

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

SARS-CoV-2 pediátrico: presentación clínica, infectividad y respuestas inmunitarias. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. *Pediatric SARS-CoV-2: Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses.* *J Pediatrics.* 2020; 19 August. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>

Una vacuna de ChAd intranasal de dosis única protege las vías respiratorias superiores e inferiores contra el SARS-CoV-2. Hassan AP, Kafai NM, Dmitriev IP. *A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2.* *Cell.* 2020, 19 August. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>

Evaluación de la eficacia de sofosbuvir más daclatasvir en combinación con ribavirina para pacientes COVID-19 hospitalizados con enfermedad moderada en comparación con la atención estándar: ensayo controlado aleatorio de un solo centro. Kasgari HA, Moradi S, Shabani AM, et al. *Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial.* *J Antimicrob Chemoth.* 2020, 19 August. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa332>

Información estructural sobre el papel de la nueva proteína E del SARS-CoV-2: objetivo potencial para el desarrollo de vacunas y otras estrategias terapéuticas. Sarkar M, Saha S. *Structural insight into the role of novel SARS-CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies.* *PLoS ONE.* 2020, 13 August;5(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237300>

El plasma de los sujetos con COVID-19 recuperados inhibe la unión de la proteína de pico a ACE2 en un ensayo de inhibición basado en microesferas. Gniffke EP, Harrington WE, Dambauskas N, et al. *Plasma from recovered COVID-19 subjects inhibits spike protein binding to ACE2 in a microsphere-based inhibition assay.* *J Infect Dis.* 2020, 15 August. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa508>

Baricitinib: ¿Impacto en la coagulopatía COVID-19? Jorgensen SC, Burry L, Tse CL, et al. *Baricitinib: Impact on COVID-19 coagulopathy?* *Clin Infect Dis.* 2020, August. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1208>

Capacidad del inhibidor de la cinasa de Janus y del interferón tipo I para producir resultados clínicos favorables en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, et al. *Janus Kinase-Inhibitor and Type I Interferon Ability to Produce Favorable Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *medRxiv* 2020.08.10.20172189; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20172189>

Resumen Estadística Semanal

SARS-CoV-2 pediátrico: presentación clínica, infectividad y respuestas inmunitarias.

Fuente: Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. *Pediatric SARS-CoV-2: Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. J Pediatrics. 2020; 19 August. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>*

- A medida que las escuelas planean la reapertura, es fundamental comprender el papel potencial que juegan los niños en la pandemia de la enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19) y los factores que provocan enfermedades graves en los niños.
- Diseño del estudio: niños de 0 a 22 años con sospecha de infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que se presentan a clínicas de atención de urgencia o que son hospitalizados por infección confirmada / sospechada por SARS-CoV-2 o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) en el Hospital General de Massachusetts (MGH) se les ofreció la inscripción en el Biorepositorio COVID-19 Pediátrico de MGH.
- Los niños inscritos proporcionaron muestras nasofaríngeas, orofaríngeas y / o de sangre.
- Se cuantificaron la carga viral del SARS-CoV-2, los niveles de ARN de ACE2 y la serología para el SARS-CoV-2.

Resultados.

