



«TENEMOS A TODO EL MUNDO EN LAS CUADRAS, ¿CÓMO NO VAMOS A SER CAPACES DE MOVER A TODO ESE POTENCIAL, A TODA ESA INTELIGENCIA?». Miguel Díaz Canel Berúdez, 11 de abril del 2020

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

13 de abril del
2020

EN ESTE NÚMERO

Lo que se ha exteriorizado con la pandemia de la COVID-19

Por Dr.C. Julio César Hernández Perera

En medio de esta pandemia, hay cosas que son muy claras para los cubanos. Sin embargo, para otros, en disímiles partes del mundo, la infección les ha develado sorpresas ante algo que les podría parecer insólito. Así lo pudo percibir la comentarista de la revista The Lancet Sarah L Dalglish cuando delineaba «las situaciones inesperadas» que vive el mundo contemporáneo con el azote del SARS-CoV-2.

En el escrito Dalglish señalaba cómo a medida que el brote de la enfermedad por el nuevo coronavirus despuntaba en Europa y EE. UU., empezó a circular una evaluación compendiada por La Iniciativa de Amenazas Nucleares y el Centro de Seguridad de la Salud de la Escuela de Salud Pública Johns Hopkins —ambas con sede en los EE.UU.—: Señalada como Índice de Seguridad Sanitaria Global 2019, se valoraron cómo 195 países podían afrontar brotes de enfermedades infecciosas.

Según los datos vertidos por estos centros norteamericanos, se presumió que EE.UU. y el Reino Unido ocupaban el primer y segundo lugar,

respectivamente, en cuanto a capacidad para enfrentar el brote de una enfermedad infecciosa. En esa evaluación China ocupaba el puesto 51.

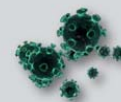
Pero la situación actual ha mostrado que todos estos pronósticos eran quiméricos y muy alejados de la realidad: Los gobiernos de los EE. UU. y el Reino Unido han ofrecido una de las peores respuestas del mundo a la pandemia, atiborradas de farsas, incapacidades y falta de previsión.

Semanas antes de que se declarara la ciudad de Nueva York como epicentro de esta pandemia, numerosos galenos de esa nación advertían de la escasez de recursos médicos, mientras muchas familias se sentían abandonadas a su suerte.

Y por si fuera poco, muchos advierten la posición absurda de un gobierno que persevera en mantener el bloqueo económico contra Irán, Venezuela y Cuba. Con ello se intenta restringir la capacidad de naciones como Cuba para responder a la pandemia

(Continúa en la página 2)

- Lo que se ha exteriorizado con la pandemia de la COVID-19 (páginas 1 y 2).
- Estimaciones de la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019: Análisis basado en modelos (página 2).
- Relaciones entre el SARS-CoV-2 y las enfermedades reumáticas (páginas 3 y 4).
- Características Inmunológicas del COVID-19 (páginas 4 y 5).
- Nuevas evidencias que hablan de la importancia y variabilidad de la transmisión del SARS-CoV-2 por las gotas de Fluggë (página 6).
- Un prometedor e innovador candidato vacunal contra la COVID-19 (páginas 6 y 7).
- Uso de antiinflamatorios en el tratamiento del COVID-19 (páginas 7 y 8).
- Infografías: Resumen del primer mes de ser diagnosticada la COVID-19 en Cuba (páginas 9 y 10)



Correspondence

COVID-19 gives the lie to global health expertise

As the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak began spreading in Europe and the USA, a chart started circulating online showing ratings from the 2019 Global Health Security

help with the response, and welcomed sick cruise ship passengers refused entry by the USA.

Although it is too early to assess the strength of the COVID-19 response in Africa, African countries, despite limited resources, have also adopted measures worth imitating, such as simplified triage strategies³ and proactive screening (Uganda),

understanding and operation of global health.

Conversations about how to do so, although just beginning, are long overdue.

I declare no competing interests.

Sarah L Dalglish
sdalgli1@jhu.edu

Department of International Health, Johns Hopkins School of Public Health, Baltimore, MD 21205, USA.



Published Online
March 26, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30739-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30739-X)

Ante este panorama, nuestra Isla ha dado un ejemplo ante el mundo para enfrentar y minimizar a la mínima expresión los efectos devastadores de la actual pandemia. El esfuerzo y desvelo de un gobierno que piensa como país, antepone ante toda adversidad la salvaguarda de lo más importante para un ser humano —la vida—, y ayuda desinteresadamente a los demás.

La salud global nunca será la misma después de la pandemia por la COVID-19, asegura la autora del trabajo en *The Lancet*. Y puede ser que coincidamos en ese punto, puesto que se debe avanzar hacia una salud global más democrática, más multipolar, más interconectada y más distribuida. Mientras Cuba auxilia y da ejemplos de solidaridad y apoyo, algo muy diferente se vive en el país de Donald Trump, un drama típico de una sociedad despiadadamente capitalista, donde miles de personas están condenadas a zozobrar junto a su falso icono de país desarrollado, como en esos filmes futuristas —que suelen tener a un lugar como gran set— en que un giro terrible lo cambia todo y solo deja en pie a quienes entienden que el camino de la salvación está en la ayuda entre los semejantes.

Bibliografía

Dalglish SL. COVID-19 gives the lie to global health expertise. *Lancet*. 2020; DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30739-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30739-X).

