# EVIDENCIAS



## TABLA DE CONTENIDO

20 junio de 2020

- ◊ COVID-19: Los trabajadores de la salud y la atención serán la "máxima prioridad" para la vacunación. Wise Jacqui. Covid-19: Health and care workers will be "highest priority" for vaccination JCVI, BMJ 2020; 369:m2477.
- Actualización del tratamiento con inhibidores del sistema renina- angiotensina-aldosterona en pacientes con COVID-19. Rivas Estany E. Updating the Treatment with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in COVID-19 Patients. Palliat Med Care Int J. 2020; 3(4): 555617. <u>DOI:10.19080/PMCIJ.2020.03.5556170054</u>
- ► Estudio de asociación del genoma de COVID-19 grave con insuficiencia respiratoria. David Ellinghaus, Frauke Degenhardt, Luis Bujanda, Maria Buti, Agustín Albillos, Pietro Invernizzi, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. NEJM.org. June 17, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
- ♦ Historia natural de la infección asintomática por SARS-CoV-2. Aki Sakurai, Toshiharu Sasaki, Shigeo Kato, Masamichi Hayashi, Sei-ichiro Tsuzuki, Takuma Ishihara, et al. <u>Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection</u>. NEJM.org. 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2013020.
- RNA-GPS predice la residencia de RNA de SARS-CoV-2 para hospedar mitocondrias y nucleolo. Wu, K.E., Fazal, F.M., Parker, K.R., Zou, J., Chang, H.Y. <u>RNA-GPS PredictsSARS-CoV-2 RNA Residency to Host</u> <u>Mitochondria and Nucleolus</u>. Cell Systems (2020), doi: https://doi.org/10.1016/ j.cels.2020.06.00

## **ARTÍCULO**



# Covid-19: Los trabajadores de la salud y la atención serán la "máxima prioridad" para la vacunación.

Fuente: Wise Jacqui. Covid-19: <u>Health and care workers will be "highest priority" for vaccination, says</u> JCVI, BMJ 2020; 369:m2477.

- Los trabajadores de salud y atención social de primera línea serán la "máxima prioridad para la vacunación" una vez que esté disponible una vacuna contra la COVID-19, dijo el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización del Reino Unido. El siguiente grupo prioritario para la vacunación debería ser las personas con mayor riesgo de enfermedad grave y muerte por infección por COVID-19 de acuerdo con la edad y los factores de riesgo, como las condiciones de salud subyacentes, dice el consejo preliminar del J. Craig Venter Institute (JCVI). Expresó que el trabajo continuaba identificando qué los grupos estaban en mayor riesgo y señalaron que "se han identificado señales tempranas de otros factores de riesgo potenciales, incluidas la privación y el origen étnico".
- El consejo fue desarrollado en respuesta a una solicitud del Departamento de Salud y Asistencia Social y Salud Pública de Inglaterra. Al hablar en la conferencia de prensa diaria del gobierno el jueves 18 de junio, el secretario de salud y social, Matt Hancock, dijo: "A medida que aprendamos más sobre el virus, continuaremos teniendo en cuenta qué grupos pueden ser particularmente vulnerables, incluidos, por ejemplo, los de antecedentes de minorías étnicas".
- El JCVI dijo que los trabajadores de primera línea de salud y asistencia social tenían un mayor riesgo personal de exposición a la infección con COVID-19 y de transmitir esa infección a pacientes susceptibles y vulnerables. La vacunación de este grupo también ayudaría a mantener la resiliencia en el NHS y entre los proveedores de atención médica y social, dijo el comité. El consejo dice que las personas con mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad por COVID-19 incluyen adultos mayores de 50 años (con un riesgo que aumenta con la edad) y aquellos con comorbilidades subyacentes como enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, malignidad, obesidad y demencia.
- Se considera que está en mayor riesgo la población protegida actual, que incluye a las personas que se han sometido a trasplantes de órganos sólidos, aquellas con afecciones respiratorias graves, incluida la fibrosis quística, y aquellas que reciben terapias de inmunosupresión. También, existen lagunas importantes en la comprensión actual de COVID-19 con respecto a la inmunidad natural, la dinámica de transmisión y el papel de la etnia y el sexo.

