adicional para presentar la ETA crónica⁽¹⁰⁾. Se ha planteado la posibilidad de asociación con el antígeno HLA-B35 en algunos grupos étnicos, el cual tendría asociación con una presentación estacional (verano y otoño)⁽¹¹⁾. También se ha descrito compromiso por virus Cocksackie, virus de Epstein-Barr (VEB), parotiditis, sarampión, enterovirus, influenza, adenovirus, espumavirus (*foamy retrovirus*, HFV), entre otros^(4,9).

En el caso específico de las tiroiditis de Hashimoto, son también múltiples los posibles factores asociados desde el punto de vista de la infección y de predisposición involucrados, descritos a continuación.

Susceptibilidad genética

Existen asociaciones familiares. El riesgo de recurrencia en hermanos es >20 y la tasa de concordancia en gemelos monogóticos es del 30% al 60%⁽¹²⁾.

Hay una relación, aunque relativamente débil, de ciertos alelos del HLA, como el DR3. El gen de la tiroglobulina se ha asociado con esta ETA. En un estudio de casos y controles se evaluaron 48 exones del gen de TG y se demostró que algunos polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) tendrían mayor riesgo con ETA (SNP de exón 10-12 y 33) en forma significativa ($p < 0,01$), y la combinación de ambos tendría una asociación aun mayor ($p < 0,001$)⁽¹³⁾.

La respuesta inicial autoinmunitaria por células T CD4+ parece generar una regulación al alta (*upregulation*) de la secreción de interferón gamma (IFN- γ), con un aumento de la expresión de las moléculas de clase HMC-II en los tirocitos. Este proceso posiblemente dispare la expansión de células T autorreactivas y da pie a la característica respuesta inflamatoria, con progresión de la enfermedad y generación de apoptosis, que, finalmente, lleva al hipotiroidismo. De igual forma, un fenómeno favorecedor parece ser la presencia de anticuerpos inhibidores de TSH circulantes. En relación con la lesión celular, la expresión del receptor CD95 y su ligando en el tejido tiroideo es mucho mayor que en las contrapartes normales, así como otros factores efectores de apoptosis, como caspasas 3 y 8, Bax, Bak y Fas/CD95⁽³⁾. En el proceso secundario, se han observado respuestas CD4+ y CD8+, con predominancia de CD4+. Por tal motivo, hay un incremento en la expresión de células T y sus marcadores como el HLA-DR, con citocinas como la interleucina 2 (IL-2), el IFN- γ , el factor de necrosis tumoral (FNT) y las IL-4, 6, 2, 10, 12, 13 y 15. Al presentarse actividad de la MHC-II, las expresiones de ICAM-1, LFA-3 y MHC-I por los tirocitos se incrementan por la IL-1, el FNT y el

IFN- γ , lo cual aumenta la capacidad citotóxica de las células T mediante la lisis. El ataque del complemento por la vía clásica o alternativa altera la función metabólica de la tiroides y las lleva a secretar IL-1, IL-6, especies reactivas de oxígeno y prostaglandinas, que incrementan el proceso autoinmunitario^(3,4).

Infecciones

En general, no se puede considerar un efecto de infección directa, aunque se ha demostrado la inducción en forma experimental en modelos animales.

Se han descrito casos de tiroiditis linfocítica tras inmunizaciones para estreptococo del grupo A y también se ha asociado a *Yersinia* enterocolítica. Se han reportado con frecuencia anticuerpos que pueden reaccionar con las proteínas del Western Blot para VIH-1, con datos que sugieren que los pacientes con infección por retrovirus no VIH producen anticuerpos para proteínas virales, con reactividad cruzada con proteínas VIH. De igual forma, se han descrito partículas de tipo viral, aunque su significancia clínica no es clara⁽⁴⁾.

En algunos estudios en humanos, se ha llevado a cabo la identificación virológica de la presencia directa de virus o sus componentes para retrovirus (HFV) y parotiditis en la tiroiditis subaguda, retrovirus (virus linfotrópico humano de células T tipo 1, HTLV-1, HFV, VIH y virus simiano 40, SV40) en Graves, y para HTLV-1, enterovirus, rubéola, parotiditis, HSV, EBV y parvovirus en tiroiditis de Hashimoto, pero, nuevamente, no es claro su papel como factores etiológicos directos o simplemente como espectadores “inocentes”⁽¹⁰⁾.

SARS-CoV-2/COVID-19 y ETA

La captación del SARS-CoV-2 aerosolizado lleva a la infección de las células que expresan los receptores blancos de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA-2), tales como las células alveolares tipo 2 y otras no conocidas. Se altera la respuesta del IFN antiviral, lo que resulta en replicación viral no controlada. La migración de neutrófilos y monocitos macrófagos termina hiperproduciendo citocinas proinflamatorias hasta llegar a un cuadro de “tormenta de citocinas”, inflamación a la que contribuye la activación específica de Th1/Th17. A su vez, las células B y las células plasmáticas producen anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2, que intentan la neutralización viral.

Existen mecanismos potenciales de evasión inmunitaria que son compartidos por el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2, como la interferencia del sistema inmunitario innato⁽¹⁴⁾.

Tras la epidemia en el 2003 del SARS como enfermedad viral en Asia, se ha reportado la posibilidad de enfermedad tiroidea como factor asociado a la gravedad del compromiso respiratorio. Dada la frecuencia de presentación de la ETA y la extensión global del brote (en dos docenas de países en Suramérica y Europa y en Norteamérica), era esperable la posibilidad de coexistencia de ambas patologías⁽¹⁵⁾.

Aunque algunos de esos reportes sugieren una posible relación etiológica, al revisar las descripciones de compromiso pulmonar grave e hipotiroidismo concomitante, no es posible establecer causalidad. Estos casos pudieran corresponder a cuadros de tiroiditis subagudas. Lo que sí parece ser consistente es la posibilidad de mejoría clínica tras el inicio de la corrección del hipotiroidismo en el contexto del deterioro de los pacientes ⁽¹⁶⁾.

Desde el punto de vista histopatológico, una evaluación en necropsias de 5 casos de SARS mostró una destrucción del epitelio folicular y exfoliación de las células al folículo, con un remanente de células epiteliales en el andamiaje tisular tiroideo escaso o ausente. En algunas áreas, las células epiteliales foliculares formaban acúmulos sin coloide. En otras zonas, las células epiteliales presentaban folículos dilatados, algunos se encontraban colapsados o distorsionados y otros presentaban una configuración microfolicular. Las células parafooliculares no pudieron ser identificadas en la evaluación rutinaria. En 1 de los casos se presentaban cambios capilares en el tejido conectivo interfolicular y el epitelio folicular presentaba daño grave. Sin embargo, no se evidenció infiltración neutrofílica ni linfocitaria en el tejido conectivo. En las mujeres se evidenció, adicionalmente, fibrosis interfolicular.

En la evaluación específica de apoptosis se evidenció compromiso en el epitelio folicular y en las regiones interfoliculares de todos los pacientes. De igual forma, en la totalidad de las muestras de SARS, las células calcitonina positivas estaban ausentes completamente ⁽¹⁷⁾.

Aunque se ha planteado un origen multicausal, incluido el uso de corticoides para dichos hallazgos, se considera la posibilidad de daño directo, pues 1 de los 5 pacientes no recibió este tipo de medicación y presentaba iguales cambios ⁽¹⁷⁾. La gravedad es variable y hay inclusive datos de tormenta tiroidea desencadenada por H1N1 ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, no encontramos gran cantidad de reportes de asociación entre tiroiditis y SARS-CoV o MERS, y menos aún datos de correlación entre SARS-CoV-2 y producción de ETA o tiroiditis.

En el caso particular de la COVID-19/SARS-CoV-2, no ha sido posible determinar una correlación con enfermedad tiroidea, aunque por la frecuencia de ambas patologías se esperaría una frecuente coexistencia. Por ahora, en la mayoría de las descripciones de características de los pacientes, no se menciona el compromiso tiroideo dentro de la comorbilidad presente. Recientemente se ha informado de un primer caso de tiroiditis subaguda relacionada con la infección por SARS-CoV-2. En el artículo se describe a una mujer de 18 años, que consulta por fiebre, dolor de cuello irradiado a la mandíbula y palpitations que ocurrieron 15 días después de un hisopo orofaríngeo positivo para SARS-CoV-2. La COVID-19 había sido leve y la paciente se había recuperado por completo en pocos días. En los resultados del examen físico, la paciente presentó un aumento de la frecuencia cardíaca y una tiroides dolorosa

y agrandada a la palpación. En los exámenes de laboratorio, la T₄ libre y la T₃ libre estaban elevadas, la TSH indetectable y marcadores inflamatorios y el recuento elevado de glóbulos blancos. Se detectaron áreas hipoeoicas bilaterales y difusas en el ultrasonido de cuello. Un mes antes, la función tiroidea y las imágenes eran normales. La respuesta a un ciclo corto de prednisona fue rápida, con desaparición de los síntomas en 1 semana, como es usual en la tiroiditis subaguda. La función tiroidea y los marcadores inflamatorios se normalizaron en 40 días. Los autores concluyeron que se trataba de tiroiditis subaguda posterior a la COVID-19 ⁽¹⁹⁾.