Estimaciones de la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019: Análisis basado en modelos

Por Dr.C. Julio César Hernández Perera

Se han generado diversidad de estimaciones de la tasa de letalidad de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que difieren sustancialmente en cuanto a su magnitud. Un estudio presentado en la revista *The Lancet Infectious Diseases* proporcionó estimaciones fehacientes, a partir de los datos de casos individuales de pacientes que murieron por COVID-19 en Hubei, China y de casos fuera de ese país (de 37 países, así como de Hong Kong y Macao, hasta el 25 de febrero de 2020).

Con los datos recogidos se logró estimar que el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la muerte fue de 17,8 días (IC 95 % 16,9-19,2) y al alta hospitalaria de 24,7 días (22,9-28,1).

Con todos los casos confirmados por laboratorio y diagnosticados clínicamente en China (n=70 117), se estimó una tasa bruta de letalidad de 3,67 % (95% CrI 3,56-3,80). Sin embargo, después de realizar más ajustes para demografía y la subvaloración, se calculó una tasa de letalidad en China del 1,38 % (1,23-1,53). La letalidad fue mucha más alta en los grupos de mayor edad (0,32 % [0,27-0,38] en las personas <60 años vs. 6,4 % [5,7-7,2] en las personas ≥60 años), hasta 13,4 % (11,2- 15,9) en los mayores de 80 años.

Las estimaciones de la tasa de letalidad de casos internacionales estratificados por edad fueron proporcionales con las de China (1,4 % [0,4-3,5] en <60 años [n=360] y 4,5 % [1,8-11,1] en las personas ≥60 años [n=151]).

La tasa de mortalidad general por infección estimada para China fue 0,66 % (0,39-1,33), con un perfil creciente con la edad. Del mismo modo, las estimaciones de la proporción de individuos infectados que probablemente sean hospitalizados aumentaron con la edad hasta un máximo de 18,4 % (11,0-7,6) en las personas de 80 años o más.

En definitiva, estas primeras estimaciones dan una indicación de la tasa de mortalidad en todo el espectro de la enfermedad COVID-19 y muestran un fuerte gradiente de edad en el riesgo de muerte

Bibliografía

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 Inf Dis*. 2020, DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

Las medidas de control de China pudieron haber evitado 700 000 casos de COVID-19

Por Dr.C. Julio César Hernández Perera

Para el día 50 (19 de febrero del 2020) el número de casos confirmados de COVID-19 en China fue de alrededor de 30 000 casos. Los análisis realizados por investigadores chinos, británicos y estadounidenses sugieren que de no haberse prohibido los viajes desde Wuhan y la respuesta de emergencia nacional, la cifra de afectados por el virus hubiera sido de aproximadamente de más de 700 000 casos confirmados de COVID-19.

Las medidas de control de China parecen haber funcionado al romper con éxito la cadena de transmisión y prevenir el contacto entre personas infecciosas y susceptibles.

Los investigadores utilizaron el análisis de los informes de casos, datos de movimiento humano e información de intervención de salud pública para investigar la propagación y el control de la COVID-19. Examinaron los movimientos de 4,3 millones de personas fuera de Wuhan antes de la prohibición de viajar, los tipos y el momento de las medidas de control implementadas en las ciudades de China y la cantidad de casos de COVID-19 reportados cada día en cada ciudad.

El modelo también analizó los efectos específicos del cierre de Wuhan y descubrió que retrasó la llegada de la COVID-19 a otras ciudades por varios días. Este retraso

proporcionó tiempo adicional para prepararse para la llegada de COVID-19 a más de 130 ciudades chinas: Estas ciudades prohibieron las reuniones públicas, los lugares cerrados de entretenimiento y la suspensión del transporte público, entre otras acciones. Como resultado, informaron un 33 % menos de casos confirmados durante la primera semana de sus brotes que las ciudades que no implementaron una «Respuesta de Nivel 1».

Si bien las medidas de control tomadas hasta el momento han reducido el número de infecciones por la COVID-19 a niveles muy bajos, China no está fuera de peligro. Dada la pequeña fracción de la población de esa nación que ha sido infectada, un número mucho mayor de personas sigue en riesgo de la COVID-19, por lo que las infecciones importadas podrían provocar un resurgimiento de la transmisión.

Bibliografía

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; eabb6105 DOI: 10.1126/science.abb6105



Relaciones entre el SARS-CoV-2 y las enfermedades reumáticas

Por Dra. Carmen Adela Brito Portuondo, Dra. Mónica Galindo Estévez, Lic. Midiala Rodríguez Calvo

En el contexto actual de esta pandemia puede resultar de interés conocer la relación entre el SARS-CoV-2 y las enfermedades reumáticas.

En un artículo publicado en la revista Autoimmunity Reviews el 19 marzo del 2020, los autores consideran que, mientras estamos a la espera de nuevas investigaciones sobre la incidencia de SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas, la mejor estrategia para el manejo de estos casos se encuentra lejana, por lo que brindan una visión general sobre el riesgo de la nueva pandemia en estos pacientes.

La respuesta inmune del huésped es esencial en la resolución de la infección por la COVID-19, pero también puede ser crucial en la patogénesis de mayores manifestaciones clínicas. En el caso de las enfermedades reumáticas, la presencia de afecciones cardiovasculares, renales, pulmonares y de diabetes mellitus incrementan el riesgo de formas más graves de la infección unido al tratamiento farmacológico empleado en el control de las mismas.

Los autores del artículo recomiendan que ante esta nueva pandemia los pacientes con artritis reumatoide (AR) deben mantener su tratamiento sin modificarlo y desaconsejan el uso de corticosteroides.

