

Reseña / Comentario

COVID-19: su neurotropismo, actividad ECA2 y posibles efectos del cinc como terapia. Una deducción justificada.

Juan Diego Maldonado MD. Msc. 1, Jorge Luis Betancourt MD. 2

1 Doctor en Medicina. Máster europeo en Neuropsicología por la Universidad O. de Cataluña. Máster europeo en Bioética por la Universidad Europea del Atlántico. Diplomado en Salud y Desarrollo por la Universidad Técnica Particular de Loja. Consultor científico para Nedipa C.A. Miembro de la Academia de Medicina Biológica de Baden-Baden.

2 Doctor en Medicina. Cardiólogo por la Universidad Nacional de Investigación Médica de Rusia, Pígorov. Experto universitario en diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria por la Universidad Católica San Antonio de Murcia, España.

Abstract

La COVID-19 es una experiencia nueva para la actual generación de científicos, la evidencia se recopila diariamente y cualquier propuesta debe tomarse en cuenta. El SARS-CoV-2 es un virus que utiliza cinc para construir su proteína de superficie con la cual se adhiere al receptor ECA2 produciendo efectos cardiovasculares y afectando el metabolismo del cinc; además se ha detectado neurotropismo viral y efectos sobre el sistema nervioso. Existe evidencia histórica de los beneficios de la suplementación de cinc tanto para potenciar la respuesta inmunológica cuanto como antiviral, antioxidante protector del tejido respiratorio, cardíaco y como regulador metabólico en pacientes: hipertensos, diabéticos, obesos o ancianos. Se propone la suplementación con cinc en la población en general, sobre todo en aquellos afectados de COVID-19 y en enfermos con factores de riesgo. Es necesario observar los efectos cardiovasculares, neuropsicológicos residuales a corto y largo plazo en pacientes que hayan superado la infección.

Palabras clave:

COVID-19, CINC, zinc, ECA2, neurotropismo, citoquinas.

Declaración ética:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

A cargo de los propios autores.

INTRODUCCIÓN

La pandemia COVID-19 prueba que ninguna política es suficiente para frenar el avance del contagio global con este virus. Inmediatamente los investigadores iniciaron la recolección de datos capaces de aclarar el panorama del contagio, la naturaleza del agente, su origen, métodos de prevención y tratamientos. Muchos pensaron agentes antivirales avanzados, sin embargo estos han demostrado poca utilidad y más bien fármacos sencillos como la hidroxiclороquina aparentan tener mayor utilidad en casos seleccionados. (Chen, y otros, 2020) Esta es una pandemia y se debe actuar con rapidez planteando tratamientos que permitan mejorar la condición de cualquier paciente. Se trata de “medicina de guerra” en la cual cada minuto cuenta y ninguna opción puede descartarse sin probarla en el campo de batalla. Aquí es cuando, la estructura rica en cinc del virus, la tendencia neurotrópica del SARS-CoV-2 (Mannan-Baig, Khaleeq, Ali, & Syeda, 2020), el receptor al cual se adhiere y los grupos de pacientes que han mostrado mayor riesgo hacen pensar en la importancia esencial del metabolismo del cinc dentro de esta pandemia sobre todo considerando los grandes beneficios que ha demostrado el cinc como: antiviral, regulador inmunológico y antioxidante (Read, Obeid, Ahlenstiel, & Ahlenstiel, 2019). De igual forma, debido al neurotropismo (Mannan-Baig, Khaleeq, Ali, & Syeda, 2020) (Li, Bai, & Hashikawa, 2020) (Mao, y otros, 2020) mostrado por este virus y las vías utilizadas para diseminarse se plantean posibles efectos cardiovasculares y neuropsicológicos a largo plazo que no han sido seriamente considerados aún. El objetivo de este escrito es brindar una visión distinta de la fisiopatología basándose en datos tanto previos como recopilados en este campo de batalla epidemiológico y brindar material nuevo que aporte con la prevención, lucha actual y se adelante a los efectos posteriores de la COVID-19.

ORIGEN DE LA PANDEMIA

El virus SARS-CoV-2 es un patógeno originado a finales del año 2019 en la provincia china de Hubei, dentro del mercado de Wuhan, en donde las malas prácticas sanitarias y el consumo de fauna exótica permitiría una mutación del coronavirus, que se hospedaba en animales, hasta transformarlo en un coronavirus capaz de infectar al ser humano. (Wang, y otros, 2020) Los vehículos zoonóticos de mayor probabilidad reconocidos hasta el momento son: el murciélago *Rhinolophus affinis* (Li, y otros, 2005) o el pangolín (*Manis pentadactyla/javanica*) (Cyranoski, 2020) cuya manipulación, uso en laboratorios y frecuente consumo durante décadas, en el mencionado territorio de la China continental, habría predispuesto un ambiente adecuado para alcanzar las mutaciones referidas por los genetistas y virólogos especialistas en el campo.