Otros factores de riesgo siguen presentando mayor relevancia para el riesgo de complicaciones en el caso de la infección por coronavirus reciente, como la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad. En una serie de casos en una población de pacientes hospitalizados en Estados Unidos (que incluyó 99 condados en 14 estados, con 1482 pacientes con infección confirmada por laboratorio en marzo de 2020), 180 (12,1%) presentaban condiciones médicas asociadas y, de estos, el 89,3% presentaba más de 1 comorbilidad. En cuanto a los 60 casos con enfermedades crónicas metabólicas, 13 tenían disfunción tiroidea aislada y 2 presentaban diabetes y disfunción tiroidea ⁽²⁰⁾.

En una reciente publicación de JAMA, no se reporta la presencia de enfermedad tiroidea en ninguno de los 5700 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Nueva York, ni como consecuencia de la infección ⁽²¹⁾.

Por otro lado, en un centro hospitalario en Wuhan, China, con confirmación por laboratorio de 140 pacientes, se reportó una frecuencia de enfermedad tiroidea en solo el 3,6% de los casos (n = 5) ⁽²²⁾.

En el caso colombiano, existe información limitada, por no contarse con el reporte de comorbilidad en el total de infectados, y solo se dispone de algunos datos de pacientes fallecidos. En el análisis de los 100 primeros casos de mortalidad, 8 presentaban alteraciones tiroideas, reportados como hipotiroidismo (7) e hipertiroidismo (1) ⁽²³⁾.

Por lo anterior, al momento actual no es posible definir una relación entre la COVID-19 y la disfunción tiroidea más allá de la coexistencia y asociación, no causal, ni para el proceso de infección, ni para la comorbilidad o las complicaciones.

En cuanto a la correlación clínica, en 2003, en 48 pacientes con SARS se evidenció que los niveles de T₃, T₄ y TSH fueron significativamente menores que en los controles, particularmente los valores de T₃ ⁽²⁴⁾.

Desde el punto de vista fisiológico, sin embargo, la reducción de los valores de TSH reportados no puede explicarse por la destrucción del epitelio folicular, ya que los valores de T₃ y T₄ bajos llevarían al incremento de TSH. Por tal motivo, se ha planteado que, asociada a la alteración tiroidea, se presentaría una disfunción a nivel hipofisario. En otro reporte de 4 de 61 pacientes supervivientes al SARS (6,7%) se evidenció hipotiroidismo, incluidos 3 pacientes con hipotiroidismo central y

1 con compromiso primario asociado a anticuerpos antitiroideos positivos. En estos casos se ha documentado hipocortisolismo central (39,3%)^(10, 24, 25). Se plantean como mecanismos hipofisitis causada por el SARS, afección directa del hipotálamo; o por adaptación a la enfermedad crítica. Este planteamiento se ha definido con la presencia de edema y degeneración neuronal e identificación de las secuencias genómicas virales en el hipotálamo y la corteza cerebral de pacientes con SARS, además de disfunción adaptativa por la activación prolongada del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS)⁽¹⁷⁾. Aun así, los resultados de los estudios de necropsias no son todos concluyentes y otros autores no han logrado la demostración de contenido viral en el tejido tiroideo, pero sí en paratiroides, hipófisis, páncreas y suprarrenales⁽²⁶⁾.

Desarrollo de autoinmunidad tiroidea en vacunación

Tampoco se ha documentado asociación de alteración tiroidea autoinmunitaria después de la vacunación para SARS o MERS. En un estudio de tratamiento para cáncer de próstata, colon y páncreas, los pacientes tratados con GVAX (vacuna hecha con un tipo de célula tumoral transfectada con GM-CSF) desarrollaron anticuerpos antitiroglobulina TgAb y no antiperoxidasa. Esta producción resultó independiente del cáncer o del tratamiento simultáneo con ipilimumab, pero detectado con ciertos tipos de pruebas, que reconocen un epítipo diferente a la que reconoce la prueba comercial rutinariamente utilizada en la tiroiditis de Hashimoto. Dicha seroconversión se correlacionó con un aumento de la sobrevida⁽²⁷⁾. Hasta ahora parece lógico pensar que las vacunas contra el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV deberían tener el mismo delineamiento, debido a la gran similitud genética entre ellos. Se han identificado epítopes en SARS-CoV en las células T y B derivadas de las proteínas de la espiga (S) y nucleocápside (N), que son idénticas a las de SARS-CoV-2. Son un blanco inmunitario dado, que no se han encontrado mutaciones en las 120 secuencias de SARS-CoV-2 identificadas hasta ahora⁽²⁸⁾.

Muchas enfermedades como el SARS-CoV, por ejemplo, dejan la sensación de buscar una vacuna como la mejor medida para evitar nuevas epidemias. Esto tiene dificultades que inician desde la comprensión del mecanismo patogénico del organismo agresor. La reproducibilidad de los modelos animales en humanos no es perfecta, por lo que, generalmente,

debe probarse en humanos para evaluar su efectividad, además de realizarse ensayos clínicos en zonas endémicas y en la pospandemia. Todo esto le dificulta a las vacunas poder ganar aprobación para su uso generalizado⁽²⁹⁾.

Actualmente no hay vacuna ni tratamiento farmacológico con eficacia clínica probada contra el síndrome respiratorio grave por SARS-CoV-2. De los 332 registros de ensayos clínicos en marzo de 2020, más de la mitad estaban reclutando y el resto en preparación para reclutar pacientes, de los cuales, muy pocos en África y Suramérica. Es por esto por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó el estudio SOLIDARITY, un estudio internacional de tratamientos potenciales en África y Suramérica.

En la **Tabla 2** se muestra la similitud en las secuencias proteicas entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV y MERS, además de la dificultad en conseguir una vacuna contra las tres enfermedades. Parecido al SARS-CoV, un dominio de unión al receptor de MERS-CoV en la unión con la Fc es una vacuna que muestra adecuada actividad neutralizante, que bloquea la unión de la proteína S a su receptor, el hDPP-4 (DPP-4 humano). Ya se han desarrollado ratones (transgénicos o por entrega de hDPP-4 mediada por adenovirus) que expresan hDPP-4 y muestran susceptibilidad a la infección por MERS-CoV⁽³⁰⁾.

En cuanto a los estudios de medicamentos para el tratamiento, la compañía Vir tiene un estudio con anticuerpos monoclonales, que busca determinar si los anticuerpos monoclonales anticoronavirus (mAbs) se unen a y neutralizan al nCoV-2019. En forma similar, la compañía Regeneron está en pruebas en humanos con anticuerpos monoclonales contra el MERS y está en desarrollo de anticuerpos monoclonales contra el nCoV-2019.

En la línea de desarrollo global hay por lo menos 15 candidatos a vacunas, que emplean una diversidad de tecnologías, como ARN mensajero, nanopartículas basadas en ADN, partículas tipo virus sintéticas y modificadas. A excepción de aquellos estudios de la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), la fase 1 no iniciará antes de 1 año. No se están realizando actualmente estudios en humanos para CoV-2019⁽³¹⁾.

La tecnología que usa células Vero (*verda reno*, en esperanza ["riñón verde"]) se convierte en una plataforma versátil de utilidad en el desarrollo de vacunas contra enfermedades virales emergentes. Dentro de esta gran variedad se encuentran el adenovirus, el virus del herpes y el ortomixovirus (H1N1), aunque también el SARS-CoV y el MERS⁽³²⁾.

Tabla 2. Identidad de secuencias entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV y MERS

	Proteína S	Proteína N	Proteína M	Proteína E
SARS-CoV	76,0%	90,6%	90,1%	94,7%
MERS-CoV	29,4%	45,9%	39,2%	34,1%

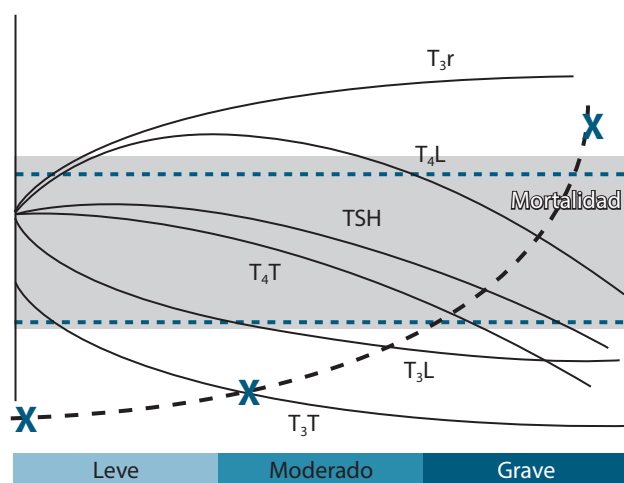
Adaptada de la referencia 28.