La cloroquina e hidroxiclороquina son fármacos con acción inmunomoduladora, por lo que forman parte del tratamiento de las enfermedades reumáticas y en la actualidad, por su efecto antiviral, se encuentran incluidas en el protocolo de tratamiento del SARS-CoV-2. Ambos medicamentos pueden prevenir o mitigar el curso de infecciones virales en pacientes con AR.





Brindar una adecuada educación sobre las medidas preventivas en los pacientes con enfermedades reumáticas, así como su seguimiento y control, son algunas de las recomendaciones actuales propuestas.

Bibliografía

Giulio E, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity Reviews*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>

Características Inmunológicas del COVID-19

Por **Dra. Carmen Adela Brito Portuondo, Dra. Mónica Galindo Estevez**

Luego del surgimiento en diciembre del 2019 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave por un nuevo coronavirus en China, bastaron solo dos meses para que la epidemia se expandiera globalmente: El 11 de marzo la OMS lo declaró pandemia.

Cerca del 20 % de los pacientes desarrollan la forma grave de la enfermedad. Los adultos mayores, particularmente aquellos con importantes morbilidades, tienen mayor riesgo de morir que los jóvenes. La minoría de los pacientes (aproximadamente el 4 %) presenta fallo respiratorio, shock séptico, y disfunción multiorgánica, que pueden llevar a la muerte con mayor frecuencia.

Desde el punto de vista clínico y humoral, los pacientes con la COVID-19 críticos tienen puntos en común:

- Deterioro repentino del enfermo alrededor de 1 a 2 semanas luego del inicio de los síntomas.
- Nivel mucho más bajo de linfocitos en especial de los «natural killer» (NK) en sangre periférica.
- Aumento de los marcadores de inflamación, incluida la proteína c reactiva y citoquinas proinflamatorias (como por ejemplo la IL-6, TNF α e IL-8).
- Destrucción del sistema inmune revelado por atrofia esplénica y ganglionar junto con disminución de linfocitos en órganos linfoides.
- Las lesiones pulmonares están infiltradas en su mayoría por monocitos y macrófagos; la presencia de linfocitos es mínima.
- Fenómenos de relacionados con daño vascular como hipercoagulabilidad y daño multiorgánico.



La «tormenta de citosinas» (TC) se refiere a la liberación excesiva y descontrolada de citosinas proinflamatorias. Se ha enmarcado como un síndrome que puede ser causado por gran variedad de enfermedades infecciosas, reumáticas e inmunoterapias tumorales.

Clínicamente se presenta de forma frecuente como inflamación sistémica, fallo múltiple de órganos, con aumento de reactantes de fase aguda y otros parámetros de inflamación. En enfermedades infecciosas usualmente se origina desde el área afectada, y se disemina al resto del cuerpo a través de la circulación.

En la neumonía por coronavirus, como en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés), se acompaña de un aumento vertiginoso de la replicación viral y mayor número de infiltrados por células inflamatorias. Estos hechos conducen a daño pulmonar que puede avanzar al conocido síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte.

Evidencia acumulada revela que parte de los pacientes graves con la COVID-19 tienen elevadas las citosinas de forma similar al perfil de elevación visto en el SARS y MERS. Se ha reportado una marcada elevación plasmática de IL-6 en pacientes que no sobrevivieron al COVID con respecto a los que sí. Otros estudios han reportado que en

pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) la IL-6 se encuentra más elevada que en pacientes ingresados en sala abierta o con formas leves de la enfermedad.

En la COVID-19 grave, a pesar de la linfocitopenia, los linfocitos se encuentran activados. Consistente en todos los estudios revisados, los pacientes ingresados en UCI tuvieron de forma persistente elevación de la velocidad de sedimentación globular, la proteína c reactiva y de los niveles de IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-8 e IL2R, entre otros: La elevación de estas interleucinas es proporcional a la aparición del síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, la hipercoagulabilidad y la aparición de gangrena distal.

Se han propuesto una clasificación de la enfermedad en tres etapas. Para ello se ha tenido en cuenta la exhibición de tres grados paulatinos de aumento de la gravedad que se corresponden con los distintos hallazgos clínicos y respuesta terapéutica.

Una pequeña proporción de pacientes transitará por la tercera y más grave etapa de la enfermedad, con manifestaciones de un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa los marcadores de inflamación sistémica aparecen en extremo elevados. He ahí la importancia de saber cómo bloquear la TC y cuando iniciar la terapia antiinflamatoria, para reducir el índice de letalidad de la COVID-19.

Hallazgos postmortem han revelado que tejidos linfoides secundarios fueron destruidos en enfermos con la COVID-19; un hallazgo inusual en otras causas de TC. Se ha observado atrofia esplénica en todos los reportes de caso, con disminución del número de linfocitos y degeneración celular significativa, necrosis hemorrágica focal, proliferación de macrófagos y fagocitosis de macrófagos en el bazo.

De forma similar se ha encontrado atrofia ganglionar acompañada de necrosis. Estudios inmunohistoquímicos muestran que las células CD4 + y CD8 + se pueden ver disminuidos en ganglios y bazo.

Además, los pulmones reunían características de daño alveolar difuso (DAD). El mayor infiltrado celular fue de monocitos y macrófagos, moderada cantidad de polimorfonucleares gigantes y muy pocos linfocitos. La mayor parte de los linfocitos eran células CD4 +. Un descubrimiento importante ha sido la

detección de cuerpos de inclusión viral en el epitelio alveolar tipo 2 y macrófagos, a pesar de que la reacción en cadena a la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) haya sido negativo en sangre o exudados.

