



COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 3, 5 Mayo 2020.

CONTENIDOS.

- Editorial: Reinventando la vida en la era COVID-19.
- Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y riesgo de COVID-19.
- Remdesivir: Valorando su papel a la luz de la evidencia.
- Ansiedad: Manejo psicológico durante pandemia COVID-19.
- Manejo de adicciones en plena crisis sanitaria.
- Nutrición y COVID-19: ¿qué hay con el zinc? (Primera parte).

EDITORIAL

Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Richard Feynman, extraordinario físico teórico, ha postado un Tweet el 3 de mayo del presente año: “No estás obligado a seguir siendo la misma persona que eras hace un año, hace un mes, o apenas ayer. Estás aquí para crearte a ti mismo, continuamente”. El aislamiento físico/social, el temor al contagio, la grave crisis económica y la incertidumbre ante la pandemia por COVID-19, un evento inédito en tiempos modernos, nos obligan a la reinención, casi forzada, al punto que podríamos estar en una encrucijada histórica: O somos víctimas de la selección natural o emergemos, victoriosos (aunque lastimados) menos soberbios, más empáticos y compasivos: podemos sobrevivir aislados, pero solo podremos florecer en íntima unión (modificado de una cita de Belinda Luscombe).

No tenemos recetas infalibles, ni siquiera remedios probados contra el virus SARS-Cov-2. Sobre la marcha los hombres de ciencia trazan proyecciones y ensayan estrategias: fármacos, vacunas, políticas económicas y de población. Se generan avalanchas de datos, información veraz, *fake news*, pronósticos y toda clase de reportes, bajo ansioso y feroz escrutinio, en tiempo real, a la vista de neófitos, legos y gurús. Al final llegamos, cíclicamente, a la misma conclusión: todos nuestros esfuerzos están en fase experimental y lo que hoy etiquetamos de prometedor podría ser un fiasco mañana; recíprocamente, insospechadas opciones podrían emerger en cualquier momento y devolvernos la esperanza.

No podemos quedarnos estáticos, aferrados a nuestros viejos paradigmas, se requiere de la reinención que ofrece Feynman. Hay que sobreponerse al estupor inicial y montar “respuestas adaptativas”. Sin dejar de lado un sano escepticismo ante lo nuevo, un cerrojo mental sería nuestro peor error.

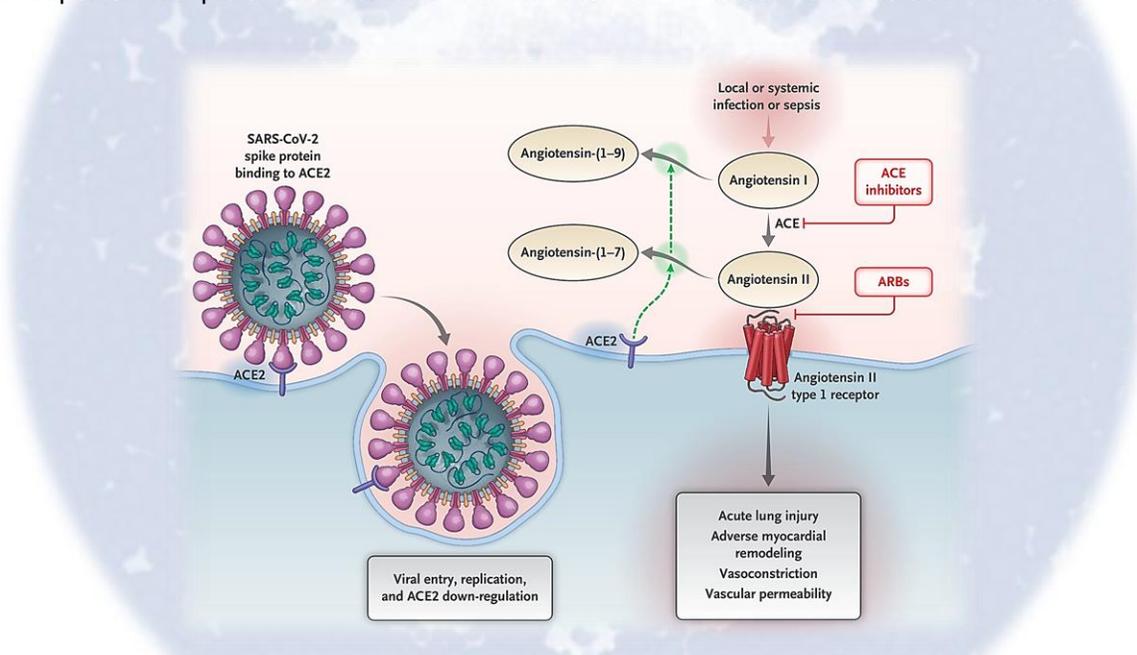
Sigamos reinventándonos aquí, ahora, siempre.