Recientes investigaciones proponen una hibridación entre dos virus, al parecer tanto la partícula viral presente en el pangolín cuanto aquella hospedada en el murciélago se habrían encontrado en un reservorio común e hibridado creando una verdadera quimera viral. (Hassanin, 2020) Esto se descubre así: al murciélago *Rhinolophus affinis* se lo considera un reservorio asintomático de un *Betacoronavirus* similar al SARS-CoV-2 cuyo nombre de clasificación es RaTG13 y cuyo genoma comparte un 96% de similitud con el virus causante de la COVID-19. (Zhou, y otros, 2020) Sin embargo, en febrero de 2020 otro virus con similitud de 98% se encontró en el pangolín (*Manis pentadactyla/javanica*) (Zhang, Wu, & Zhang, 2020) y aunque al principio parecía ser el origen real del virus causante de COVID-19, los últimos análisis mencionan que la mayoría de muestras determinan tan solo un 90% de similitud genómica total, llevando nuevamente las miradas hacia el virus del murciélago como el más compatible con el origen de la pandemia. Sin embargo, al analizar

las proteínas que actúan como receptores virales y que permiten la adhesión del virus al ser humano, se determinó que el receptor del virus del murciélago es tan solo 77% afín al virus causante de la COVID-19, versus el receptor del virus del pangolín que tiene una similitud de hasta 99%. Estos datos sugieren que el SARS-CoV-2 es fruto de una recombinación entre dos virus preexistentes, luego de que ambos hayan infectado al mismo tiempo al animal huésped y mutado hacia esta nueva forma de virus; estas recombinaciones son fenómenos ya vistos en otros coronavirus. (Graham & Baric, 2010) Esta doble infección es posible al considerar las prácticas de manejo de fauna exótica, aglomeración, matanza y consumos insalubres, realizados a diario en el mercado de Wuhan. Esto permite deducir que el virus causal de la pandemia es un virus de alta mutagenicidad.

ESTRUCTURA DEL VIRUS Y PRIMEROS RASTROS DE LA IMPORTANCIA DEL CINC

SARS-CoV-2 se lo clasifica dentro del reino *Riboviria*, orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirinae*, familia *Coronavirinae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, especie: *coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo (SARS)*. Es un virus ARN cuya estructura clásica está opacada por la funcionalidad de las proteínas no estructurales que conforman su “corona”; las cuales se nombran *nsp* y numeradas desde la 1 hasta la 16, siendo la *nsp10* la más característica siendo común para la estructura de los tres grupos antigénicos de coronavirus, por lo cual es considerado un factor esencial en la transcripción y replicación del virus. La *nsp10* se forma ensamblando doce subunidades idénticas para conformar una estructura dodecamérica esférica única en cuya estructura cristalina se revelan “dedos” de cinc estabilizando la estructura, a razón de dos átomos de cinc por cada subproteína. (Su, y otros, 2006) Nótese la importancia del cinc en la estructura viral.

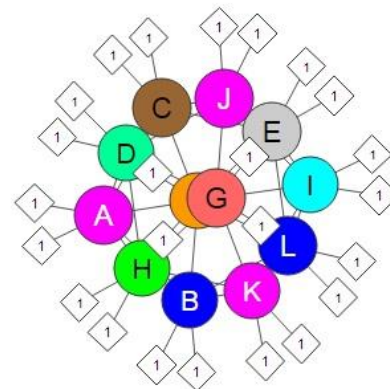


Ilustración 1: presencia del cinc en la estructura de la *nsp10* del SARS-CoV.

Derecha: estructura molecular de la *nsp10*. Izquierda: diagrama en donde el cinc se representa con el número 1.
Tomado de: (Su, y otros, 2006) Dodecamer structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein *nsp10*. *J. Virol*, 80, 7902-7908.

El genoma viral está constituido por 29903 pares de bases ARN de simple cadena distribuidas en 15 genes incluyendo al gen-S el cual codifica la proteína de superficie del virus, anteriormente mencionada, con la cual logra adherirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2); nuevamente el cinc aparece ahora como único metal integrante del centro activo de la ECA2. Poco se ha estudiado sobre los efectos del cinc sobre ECA2, aunque existen investigaciones que le relacionan con el metabolismo de la ECA2 ejerciendo efecto hipotensor en pacientes hipertensos. (Rosales Molina, 2000) Se deduce entonces que el papel del cinc es representativo. Este virus necesita cinc para su replicación y se pensaría que su administración al paciente beneficiaría al virus, pero no es así, el cinc extracelular está ligado a proteínas albuminoideas y luego es entregado a la proteína celular transportadora específica llamada *Zip*, la cual aumenta la concentración intracelular de cinc; esto aún parecería beneficioso para el virus, pues SARS-CoV-2 necesita cinc para su replicación intracelular, sin embargo el ser humano usa eficientemente al cinc para defenderse de los virus y 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 virus. (Te Velthuis, y otros, 2010) Es decir, SARS-CoV-2 necesita del cinc, pero si al ingresar a una célula y esta se encuentra sobrecargada del elemento, no puede replicarse adecuadamente. ¿Será por esto que la COVID-19 afecta más a poblaciones deficientes en cinc?, a saber: ancianos, diabéticos, con enfermedades crónico-degenerativas y autoinmunes; la razón lleva a pensar que sí.