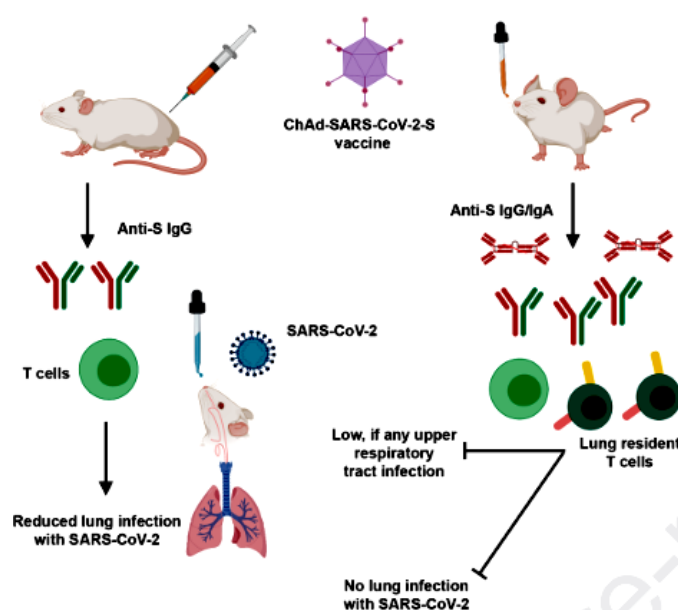
- Se inscribieron un total de 192 niños (edad media 10,2 +/- 7 años). Cuarenta y nueve niños (26%) fueron diagnosticados con infección aguda por SARS-CoV-2; otros 18 niños (9%) cumplieron los criterios de MIS-C. Sólo 25 (51%) de los niños con infección aguda por SARS-CoV-2 presentaron fiebre; los síntomas de la infección por SARS-CoV-2, si estaban presentes, no fueron específicos.
- La carga viral nasofaríngea fue más alta en los niños en los primeros 2 días de síntomas, significativamente más alta que la de los adultos hospitalizados con enfermedad grave ($p = 0,002$).
- La edad no afectó la carga viral, pero los niños más pequeños tenían una menor expresión de ACE2 ($P = 0,004$).
- La IgM y la IgG al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico de SARS-CoV-2 aumentaron en MIS-C grave ($P < 0,001$), observándose respuestas humorales desreguladas.
- Este estudio revela que los niños pueden ser una fuente potencial de contagio en la pandemia de SARS-CoV-2 a pesar de una enfermedad más leve o la ausencia de síntomas, y la desregulación inmunológica está implicada en MIS-C posinfeccioso grave.

VACUNAS

Una vacuna de ChAd intranasal de dosis única protege las vías respiratorias superiores e inferiores contra el SARS-CoV-2.

Fuente: Hassan AP, Kafai NM, Dmitriev IP. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020, 19 August. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>

- Se evalúa la actividad protectora de una vacuna vectorizada por adenovirus de chimpancé que codifica una proteína de pico estabilizada previa a la fusión (ChAd-SARS-CoV-2-S) en estudios de provocación con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y ratones que expresa el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina humana.
- La dosificación intramuscular de ChAd-SARS-CoV-2-S induce fuertes respuestas inmunitarias humorales sistémicas y mediadas por células y protege contra la infección pulmonar, la inflamación y la patología, pero no confiere inmunidad esterilizante, como lo demuestra la detección de ARN viral y la inducción de anti -anticuerpos de nucleoproteína después de la exposición al SARS-CoV-2.
- En contraste, una sola dosis intranasal de ChAd-SARS-CoV-2-S induce altos niveles de anticuerpos neutralizantes, promueve respuestas de células T y IgA sistémicas y mucosas, y previene virtualmente por completo la infección por SARS-CoV-2 tanto en la parte superior como en la inferior de tractos respiratorios.
- La administración intranasal de ChAd-SARS-CoV-2-S es un candidato para prevenir la infección y transmisión del SARS-CoV-2 y reducir la propagación de la pandemia.



Evaluación de la eficacia de sofosbuvir más daclatasvir en combinación con ribavirina para pacientes COVID-19 hospitalizados con enfermedad moderada en comparación con la atención estándar: ensayo controlado aleatorio de un solo centro.

Fuente: Kasgari HA, Moradi S, Shabani AM, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. J Antimicrob Chemoth. 2020, 19 August. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa332>

- Se necesitan urgentemente nuevas opciones terapéuticas para hacer frente a la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La reutilización de productos farmacéuticos existentes brinda una oportunidad de tratamiento inmediata.
- Se evaluó la eficacia de sofosbuvir y daclatasvir con ribavirina para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Resultados.

- Entre el 20 de marzo de 2020 y el 8 de abril de 2020, se reclutaron 48 pacientes; 24 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención y 24 al grupo de control.
- La duración media de la estancia hospitalaria fue de 6 días en ambos grupos ($p = 0,398$).
- El número de ingresos a la UCI en el grupo de sofosbuvir / daclatasvir / ribavirina no fue significativamente menor que el del grupo de control (0 versus 4, $p = 0,109$).
- No hubo diferencia en el número de muertes entre los grupos (0 versus 3, $P = 0,234$).
- La incidencia acumulada de recuperación fue mayor en el brazo de sofosbuvir / daclatasvir / ribavirina (P de Gray = 0,033).

Conclusiones.