## **COMUNICACIÓN CORTA**

# Actualización del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con COVID-19.

Fuente: Rivas Estany E. Updating the Treatment with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in COVID-19 Patients. Palliat Med Care Int J. 2020; 3(4): 555617. <u>DOI:10.19080/PMCIJ.2020.03.5556170054</u>

- •El objetivo principal de este comentario científico ha sido actualizar el comportamiento y el tratamiento de los pacientes que portan COVID-19 con los medicamentos conocidos como inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS), así como sus efectos en estos casos. Desde entonces, se ha presentado un desafío sin precedentes a los científicos de todo el mundo que intentan identificar medicamentos efectivos para la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad.
- •La COVID-19 es particularmente grave en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, enfermedad diovascular, que pueden desarrollar daño miocárdico adicional durante la infección viral. Los inhibidores de RAAS protegen el miocardio y el riñón; cuando se eliminan puede haber inestabilidad clínica, especialmente en pacientes de alto riesgo, además de saber que la prevalencia de insuficiencia cardíaca en pacientes críticos con COVID-19 puede ser alta (> 40%), como se informó en los Estados Unidos.
- •Se confirma que la retirada brusca de los inhibidores de RAAS en pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, puede dar lugar a una descompensación clínica con una evolución con resultados adversos. Por lo tanto, hasta que se disponga de nuevos datos, se sugiere que los inhibidores de RAAS se mantengan en pacientes estables en riesgo o con sospecha de COVID-19.
- •Esta declaración coincide con la recomendación del Panel de Expertos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), de los EU y de otras sociedades internacionales importantes de Cardiología que también recomiendan mantener los IECA o BRA en pacientes con COVID- 19 que los han recetado previamente por sufrir una enfermedad cardiovascular o alguna otra indicación, sin embargo, no se recomiendan ni siguiera como una forma de tratamiento con COVID-19.
- •La COVID-19 representa la mayor crisis de salud global de la generación actual. Hasta el momento, no se ha demostrado que ninguna terapia sea efectiva, y la mejor estrategia de prevención para futuras epidemias sería el desarrollo de una vacuna que produzca protección inmunológica a largo plazo, sin embargo, aún lleva varios meses difundirla ampliamente. El tratamiento actual recomendado sigue siendo la aplicación de medidas de prevención y control para prevenir el brote y sus consecuencias, así como medidas de apoyo en presencia de complicaciones.

## VISUALIZACIÓN



### Guía visual para el coronavirus SARS-CoV-2.

Fuente: Mark Fischetti, Veronica Falconieri Hays, Britt Glaunsinger, Jen Christiansen. <u>A Visual</u> Guide to the SARS-CoV-2 Coronavirus. Scientific American July 2020 Issue.

A pesar de todos los misterios que quedan sobre el nuevo coronavirus y la enfermedad COVID-19 que causa, los científicos han generado una increíble cantidad de conocimiento detallado en un tiempo sorprendentemente corto.

Miles de diferentes coronavirus pueden habitar el planeta. Cuatro de ellos son responsables de muchos de nuestros resfriados comunes. Otros dos ya han desencadenado brotes alarmantes de enfermedad: en 2002 un coronavirus causó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que mató a más de 770 personas en todo el mundo, y en 2012 una cepa diferente comenzó el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), tomando más de 800 vive. SARS se quemó dentro de un año; MERS aún persiste.

El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, ha creado una pandemia mucho más mortal, en parte porque una vez que infecta a una persona, puede permanecer sin ser detectada durante mucho tiempo.

Un individuo que tenía el coronavirus del SARS no lo transmitió hasta 24 a 36 horas después de mostrar síntomas como fiebre y tos seca; las personas que se sienten enfermas pueden aislarse antes de enfermar a otros. Pero las personas con COVID-19 pueden transmitir el virus antes de mostrar síntomas claros. Sin sentirse enfermo, los hombres y mujeres infectados trabajan, viajan, compran, comen y asisten a fiestas, mientras exhalan coronavirus en el espacio aéreo de las personas a su alrededor.

El virus puede permanecer sin ser detectado dentro del cuerpo humano durante tanto tiempo, en parte porque su genoma produce proteínas que retrasan la alarma de nuestro sistema inmunológico. Mientras tanto, las células pulmonares mueren cuando el virus se reproduce en secreto.

Cuando el sistema inmune escucha la llamada, puede pasar a toda marcha, sofocando las células que está tratando de salvar.

Continua en la página 5

## **VISUALIZACIÓN**



### Guía visual para el coronavirus SARS-CoV-2.

Fuente: Mark Fischetti, Veronica Falconieri Hays, Britt Glaunsinger, Jen Christiansen. <u>A Visual</u> <u>Guide to the SARS-CoV-2 Coronavirus</u>. Scientific American July 2020 Issue.