LA VÍA DE ENTRADA DEL SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ingresa al cuerpo uniéndose al receptor de ECA2; este receptor se distribuye en diversos tejidos, muchas de sus funciones aún no se han investigado. Las funciones más conocidas son las relacionadas con la circulación y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, este receptor también se encuentra en: testículos, intestinos y en el sistema nervioso, en este último especialmente en la glía y neuronas. Aquí cabe otra pregunta, ¿estos otros órganos pueden ser invadidos por el virus? Actualmente la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control de Enfermedades sugieren una eliminación intestinal del SARS-CoV-2, sin ratificar, pero sugiriendo que las heces fecales pueden transmitir el virus tal cual lo han mencionado algunos estudios. (Gu, Han, & Wang, 2020) (World Health Organization, 2020) (World Health Organization, 2020) (Prevention, 2020) Estudios previos en ratones determinaron la capacidad del virus de la línea SARS-CoV de causar muerte neuronal luego de invadir el cerebro vía epitelio olfatorio causando muerte por insuficiencia respiratoria debido a daño en el tronco cerebral; los sobrevivientes quedaron con diversas secuelas cerebrales permanentes. (Netland, Meyerholz, Moore, Cassell, & Perlman, 2008) En reportes en humanos se encontró al virus en el líquido cerebroespinal. (Mao, y otros, 2020) Hay pacientes que perdieron su capacidad para respirar debido al daño neuronal, lo cual revelaría afectación en el tronco cerebral sugiriendo neurotropismo viral. (Li, Bai, & Hashikawa, 2020) (Mannan-Baig, Khaleeq, Ali, & Syeda, 2020) Detalle importante que no puede dejarse de lado, aun cuando un recientes estudio realizado en muestras, tanto de pacientes como de animales de laboratorio infectados, demostró presencia del virus solo en el células soporte de epitelio olfatorio y no en neuronas de la vía olfatoria (Brann, Tsukahara, Weinreb, Logan, & Datta, 2020), sin embargo, el neurotropismo encontrado en numerosos estudios obliga a considerar esa posibilidad.

ALGO MÁS SOBRE EL CINCO

El cinc es un elemento esencial para el humano; necesario para el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico, para el metabolismo de ácidos nucleicos pues es constituyente estructural de aproximadamente 750 factores de transcripción (Lambert SA, y otros, 2018), es un componente catalítico de aproximadamente 2000 enzimas de 6 clases distintas (transferasas, óxido-reductasas, ligasas, hidrolasas, liasas, isomerasas) (Andreini & Bertini, 2012), esto evidencia un papel esencial para diversos procesos celulares: síntesis de ADN, transcripción del ARN. Dentro las funciones del cinc se destacan aquellas con relacionadas con COVID-19:

- Es componente del receptor de la ECA2 (el receptor al que se adhiere el virus), por ende las investigaciones pueden enfocarse en bloquear esa vía de adhesión.
- Participa de forma determinante en la eficiencia de la respuesta inmune (Overbeck, Rink, & Haase, 2008). Las células defensoras manipulan su concentración intracelular de cinc para enfrentan con eficiencia a los diversos patógenos. (Subramanian & Deepe, 2016)
- Tiene propiedades antivirales demostradas en varias especies virales; lo cual puede ser muy útil para tratar esta pandemia. (Read, Obeid, Ahlenstiel, & Ahlenstiel, 2019) (Overbeck, Rink, & Haase, 2008)
- Forma parte de proteínas antioxidantes como la superóxido-dismutasa (muy importante para disminuir el nivel de estrés oxidativo en pacientes con complicaciones respiratorias por COVID-19). (Overbeck, Rink, & Haase, 2008)
- Mejora el desempeño cardiovascular y previene el apareamiento de cardiomiopatía (Wang, y otros, 2006); una complicación mortal encontrada en pacientes afectados por la COVID-19. (Arentz, y otros, 2020)
- Hay sugerencias sobre efectos beneficiosos de la suplementación con cinc para alivio de los síntomas de estrés emocional. (Whittle, Lubec, & Singewald, 2009) Utilidad importante debido al síndrome de cuarentena sufrido en esta época.
- Se ha demostrado que el cinc tiene una actividad protectora sobre el tejido respiratorio (Truong-Tran, Carter, Ruffin, & Zalewski, 2001), tan amenazado por SARS-CoV-2.
- Participa en el normal funcionamiento del sentido de la olfacción y del gusto (Hummel, Landis, & Hüttenbrink, 2011); cuya sintomatología es temprana en pacientes afectados por COVID-19.
- Los diabéticos, ancianos, obesos, hipertensos (todos ellos grupos con mortalidad por COVID-19) son poblaciones que manifiestan deficiencia de este mineral y cuyos cuadros han demostrado mejoría en sus perfiles metabólicos cuando son suplementados con cinc. (Rosales Molina, 2000) (Fukunaka & Fujitani, 2018) (Uciechowski & Rink, 2016)