Estos hallazgos son consistentes con las características de la TC primaria, inducida por infecciones virales, que está principalmente producida por macrófagos alveolares, células epiteliales y endoteliales, a diferencia de lo observado en la TC secundaria, inducida por diferentes tipos de linfocitos T activados en etapas tardías de infecciones virales o como complicación de inmunoterapias que contengan linfocitos T.

Existen dos posibles razones de la destrucción del sistema inmune en estos pacientes: los linfocitos son directamente invadidos por el virus o directamente dañados por la TC. Como ya se conoce el virus ataca las células con receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), mientras no haya expresión de esta enzima en los leucocitos se especula que estos son destruidos en la TC.

Otra prominente manifestación clínica en pacientes graves son las secundarias al daño endotelial. Clínicamente muchos pacientes tienen manifestaciones secundarias a daño vascular o incluso gangrena de sus extremidades. Las necropsias realizadas revelan vasos sanguíneos y septos alveolares congestivos y edematosos, con modesta infiltración de monocitos y linfocitos.

Los vasos pequeños hiperplasia, adelgazamiento de la pared, estenosis luminal, oclusión y hemorragias focales. La trombosis hialina de la microcirculación ha sido hallada en gran proporción de casos graves. Además, algunos pacientes fueron positivos con elevado título de anticuerpos antifosfolípidos, incluidos anticuerpos anticardiolipina y anticuerpo β -2 glicoproteínas, asociado a trombosis graves.

El mecanismo subyacente del daño vascular puede estar relacionado con el daño directo ocasionado por el virus al endotelio y el desarrollo siguiente de coagulación intravascular diseminada, fallo múltiple de órganos y signos de vasculitis

Bibliografía

Siddiqi HK, MehraMR. COVID-19 illness innative and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 529–39.

Chousterman BG, Swirski FK, Weber GH. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 517–28.

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: 497–506.

Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and

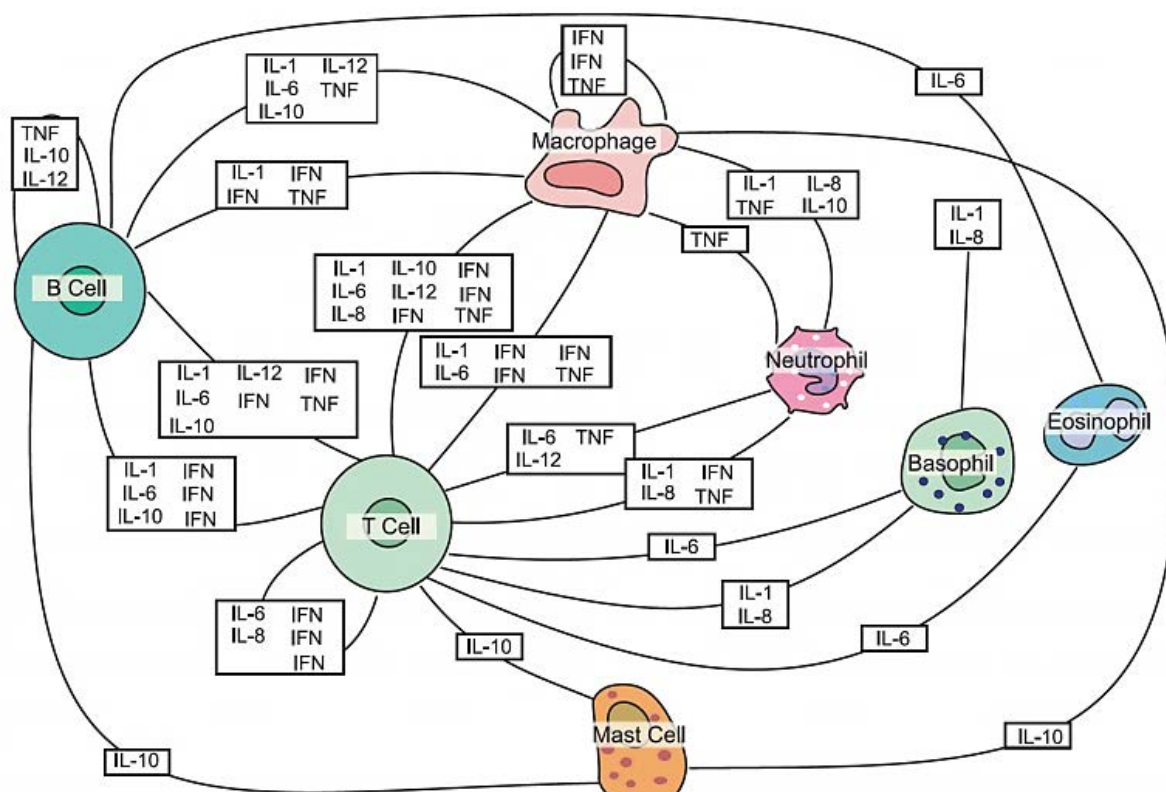
lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34, <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>

Zhou F, Yu T, Du R, Fan R, 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, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> Mar 3.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong J, 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: 5 07–13.

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, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.