En los gráficos que siguen, Scientific American presenta explicaciones detalladas, actuales a mediados de mayo, sobre cómo el SARS-CoV-2 se cuela dentro de las células humanas, hace copias de sí mismo y explota para infiltrarse en muchas más células, lo que aumenta la infección. Mostramos cómo el sistema inmunitario normalmente intentaría neutralizar las partículas de virus y cómo CoV-2 puede bloquear ese esfuerzo. Se explica algunas de las sorprendentes habilidades del virus, como su capacidad para corregir nuevas

E protein (yellow)
Lipid membrane

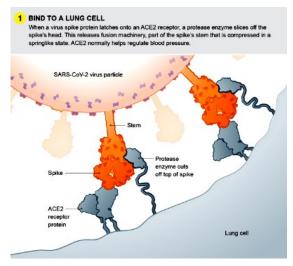
copias de virus a medida que se realizan para evitar mutaciones que podrían destruirlos. Se muestra cómo los medicamentos y las vacunas podrían superar a los intrusos.

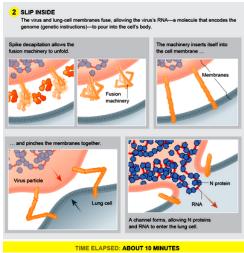
Credit: Veronica Falconieri Hays; Source: Lorenzo Casalino, Zied Gaieb and Rommie Amaro, U.C. San Diego (*spike model with glycosylations*)

Una partícula de SARS-CoV-2 ingresa a la nariz o la boca de una persona y flota en las vías respiratorias hasta que roza una célula pulmonar que tiene un receptor ACE2 en la superficie.

El virus se une a esa célula, se desliza dentro y usa la maquinaria de la célula para ayudar a hacer copias de sí mismo. Se escapan,

dejando la célula muerta, y penetran en otras células. Las células infectadas envían alarmas al sistema inmune para tratar de neutralizar o destruir los patógenos, pero los virus pueden prevenir o interceptar las señales, ganando tiempo para replicarse ampliamente antes de que una persona muestre síntomas.





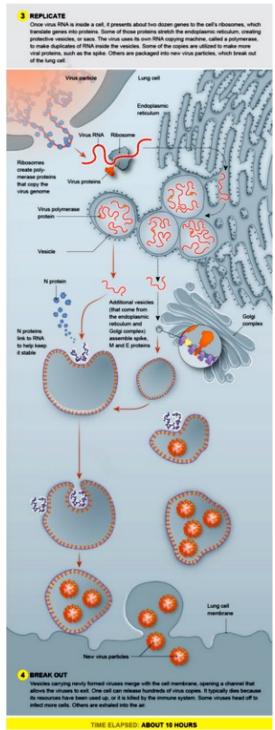
Continua en la página 6.

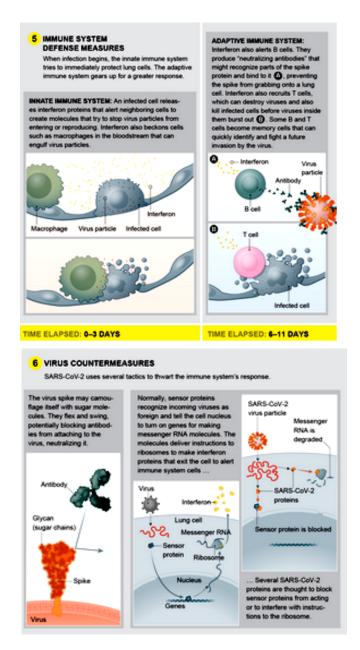
## **VISUALIZACIÓN**



### Guía visual para el coronavirus SARS-CoV-2.

Fuente: Mark Fischetti, Veronica Falconieri Hays, Britt Glaunsinger, Jen Christiansen. A Visual Guide to the SARS-CoV-2 Coronavirus. Scientific American July 2020 Issue.