SARS-CoV-2 y enfermedad tiroidea en enfermedad crítica

El síndrome de la enfermedad no tiroidea (SENT), o como era llamado anteriormente: síndrome del eutiroidio enfermo⁽³³⁾, es el nombre con el que se identifica a la alteración tiroidea en pacientes aguda y gravemente enfermos. Se acepta como una subregulación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (HHT), dado que cuanto mayor sea la alteración en el perfil bioquímico hormonal, mayor serán la gravedad y la mortalidad. La **Figura 1** muestra la relación entre la gravedad de los cambios hormonales, que gradúa en leve, moderado o grave al SENT, y la mortalidad. Esta alteración puede entenderse como un mecanismo adaptativo o como una respuesta maladaptativa del organismo, en la que este no logra la producción hormonal requerida para el momento de la enfermedad crítica⁽³³⁾.

Figura 1. Relación entre el perfil tiroideo y la mortalidad en el SENT. Adaptada de la referencia 39.

T₃L: hormona T₃ libre; **T₃r:** hormona T₃ reversa; **T₃T:** hormona T₃ total; **T₄L:** hormona T₄ libre; **T₄T:** hormona T₄ total; **TSH:** hormona estimulante de la tiroides.



Se ha encontrado menor expresión de D1, sobreactivación en la deionidasa 3 (D3), disregulación de la actividad periférica de D2, que lleva a reducción de T₄L y T₃, con supresión de la liberación de TRH. Reducción de los transportadores MCT8 y MCT10, que altera el metabolismo normal de T₃ y T₄, y alteración de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. También lleva a elevación de la T₃ reversa como hormona inactiva (T₃r)⁽³⁴⁾.

Los pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI) frecuentemente reciben medicamentos que alteran la homeostasis del eje HHT, como, por ejemplo, los corticoides, los beta-bloqueadores, la amiodarona, la adrenalina, la noradrenalina,

la dopamina, los opioides, la octreótida, la furosemida, la heparina, los salicilatos, la fenitoína, la carbamazepina metoclopramida, los medios de contraste yodados y, por ende, el perfil hormonal sanguíneo⁽³⁵⁾.

Por último, la desnutrición y el desbalance entre el gasto y la ingesta calórica infrarregulan el eje HHT y empeoran la elevación de la T₃ reversa circulante^(36,37).

Todo este perfil bioquímico se ha correlacionado con un aumento de la gravedad y la mortalidad; y, en general, se aceptan como marcador de gravedad el ingreso a UCI (8,3%) y la mayor mortalidad a 30 días (6,4%), con una diferencia significativa entre los supervivientes y los no supervivientes (29,1 *versus* 71,9%; *p* < 0,001), aunque estos se consideraron en el contexto del síndrome de enfermedad no tiroidea⁽³⁸⁾.

A medida que hay recuperación de la enfermedad de base, se produce una normalización en los niveles de hormona tiroidea y del eje HHT⁽³⁹⁾. Las implicaciones de los valores bajos de T₃ pudieran ir más allá del compromiso viral pulmonar o por SARS.

Si bien los reportes de compromiso pulmonar grave e insuficiencia ventilatoria durante la COVID-19 no mencionan lesión directa en la glándula tiroides, es apenas lógico que la función tiroidea se comprometa de la misma forma que en pacientes críticamente enfermos por otras causas⁽⁴⁰⁾.

Conclusiones

Las enfermedades tiroideas son frecuentes en la población mundial, lo que hace probable la presentación de pacientes con ellas e infección por el SARS-CoV-2 o la COVID-19.

A la fecha, no hay demostración de que la COVID-19 sea más frecuente o grave en pacientes con ETA; en especial, no hay correlación con neumopatía grave en la COVID-19. Esto incluye al paciente crítico en UCI. En dado caso, es posible que se presente el cuadro clínico del síndrome de la enfermedad no tiroidea.

No existe evidencia que haga sospechar alteración tiroidea autoinmunitaria en casos de vacunación contra enfermedades similares a las producidas por el SARS-CoV-2.

Es importante que se estimule la continuación del tratamiento tiroideo recibido y un control adecuado durante la época de la pandemia y no se suspenda durante la hospitalización.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para el presente artículo.

Financiación

Los autores declaran no haber tenido patrocinio ni financiación para el presente artículo.

Referencias

- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.
- Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521/full.
- Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune Thyroid Disorders. 2013:509764. doi: 10.1155/2013/509764.
- Tomer Y, Davies TF. Infection, Thyroid Disease, and Autoimmunity. *Endocr Rev*. 1993;14(1):107-20. doi: 10.1210/edrv-14-1-107.
- Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious Diseases of the Thyroid Gland. *Clin Infect Dis*. 1983;5(1):108-22. doi: 10.1093/clinfids/5.1.108.
- Wang PW, Liu RT, Juo SHH, Wang ST, Hu YH, Hsieh CJ, et al. Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Molecule-4 Polymorphism and Relapse of Graves' Hyperthyroidism after Antithyroid Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):169-73. doi: 10.1210/jc.2003-030854.
- Martin A, Barbesino G, Davies TF. T-Cell Receptors and Autoimmune Thyroid Disease—Signposts for T-Cell-Antigen Driven Diseases. *Int Rev Immunol*. 1999;18(1-2):111-40. doi: 10.3109/08830189909043021.
- Arata N, Ando T, Unger P, Davies TF. By-stander activation in autoimmune thyroiditis: Studies on experimental autoimmune thyroiditis in the GFP+ fluorescent mouse. *Clin Immunol*. 2006;121(1):108-17. doi: 10.1016/j.clim.2006.03.011.
- Werner J, Gelderblom H. Isolation of foamy virus from patients with de Quervain thyroiditis. *Lancet*. 1979;2(8136):258-9. doi: 10.1016/s0140-6736(79)90275-7.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009;6(1):5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
- Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3653-6. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530615.
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A Population-Based Study of Chronic Autoimmune Hypothyroidism in Danish Twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):536-9. doi: 10.1210/jcem.85.2.6385.
- Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, Skrabanek L, Villanueva R, Tomer Y. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15119-24. doi: 10.1073/pnas.2434175100.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
- Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Información básica sobre el SRAS [Internet]. [citado 4 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>.
- Chetambath R, Parengal J, Aslam M, Shivashankaran S. Severe pneumonia in a young female with a possible causal relationship to hypothyroidism -A case report and review of literature. *Int J Med App Res*. 2017;2(2):17-24. Disponible en: <https://bit.ly/2BhobGI>.
- Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011.
- Baharoon SA. H1N1 infection-induced thyroid storm. *Ann Thorac Med*. 2010;5(2):110-2. doi: 10.4103/1817-1737.62475.
- Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.
- Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-64. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
- Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14238.
- Marín-Sánchez A. Características clínicas básicas en los primeros 100 casos de mortalidad Covid19-SARS2 en Colombia. *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health*. 2020.
- Wang W, Ye YX, Yao H, et al. Evaluation and observation of serum thd parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome [Internet]. CNKI. 2003. [citado 4 de mayo de 2020]. Disponible en: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-ZFLZ200304012.htm.
- Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, Ong KC, Kaw GJL, Lee LSU. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-30. doi: 10.1002/path.1560.
- De Remigis A, de Gruilj TD, Uram JN, Tzou SC, Iwama S, Talor MV, et al. Development of thyroglobulin antibodies after GVAX immunotherapy is associated with prolonged survival. *Int J Cancer*. 2015;136(1):127-37. doi: 10.1002/ijc.28973.
- Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020;12(3):254. doi: 10.3390/v12030254.
- Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun*. 2020;109:102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434.
- Choi J, Kim MG, Oh YK, Kim YB. Progress of Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2017;27(6):721-31. doi: 10.1080/13543776.2017.1281248.
- Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI-P, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623. doi: 10.3390/jcm9030623.
- Barrett PN, Terpening SJ, Snow D, Cobb RR, Kistner O. Vero cell technology for rapid development of inactivated whole virus vaccines for emerging viral diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(9):883-94. doi: 10.1080/14760584.2017.1357471.
- Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection. *Endocr Rev*. 2011;32(5):670-93. doi: 10.1210/er.2011-0007.
- Peeters RP, van der Geyten S, Wouters PJ, Darras VM, van Toor H, Kaptein E, et al. Tissue Thyroid Hormone Levels in Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6498-507. doi: 10.1210/jc.2005-1013.
- Mebis L. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *J Med*. 2009;67(10):332-40.
- Langouche L, Vander Perre S, Marques M, Boelen A, Wouters PJ, Casaer MP, et al. Impact of Early Nutrient Restriction During Critical Illness on the Nonthyroidal Illness Syndrome and Its Relation With Outcome: A Randomized, Controlled Clinical Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1006-13. doi: 10.1210/jc.2012-2809.
- Schütz P, Bally M, Stanga Z, Keller U. Loss of appetite in acutely ill medical inpatients: physiological response or therapeutic target? *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13957. doi: 10.4414/SMW.2014.13957.
- Ringel MD. Management of Hypothyroidism and Hyperthyroidism in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):59-74. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70152-4.
- Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Zárate-Vega V, Garcilazo-Reyes Y, Lee-Cervantes D, González-Noris PY. Disfunción tiroidea en el enfermo grave. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013;20(4):217-28.
- Giamarellos-Bourboulis E, Netea M, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19, función suprarrenal y corticosteroides

COVID-19, adrenal function, and corticosteroids

Pinzón-Tovar A¹, Castellanos-Bueno R²

¹Médico Internista, Universidad Surcolombiana. Endocrinólogo, Universidad Militar Nueva Granada de Colombia. Coordinador, Comité de Hipófisis, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Presidente, Capítulo Alto Magdalena, Asociación Colombiana de Medicina Interna. Docente, Medicina Interna, Universidad Surcolombiana. Endocrinólogo, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva. Dirección Científica, Endho, Colombia.