Nuevas evidencias que hablan de la importancia y variabilidad de la transmisión del SARS-CoV-2 por las gotas de Fluggè

Por Dr.C. Julio César Hernández Perera

Las gotas de Fluggè son partículas lo suficientemente pequeñas como para viajar por el aire. El discurso ordinario crea cantidades significativas de aerosoles a partir de partículas respiratorias. En la revista *Aerosol Science and Technology* se detalla como estas partículas respiratorias tienen aproximadamente un micrómetro de diámetro: Demasiado pequeño para verlo a simple vista, pero lo suficientemente grande como para transportar virus como el de la gripe o el SARS-CoV-2.

Pero esta transmisibilidad puede mostrar gran variabilidad.

Se ha logrado establecer que no todas las personas emiten la misma cantidad de partículas, al punto de que existen algunas que pueden ser «superemisores», capaz de emitir hasta 10 veces más partículas que otras. Se ha podido establecer, además, que qué sonidos del habla están asociados con la emisión de mayor cantidad de partículas.

El cálculo de la propagación de un virus, como el SARS-CoV-2, a través de gotas de Fluggè requiere de la concurrencia de diferentes campos y explicar cuestiones como:

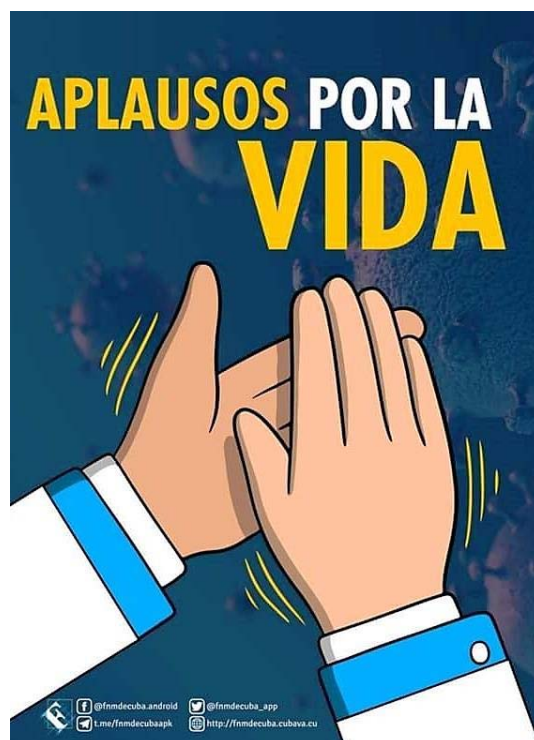
- La cantidad de virus presentes en los fluidos pulmonares.
- La facilidad con que se forman en gotas.
- La cantidad de virus que se necesitan para iniciar una infección.
- ¿Cuán lejos viajan las gotas una vez expulsadas?
- ¿Cómo se ven afectadas las gotas por el movimiento del aire en una habitación?
- ¿Qué tan rápido se asientan debido a la gravedad?

Bibliografía

Sima Asadi, Nicole Bouvier, Anthony S. Wexler, William D. Ristenpart. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Science and Technology*, 2020; 1 DOI: 10.1080/02786826.2020.1749229

Sima Asadi, Anthony S. Wexler, Christopher D. Cappa, Santiago Barreda, Nicole M. Bouvier, William D. Ristenpart. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Scientific Reports*, 2019; 9 (1) DOI: 10.1038/s41598-019-38808-z

Sima Asadi, Anthony S. Wexler, Christopher D. Cappa, Santiago Barreda, Nicole M. Bouvier, William D. Ristenpart. Effect of voicing and articulation manner on aerosol particle emission during human speech. *PLOS ONE*, 2020; 15 (1): e0227699 DOI: 10.1371/journal.pone.0227699



continúa como una tirita y luego las agujas, que están hechas completamente de

Un prometedor e innovador candidato vacunal contra la COVID-19

Por Dr.C. Julio César Hernández Perera

El artículo publicado por la revista *EBioMedicine* se explica cómo una proteína viral —la proteína de espiga—, presente en el SARS-CoV, MERS-CoV y el SARS-CoV-2, puede ser trascendental en la inducción de inmunidad antiviral.

En comparación con otro candidato experimental a la vacuna de ARNm que ha empezado a ser probada en ensayos clínicos, la vacuna descrita en este artículo, que los autores llaman PittCoVacc (abreviatura de Pittsburgh Coronavirus Vaccine), utiliza fragmentos de proteína viral diseñados en un laboratorio para desarrollar inmunidad. Es un modo similar a la forma en que se desarrollan las vacunas contra la gripe actuales.

Los investigadores también utilizaron un enfoque novedoso para administrar el medicamento, llamado matriz de microagujas, para aumentar la potencia. Esta matriz es como un parche del tamaño de la punta de los dedos, de 400 agujas diminutas, que administran los fragmentos de proteína de la espiga en la piel, donde la reacción inmune puede ser fuerte. El parche

carbohidratos que contienen los fragmentos de proteína viral, simplemente se disuelven en la piel.

El método se basa en el rascado originario empleado en la administración de la vacuna contra la viruela, pero con una versión que se puede denominar de «alta tecnología», más eficiente y reproducible de paciente a paciente, y lo más importante, sin dolores: el paciente puede sentir la vacuna como un velcro.

La vacuna ofrece otras oportunidades, como permanecer estable a temperatura ambiente y con ello se elimina la necesidad de refrigeración y el rigor de preservar una



cadena de frío durante el transporte o almacenamiento.

Los estudios iniciales demostraron en modelos animales el desarrollo de una oleada de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 dentro de las dos semanas posteriores a la inmunización.