- Este ensayo aleatorio fue demasiado pequeño para llegar a conclusiones definitivas.
- Hubo tendencias a favor del brazo de sofosbuvir / daclatasvir / ribavirina para la recuperación y menores tasas de mortalidad. Sin embargo, hubo un desequilibrio en las características iniciales entre los brazos.
- Se deben realizar ensayos aleatorizados más grandes para investigar más este tratamiento.

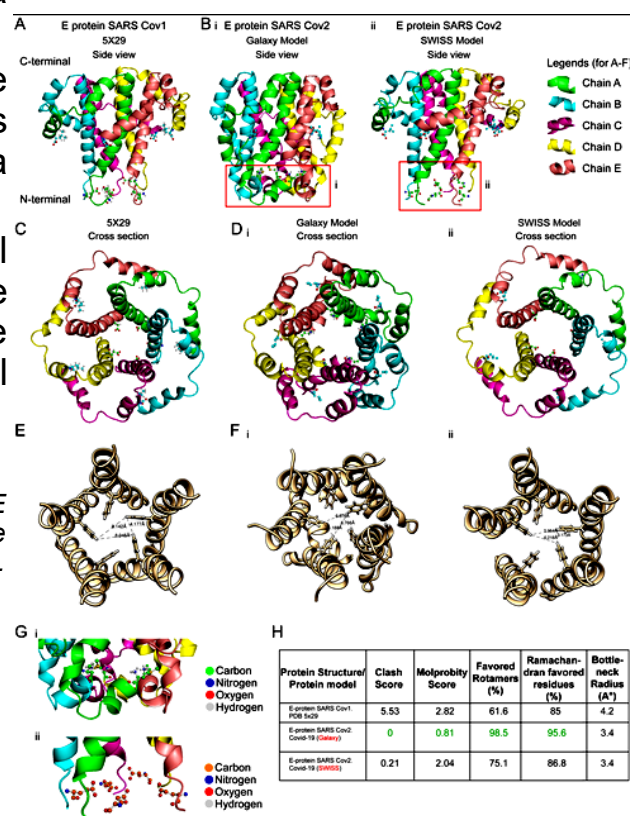
VIROLOGÍA

Información estructural sobre el papel de la nueva proteína E del SARS-CoV-2: objetivo potencial para el desarrollo de vacunas y otras estrategias terapéuticas.

Fuente: Sarkar M, Saha S. Structural insight into the role of novel SARS-CoV-2 E protein: A potential target for vaccine development and other therapeutic strategies. PLoS ONE. 2020, 13 August;5(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237300>

- La mayor parte del desarrollo de vacunas y fármacos se ha centrado en las proteínas de pico y las ARN polimerasas virales y la principal proteasa para la replicación viral.
- Utilizando el enfoque de modelado estructural y bioinformático, modelaron la estructura de la envoltura (E) - proteína del nuevo SARS-CoV-2. La proteína E de este virus comparte similitud de secuencia con la del SARS-CoV-1 y está muy conservada en las regiones N-terminal.
- En comparación con las proteínas de pico, las proteínas E demuestran una menor disparidad y mutabilidad entre las secuencias aisladas.
- Usando modelos de homología, encontraron que la estructura más favorable podría funcionar como un canal iónico cerrado que conduce iones H⁺.
- Combinando la estimación de bolsillo y el acoplamiento con agua, determinaron que GLU 8 y ASN 15 en la región N-terminal estaban muy cerca para formar enlaces H que se validó aún más mediante la inserción de la proteína E en una membrana que imita a ERGIC.
- Dos estructuras de "núcleo" distintas eran visibles, el núcleo hidrófobo y el núcleo central, que puede regular la apertura / cierre del canal.
- Se propone como un mecanismo de canalización de iones virales que juega un papel crítico en la patogénesis e infección viral.
- Se proporciona una base estructural y vías adicionales para el desarrollo de vacunas y la generación de intervenciones terapéuticas contra el virus.