²Médico Internista y Endocrinólogo. Comité de Hipófisis, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander.

Autor de correspondencia: Alejandro Pinzón Tovar

Correo electrónico: alepyto@yahoo.com

Resumen

La pandemia por SARS-nCoV-2 elevó muchos interrogantes sobre su efecto en múltiples sistemas. Los datos han sido tomados de infecciones previas por coronavirus, estudios epidemiológicos observacionales y explicaciones que demuestran plausibilidad biológica. El compromiso que produce el virus SARS-nCoV-2 no escapa al campo de la endocrinología y en este documento se consigna la relación que existe entre la función suprarrenal, su respuesta a los procesos infecciosos y el uso de corticosteroides en la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, pandemia, hormonas de la corteza suprarrenal.

Abstract

SARS-nCoV-2 pandemic raised many questions about its effect on multiple systems. Data has been taken from previous Coronavirus infections, observational epidemiological studies and explanations that demonstrate biological plausibility. The commitment that the SARS-nCoV-2 virus produces does not escape the field of endocrinology and in this document the relationship that exists between adrenal function, its response to infectious processes and the use of corticosteroids in COVID-19 is recorded.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Adrenal cortex hormones.

COVID-19

El nuevo coronavirus 2 (SARS-nCoV-2) produce la infección viral conocida como COVID-19. Esta patología afecta las vías respiratorias, compromete la membrana alveolocapilar y desarrolla un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); en situaciones críticas evoluciona a endotelopatía y a coagulopatía con compromiso multiorgánico, que puede causar la muerte. El paciente con COVID-19 cursa con un cuadro similar a la influenza. Para mejorar la probabilidad del diagnóstico, es fundamental indagar por el contacto de contagio con pacientes con COVID-19 y el nexo epidemiológico o procedencia de países y ciudades con casos positivos. El SARS-nCoV-2 ha presentado una tasa de reproductividad básica (R_0) de 2,68, un período medio de incubación de 5 a 7 días y del 40% al 50% de los casos son atribuibles a contacto con personas sin síntomas manifiestos o con síntomas leves ⁽¹⁻³⁾.

La glicoproteína *Spike S* requerida para la entrada del virus a las células tiene como diana los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), que se encuentran expresados en los neumocitos tipo II ⁽²⁾. El proceso de activación de macrófagos y el síndrome de liberación de citocinas se plantean como patogénesis del SDRA y la linfocitosis hemofagocítica vista en los casos graves como patogenia de la COVID-19. La activación del sistema inmunitario con citocinas de potente efecto proinflamatorio está implicada en la fisiopatología de la hipotensión y la disfunción pulmonar en el SDRA ^(2,3).

El cortisol en los procesos de inflamación

Los pacientes críticamente enfermos están enfrentados a situaciones que modifican la respuesta de la glándula suprarrenal. En estos casos, existen condiciones asociadas a la situación crítica, que pueden influir negativamente en las acciones de cortisol desde el punto de vista clínico ⁽⁴⁾. La secreción del cortisol es controlada por las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, que sintetizan y secretan la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) al sistema portal hipofisario. La CRH, a su vez, estimula a las células corticotropas de la hipófisis anterior para la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que viaja por vía hematogena

haciendo el blanco en las células de la corteza suprarrenal, para sintetizar y liberar los glucocorticoides a la circulación sistémica⁽⁵⁾. El cortisol regula su propia producción a través de un mecanismo de retroalimentación negativo. La corteza suprarrenal produce glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. Las múltiples acciones de los glucocorticoides involucran vías metabólicas, el transporte de iones, el mantenimiento del tono y la permeabilidad vascular, y a nivel del sistema nervioso central ejerce efectos paracrinos e intracrinos en el sistema inmunitario. El cortisol es transportado por la transcortina, su globulina transportadora, y el 15% se une a la albúmina y solo una pequeña cantidad se encuentra no unida a las proteínas y viaja como cortisol libre biodisponible⁽⁶⁾.

La mayoría de las acciones del cortisol dependen de su unión al receptor de los glucocorticoides (RG) y de la translocación al interior de la célula del binomio cortisol/receptor de glucocorticoides. Las acciones metabólicas dependen de un mecanismo de transactivación y los efectos inmunológicos dependen de un mecanismo de transrepresión⁽⁴⁾. El RG contiene cuatro dominios: uno terminal N (dominio de transactivación), un dominio de unión central al ADN (ABD), un dominio de unión al ligando C terminal (LBD) y un dominio bisagra, que conecta el ABD con el LBD⁽⁷⁾. Este receptor posee dos isoformas, RG α , que constituye el 90%, y el RG β , que es estimulado durante la respuesta inflamatoria por las citocinas y produce una menor respuesta a los glucocorticoides como mecanismo de resistencia.

Un paciente críticamente enfermo es influenciado por factores que convergen en la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS), que incrementa la síntesis y la secreción de cortisol. El uso de esteroides inhalados o sistémicos puede disminuir su secreción durante el estrés agudo⁽⁸⁾. En la fase de estrés, se disminuye la síntesis de proteínas transportadoras de cortisol y, como consecuencia, aumenta su fracción libre⁽⁹⁾. Por otra parte, también se ha descrito resistencia de los RG por diferentes mecanismos⁽⁴⁾.

El término de *actividad inadecuada de los corticosteroides* fue acuñado en 2009 por Marik y describe elevados niveles séricos de cortisol y resistencia celular del RG⁽¹⁰⁾. El uso de esteroides en estrés agudo debe ser individualizado y se prefiere la medición del cortisol libre, sin omitir la posibilidad de resistencia en los RG.

Esteroides y riesgo de infección

El riesgo de infección aumenta con la dosis y la duración del tratamiento con corticosteroides y tiende a permanecer menor con dosis bajas, así sean acumuladas⁽¹¹⁾. Sin embargo, se debe tener en cuenta la potencia del esteroide usado, porque a mayor potencia, es más probable que aumente el riesgo de infecciones. Su uso prolongado por más de 3 semanas tiene un efecto supresor de la inmunidad celular mediada por linfocitos T, que favorece la presencia de infecciones oportunistas⁽¹²⁾. Las hospitalizaciones por infecciones fueron 2,5 veces más frecuentes en pacientes con consumo de esteroides, tabaquismo y FR positivo⁽¹³⁾. Las infecciones por hongos se han descrito más en los pacientes con Cushing endógeno.

Para los pacientes que consumen glucocorticoides, se recomienda la vacunación contra la influenza, aunque se sabe que los esteroides disminuyen su efecto protector. En este grupo de pacientes, las vacunas contra la varicela, la polio, el sarampión y el BCG están contraindicadas⁽¹⁴⁾.

Uso de corticoides en coronavirus

En las epidemias de 2002-2003 causadas por el SARS-CoV causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), la Organización Mundial de la Salud (OMS) no indicó prescripción de glucocorticoides en ningún tipo de dosis por el aumento de casos de ventilación invasiva y mortalidad relacionados con su uso⁽¹⁵⁾.

Es común usar corticosteroides en pacientes críticos, en quienes existen factores de confusión, ya que las infecciones aumentan los requerimientos de fluidos por la presencia de fiebre y taquipnea en situaciones donde los enfermos no pueden ingerir líquidos por la alteración de la consciencia; sin embargo, los estudios no han suministrado datos que definan las recomendaciones y solo muestran evidencia del posible daño y los efectos adversos de usar corticosteroides en el manejo de la COVID-19. Muchos estudios en COVID-19 son observacionales y poseen limitaciones metodológicas, aunque dicha evidencia clínica inconclusa no debería ser la razón para abandonar la opción del uso de corticosteroides en algunos pacientes con COVID-19 que posean una indicación clara.