La vacuna está en la actualidad en un proceso de aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) para iniciar en los próximos meses un ensayo clínico fase I.

Las pruebas en humanos requieren, al menos, un año y probablemente... más.

Bibliografía

Kima E, Erdosb G, Huang S, Kennistona TW, Balmerb SC et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. EBioMedicine. 2020 DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102743

Los tratamientos con antivirales y «de sostén» son importantes en el esquema terapéutico de los pacientes con COVID-19. Como la llamada «tormenta de citosinas»



Uso de antiinflamatorios en el tratamiento del COVID-19

Por Dra. Mónica Galindo Estévez, Dra. Carmen Adela Brito Portuondo

Como la llamada «tormenta de citosinas» (TC) es relativamente frecuente en los casos graves con COVID-19 y se relacionan con mal pronóstico, la terapia antiinflamatoria puede ayudar a prevenir futuros daños.

Se ha sugerido que la terapia en la fase tres de la enfermedad, se basa en el uso de agentes inmunomoduladores para reducir la respuesta inflamatoria sistémica antes de que resulte en disfunción multiorgánica. Sin embargo, existe un dilema en la terapia antiinflamatoria, y está relacionado con el índice riesgo-beneficio.

La principal preocupación es que los fármacos antiinflamatorios, como los glucocorticoides, pueden demorar la eliminación del virus e incrementar el riesgo de infecciones sobreañadidas, especialmente en inmunodeprimidos.

Otra preocupación recae en los agentes biológicos que afectan a las citosinas proinflamatorias. Estas solo son capaces de inhibir un factor específico y esto puede ser inefectivo para modificar la TC en el COVID.

Finalmente, el tiempo de ventana para el tratamiento con antiinflamatorios es muy importante. De acuerdo con varios estudios, en pacientes que empeoraron de forma abrupta en los primeros quince días posteriores al inicio de los síntomas el pronto inicio de la terapia antiinflamatoria se relaciona con mejor respuesta al tratamiento general.

Glucocorticoides

Numerosos estudios clínicos han reportado la eficacia del tratamiento con glucocorticoides en la terapia para la neumonía por coronavirus (tales como SARS y MERS) o neumonía por influenza, pero no se ha alcanzado un consenso. Durante la epidemia de SARS en el año 2003 los glucocorticoides fueron la principal medicación de la terapia inmunomoduladora. El uso a tiempo de esta terapia previno la fiebre, promovió la resolución de la neumonía, y se obtuvo mejoría de la oxigenación. Sin embargo, algunos estudios no mostraron efectos beneficiosos del uso de glucocorticoides e incluso reacciones adversas y demoras en la eliminación del virus llevando al deterioro de salud del paciente.

De acuerdo con las guías internacionales para el manejo de la sepsis y el shock séptico, si los glucocorticoides deben ser usados, serán a pequeñas dosis y en cortos plazos; solo a pacientes en los que la terapia endovenosa o vasopresora no determine su estabilidad hemodinámica.

Hoy en día, la administración de glucocorticoides endovenosos se usa de forma empírica para suprimir las manifestaciones de la TC en pacientes con COVID-19, tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), injurias cardíacas y complicaciones renales agudas, y pacientes con dímero D elevado.

A pesar de todo, en la actualidad no existe evidencia de ensayos clínicos que sustenten el uso de estos fármacos en la COVID-19. Debido a la falta de evidencia, su uso queda en manos de los equipos médicos hasta tanto no se realicen más estudios.

Tocilizumab (TCZ)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, que actúa específicamente contra la IL-6. Ha sido usado en enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide.

El 30 de agosto de 2017 su uso fue aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del Síndrome severo de liberación de citosinas ocasionado por la inmunoterapia CAR-T.

Junto con el tratamiento básico antiviral, el TCZ fue aplicado en China por vía endovenosa a dosis de 400 mg diarios en varios pacientes. Se pudo comprobar una respuesta positiva a los pocos días con disminución o desaparición de la fiebre y mejoría marcada de los síntomas respiratorios y la saturación, con desaparición de la condensación pulmonar en cerca del 90 % de los pacientes — evaluados por tomografía computarizada— y retorno a la normalidad del conteo de linfocitos en sangre periférica en cerca de la mitad de los casos.

Estos datos sugieren que TCZ puede ser efectivo en el tratamiento de los pacientes con COVID-19

Inhibidores JAK

El receptor para el SARS-CoV-2 son los

receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) que es una proteína de la membrana celular localizada principalmente en las células del corazón, riñones, vasos sanguíneos, y del epitelio alveolar.

Este coronavirus puede invadir y entrar en la célula a partir de la endocitosis regulada por la AAK1. Los inhibidores de AAK1 pueden interrumpir el paso del virus al interior de la célula, y ser útiles en la prevención de la infección.

Baricitinib, un inhibidor JAK así como inhibidor AAK1 se sugirió como posible candidato para el tratamiento del COVID. Sin embargo, puede inhibir una variedad de citosinas inflamatorias como el interferón alfa.

Cloroquina e hidroxiclороquina

Por décadas la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) han sido medicamentos empleados en la prevención y tratamiento del paludismo. Se han usado, asimismo, en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluida la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Estudios previos reportaron que poseían amplio espectro de acción antiviral frente a distintos virus como el VIH, virus Marburg, zika, dengue, Ébola y SARS-CoV-1.