En el aparato respiratorio se debe recalcar el importante papel del cinc en el metabolismo de la superóxido-dismutasa, una substancia antioxidante muy importante dentro de los procesos infecciosos pues ayuda a limitar el daño producido por el radical superóxido durante la activación inmunológica de los glóbulos blancos. La COVID-19 produce inflamación severa del tejido respiratorio con la consecuente destrucción oxidativa y presencia de substancias que reproducen

un síndrome de membrana hialina. (Tian, y otros, 2020) En algunos pacientes esta manifestación se torna dramática y son los diabéticos y ancianos quienes presentan mayor mortalidad siendo ellos deficientes en cinc. La regulación adecuada de esas deficiencias o la administración diaria de suplementos a esas poblaciones podría disminuir los efectos oxidativos y mejorar su desempeño inmunológico. Similar estrategia debería proponerse en países en vías de desarrollo o en lugares con dietas altas en ácido fítico, dado que en los primeros existe una deficiencia endémica de cinc en la dieta y, en los segundos, la presencia exagerada de ácido fítico impide la absorción del cinc lo cual transformaría, a esas poblaciones, en pacientes más sensibles a las complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2.

La recomendación de consumo mínimo de cinc en varones y mujeres adultos es de 11 mg/día y 8mg/día, respectivamente. Esta ingesta mínima debería garantizarse a toda la población pues así se mantiene un sistema inmunológico saludable. En casos de tratamiento a las personas afectadas por el virus se recomienda dosis más elevadas por vía oral a razón de 13 a 24 mg cada 3 h por día. (Read, Obeid, Ahlenstiel, & Ahlenstiel, 2019) En caso de poblaciones de riesgo con o sin COVID-19 se recomienda las más altas dosis posibles. Recordando que dosis diarias de hasta 180 mg diarios por varias semanas nunca se han demostrado tóxicas ni capaces de producir efectos adversos, pudiendo administrarse por vía intravenosa. (Oregon State University-Linus Pauling Institute, 2019)

IMPORTANCIA DEL CINCO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

SARS-CoV-2 ingresa a las células al unirse con los receptores ECA2 produciendo alteraciones en la expresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona y atacando principalmente a los órganos en los cuales este receptor se expresa más. Luego inicia su replicación induciendo a la célula infectada a producir y ensamblar proteínas virales; para lograrlo debe consumir cinc disponible en el medio que lo hospeda, lo consumirá de forma exponencial desde su ingreso, produciendo una depleción en el tejido atacado. Se ha detectado que SARS-CoV-2 prefiere ingresar por las vías respiratorias y, en algunos casos, también afecta a los nervios olfatorios y del gusto. Las siguientes manifestaciones ya dependerán de la integridad y fortaleza del sistema inmunológico del paciente y de su susceptibilidad, de ser débiles, el virus avanzará hacia otras zonas: vías respiratorias inferiores y se han encontrado señales de ataque en el sistema nervioso central. (Mao, y otros, 2020) (Netland, Meyerholz, Moore, Cassell, & Perlman, 2008)

Las vías de invasión más conocidas e investigadas se relacionan con el tejido respiratorio: el ataque a los neumocitos con proliferación de tejido fibrogranuloso produciendo obliteración de la membrana respiratoria típica de la bronquiolitis viral. (Tse, y otros, 2004) Esta forma de tendría relación con el metabolismo del cinc puesto que, desde hace varias décadas, se ha propuesto al cinc como un agente antioxidante y protector del epitelio respiratorio (Truong-Tran, Carter, Ruffin, & Zalewski, 2001), al estar directamente relacionado con el funcionamiento de la enzima superóxido-dismutasa la cual protege a las células del radical superóxido, algo común en las infecciones graves y causal de la oxidación del epitelio respiratorio durante cualquier enfermedad similar al SARS. Además, el cinc previene la apoptosis del epitelio respiratorio al estar implicado en la regulación de la enzima caspasa-3. (Truong-Tran, Carter, Ruffin, & Zalewski, 2001)