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y RIESGO DE COVID-19.

Colaboración: Dr. Rafael Chávez Díaz, médico internista y nefrólogo.

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), puede infectar las células huésped mediante la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 unida a la membrana (ECA-2) en el epitelio respiratorio (Li W et al, Nature 2003; 426:450-454). ECA-2 es parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sus vías neurohormonales. El infarto miocárdico, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía crónica, así como el tratamiento con inhibidores de SRAA puede aumentar la expresión tisular de ECA-2 y su presentación en la superficie celular y por ello se ha sugerido que el tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) podría aumentar el riesgo de COVID-19 después de la exposición al SARS-CoV-2 (ver Figura, Vaduganathan et al, N Engl J Med 2020;382:1653-1659).

Los datos clínicos publicados actualmente se limitan en gran medida a pequeños estudios no controlados de las características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), con poca o ninguna información sobre el tipo de tratamiento antihipertensivo que estaban tomando en el momento o cerca del momento de la infección.



Recientemente se ha publicado un estudio para estimar la asociación entre el uso de antihipertensivos y la probabilidad de prueba positiva para COVID-19, así como la probabilidad de COVID-19 grave (definida como cuidados intensivos, ventilación mecánica o muerte) en una cohorte de pacientes en una gran red de atención médica en la ciudad de Nueva York (Reynolds et al, N Engl J Med. 2020;10.1056).

Descripción del estudio:

Observacional, cohorte de 12,594 pacientes, con tratamiento previo con un antihipertensivo, dentro de los 18 meses anteriores, siempre que no hubiera evidencia de que el medicamento fuera discontinuado al menos 1 mes antes de la prueba COVID-19. Medicamentos antihipertensivos: IECA, BRA, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio y tiazidas. Se analizó el compuesto del tratamiento con inhibidores de la ECA o BRA, porque actúan sobre el mismo sistema y rara vez se usan juntos. Se consideró que sacubitril-valsartán es un BRA.

Resultados:

- Un total de 5894 (46.8%) testearon positivo; 1,002 de esos pacientes (17.0%) tenía enfermedad severa. Historia de hipertensión: 4,357 pacientes (34.6%); 2,573 (59.1%) tenía test positivo; 634 (24.6%) tenían enfermedad severa.
- El tratamiento previo con medicamentos que actúan sobre el SRAA no se asoció con un mayor riesgo de resultados positivos para COVID-19. Tampoco hubo un riesgo sustancialmente mayor (en ≥ 10 puntos porcentuales) de COVID-19 grave asociado con cualquiera de los medicamentos estudiados entre los pacientes con una prueba positiva.
- Se eligió informar los hallazgos dada la urgencia y la rápida progresión de la pandemia, para calmar preocupaciones de pacientes y personal médico respecto al uso continuo de estos agentes.
- Limitaciones: La verdadera sensibilidad de las pruebas sigue siendo desconocida. Algunos pacientes de la cohorte se sometieron a múltiples pruebas, lo que aumentó la probabilidad de identificar la enfermedad. Muchas personas con posible COVID-19 en la ciudad de Nueva York no se hacen la prueba, particularmente aquellas que no están hospitalizadas.