Así como Rusell y colaboradores argumentan que los corticosteroides no deberían usarse en lesión pulmonar o en choque inducido por el nuevo coronavirus COVID-19, existen otros datos que soportan el uso de dosis bajas y moderadas por el hecho que en 41 pacientes críticamente enfermos sin infecciones secundarias u otras complicaciones se redujo la mortalidad y el tiempo de estancia en el hospital. La lesión pulmonar aguda (LPA) y el SDRA son parcialmente causados por la respuesta inmunitaria del huésped. Los corticosteroides suprimen la inflamación pulmonar, pero también inhiben la respuesta inmunitaria y el aclaramiento del patógeno ARN viral, elementos que deben tenerse en cuenta, además de los epidemiológicos, donde los estudios muestran alto riesgo de error debido a los múltiples factores de confusión⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En Colombia, la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) dedicó un párrafo de sus recomendaciones para la actual pandemia, anotando que los corticosteroides no han demostrado utilidad en las epidemias previas de SARS y MERS, y en cambio pueden aumentar la eliminación de partículas virales y otros efectos secundarios propios de su grupo farmacológico.

lógico. Entre los muertos e infectados por SARS-COVID-19 que presentaron SDRA y recibieron metilprednisolona, fallecieron el 46% *versus* el 61% en el grupo comparador, con una reducción de riesgo HR de 0,38 (IC: 0,2-0,72) ⁽¹⁹⁾.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento con glucocorticoides dependen de la dosis y de su potencia anti-inflamatoria (**Tabla 1**). Los corticosteroides pueden causar síntomas de hipercortisolismo, especialmente en aquellos pacientes con mayor susceptibilidad, o hipoadrenalismo después de suspender su administración por supresión del eje HHS. Al administrarse en pacientes tratados con fármacos antirretrovirales, como el ritonavir, que actúa como un potente inhibidor de la citocromo P4503A, se incrementa la vida media del corticosteroide, lo que produce una supresión prolongada en la línea del tiempo del eje HHS. Debe también anotarse que la exposición a los disruptores endocrinos que modifican la actividad esteroidogénica puede, en el futuro, alterar la pronta recuperación de la función suprarrenal ⁽²⁰⁾.

Tabla 1. Equivalencia entre las dosis de diferentes preparados de esteroides

Fármaco	DE en mg	Potencia GC	Potencia MC	Vida media (horas)
Hidrocortisona	20	1,0	1,0	8-12
Prednisona	5	4	0,8	18-36
Metilprednisolona	4	5	0,5	18-36
Triamcinolona	4	5	0	18-36
Fludrocortisona	2	10	125	18-36
Deflazacort	7,5	4	0,5	18-36
Dexametasona	0,75	25	0	36-54
Betametasona	0,5	30	0	36-54

DE: dosis equivalente; GC: glucocorticoide; MC: mineralocorticoide.

En pacientes que necesitaron esteroides, su retiro puede producir una crisis suprarrenal que amenace la vida. Debido a su vida media corta, la hidrocortisona se asocia, generalmente, a una recuperación más rápida de la función del eje HHS. El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica y la medición de cortisol, sin el influjo del medicamento por tres vidas medias del fármaco utilizado; un cortisol sérico de la mañana menor de 3 µg/dL o un pico de cortisol sérico menor de 20 µg/dL posterior al estímulo con ACTH; generalmente, el cuadro se acompaña de hiponatremia. Debe anotarse que existe una predisposición individual por la que las personas susceptibles pueden tener supresión del eje HHS con ciclos cortos de esteroides de

5 días, incluso en dosis bajas. Estudios recientes mostraron insuficiencia suprarrenal en pacientes que tomaban prednisona en 5 mg/d y una mortalidad aumentada después de la interrupción del tratamiento ⁽²¹⁾.

El uso de corticosteroides en el paciente con COVID-19 quedará a criterio del médico y supeditado a otra indicación: choque séptico refractario, exacerbación de EPOC, crisis asmática o insuficiencia suprarrenal. Según el consenso de expertos de la Sociedad Torácica China, estos son los principios básicos para usar en el tratamiento con corticosteroides:

- Sopesar el riesgo-beneficio antes de su inicio.
- Uso prudente en pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19.
- Uso con precaución en pacientes con hipoxemia por enfermedad subyacente o en quienes los reciben crónicamente por su enfermedad de base.
- Al indicarlos, se recomienda administrar dosis bajas a moderadas ($\leq 0,5$ -1 mg/kg/d de metilprednisolona o su equivalente) durante un ciclo corto menor o igual a 7 días ⁽¹⁷⁾.

En los casos de sospecha de COVID-19 en pacientes con insuficiencia suprarrenal de base, debe realizarse una oportuna y rápida modificación al alta en las dosis de reemplazo con corticosteroides, como la propuesta para los “días enfermo” indicada en cualquier otra situación de incremento del estrés fisiológico. El doblar las dosis de reemplazo evita la crisis suprarrenal; la recomendación es mantener esta cantidad hasta que desaparezca la fiebre, lo que obliga al paciente a tener un adecuado suministro de medicamento en su casa para guardar el confinamiento en caso de que no requiera hospitalización ^(22, 23). Aquellos que padecen insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria y usan hidrocortisona deben incrementar la dosis a 20 mg, cada 6 horas, y aquellos que reciben 10 a 15 mg/d de prednisolona deben tomar 10 mg del mismo compuesto, cada 12 horas; si consumen dosis mayores, deben mantener la dosis o tomar al menos 10 mg cada 12 horas. Si el paciente consume fludrocortisona, debe continuar con la dosis usual. En caso de crisis suprarrenal o presencia de vómito intenso y diarrea, se debe administrar inmediatamente 100 mg de hidrocortisona intramuscular como aplicación de emergencia y contactar al centro médico ⁽¹⁴⁾. En general, se recomienda que estas dosis sean espaciadas y distribuidas uniformemente en el día y la noche. Es importante que los pacientes con insuficiencia suprarrenal mantengan las recomendaciones generales, las pautas de higiene, el lavado de manos, la limpieza de superficies, el cubrirse al toser, el uso de tapabocas y haber recibido las vacunas contra los gérmenes encapsulados.

Debe recordarse que el 5% de la población consume corticosteroides para enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias y que el uso de altas dosis de estos fármacos no requiere dosis adicionales en estos pacientes; su riesgo de morir depende de sus comorbilidades, el efecto inmunosupresor de los fármacos que utiliza y el trastorno inmunitario subyacente ⁽²⁴⁾.

No existe evidencia actual que indique que padecer de insuficiencia suprarrenal aumente el riesgo de infectarse por SARS-nCoV-2 y presentar COVID-19; sin embargo, los pacientes que presentan enfermedad de Addison tienen un leve incremento en el riesgo de contraer infecciones debido a la alteración en su inmunidad natural y a los defectos en la actividad de los neutrófilos y las células *natural killer* ⁽²⁵⁾. Es también conocido que las infecciones respiratorias aumentan la mortalidad observada en pacientes con insuficiencia adrenal.

Conclusiones

La pandemia por COVID-19 trajo consigo muchos interrogantes sobre el efecto del proceso infeccioso en órganos y sistemas corporales, que ha obligado a los médicos y científicos de todo el mundo a emitir indicaciones para su tratamiento.

Muchas de estas no tienen aún estudios epidemiológicos robustos para respaldar estas recomendaciones, por lo que ahora, más que nunca, debemos alimentar nuestro conocimiento y utilizar el bien ponderado juicio clínico.

Conflictos de interés

Ninguno.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para la realización de este documento.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros pacientes, que nos motivan cada día a seguir trabajando.