Sobre el sistema nervioso, el SARS-CoV-2 produce alteraciones en los vasos sanguíneos que alimentan a los nervios infectados por ende, el daño endotelial producido por el virus en la zona del nervio olfatorio, le permitiría acceder hacia el cerebro (Mannan-Baig, Khaleeq, Ali, & Syeda, 2020); a su paso continuaría consumiendo el cinc de las células olfatorias y gustativas (especialmente importante para el funcionamiento de esos nervios) esto explica el perfil clínico detectado en los pacientes con COVID-19: hiposmia-anosmia y ageusia marcada. Esta pérdida del olfato y del gusto no se relaciona con congestión de las mucosas (como sucede con otros virus p. ej. rinovirus) sino que muestra otro comportamiento, posiblemente neurotrópico. Ya en la vía olfatoria o gustativa el virus podría viajar hacia el cerebro; de hacerlo existiría mayor probabilidad de llegar a áreas cerebrales relacionadas con el olfato y el gusto, sin embargo, una vez dentro del cerebro su dispersión podría ser generalizada. Una sugerencia es que los pacientes con COVID-19 sean considerados como casos con posibles complicaciones del sistema nervioso, con riesgo de fallos en los sistemas vitales producto de la invasión viral y con posibles efectos neuropsicológicos no descritos que podrían presentarse en el futuro, cuya evaluación se torna necesaria, pero su sintomatología podría demorar mucho tiempo en manifestarse o detectarse. No debe descartarse afectaciones en la conducta de diferente nivel de gravedad dado que complejos procesos olfativos y gustativos están relacionados con trastornos de conducta siendo un área poco estudiada. (Sarafoleanu, Mella, Georgescu, & Perederco, 2009) Varios efectos neuropsicológicos no podrían ser detectados con facilidad durante esta pandemia: trastornos cognitivos varios, crisis de pánico, ansiedad o cambios leves de humor podrían atribuirse al estrés producto del encierro o al miedo por enfermarse, sin embargo, ya se han descrito perfiles cognitivos alterados en pacientes con deficiencia de cinc (Takeda & Tamano, 2017). Por ello es necesario considerar el perfil neuropsicológico del paciente antes, durante y después de la infección para determinar posibles trastornos presentes o residuales luego del proceso viral; esta, sin duda, es un área de interesante y necesario estudio, pues se estaría reconociendo el efecto de una partícula viral sobre el comportamiento humano relacionado con el cinc. Existen estudios en ratas de laboratorio en las cuales se controló el estrés, administrando o privando de la adecuada suplementación de cinc (Watanabe, Tamano, Kikuchi, & Takeda, 2010) (Whittle, Lubec, & Singewald, 2009); nada impide pensar que su deficiencia torne a ciertas áreas del cerebro más sensibles al estrés.

No puede descartarse que SARS-CoV-2 tenga habilidad para viajar hacia áreas específicas del olfato y del gusto, de tal forma su diseminación pudiera seguir un trayecto relacionado con el “vecindario” de las vías olfatorias y gustativas. Usando la vía olfatoria: por el nervio olfatorio y bulbo olfatorio hacia la corteza orbitofrontal, la ínsula agranular, subnúcleos de la amígdala, corteza piriforme, corteza entorrinal y conexiones que terminan por llegar hacia diversas zonas, todas ellas con complejos procesamientos que influyen mucho en los recuerdos emocionales, en la conducta en general. Usando vía gustativa: los pares craneales V, VII, IX, X llevan hasta el mesencéfalo sus vías aferentes para hacer sinapsis en el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo y luego viajar a la ínsula anterior y el opérculo frontal, núcleos ventral posterior del tálamo y corteza sensorial temporal, respectivamente. Nótese aquí la vía gustativa: si SARS-CoV-2 la usa como “autopista” de ingreso, fácilmente podría alcanzar el bulbo raquídeo y producir daño neuronal con la consecuente afectación de funciones vitales como la respiración (Netland, Meyerholz, Moore, Cassell, & Perlman, 2008) y diversos trastornos cardiovasculares y otros no descritos en funciones vitales localizadas en esa zona tan delicada.

El daño cardiovascular no puede pasar desapercibido, tanto en su etapa aguda como crónica. Informes sugieren que el coronavirus relacionado con el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) puede causar miocarditis aguda e insuficiencia cardíaca. El SARS-CoV-2 y el MERS-CoV tienen una patogenicidad similar, el mecanismo de la lesión miocárdica aguda causada por la infección por SARS-CoV-2 podría estar relacionado con ECA2 (Zheng, Ma, Zhang, & Xie, 2020). De los enfermos con COVID-19 y enfermedad cardiovascular, alrededor del 7% sufren miocarditis (22 % de pacientes críticos). Respecto al daño crónico, una encuesta de seguimiento de 12 años de 25 pacientes que se recuperaron de la infección por SARS-CoV encontró que el 68% tenía hiperlipidemia, el 44% tenía anomalías del sistema cardiovascular y el 60% tenía trastornos del metabolismo de la glucosa. El análisis de la metabolómica reveló que el metabolismo de los lípidos estaba desregulado en pacientes con antecedentes de infección por SARS-CoV (Ruan, Yang, Wang, Jiang, & J., 2020). En estos pacientes, las concentraciones séricas de ácidos grasos libres, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina y fosfatidilglicerol aumentaron significativamente en comparación con los individuos sin antecedentes de infección por SARS-CoV. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la infección por el SARS-CoV conduce a trastornos del metabolismo de los lípidos y la glucosa aún son inciertos. Dado que el SARS-CoV-2 tiene una estructura similar al SARS-CoV, este nuevo virus también puede causar daño crónico al sistema cardiovascular, y se debe prestar atención a la protección cardiovascular durante el tratamiento para COVID-19 (Zheng, Ma, Zhang, & Xie, 2020). Estos trastornos, junto a la “tormenta de citoquinas” podrían explicarse debido a que, durante un proceso inflamatorio, el cinc es secuestrado por el tejido hepático gracias a la acción de la proteína de transporte ZIP14 y metalotioneína, esto disminuye drásticamente la cantidad de cinc plasmático con lo cual, en pacientes deficientes e infectados por un virus consumidor de cinc como SARS-CoV-2 el ciclo vicioso de ataque tisular oxidativo y alteraciones como las descritas anteriormente serían agravadas debido a la baja presencia del cinc y por ende deficiente efecto antioxidante y baja modulación inmunológica. (Overbeck, Rink, & Haase, 2008)