Estos fármacos interfieren en el ciclo viral, desde su entrada a la célula hasta su replicación y son capaces de regular el sistema inmune a través de las citosinas inflamatorias. De hecho, su uso en enfermedades autoinmunes se debe a que tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, los cuales pueden ser usados de forma beneficiosa para el

tratamiento de la COVID-19.

Recientes estudios han mostrado que reducen la carga viral y la duración de la viremia del SARS-CoV-2, sin embargo el papel que juega en el tratamiento aún requiere de más investigaciones.

Hasta ahora, más de una decena de ensayos clínicos se han desarrollado en China para probar la eficacia y seguridad de CQ Y HCQ en el tratamiento de la COVID-19.

El uso de la CQ ha demostrado su eficacia en la reducción de la gravedad de la neumonía, mejoría de los hallazgos imagenológicos pulmonares e incremento de la negativización temprana de las pruebas para el SARS-Cov-2. Dados estos resultados, la sexta versión de la Guía para el tratamiento de COVID recomienda su uso oral administrado a dosis de 500 mg (300 mg, 2 veces en el día (no más de 10 días).

El resultado del ensayo clínico con HCQ confirma la su eficacia a corto plazo, la cual es efectiva en la mejoría de los hallazgos imagenológico, promueve la negativización del test para el virus, y acorta el curso de la enfermedad. A pesar que el número de casos del estudio fue pequeño, su resultado fue abrumador y se ha contrastado con datos posteriores. La efectividad y seguridad de HCQ necesita más estudios para su confirmación.

En conclusión COVID-19 es una enfermedad infecciosa viral que se manifiesta fundamentalmente con fiebre y neumonía en sus formas graves, los pilares del tratamiento en casos severos son el soporte respiratorio y la terapia antiviral. Como la TC ocurre en pacientes críticos, puede llevar a SDRA y daño multiorgánico, incluso a la muerte, por lo que el tratamiento

antiinflamatorio puede ser aplicado. Sin embargo, la naturaleza viral del COVID y considerando el estado inmunológico del huésped en los casos severos, es necesario tomar en cuenta el riesgo-beneficio antes de iniciar la terapia antiinflamatoria. Además, el inicio del tratamiento antiinflamatorio en el momento adecuado es fundamental para obtener los mejores resultados.

Bibliografía

Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

Rhodes LE, Evans W, Alhazzani MM, Levy M, Antonelli R, Ferrer A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016, *Intensive Care Med.* 43 (2017) 304–77.

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* 395 (2020) 507–13.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

World Health Organization, Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (nCoV) Infection is Suspected, [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

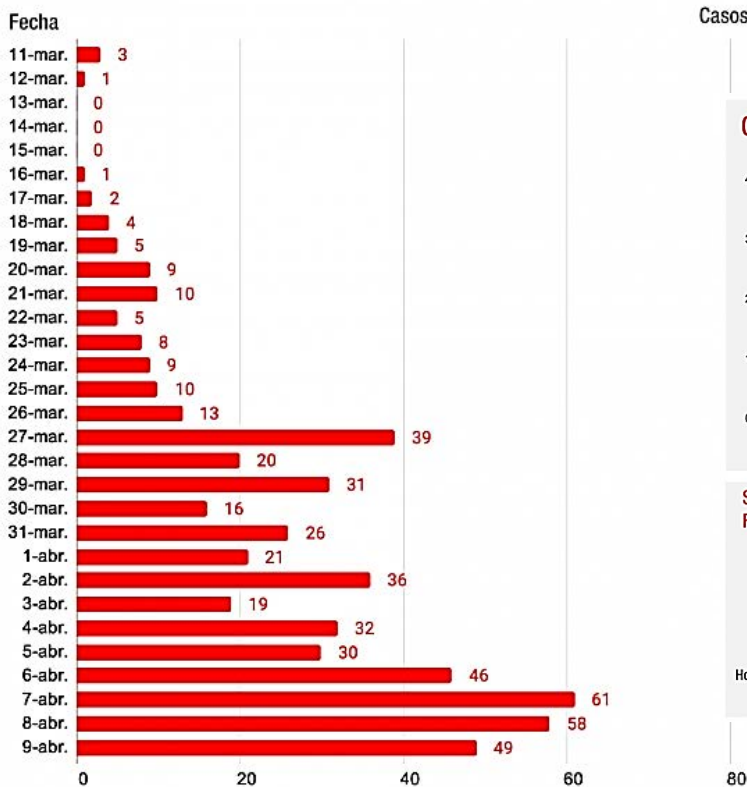


Infografías: Resumen del primer mes de ser diagnosticada la COVID-19 en Cuba

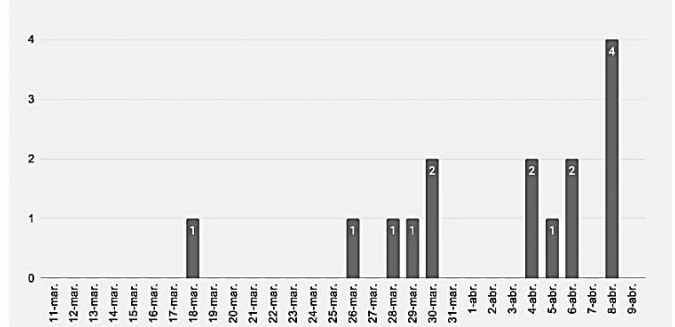
Fuente: Cubadebate y Ministerio de Salud Pública de Cuba