Referencias

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019 – COVID-19. Preprints. 2020;2020030001. doi: 10.20944/preprints202003.0001.v1.
- 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Guerrero J. Para entender la acción del cortisol en inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco. *Rev Med Chile*. 2017;145(2):230-9. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000200011>.
- Casanueva F, Ghigo E. Hypothalamic Pituitary Diseases. Springer Nature; 2018. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44444-4>.
- Melmed S. The Pituitary. 3.ª edición. Academic Press; 2010.
- Slominski RM, Tuckey RC, Manna PR, Jetten AM, Postlethwaite A, Raman C, et al. Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. *Genes Immun*. 2020. doi: 10.1038/s41435-020-0096-6.
- Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(1):13. doi: 10.1186/1710-1492-7-13.
- Venkatesh B, Imeson L, Kruger P, Cohen J, Jones M, Bellomo R, et al. Eleivate plasma – free cortisol concentrations and ratios are associated with increased mortality even in the presence of statin therapy in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2015;43(3):630-5. doi: 10.1097/CCM.0000000000000750.
- Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest*. 2009;135(1):181-93. doi: 10.1378/chest.08-1149.
- Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho H, Liou L. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):539-44. doi: 10.1093/rheumatology/ kel343.
- Klein NC, Go Ch, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15(2):423-32, vii. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70154-9.
- Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):1-12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006.
- Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):153-5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.010.
- World Health Organization. Clinical of Management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
- Rusell C, Millar JE, Baillie K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-5. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006;129(6):1414-52. doi: 10.1378/chest.129.6.1441.
- Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1-153. doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.851>.
- Scaroni C, Armigliato M, Cannavo S. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency? *J Endocrinol Invest*. 2020;1-2. doi: 10.1007/s40618-020-01253-1.
- Mebratu TF, Morgan AW, Kelley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3757-3767. doi: 10.1210/je.2019-00153.
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine disease: A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;69(1):2-5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
- Alextic.org. COVID-19 :New UK steroid guidance issued. Advice for patients who take replacement steroids (hydrocortisone, prednisolone, dexamethasone or prednison) for pituitary/adrenal insufficiency [Internet]. Disponible en: <https://www.alextic.org/covid-19-new-uk-steroid-guidance-issued/>.
- Kaiser U, Mirmira RG, Stewart P. Our response to COVID-19 as Endocrinologist and Diabetologist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgaa148. doi: 10.1210/clinem/dgaa148.
- Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM, et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):471-80. doi: 10.1530/EJE-16-0969.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Circunstancias ambientales que pueden haber influido en la pandemia por COVID-19

Environmental circumstances that may have influenced the COVID-19 pandemic

Lizcano F¹, Acosta E², Girone MG²

¹Centro de Investigación Biomédica. Universidad de La Sabana, CIBUS, Chía. Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia.

²Miembro de Número, Asociación Colombiana de Endocrinología.

Autor de correspondencia: Fernando Lizcano

Correo electrónico: fernando.lizcano@unisabana.edu.co

Resumen

La pandemia por COVID-19 ha desatado un estremecimiento en las bases sociales en todos los países del mundo, con unas circunstancias que tendrán implicaciones sanitarias, culturales, económicas y sociales que marcarán el inicio del siglo XXI. Para conocer los eventos que desencadenaron esta epidemia, podemos analizar a través de una serie de preguntas cuáles fueron los hechos objetivos que marcaron su inicio; al mirar en retrospectiva estos hechos podríamos tener una luz sobre cómo prevenir eventos de esta índole en el futuro. ¿Cuáles fueron las circunstancias que desencadenaron la pandemia? ¿Fue una serie de transmisiones zoonóticas que produjeron la infección en los humanos? ¿El ambiente ha tenido algo que ver? El desafío de las grandes potencias mundiales para mantener la hegemonía dará curso a una plétora de investigaciones acerca de la biología del virus, las variables epidemiológicas, posibles vacunas y las formas de prevención de los desenlaces fatales en las personas con enfermedades crónicas de riesgo cardiovascular. En el presente manuscrito se pretende analizar algunos de estos cuestionamientos.

Palabras clave: COVID-19, desplazamientos poblacionales, ambiente, origen de la pandemia, coronavirus, riesgo cardiovascular.

Abstract

The COVID-19 pandemic has unleashed a shudder in the social bases in all countries of the world, with circumstances that will have health, cultural, economic and social implica-

tions that mark the beginning of the 21st century. To know the events that triggered this epidemic, we can analyze through a series of questions which objective facts were marking the beginning of the pandemic. Looking back, the events that started this infection can shed light on preventing future events of this nature. What were the circumstances that triggered the pandemic? It was a series of zoonotic transmissions that produced the infection in humans? Has the environment had anything to do with it? The challenge of the richest countries in the world to maintain hegemony will give way to a plethora of research on the biology of the virus, epidemiological variables, possible vaccines, and ways of preventing fatal outcomes in people with chronic cardiovascular risk diseases. This manuscript aims to analyze some of these questions.

Keywords: COVID-19, population displacement, environment, origin of the pandemic, coronavirus, cardiovascular risk.

Introducción

Los coronavirus (CoV) son virus que surgen de manera periódica en diferentes partes del mundo y causan infección respiratoria aguda (IRA), que puede llegar a ser leve, moderada o grave. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido catalogado al nuevo coronavirus (COVID-19) como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Se han identificado casos en todos los continentes y, desde principios del mes de marzo, se confirmó el primer caso en Colombia. La transmisión de este virus es múltiple y a pesar de que la letalidad no parece ser mucho mayor que la de otros coronavirus, su capacidad de mantenerse en diferentes superficies durante un tiempo amplio hace que el contagio sea mucho mayor y la gravedad de la pandemia tenga consecuencias más serias.

La pandemia por COVID-19 ha desencadenado un impacto en la humanidad tremendo, debido a las implicaciones sanitarias, culturales, económicas y sociales tanto actuales como

futuras que este tipo de infección puede causar. Para analizar las circunstancias de su aparición realizamos preguntas acerca de los eventos que comenzaron esta infección. Estas preguntas procurarán ser respondidas a lo largo del manuscrito: ¿fue una serie de transmisiones zoonóticas lo que originó la pandemia? ¿El ambiente en los sitios iniciales de la epidemia ha tenido algo que ver? ¿Han existido algunas costumbres de las personas que han promovido la propagación del virus?

El SARS-CoV-2, el virus de la COVID-19

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos; SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 pueden causar una enfermedad grave, mientras que HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados con síntomas leves ⁽¹⁾.

Sobre la base orgánica del SARS-CoV-2 se puede inferir la presencia de una estructura similar a la de los coronavirus observados en algunos mamíferos como los murciélagos y los pangolines. No obstante, la presencia de la proteína *spike* (S) tiene diferencias significativas que le permiten una unión con mayor afinidad a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) ⁽²⁾.

El dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína S es la parte más variable del genoma del coronavirus. Seis aminoácidos de RBD han demostrado ser críticos para la unión a los receptores ECA-2 y para determinar el rango de unión de virus similares al SARS-CoV-2. Es así como cinco de estos seis residuos difieren entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV. Sobre la base de estudios estructurales y experimentos bioquímicos, el SARS-CoV-2 parece tener un RBD que se une con alta afinidad a la ECA-2 de humanos, hurones, gatos y otras especies que tiene una homología alta de estos receptores ⁽³⁾. Adicionalmente, entre las subunidades S1 y S2 de la proteína S existe un sitio de escisión con características polibásicas cuya función es poco conocida hasta el momento, pero que puede tener una vinculación estrecha con la capacidad de introducirse a las células, y ha demostrado ser blanco para la terapia con proteasas ^(4, 5). En este punto surge la primera pregunta: ¿cuál fue el origen de la COVID-19 y cómo se desarrolló esta alta afinidad hacia los receptores ECA-2 humanos? Es posible que la manipulación de los virus en cultivos celulares de mamíferos o de células humanas hayan perfeccionado esta capacidad. Dentro de poco, estudios genéticos y estructurales podrán reconocer si esta posibilidad es real. Otra posibilidad es que la selección natural en un huésped animal en el mercado de Wuhan, o en sitios similares, haya estado incubándose durante un período invariable de tiempo antes de la transferencia zoonótica; y, por último, la selección natural en humanos después de la transferencia zoonótica, con lo que la adquisición de la mutación fue generándose en los humanos en un período indeterminado hasta las manifestaciones clínicas al final del año 2019 ⁽⁶⁾.

Los movimientos poblacionales

En el inicio de la pandemia por COVID-19 se observó un gran desplazamiento de población por eventos masivos tanto en China como en Italia, que probablemente influyó en las condiciones ambientales por aglomeraciones masivas. Por ejemplo, en China la epidemia surgió en el período en que los desplazamientos de las personas, por circunstancias culturales, alcanzaba una tasa alta. Algunos consideran que el primer período de la epidemia en China fue previo al día 10 de enero de 2020, la primera fecha de Chunyun (fiestas el año nuevo lunar chino), cuando aún no se conocía el peligro de la infección y, por supuesto, no se impusieron intervenciones específicas para la COVID-19 ⁽⁷⁾. El segundo período fue más adelante en el Chunyun, del 10 al 22 de enero de 2020. En esta oportunidad, el movimiento masivo de la población probablemente aceleró la propagación de la COVID-19, y tampoco se impuso ninguna intervención fuerte durante este período. Por último, el 20 de enero se realizó el primer anuncio de transmisión de la infección y el contagio entre los trabajadores de la salud. Durante este período, los hospitales comenzaron a estar abarrotados de pacientes con fiebre o síntomas respiratorios, y se observó que el sistema estaba a punto de colapsar ⁽⁸⁾.