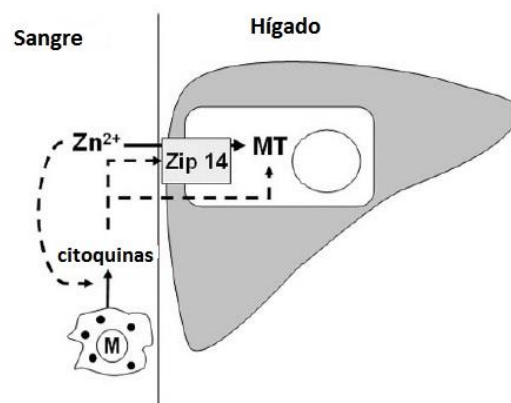


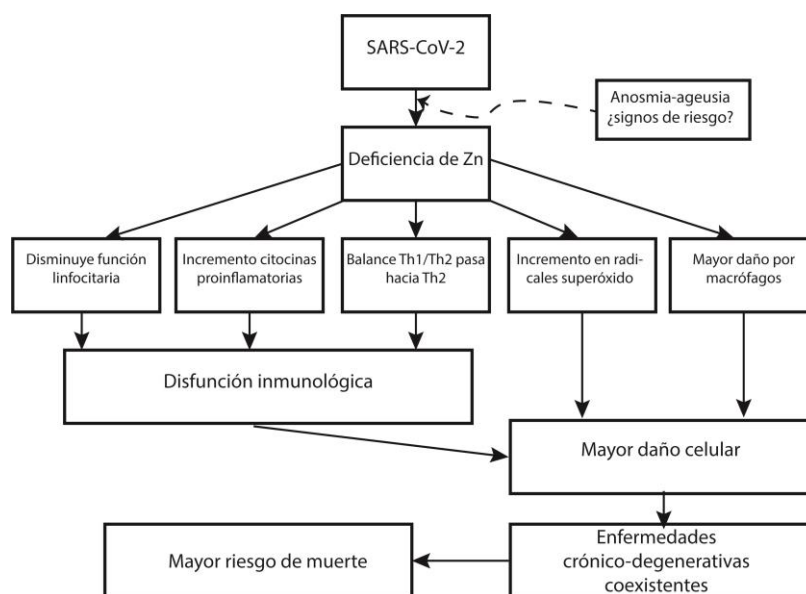
Ilustración 2: Homeostasis hepática del zinc en la inflamación.

M: macrófagos. MT: metalotioneína.

Modificado de: (Overbeck, Rink, & Haase, 2008) Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 56(1), 15-30

Los reportes revelan un aumento de la morbi-mortalidad en pacientes: ancianos, diabéticos, con enfermedades crónico-degenerativas, inmunodeprimidos. El denominador común dentro de esa población es debilitamiento del sistema inmunológico, lo cual es obvio por las características propias de su organismo y patologías. Pero vale invocar al cinc como parte de esa fisiopatología agravante. Ya se mencionó a diabéticos y ancianos como personas con deficiencia de este mineral, a este grupo se suman personas obesas y con síndrome metabólico (Fukunaka & Fujitani, 2018). Tan importante es el cinc en pacientes diabéticos que los beneficios de una buena suplementación han sido demostrados incluso previniendo el desarrollo de cardiomiopatía diabética (Wang, Wang, Tong, Wang, & Cai, 2017) y mejorando la expresión de la insulina en pacientes con diabetes tipo II. (Fukunaka A., 2019) Una buena suplementación de cinc en estos pacientes se torna no solo una sugerencia sino una terapia imprescindible durante la pandemia COVID-19.