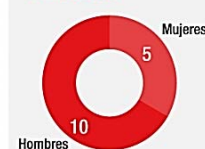
CASOS CONFIRMADOS DE COVID-19 EN CUBA POR DÍA



CASOS FALLECIDOS DE COVID-19 EN CUBA POR DÍA



SEXO DE CASOS FALLECIDOS



NACIONALIDAD DE CASOS FALLECIDOS

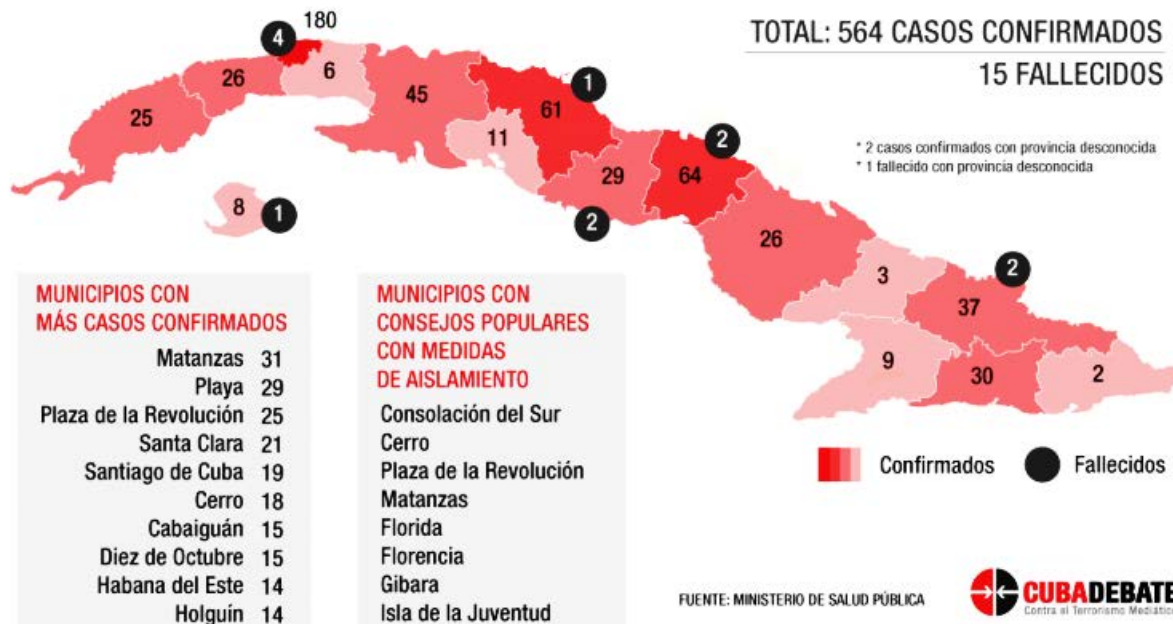


EDAD DE CASOS FALLECIDOS

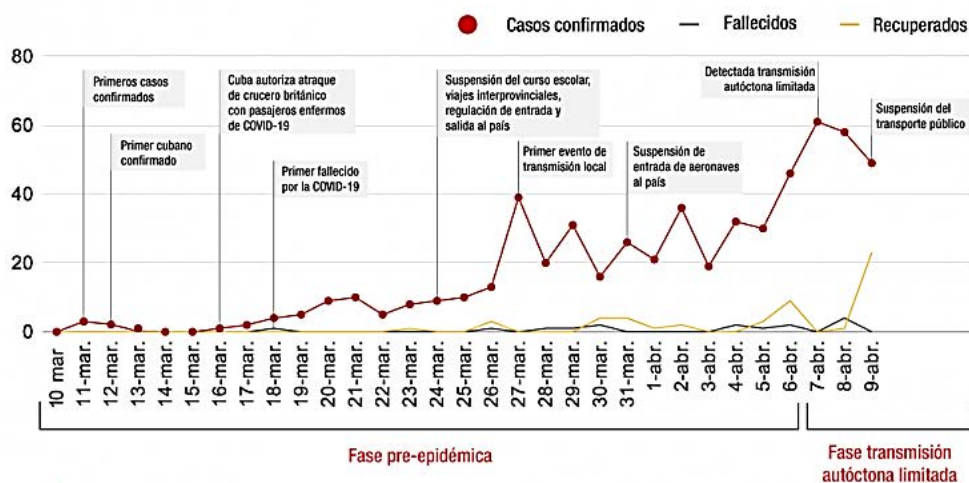


FUENTE: MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y DATOS PUBLICADOS EN CUBADEBATE.CU

CASOS CONFIRMADOS Y FALLECIDOS DE COVID-19 POR PROVINCIAS EN CUBA



EVOLUCIÓN DE LA COVID-19 EN CUBA



AUTORES

Brito Portuondo, Carmen Adela. Especialista en Medicina Interna, Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Servicio de Cirugía de Medicina Interna del Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Galindo Estévez, Mónica. Residente de Medicina Interna, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Hernández Perera, Julio César. Doctor en Ciencias Médicas, Especialista de Medicina Interna, Investigador Titular, Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Servicio de Trasplante del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

Rodríguez Calvo, Midiala. Licenciada en Enfermería, Servicio de Medicina Interna del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq).

BOLETÍN CIENTÍFICO DEL CIMEQ

Actualización médica del SARS-CoV-19

2020; volumen 1, número 4

Editorial Cimeq

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (Cimeq)

Dirección: Calle 216 y 11b, Siboney, Playa, La Habana.

<http://instituciones.sld.cu/cimeq/>