Artículo completo en: <u>A Visual Guide to the SARS-CoV-2</u> <u>Coronavirus</u>

Este artículo se publicó originalmente con el título "Inside the Coronavirus" en Scientific American 323, 1, 32-37 (julio de 2020)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## **ARTÍCULO ORIGINAL**

# Estudio de asociación del genoma de COVID-19 grave con insuficiencia respiratoria.

Fuente: David Ellinghaus, Frauke Degenhardt, Luis Bujanda, Maria Buti, Agustín Albillos, Pietro Invernizzi, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. NEJM.org. June 17, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2020283

- Existe una variación considerable en el comportamiento de la enfermedad entre los pacientes infectados con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el virus que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19). El análisis de asociación del genoma completo puede permitir la identificación de posibles factores genéticos involucrados en el desarrollo de Covid-19.
- Se realizó un estudio de asociación del genoma completo que involucró a 1980 pacientes con COVID-19 y enfermedad grave (definida como insuficiencia respiratoria) en siete hospitales en los epicentros italianos y españoles de la pandemia de SARS-CoV-2 en Europa. Después del control de calidad y la exclusión de los valores atípicos de la población, se incluyeron en el análisis final 835 pacientes y 1255 participantes de control de Italia y 775 pacientes y 950 participantes de control de España. En total, analizaron 8.582.968 polimorfismos de un solo nucleótido y realizamos un metanálisis de los dos paneles de casos y controles.

**Resultados.** Se detectaron asociaciones de replicación cruzada con rs11385942 en el locus 3p21.31 y con rs657152 en el locus 9q34.2, que fueron significativas a nivel del genoma (P <5 × 10-8) en el metanálisis de los dos paneles de casos y controles. (odds ratio, 1.77; 95% intervalo de confianza [IC], 1.48 a 2.11; P = 1.15 × 10-10; y odds ratio, 1.32; IC 95%, 1.20 a 1.47; P = 4.95 × 10-8, respectivamente). En el locus 3p21.31, la señal de asociación abarcó los genes SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1. La señal de asociación en el locus 9q34.2 coincidió con el locus del grupo sanguíneo ABO. En esta cohorte, un análisis específico del grupo sanguíneo mostró un mayor riesgo en el grupo sanguíneo A que en otros grupos sanguíneos (odds ratio, 1.45; IC 95%, 1.20 a 1.75; P = 1.48 × 10-4) y un efecto protector en el grupo sanguíneo O en comparación con otros grupos sanguíneos (odds ratio, 0.65; IC 95%, 0.53 a 0.79; P = 1.06 × 10-5).

**Conclusiones.** Se identificaron un grupo de genes 3p21.31 como un locus de susceptibilidad genética en pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria y confirmaron una posible participación del sistema de grupo sanguíneo ABO.

### **CORRESPONDENCIA**

#### Historia natural de la infección asintomática por SARS-CoV-2.

Fuente: Aki Sakurai, Toshiharu Sasaki, Shigeo Kato, Masamichi Hayashi, Sei-ichiro Tsuzuki, Takuma Ishihara, et al. <u>Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection</u>. NEJM.org. 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2013020

#### A la editora:

- El brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) en el crucero Diamond Princess llevó a 712 personas infectados con SARS-CoV-2 entre los 3711 pasajeros y miembros de la tripulación, y 410 (58%) de estas personas infectadas eran asintomáticas al momento de la prueba.
- Se informa la historia natural de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en parte de esta cohorte.
- Un total de 96 personas infectadas con SARS-CoV-2 que eran asintomáticas en el momento de la prueba, junto con sus 32 compañeros de cabina que dieron negativo en el barco, fueron transferidos del Diamond Princess a un hospital en el centro de Japón entre el 19 de febrero y febrero. 26 para observación continua. Los signos y síntomas clínicos de Covid-19 se desarrollaron posteriormente en 11 de estas 96 personas, una mediana de 4 días (rango intercuartil, 3 a 5; rango, 3 a 7) después de la primera prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que significaba que habían sido presintomáticos en lugar de asintomáticos.
- El riesgo de ser presintomático aumentó con el aumento de la edad (odds ratio para ser presintomático con cada aumento de 1 año en la edad, 1,08; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,01 a 1,16). Ocho de los 32 compañeros de cabina con una prueba de PCR negativa en el barco tuvieron una prueba de PCR positiva dentro de las 72 horas posteriores a la llegada al hospital, pero permanecieron asintomáticos.
- En total, los datos de 90 personas con infección asintomática por SARS-CoV-2, definidos como personas que eran asintomáticas en el momento de la prueba de PCR positiva y permanecieron así hasta la resolución de la infección (según lo determinado por dos pruebas de PCR negativas consecutivas) disponible para análisis.