Gráfico 1. Posible efecto de la deficiencia de Zn en la fisiopatología y complicaciones por COVID-19



Modificado de: Overbeck, S., Rink, L., & Haase, H. (2008). Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 56(1), 15-30

CONCLUSIONES

- SARS-CoV-2 es un virus cinc-dependiente.
- SARS-CoV-2 ha mostrado neurotropismo que determinaría posibles afectaciones neuronales capaces de producir desde trastornos conductuales o cognitivos leves hasta graves daños en centros vitales del tallo cerebral.

- SARS-CoV-2 produce agravamiento de los síntomas cardiovasculares con presencia de cardiomiopatía en ciertos pacientes, fenómeno que debe ser considerado cuando se administre cualquier soporte o terapia.
- El cinc es un elemento esencial para el organismo y actúa como regulador del sistema inmunológico, mejorando la respuesta de defensa y protegiendo al tejido de los efectos oxidantes propios de la respuesta inmunológica (reacción que empeora la insuficiencia respiratoria en COVID-19), sobre todo en pacientes con patologías previas que los incluye en grupos de alto riesgo al adquirir COVID-19.
- El cinc ha demostrado ser un elemento que regula y previene complicaciones cardiovasculares.
- El cinc ha demostrado poseer actividad antiviral para diversas especies de virus.
- El cinc puede ser suplementado con seguridad pues no se ha demostrado efectos secundarios incluso con dosis altas. En los países con alto consumo de fitatos y con niveles elevados de malnutrición se ha detectado deficiencia de cinc en la población.

PROPUESTAS

1. Administrar de forma urgente suplementos con cinc a la población en general y suplementar dosis elevadas en la población ya afectada o con riesgos agravantes. Sean estos pacientes ambulatorios u hospitalizados (debe evaluarse la mejor vía de administración en pacientes de cuidados intensivos). Teniendo énfasis en personas con síntomas de anosmia y ageusia, síntomas que podrían considerarse factores de riesgo para pacientes de COVID-19.
2. Recomendar el consumo de alimentos que tengan mayor concentración de cinc y reducir el consumo de ácido fítico.
3. Enfocarse en la búsqueda de terapias que afecten a proteína de unión cinc-dependiente de SARS-CoV-2.
4. Investigar el posible neurotropismo viral de SARS-CoV-2 y evaluar neurológica y neuropsicológicamente a los pacientes recuperados en búsqueda de sutiles, moderados o severos trastornos en esas áreas. Sobre todo aquellos que presentaron síntomas olfatorios y gustativos.
5. Investigar las posibles complicaciones cardiovasculares producidas y sus secuelas luego de hospitalizaciones por la COVID-19, considerarlas antes de cualquier terapia de soporte y monitorizarlas luego de la alta médica.

Referencias

- Andreini, C., & Bertini, I. (2012). A bioinformatics view of zinc enzymes. *J Inorg Biochem*, *111*, 150-156. doi:10.1016/j.jinorgbio.2011.11.020
- 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*. doi:10.1001/jama.2020.4326

- Brann, D., Tsukahara, T., Weinreb, C., Logan, D., & Datta, S. (27 de Marzo de 2020). Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv- preprint*. doi:10.1101/2020.03.25.009084
- Chen, Z., Hu, J., Zhang, Z., Jiang, S., Han, S., Yan, D., . . . Zhang, Z. (22 de 03 de 2020). Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv-preprint*. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
- Cyranoski, D. (07 de 02 de 2020). Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature*. doi:10.1038/d41586-020-00364-2
- Fukunaka A., F. Y. (2019). Role of Zinc Transporters in Type 2 Diabetes and Obesity. En K. T. Fukada T., *Zinc Signaling*. Singapur: Springer. doi:10.1007/978-981-15-0557-7_12
- Fukunaka, A., & Fujitani, Y. (2018). Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int. J. Mol. Sci*, 19(2), 476. doi:10.3390/ijms19020476
- Graham, R., & Baric, R. (Marzo de 2010). Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *Journal of Virology*, 84(7), 3134-3146. doi:10.1128/JVI.01394-09
- Gu, J., Han, B., & Wang, J. (3 de Marzo de 2020). COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054
- Hassanin, A. (18 de 03 de 2020). Coronavirus origins: genome analysis suggests two viruses may have combined. *The Conversation*. Obtenido de <https://theconversation.com/coronavirus-origins-genome-analysis-suggests-two-viruses-may-have-combined-134059>
- Hummel, T., Landis, B., & Hüttenbrink, K.-B. (2011). Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10. doi:10.3205/cto000077
- Lambert SA, J. A., Das, P., Yin, Y., Albu, M., Chen, X., Taipale, J., . . . Weirauch, M. (2018). The human transcription factors. *Cell*, 172(4), 650-655. doi:10.1016/j.cell.2018.01.029
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J., . . . Fa, L. (25 de Octubre de 2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676-679.
- 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. doi:10.1002/jmv.25728
- 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. doi:10.1021/acschemneuro.0c00122
- 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*. doi:10.1101/2020.02.22.20026500