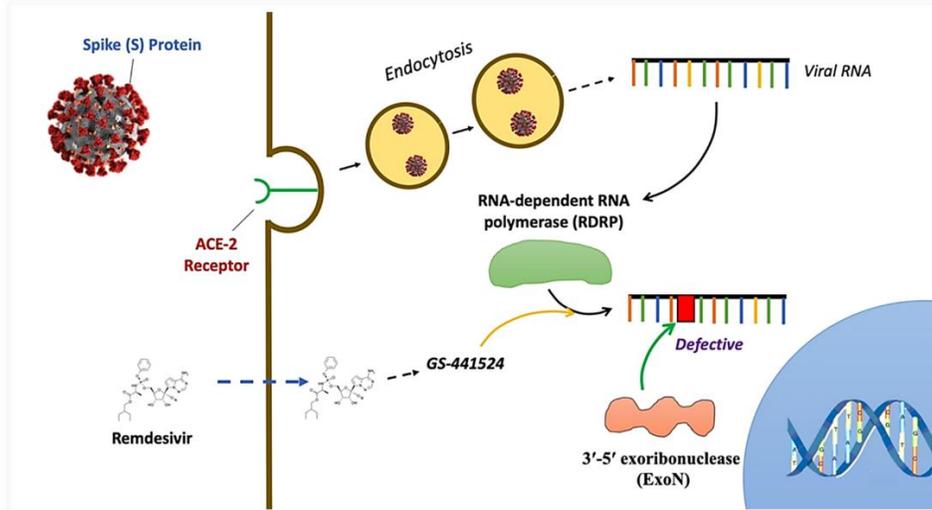
Otro estudio relevante que apoya al anteriormente descrito es el de La Autoridad Regional de Salud de Lombardía (Mancia et al, N Engl J Med.2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2006923), región del norte de Italia severamente afectada por la pandemia, con muchos casos graves y alta mortalidad; se hizo una investigación de casos y controles, en mayores de 40 años, para evaluar la asociación entre uso de bloqueadores SRAA y otros antihipertensivos el riesgo de COVID-19. Un total de 6272 pacientes de casos (99,7%) que se incluyeron en el análisis se combinaron con 30,759 controles; el emparejamiento, diseñado 1:5, fue completamente exitoso para 6015 pacientes. En un análisis multivariable el uso de BRA o inhibidores de la ECA no se asoció significativamente con el riesgo de COVID-19.

Conclusión, a la fecha: No hay evidencia sólida al momento de que exista riesgo especial de mayor riesgo de contagio o de formas más graves de COVID-19 en pacientes hipertensos que toman IECA's o BRA's.

REMDESIVIR: VALORANDO SU PAPEL A LA LUZ DE LA EVIDENCIA.

Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Remdesivir es una prodroga análogo de nucleótido (base con estructura similar a adenina, C-adenosina) que inhibe la polimerasa viral y la síntesis de RNA. Fue originalmente diseñado para tratar los virus Marburg y del ébola, con pocos beneficios; se dispone, sin embargo, de efectos in vitro sobre coronavirus, incluyendo los involucrados en las epidemias de SARS y MERS. Al contactar las proteínas S del SARS-Cov-2 con los receptores ECA-2 de la célula hospedera, los virus son englobados en endosomas, que a su vez se unen a lisosomas, liberándose una tira de RNA que se adhiere a una polimerasa RNA dependiente, para generar una síntesis activa de más RNA viral. El remdesivir en forma activa (GS-441524), muy similar a la adenina, “confunde” a esta enzima, que genera RNA viral defectuoso al usar este nucleósido como material de construcción; este RNA es defectuoso y ya no es funcional (ver Figura). Una enzima codificada desde el RNA viral, la 3'-5' exoribonucleasa (ExoN), sin embargo, es capaz de “reparar” el RNA removiendo la base defectuosa, antagonizando el efecto del fármaco, pero dosis altas de la droga superarían esta defensa viral.