Continua en la página 9

## **CORRESPONDENCIA**

### Historia natural de la infección asintomática por SARS-CoV-2.

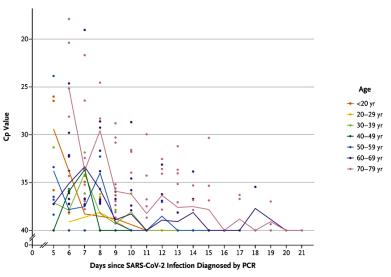
Fuente: Aki Sakurai, Toshiharu Sasaki, Shigeo Kato, Masamichi Hayashi, Sei-ichiro Tsuzuki, Takuma Ishihara, et al. <u>Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection</u>. NEJM.org. 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2013020

- El grupo de personas con infección asintomática por SARS-CoV-2 consistió en 58 pasajeros y 32 miembros de la tripulación, con una edad promedio de 59.5 años (rango intercuartil, 36 a 68; rango, 9 a 77). Un total de 24 de estas personas (27%) tenían condiciones médicas coexistentes, incluyendo hipertensión (en 20%) y diabetes (9%). La primera prueba de PCR en el hospital se realizó una media de 6 días después de la prueba de PCR positiva inicial en el barco. La mediana del número de días entre la primera prueba de PCR positiva (ya sea en el barco o en el hospital) y la primera de las dos pruebas de PCR negativas en serie fue de 9 días (rango intercuartil, 6 a 11; rango, 3 a 21), y Los porcentajes acumulados de personas con resolución de infección 8 y 15 días después de la primera prueba de PCR positiva fueron 48% y 90%, respectivamente. El riesgo de resolución tardía de la infección aumentó con el aumento de la edad (retraso medio en la resolución para un aumento en la edad de 36 a 68 años, 4,41 días; IC del 95%, 2,28 a 6,53).
- En esta cohorte, la mayoría de las personas infectadas asintomáticamente permanecieron asintomáticas durante el curso de la infección. El tiempo para la resolución de la infección aumentó con el aumento de la edad.

Figura 1. Valores de punto de cruce en la prueba de RT-PCR de personas asintomáticas con infección por SARS-CoV-2.

En el análisis se incluyen personas que tuvieron al menos una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en el hospital. Con la PCR de transcriptasa inversa en tiempo real basada en fluorescencia

(RT-PCR), el número de ciclos en los que la señal de fluorescencia de la amplificación excede el nivel de fluorescencia de fondo se determina como el punto de cruce (Cp), el ciclo umbral u otras medidas mediante Diferentes fabricantes de instrumentos. Un valor más bajo se correlaciona con un número de copia más alto de la secuencia de nucleótidos objetivo.



### **BREVE REPORTE**



# RNA-GPS predice la residencia de RNA de SARS-CoV-2 para hospedar mitocondrias y nucleolo.

Fuente: Wu, K.E., Fazal, F.M., Parker, K.R., Zou, J., Chang, H.Y. <u>RNA-GPS PredictsSARS-CoV-2 RNA Residency to Host Mitochondria and Nucleolus</u>. Cell Systems (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.06.00

- Las transcripciones de ARN genómico y subgenómico (sgRNA) del SARS-CoV-2 secuestran la maquinaria de la célula huésped.
- La localización subcelular de su ARN viral podría jugar un papel importante en la replicación viral y la respuesta inmune antiviral del huésped.
- Se realizan modelos computacionales de la residencia subcelular de ARN viral de SARS-CoV-2 en ocho vecindarios subcelulares. Se comparan cientos de genomas de SARS-CoV-2 con el transcriptoma humano y otros coronavirus.
- Predicen que el genoma de ARN del SARS-CoV-2 y los sgRNA se enriquecerán hacia la matriz mitocondrial del huésped y el nucleolo, y que las regiones virales no traducidas 5' y 3' contienen las señales de localización más fuertes y más distintas. Interpretan la señal de residencia mitocondrial como un indicador del tráfico intracelular de ARN con respecto a las vesículas de doble membrana, una etapa crítica en el ciclo de vida del coronavirus.
- El análisis computacional sirve como una herramienta de generación de hipótesis para sugerir modelos para la biología del SARS-CoV-2 e informar los esfuerzos experimentales para combatir el virus. En la información complementaria se incluye un registro del proceso de revisión transparente por pares de este documento.

#### **Destacados**

- Aplicación del modelo de aprendizaje automático de localización subcelular de ARN al SARS-CoV-2.
- Los ARN virales muestran una señal de residencia para las mitocondrias y el nucleolo del huésped.
- La predicción de las mitocondrias sugiere que los virus reutilizan las vías endógenas.
- Las predicciones pueden estar relacionadas con la formación de vesículas y las interacciones de la proteína viral-huésped.