- 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. doi:10.1128/JVI.00737-08
- Oregon State University-Linus Pauling Institute. (2019). *Micronutrient Information Center*. (E. Ho, Editor, & Oregon State University) Recuperado el 04 de Abril de 2020, de Zinc: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/zinc>
- Overbeck, S., Rink, L., & Haase, H. (2008). Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, *56*(1), 15-30. doi:10.1007/s00005-008-0003-8
- Prevention, C. O. (10 de 03 de 2020). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. (CDC) Recuperado el 01 de 04 de 2020, de <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>
- Read, S., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (Julio de 2019). The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in Nutrition*, *10*(4), 696-710. doi:doi.org/10.1093/advances/nmz013
- Rosales Molina, M. (2000). *Suplementos de cinc en el tratamiento de la HPT*. Granada: Dialnet. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=141070>
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & J., S. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. doi:doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x
- Sarafoleanu, C., Mella, C., Georgescu, M., & Perederco, C. (15 de Abril de 2009). The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *J Med Life*, *2*(2), 196-198. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018978/>
- Su, D., Lou, Z., Sun, F., Zhai, Y., Yang, H., Zhang, R., . . . Rao, Z. (2006). Dodecamer structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10. *J. Virol*, *80*, 7902-7908. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/2GA6>
- Subramanian, K., & Deepe, G. (1 de Diciembre de 2016). Immunological orchestration of zinc homeostasis: The battle between host mechanisms and pathogen defenses. *Arch Biochem Biophys*, *611*, 66-78. doi:10.1016/j.abb.2016.02.020
- Takeda, A., & Tamano, H. (2017). The impact of synaptic Zn(2+) dynamics on cognition and its decline. *Int J Mol Sci*, *18*(11). doi:10.3390/ijms18112411.
- Te Velhuis, A., Van den Worm, S., Sims, A., Baric, R., Snijder, E., & Van Hemert, M. (4 de Noviembre de 2010). Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog*, *6*(11). doi:10.1371/journal.ppat.1001176
- Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., & Xiao, S. (11 de Marzo de 2020). Pathological Study of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) through Post-Mortem Core Biopsies. *Preprints*. doi:10.20944/preprints202003.0311.v1

- Truong-Tran, A., Carter, J., Ruffin, R., & Zalewski, P. (01 de Abril de 2001). New insights into the role of zinc in the respiratory epithelium. *Immunology and Cell Biology*, 79(2), 170-177. doi:10.1046/j.1440-1711.2001.00986.x
- Tse, G. M., To, K. F., Chan, P. K., Lo, A. W., Ng, K. C., Wu, A., . . . Ng, H. (2004). Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*, 57(3), 260-265. doi: 10.1136/jcp.2003.013276
- Uciechowski, P., & Rink, L. (2016). Zinc: An Essential Trace Element for the Elderly. En M. Malavolta, & E. Mocchegiani, *Molecular Basis of Nutrition and Aging* (págs. 551-566). Ancona: Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-801816-3.00039-X
- Wang, B., Wang, S., Tong, J., Wang, y., & Cai, L. (Abril de 2017). Zinc deficiency worsens and zinc supplement prevents the development of diabetic cardiomyopathy, respectively, in the db/db mice: A key role of Nrf2. *The FASEB Journal*, 31(1). Obtenido de https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fasebj.31.1_supplement.843.17
- Wang, J., Song, Y., Elsherif, L., Song, Z., Zhou, G., Prabhu, S., . . . Cai, L. (2006). Cardiac Metallothionein Induction Plays the Major Role in the Prevention of Diabetic Cardiomyopathy by Zinc Supplementation. *113*(4), 544. Obtenido de <https://pubag.nal.usda.gov/catalog/46642>
- Wang, P., Lu, J.-a., Jin, Y., Zhu, M., Wang, L., & Chen, S. (2020). Epidemiological characteristics of 1212 COVID-19 patients in Henan, China. *medRxiv*.
- Watanabe, M., Tamano, H., Kikuchi, T., & Takeda, A. (Febrero de 2010). Susceptibility to stress in young rats after 2-week zinc deprivation. *Neurochemistry International*, 56(3), 410-416. doi:10.1016/j.neuint.2009.11.014
- Whittle, N., Lubec, G., & Singewald, N. (2009). Zinc deficiency induces enhanced depression-like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice. *Amino Acids*, 36, 147-158. doi:10.1007/s00726-008-0195-6
- World Health Organization. (29 de 03 de 2020). *Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations*. (WHO) Recuperado el 01 de 04 de 2020, de <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
- World Health Organization. (2020). *Water, sanitation, hygiene, and waste management for the COVID-19 virus*. Interim guidance. Obtenido de <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272446/retrieve>.
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (28 de 02 de 2020). Probable Pangolin Origin of 2019-nCoV Associated with Outbreak of COVID-19. *Current Biology-preview*. doi:10.2139/ssrn.3542586
- Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. doi:10.1038/s41569-020-0360-5

Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Cheng, H. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*, 270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7