El reciente anuncio de resultados preliminares del estudio **Adaptive COVID-19 Treatment Trial** (ACCCT) de *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID, dependiente de NIH) que detecta diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de recuperación clínica de los pacientes, sin beneficio estadísticamente significativo en cuanto a mortalidad) ha llevado al remdesivir, no sin la críticas de muchos especialistas, al tope de la lista de candidatos a terapia estándar para COVID-19. Comparado contra placebo, el estudio reclutó 1069 pacientes enfermos en etapa avanzada, en tres continentes, y acortó la recuperación en 4 días promedio, con significancia estadística (reducción 31%); estos datos, según los investigadores, justificaron la suspensión del ensayo, por razones éticas, el 27 de abril de este año; se espera la publicación para fines de mayo 2020. La bendición de Anthony Fauci, director del NIAID no se hizo esperar, con el consecuente impacto bursátil en las acciones de Gilead Sciences (Foster City, CA), compañía desarrolladora del fármaco. Sin embargo, otro estudio, en China, con serios problemas de reclutamiento, no logró demostrar ningún beneficio con el uso de remdesivir versus placebo [Wang et al, Lancet [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9) (2020)]; otros ensayos no controlados no aportan, como es de esperar, información que pueda guiarnos para saber cuánta confianza debería depositarse en remdesivir, el fármaco antiviral con que mejores resultados se han obtenido a la fecha, desde que arrancó la pandemia. No se tienen datos certeros sobre seguridad, pero un 12% de los pacientes del brazo de remdesivir del estudio de Wang debieron suspender la droga.

Es preocupante cuántos recursos se invierten en ensayos clínicos diseñados y ejecutados rápidamente, con una clara laxitud de las reglas de la buena investigación, tanto de parte de los autores como de los editores de los *journals* y de las autoridades regulatorias. El problema es que la óptima investigación clínica no puede implementarse en un escenario de hiper urgencia, cuando miles de personas mueren cada día por complicaciones de COVID-19: se requiere desesperadamente de opciones terapéuticas exitosas y, como lo ha señalado la doctora Luciana Borio, directora de *Medical and Biodefense Preparedness*, y previa FDA *Acting Chief Scientist*, cada día cuenta durante una pandemia. El estudio de la NIAD no está patrocinado directamente por la industria farmacéutica y lo firmarán personalidades de renombre, pero esto no ha parecido ser suficiente para mitigar las sospechas de algunos miembros prominentes de la comunidad científica. La producción masiva de la droga se anticipa a corto plazo y la posibilidad de acortar la duración del tratamiento (que requiere infusión intravenosa) de 10 a solo 5 días duplicaría la población candidata a tratamiento.

El objetivo primario logrado no es un objetivo “duro”: no se trata de mortalidad total. La reducción del tiempo de recuperación (definida como “sentirse lo suficientemente bien para el alta hospitalaria o el retorno al nivel normal de actividad) se debate en los márgenes de la significancia a pesar de un valor de $p < 0.001$, por lo que poner todas las esperanzas en esta opción terapéutica parece una jugada arriesgada... Pero la incertidumbre no puede paralizarnos y algunos riesgos deberían tomarse, sin llegar a quebrantar los límites que impone la ética. En cuanto a la mortalidad, fue de 8% en el grupo tratado con remdesivir, versus 11.6% en placebo, sin lograr significancia ($p=0.059$). Confrontar: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

FDA ha autorizado de modo temporal el uso de emergencia de remdesivir en pacientes COVID-19 hospitalizados, en condición grave. Se basó en el estudio ACTT y en el estudio de Gilead, no controlado. Los británicos participantes en ACTT han expresado un optimismo cauteloso ante las expectativas generadas por los resultados descritos (BMJ 2020;369:m1798) <https://doi.org/10.1136/bmj.m1798> (Published 01 May 2020)

Preguntas por responder:

- Contenido del manuscrito final del ACTT: ¿sorpresas imprevistas en seguridad?
- Podría garantizarse un suministro adecuado del fármaco fuera de USA? ¿Un “sí” condicionado? Esta escasez de fármaco limitó mucho el reclutamiento de pacientes en el Reino Unido.
- ¿Cuál es el paciente óptimo?
- ¿Cuál es el momento óptimo para inicio del tratamiento?
- ¿Se obtendrían beneficios con otros antivirales en combinación?

Conclusión: Más y mejor investigación es requerida para el fármaco que al momento resulta más prometedor, es necesario tener en cuenta al remdesivir. Lo perfecto es enemigo de lo bueno, sobre todo en tiempo de pandemia, pero al momento no todos los médicos tratantes de COVID-19 tiene certeza si obtendrán algún beneficio real para sus pacientes con remdesivir; la industria farmacéutica podría ser la más (o única) favorecida en este escenario. La condición crítica de un paciente podría ser un escenario tentador para usar todas las herramientas posibles en una estrategia de “nada que perder”. Pero esto podría estar reñido con la más elemental ética en medicina: “*Primum non nocere*”.