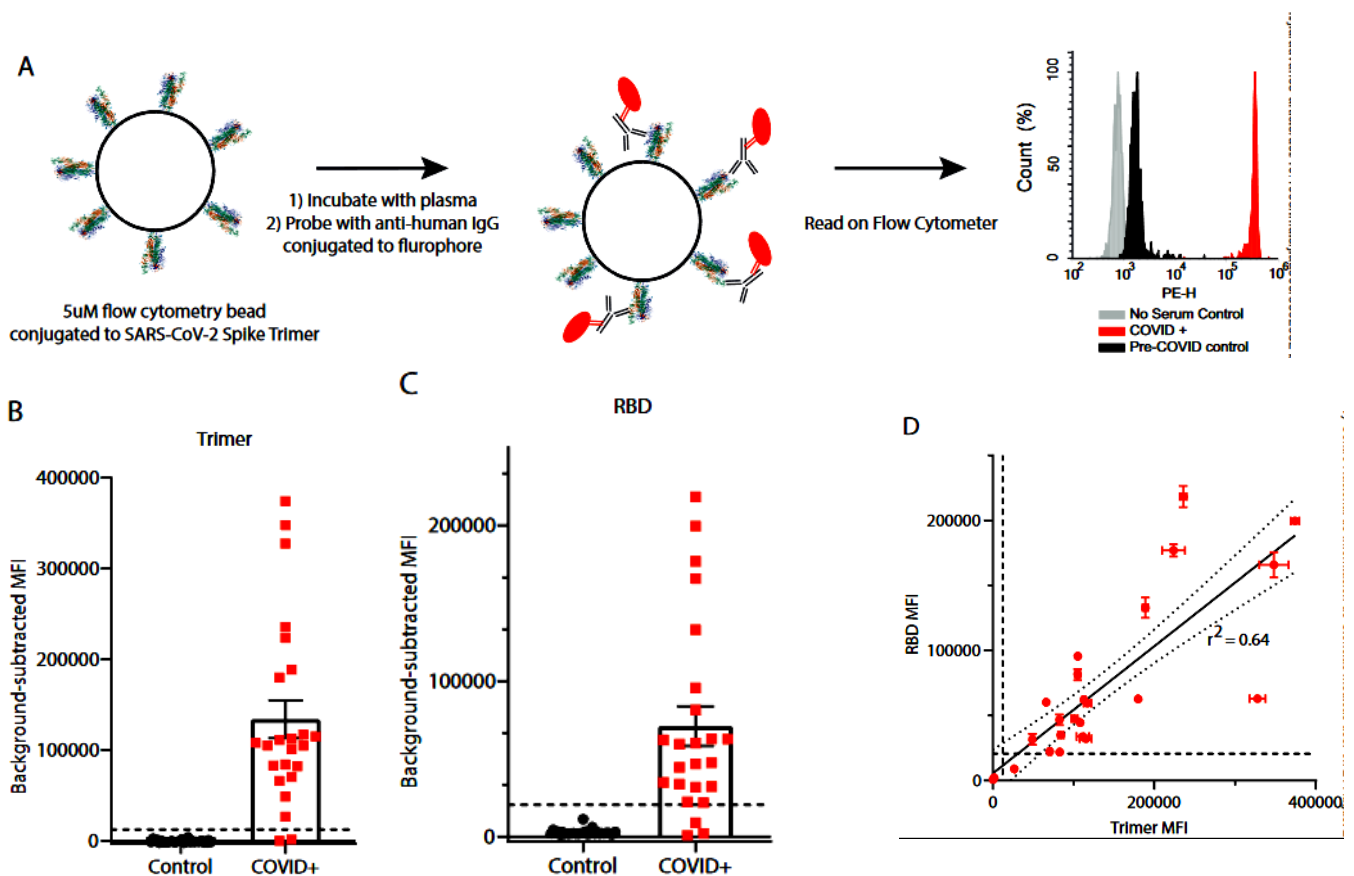
Información estructural sobre el papel de la nueva proteína E del SARS-CoV-2: un objetivo potencial para el desarrollo de vacunas y otras estrategias terapéuticas.



El plasma de los sujetos con COVID-19 recuperados inhibe la unión de la proteína de pico a ACE2 en un ensayo de inhibición basado en microesferas.