¿Qué paso en Italia, España y Francia, entre otros países afectados más drásticamente en Europa, o en Estados Unidos en la costa este? Es posible que el factor común que determinó esta circunstancia coexistiese con un relajamiento en los procesos de protección, ignorancia acerca de las enfermedades transmisibles, específicamente del grado de contagio del SARS-CoV-2, y una mala atención a la primera línea de defensa para prevenir la expansión de la infección. El desarrollo epidémico a fines de febrero ya era bastante similar al visto anteriormente con el SARS y el MERS ⁽⁹⁾. En ambas epidemias, el punto focal primario fue suprimido y el virus fue detenido ubicando correctamente la primera línea de defensa, identificando a todos los infectados, rastreando sus contactos y aislándolos a todos ⁽¹⁰⁾. Por este motivo, se consideraba que a finales de febrero de 2020 la COVID-19 sería suprimida con éxito, poniendo atención al punto focal primario: Wuhan ⁽¹¹⁾. Adicionalmente, el 28 de febrero se publicaron las primeras estimaciones que indicaban que era una enfermedad con una tasa de mortalidad significativamente más baja que la del SARS y el MERS ^(12, 13). En ese momento, era razonable esperar que la epidemia pudiera detenerse pronto. Como resultado, la OMS retrasó la declaración de una pandemia hasta el 11 de marzo ⁽¹⁴⁾.

Históricamente, el desarrollo de algunas de las grandes pandemias en Europa ha comenzado en la península itálica y, en gran medida, provenientes de Mongolia o de China. Quizá la más relevante que causó más muertes fue la peste bubónica, que terminó con un tercio de la población de Europa. De hecho, durante la peste bubónica los puertos de Messina, Pa-

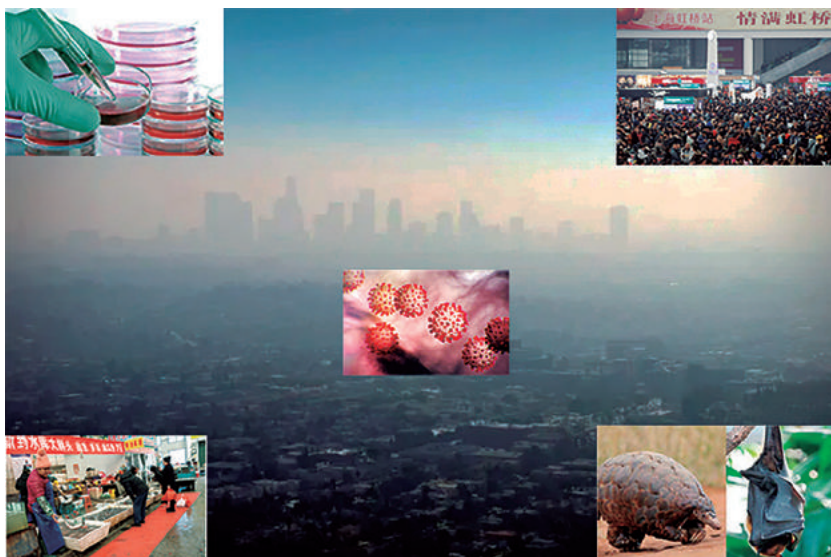
lermo, Génova y Venecia fueron los puntos de penetración de la bacteria *Yersina pestis* en las fases iniciales de la epidemia ⁽¹⁵⁾; esto debido, en parte, al gran intercambio comercial en aquellos tiempos de textiles como la seda. En el caso de la COVID-19 es posible que los turistas chinos de Wuhan estuvieran visitando el norte de Italia entre enero y febrero de 2020 con un propósito similar. Muchos de estos comerciantes chinos, asintomáticos, ingresaron a Italia incluso pasando por los controles de los aeropuertos. Es por esto que algunos plantearon la hipótesis de que el fenómeno de la inmigración masiva de trabajadores chinos al norte de Italia contribuyó a la introducción y propagación temprana del virus ⁽¹⁶⁾. Decenas de miles de inmigrantes chinos trabajan en la industria textil italiana, produciendo artículos de moda, bolsos de cuero y zapatos con la marca *Made in Italy* en condiciones higiénicas pobres, lo que facilitaría la propagación. Bajo esta perspectiva, sea a través de turistas chinos, trabajadores textiles o por alguna otra ruta, el nuevo coronavirus desencadenó una epidemia a espaldas de la “primera línea de defensa” italiana, que no fue reconocida durante las primeras semanas ⁽¹¹⁾.

En la época en que se extendió el contagio, las personas infectadas del norte de Italia pasaban los fines de semana en estaciones de esquí del centro de Europa. Se considera que estos desplazamientos motivados por deportes de invierno fueron unas de las condiciones por las que el frío ayudó a que se propagara la COVID-19 en Europa. Es por eso por lo que las

estaciones de esquí europeas se convirtieron en verdaderas guarderías de coronavirus a fines de febrero y principios de marzo. De esta manera, muchas personas infectadas surgieron detrás de las líneas de defensa en España, Francia, Suiza, Bélgica, Austria y Dinamarca ⁽¹⁷⁾. Por supuesto, en este momento, la medida más práctica era el cierre de los vuelos procedentes de China. Debido a esto, sus primeras líneas de defensa epidemiológica se centraron en el transporte aéreo desde Asia, no en sus propios “recién llegados” de las estaciones de esquí, que, de hecho, nadie esperaba que fuera un gran número de chinos de la zona de Wuhan ⁽¹⁸⁾.

En el otro lado del Atlántico las circunstancias se complicaban por el esparcimiento, en sus dos significados, de las políticas de estado y de las aglomeradas en ciudades del este de Estados Unidos. Estas poblaciones se consideraban inmunes a cualquier tipo de “gripa” proviniesen de donde fuese, pues Boston y Nueva York habían pasado por eventos terroristas de los cuales emergieron sin dificultad. No obstante, en vista de los acontecimientos transcurridos, algunos se han cuestionado: ¿por qué Nueva York está siendo tan golpeada? Los expertos en salud pública dicen que una combinación de factores ha contribuido a la propagación desmedida del virus en Nueva York, incluida una respuesta federal políticamente anquilosada y pesada, la gran densidad urbana, las disparidades raciales y económicas, así como el papel de la ciudad como centro de comercio y transporte global (**Figura 1**) ⁽¹⁹⁾.

Figura 1. Representación gráfica de las diferentes circunstancias que pudieron dar origen a la infección por COVID-19. En un ambiente con alto contenido de PM, el virus pudo surgir desde un laboratorio, luego de muchos “pasajes” en diferentes líneas celulares, por contaminación zoonótica desde algunos mamíferos como el pangolín o el murciélago, o luego de la transmisión entre humanos en sitios con alta conglomeración. En las grandes ciudades, el esparcimiento de las políticas públicas y debido a una equivocación al establecer las líneas primarias de defensa, posiblemente incrementó la transmisibilidad de la infección.



¿Cuál es el papel del ambiente en la pandemia?

En general, se considera que las infecciones respiratorias virales se propagan por contacto directo, como tocar a una persona infectada o mediante las superficies y fómites que la persona ha tocado, o en superficies en las que las gotas grandes que contienen virus expiradas por la persona han caído, y donde el virus puede permanecer estable durante días. Por lo tanto, lavarse las manos con frecuencia y mantener una distancia de al menos un metro (longitud del brazo) se consideran las principales precauciones contra la infección. Una ruta de transmisión poco mencionada es el transporte de partículas cargadas de virus en el aire ⁽²⁰⁾. Inmediatamente después de que se expiran las gotas, el contenido líquido comienza a evaporarse, y algunas gotas se vuelven tan pequeñas que el transporte por corriente de aire las afecta más que la gravitación. Estas pequeñas gotas son libres de viajar en el aire y transportar su contenido viral por decenas de metros desde donde se originaron ⁽²¹⁾.

En general, las autoridades de salud pública le han restado importancia a la transmisión del coronavirus por el aire, posiblemente debido a que es difícil detectar directamente los virus que viajan en el aire. El 16 de marzo, una declaración lanzada por la Sociedad Italiana de Medicina Ambiental (SIMA) planteó la hipótesis de un posible vínculo entre el impacto dramático del brote de la COVID-19 en el norte de Italia y las altas concentraciones de partículas de polución (PM10 y PM2,5 mm) que caracterizan esta área ⁽²²⁾. Posteriormente, una encuesta realizada en los EE. UU. por la Escuela de Salud Pública Chan de Harvard sugirió una fuerte asociación entre los aumentos en la concentración de PM y las tasas de mortalidad debido a la COVID-19 ⁽²³⁾. Diferentes experimentos han tratado de configurar la relación entre la presencia de SARS-CoV-2 con el aire ⁽²⁴⁾. La presencia de ARN del SARS-CoV-2 en el material obtenido de las partículas en Bérgamo, cerca de Milán, y que representa el epicentro de la epidemia italiana, parece confirmar (al menos en el caso de la estabilidad atmosférica y altas concentraciones de PM frecuente en el norte de Italia) que el virus puede crear acumulaciones junto con las partículas y ser transportado y detectado en PM10 ⁽²⁵⁾. Aunque no se pueden hacer suposiciones sobre el vínculo entre este primer hallazgo experimental y la progresión o severidad del brote de COVID-19, la presencia del ARN de SARS-CoV-2 en PM10 de muestras de aire exterior en cualquier ciudad del mundo podría representar un indicador temprano potencial de difusión COVID-19. La búsqueda del genoma viral en partículas puede, por lo tanto, explorarse entre las posibles estrategias para adoptar todas las medidas preventivas necesarias antes de que comiencen las futuras epidemias ⁽²⁶⁾.