ANSIEDAD: MANEJO PSICOLÓGICO DURANTE LA PANDEMIA COVID-19.

Colaboración: Lic. Ana Patricia Marticorena, psicóloga clínica. pamarticorena@gmail.com

Por causa de las situaciones relacionadas con la pandemia COVID-19 los problemas de ansiedad y depresión afectan a muchas personas de diferentes edades y constituyen uno de los principales motivos de consulta. Con la finalidad de apoyar en su manejo se vuelve importante revisar la siguiente información.

Tipos de ansiedad según el enfoque psicológico cognitivo.

Existen 2 tipos de ansiedad, uno de ellos es la **ansiedad sana**: se encarga de mantenernos a salvo ante algún problema real que atente contra nuestra vida. Gracias a esta ansiedad

podemos reaccionar ante un ataque externo. Sin embargo, también existe la **ansiedad patológica** que, en lugar de ayudarnos a salir adelante, únicamente nos perjudica. El trastorno de ansiedad generalizada es de los más comunes.

El enfoque psicológico cognitivo-conductual demuestra resultados rápidos en el manejo de la ansiedad; está basado en este constructo: “La mente está constituida por una actividad procesal, a través de la cual cada persona se auto organiza al mismo tiempo que se constituye como un sujeto transformador de su propia realidad (Fernández- Álvarez, 2008)”. A continuación, se presentan algunas **técnicas para el manejo de ansiedad**:

1. Respiración diafragmática. Se utiliza con mucha frecuencia. Saber respirar de manera correcta trae muchos beneficios para la salud física y psicológica: nuestra sangre se oxigena y purifica, por ejemplo. A nivel psicológico ayuda a disminuir considerablemente los niveles de ansiedad, produce tranquilidad y aumenta la energía, algo sumamente beneficioso, sobre todo cuando se realiza algún deporte.

¿Cómo practicar este tipo de respiración?

- Sentarse en una silla, o acostarse manteniendo una postura recta.
- Colocar una de las manos sobre el abdomen y comenzar a inspirar, lenta y profundamente.
- Mantener unos segundos el aire inspirado, sintiendo como se “eleva” el abdomen.
- Exhalar lentamente, expulsando el aire por la boca y sintiendo como “desciende” el abdomen.
- Repetir este ejercicio 2 o 3 veces al día.

2. Transformar un pensamiento automático en pensamiento adaptativo. En los procesos de ansiedad se producen pensamientos automáticos o ideas disfuncionales que generan angustia. Es importante identificar estos pensamientos para transformarlos en adaptativos, es decir, positivos, reales y capaces de inducir sensación de calma.

Ejemplos:

Pensamientos automáticos	Pensamientos adaptativos
No seré capaz de superarlo.	Lucharé para salir de esto.
Esto no debería haberme sucedido.	De esta situación saldré fortalecido.

La práctica de identificar pensamientos automáticos es de gran ayuda porque la persona comprende la situación con mayor claridad y transforma ese pensamiento en una idea adaptativa, que le brindará una perspectiva diferente de su vivencia.

3. Organizar rutinas diarias. Para sobrellevar el periodo de cuarentena es fundamental organizar rutinas diarias equilibradas, para disminuir el malestar psicológico. Se recomienda tomar las siguientes medidas:

- Evitar la sobreenformación.
- Planificar los tiempos de alimentación, ejercicios físicos básicos, de preferencia en familia, para promover la convivencia positiva y el afrontamiento en colectivo.

- Promover la ayuda mutua en familia, designar actividades entre los miembros del grupo familiar; esto será muy beneficioso para el trabajo en equipo y la reciprocidad afectiva.
- Utilizar los pensamientos adaptativos para afrontar los periodos de ansiedad, en forma personal y colectiva, ambas contribuyen al afrontamiento positivo.

MANEJO DE ADICCIONES EN PLENA CRISIS SANITARIA:

Experiencias de una médica salvadoreña en Madrid, España.

Colaboración: Dra. Norma Orantes, médica de Centro de Atención Integral a la Drogadicción (CAID), Madrid.