El grado en que el virus induce estrés respiratorio en individuos infectados puede verse afectado por el nivel en que

el sistema respiratorio de la persona ya ha estado comprometido. Los altos niveles de contaminación por PM en China han podido aumentar la susceptibilidad de la población a síntomas más graves y a complicaciones respiratorias. Además, los contaminantes oxidantes en el aire pueden afectar la función inmune y atenuar la eficiencia del pulmón para eliminar el virus. La inhalación simultánea de contaminantes químicos en PM, especialmente las partículas menores a 2,5 mm (micrómetros), junto con el virus de la COVID-19, también puede exacerbar el nivel de infección por COVID-19. La proinflamación, las lesiones y la fibrosis causadas por las PM inhaladas en combinación con una respuesta inmune o una tormenta de citocinas inducida por la infección por COVID-19 podrían incrementar la gravedad de la infección. En la medida en que el número de pacientes mostraban síntomas de infección más severa, se originó un mayor riesgo potencial de transmisión ⁽²⁷⁾.

Los cuadros clínicos que indujo la COVID-19

Las características clínicas de la infección por COVID-19 manifiestan una susceptibilidad mayor y un desenlace peor en los pacientes que tienen antecedentes de enfermedad con riesgo cardiovascular ⁽¹²⁾. A pesar de que los estudios requieren datos con mayor grado de evidencia, las personas de edad avanzada con hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, obesidad, entre otros, infectadas con COVID-19 tienen más del 80 % de riesgo de fallecer en comparación con personas sin estas comorbilidades ^(28, 29).

La infección viral puede ser asintomática o producir síntomas respiratorios leves (tos seca, fiebre, rinorrea, síntomas gastrointestinales) en la mayoría de las personas. Un 14 % tienen síntomas severos con disnea (frecuencia respiratoria >30/min), saturación de oxígeno <92 % (infiltrados pulmonares), y un 5 % tienen síntomas con falla respiratoria, choque séptico y falla multiorgánica.

Fisiopatológicamente, durante la unión del virus del receptor ECA-2 en presencia de TMPRSS2 (proteína de membrana de la célula humana), el virus puede ingresar a través de la fusión de la membrana o mediante endocitosis. El ARN viral se transcribe luego por el ribosoma de la célula huésped y también se transporta al retículo endoplásmico para incrementar la activación transcripcional y la producción de proteínas del componente viral ⁽³⁰⁾. Este proceso puede destruir la célula huésped desencadenando una liberación de señales que activan las respuestas inmune innata del huésped ⁽³¹⁾.

En la infección por SARS-CoV-2 se ha observado una respuesta inflamatoria exagerada caracterizada principalmente por la secreción de citocinas proinflamatorias aberrantes asociada con una gran cantidad de macrófagos y con una disminución de células T-CD4⁺ y T-CD8⁺, pero no en células B, con una sobreproducción de IL-6, IL-2R, IL-10 y FNT- α , y una dismi-

nución de la expresión de IFN- γ , lo que se correlacionó con la gravedad de la enfermedad y la falla multiorgánica^(31,32). La inflamación puede tener un efecto local en la microvasculatura, donde las células musculares lisas, sometidas a la proliferación viral y al daño celular, liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen a la propagación de lesiones microcirculatorias. El endotelio disfuncional se vuelve proadhesivo y procoagulante. A nivel vascular, los macrófagos también pueden liberar factores procoagulantes como el activador del plasminógeno⁽³³⁾. Con la alteración de la función de los receptores ECA-2 y la activación de angiotensina II, la producción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) también se incrementa.

Esta combinación de eventos acelera aún más la inflamación vascular y empeora el estado protrombótico. La presencia de microangiopatía y microtrombos predispone al paciente a microinfartos dentro de múltiples órganos como el hígado, el corazón o el riñón, lo que exacerba aún más el estado de lesión generalizada y la falla multiorgánica⁽³⁴⁾. Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que los pacientes hipertensos bajo terapia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), al igual que los pacientes diabéticos, tienen un aumento de la expresión de los receptores ECA-2^(35,36). La pregunta final que tiene un componente terapéutico es: ¿cuál es la relación de los pacientes con la terapia antihipertensiva mediante los inhibidores de ECA o los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA)? Mientras se sigue buscando evidencia

acerca de la conducta farmacológica con estas terapias, por el momento lo importante es mantener estabilizada la hipertensión arterial; si el paciente está bajo terapia con estas medicaciones, no existe justificación para retirarla⁽³⁷⁾.

Conclusiones

En resumen, consideramos que la COVID-19 es un gran desafío para las políticas públicas en relación con las estrategias para contrarrestar este tipo de infecciones. Es probable que esta pandemia haya surgido en unas condiciones en las que las miras de salud pública han estado sobre las enfermedades crónicas no transmisibles, mientras que los conocimientos en epidemiología y la biología del virus con las condiciones de los enfermos cardiovasculares crónicos no estaban unidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses en el presente manuscrito.

Financiación

Ninguna.

Agradecimientos

A los miembros del Comité académico y de investigación de Endocrinología Ambiental de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

Referencias

1. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163-188. doi:10.1016/bs.aivir.2018.01.001
2. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20
3. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507
4. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176:104742. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742
5. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
7. Wong MH [Internet]. 3 billion journeys: World's biggest human migration begins in China. CNN news (Shanghai: CNN Traveler). Disponible en: <https://edition.cnn.com/travel/article/chunyun-2020-lunar-new-year-travel-rush-china/index.html>
8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
9. Center for Health Security. 2019-nCoV Update. En: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Baltimore: Johns Hopkins Public Health; 2020.
10. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol.* 2020;dyaa033. doi:10.1093/ije/dyaa033
11. Rudan I. A cascade of causes that led to the COVID-19 tragedy in Italy and in other European Union countries. *J Glob Health.* 2020;10(1):010335. doi:10.7189/jogh-10-010335
12. 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 Apr 30;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
14. WHO [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. New York: WHO. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
15. Dean KR, Krauer F, Walloe L, Lingjaerde OC, Bramanti B, Stenseth NC, et al. Human ectoparasites and the spread of plague in Europe during the Second Pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(6):1304-1309. doi:10.1073/pnas.1715640115
16. Ho, S [Internet]. OPINION: Is There A Connection Between Luxury Fashion Brands' Dirty Underground Secret And Italy's Coronavirus Crisis? Green queen. Disponible en: <https://www.greenqueen.com.hk/exclusive-is-there-a-connection-between-luxury-fashion-brands-dirty-secret-and-italys-coronavirus-crisis/>

17. Lopez MM, Holmes SM. Raids on Immigrant Communities During the Pandemic Threaten the Country's Public Health. *Am J Public Health*. 2020;el-e2. doi:10.2105/AJPH.2020.305704
18. Chakraborty I, Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Sci Total Environ*. 2020;728:138882. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138882
19. Bryner J [Internet]. Why are so many people dying of COVID-19 in New York City? Life Science. Disponible en: <https://www.livescience.com/why-covid19-coronavirus-deaths-high-new-york.html>
20. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200885.
21. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730. doi:10.1016/j.envint.2020.105730
22. Haines A, Scheelbeek P. The health case for urgent action on climate change. *BMJ*. 2020;368:m1103. doi:10.1136/bmj.m1103
23. Wu X, Nethery RC, Sabath BM, Braun D, Dominici F. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.05.20054502
24. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973
25. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, et al. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 23;17(8):2932. doi: 10.3390/ijerph17082932
26. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Pallavicini A, Ruscio M, et al. Searching for SARS-COV-2 on Particulate Matter: A Possible Early Indicator of COVID-19 Epidemic Recurrence. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):E2986. doi:10.3390/ijerph17092986
27. Tian H, Liu Y, Li Y, Wu CH, Chen B, Kraemer MUG, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science*. 2020 May 8;368(6491):638-642. doi: 10.1126/science.abb6105
28. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
29. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
30. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1268-1269. doi:10.1056/NEJMe2002387
31. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. doi:10.1172/JCI137244
32. Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): A Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J*. 2020;2000562. doi:10.1183/13993003.00562-2020
33. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014
34. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med*. 2020;1-4. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
35. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-976. doi:10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
36. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):563. doi:10.3390/ijms18030563
37. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007621. doi:10.1056/NEJMoa2007621



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950



@ENDOCRINO_COL

e-mail:
revista@endocrino.org.co



EndocrinoColombia

<http://revistaendocrino.org/>