En España, como en muchos países, el manejo institucional de las adicciones es muy complejo, a pesar del gran esfuerzo de instituciones privadas, ONG's e instituciones estatales. El Estado cuenta con muchos centros, delegados por los Ayuntamientos y Comunidades Autónomas. Es una lucha diaria y difícil, tanto que, a menudo, como se dice coloquialmente, "se da un paso hacia adelante y dos hacia atrás": hay muchas variables dependientes: edad, entorno familiar, educación, situación económica, social y psicológica... Para complicar más el panorama, durante la pandemia COVID-19 hemos observado un alza tremenda en el consumo de drogas, principalmente alcohol, que es la droga de más fácil adquisición y que, al parecer, se ha convertido en la droga sustitutiva más buscada en estos tiempos de confinamiento; por desgracia también se abusa más de la cocaína o, peor aún, de la mezcla de ambas: se sabe que potencian sus efectos peligrosamente. Hay un repunte en el consumo descontrolado de heroína, marihuana y drogas de prescripción médica como ansiolíticos y antipsicóticos, en parte por las características propias del paciente adicto, pero desgastadas por el confinamiento necesario, confinamiento que los adictos llevan particularmente muy mal: se suman el temor y la ansiedad ante un posible contagio tanto que, en ocasiones y en algunos pacientes predisuestos, ha llevado a intentos de suicidio.

Ante el panorama descrito hemos implementado medidas:

- El refuerzo de la necesidad de prácticas de higiene y protección durante el confinamiento en sus casas, incluyendo asesoría sobre alimentación sana y adecuada, orientado a los pacientes ambulatorios inscritos en el programa.
- Medidas de higiene y distanciamiento social con control más estricto de los pacientes ingresados en Recursos Cerrados que están a cargo de los CAID (residencias de personas en tratamiento de su adicción).
- Aislamiento de casos positivos de COVID-19, o derivación a hospitales en casos más graves, debido a que muchos de nuestros adictos presentan patologías concomitantes que los vuelven aún más vulnerables (hipertensión arterial, diabetes mellitus, personas viviendo con VIH, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por citar algunos ejemplos).

- Atención y acompañamiento médico y psicológico, mayormente por vía telefónica, de los pacientes y sus familias.
- Promoción de estrategias para manejar el tiempo de ocio; es cosa sabida que en pacientes con adicciones es particularmente más necesario mantenerlos ocupados física y mentalmente (ejercicios, lectura,); esto está a cargo de trabajadoras sociales y educadoras.
- En el caso de los pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona, se les dispensa en el CAID cada 1 o 2 semanas, para evitar aglomeraciones.
- Se ha requerido modificar tratamientos médicos para controlar ansiedad y depresión.

En fin, esta crisis por la pandemia COVID-19 nos está llevando a trabajar en protocolos más bien reactivos mientras se logra el control; esto nos hace darnos cuenta de que, para volver a la situación previa a la pandemia, nos espera un largo camino por recorrer.

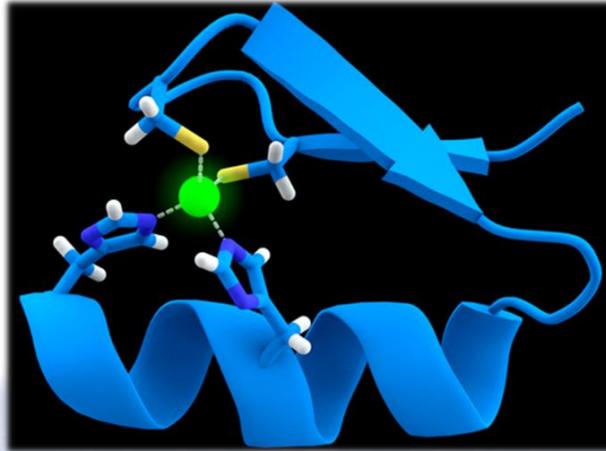
NUTRICIÓN Y COVID-19: ¿QUÉ HAY CON EL ZINC? (Primera parte).

Colaboración: Dr. Edward Wollants, médico internista y nutriólogo, abogado.

No existe una sola condición de la salud humana que no esté sujeta a la interacción con la nutrición; la COVID-19 no es la excepción. El zinc (Zn) es un mineral, número 12 en la tabla periódica), en nutrición conocido como un oligoelemento ligado a numerosos procesos metabólicos; para lo que aquí interesa, se hará énfasis lo que sabe sobre su relación con la función del sistema inmunológico.

Al estudiar la estructura del SARS-Cv-2 por microscopía electrónica, en especial sus cadenas proteicas externas y no estructurales (*nsp* de la 1 a la 16), se evidencian lo que se ha dado en llamar los “dedos de zinc”¹ en los ensamblajes de las sub unidades de la posición *nsp*10 (ver Figura). El zinc estabiliza esta estructura para que pueda cumplir su papel en la transcripción y replicación del virus². Esto parecería beneficioso para el virus, pues necesita zinc para su replicación intracelular; sin embargo, hay estudios *in vitro* en donde se ha bloqueado la replicación del SARS-CoV-2 elevando los niveles de Zn²⁺ intracelular, inhibiendo la actividad ARN polimerasa del virus³. También la célula huésped requiere del metaloide para poder “decidir” de qué tipo de inmunidad echará mano: celular o humoral. Además, el zinc juega un papel fundamental en la apoptosis o “suicidio programado”, un mecanismo defensivo para destruir células que no pueden ser reparadas, uno de los resultados de invasión celular por parte del virus⁴.

En el ámbito clínico, el zinc se caracteriza por proteger el epitelio del tejido nervioso, lo cual puede resultar sumamente benéfico ante una infección viral que ha demostrado neurotropismo y cuyos efectos de mediano y largo plazo están aún por verse^{5,6,7}. Hay también evidencia de protección del epitelio vascular⁸ y respiratorio⁹, en especial en pacientes diabéticos y de edad avanzada¹⁰.



El ion Zn (verde) está coordinado con dos residuos de aminoácidos de histidina y cisteína.

Licensed under the [Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International](#), [3.0 Unported](#), [2.5 Generic](#), [2.0 Generic](#) and [1.0 Generic](#) license.

Hay poblaciones con anormal metabolismo del zinc, ingesta pobre o excreción aumentada, pero en cualesquiera de los casos podrían, teóricamente, estar en posición de riesgo ante la pandemia COVID-19; existen buenos estudios a favor (y ninguno serio en contra) de considerar la suplementación de zinc en este tipo de poblaciones para minimizar daño celular. “Sorprendentemente” las poblaciones ya reconocidas en riesgo de bajos niveles tisulares de zinc coinciden con poblaciones en mayor riesgo de complicaciones graves por COVID-19: adultos mayores, diabéticos, pacientes con cáncer, solo para citar algunos ejemplos.

Hipótesis: Si las poblaciones señaladas en estudios previos como potencialmente deficitarias de zinc a nivel tisular son coincidentes con las que presentan mayor riesgo de complicarse ante una infección por COVID-19, sufriendo daños tisulares similares a los descritos en deficiencias por zinc, ¿será beneficioso para estas poblaciones recibir suplementación con zinc profilácticamente antes de una eventual infección? En la segunda parte de este reporte (próximo Boletín) se explorarán estas posibilidades.

- 1 Freijoso E, Cires M. Revisión sobre el Zinc. Consulta terapéutica-CDF. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2000.
- 2 Su D, Lou Z, Sun F, Zhai Y, Yang H, Zhang, R et al. (2006). Dodecamer structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10. *J. Virol*, 80, 7902-7908.
- 3 Te Velthuis A, Van den Worm S, Sims A, Baric R, Snijder E, Van Hemert M (2010). Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity InVitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog*, 6(11).
- 4 Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000 Sep;182 Suppl 1:S62-8.
- 5 Li, Y., Bai, W., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 1–4.
- 6 Mannan-Baig, A., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (13 de 03 de 2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci*, 11(7), 995-998.
- 7 Mao, L., Wang, M., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Hu, B. (24 de 02 de 2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *The Lancet Neurology* pre-print.
- 8 Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F., Chong, M., & Lee, M. (19 de Marzo de 2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA-online*.
- 9 Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., & Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*, 82(15),7264-7275.
- 10 Mahía Vilas M, Lima Santana B, Álvarez Domínguez A, Ramos Morales LE, Pérez Pérez L, Díaz Batista A. Efecto del sulfato de cinc sobre la inmunidad celular en diabéticos. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [serie en Internet]*. 2001 [citado 24 oct 2010]; 2(2):91-6.