Fuente: Gniffke EP, Harrington WE, Dambauskas N, et al. Plasma from recovered COVID-19 subjects inhibits spike protein binding to ACE2 in a microsphere-based inhibition assay. *J Infect Dis.* 2020, 15 August. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa508>

- Se presenta un ensayo de citometría de flujo basado en microesferas que cuantifica la capacidad del plasma para inhibir la unión de la proteína espiga a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).
- El plasma de 22 sujetos que se recuperaron de la enfermedad leve por Coronavirus 2019 (COVID-19) y expresaron IgG anti-spike-trimer inhibieron la unión de ACE2-spike en mayor grado que los controles.
- El grado de inhibición se correlacionó con los niveles de IgG anti-pico, los títulos neutralizantes en un ensayo lentiviral pseudotipado y la presencia de fiebre durante la enfermedad.
- Este ensayo de inhibición puede ser de gran utilidad para cuantificar la respuesta funcional de anticuerpos de pacientes con COVID-19 recuperados o receptores de vacunas en un sistema de ensayo sin células.



TRATAMIENTO

Baricitinib: ¿Impacto en la coagulopatía COVID-19?

Fuente: Jorgensen SC, Burry L, Tse CL, et al. Baricitinib: Impact on COVID-19 coagulopathy? *Clin Infect Dis.* 2020, August. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1208>

- El inhibidor de JAK baricitinib interrumpe la señalización de múltiples citocinas implicadas en la inmunopatología de COVID-19 y también puede ejercer efectos antivirales.
- Se están llevando a cabo varios ensayos. Los autores destacan un efecto adverso potencial que podría ser problemático para los pacientes con la COVID-19: la asociación dosis-dependiente de baricitinib con eventos tromboembólicos arteriales y venosos.
- Es posible que las tendencias protrombóticas puedan exacerbar un estado de hipercoagulabilidad, lo que subraya la importancia de restringir el uso de baricitinib a los ensayos clínicos.
- Actualmente se desconoce el mecanismo responsable de los eventos trombóticos. El baricitinib se ha asociado con un rápido aumento en el recuento de plaquetas durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Se cree que esto está relacionado con la reducción del aclaramiento de trombopoyetina mediado por JAK2 por los megacariocitos y las plaquetas maduras.
- Se informó una mayor incidencia de eventos tromboembólicos con dosis más altas de tofacitinib, otro inhibidor de JAK que no aumenta las plaquetas.
- Las vías inmunitaria, inflamatoria y de coagulación están íntimamente entrelazadas y los pacientes con COVID-19 parecen tener una mayor propensión a la inmunotrombosis.
- Fármacos como baricitinib, que se dirigen a la respuesta inmunitaria hiperinflamatoria a la infección que impulsa la coagulopatía, podrían potencialmente disminuir la activación de la cascada de coagulación y proteger contra eventos tromboembólicos. Sin embargo, también es posible que las tendencias pro-trombóticas de baricitinib puedan exacerbar un estado de hipercoagulabilidad.
- Equilibrar los riesgos y beneficios potenciales de las terapias inmunomoduladoras para pacientes con COVID-19 es un desafío y las incertidumbres restantes subrayan la importancia de restringir su uso a los ensayos clínicos.

Efecto de una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 sobre los resultados de seguridad e inmunogenicidad: análisis intermedio de 2 ensayos clínicos aleatorizados.

Fuente: Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020, 3 August. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>

- Se presenta un análisis intermedio de 2 ensayos aleatorios controlados con placebo. En 96 adultos sanos en un ensayo de fase 1 de pacientes aleatorizados para recibir hidróxido de aluminio (alumbre) solo y dosis de vacuna bajas, medias y altas los días 0, 28 y 56, se produjeron reacciones adversas a los 7 días en el 12,5%, 20,8%, 16,7% y 25,0%, respectivamente; los títulos medios geométricos de los anticuerpos neutralizantes en el día 14 después de la tercera inyección fueron 316, 206 y 297 en los grupos de dosis baja, media y alta, respectivamente.
- En 224 adultos sanos asignados al azar a la dosis media, se produjeron reacciones adversas a los 7 días en el 6,0% y el 14,3% de los participantes que recibieron inyecciones los días 0 y 14 frente a alumbre solo, y el 19,0% y 17,9% que recibieron inyecciones los días 0 y 14 21 frente a solo alumbre, respectivamente.
- Los títulos medios geométricos de anticuerpos neutralizantes en los grupos de vacuna el día 14 después de la segunda inyección fueron 121 frente a 247, respectivamente.

Principales resultados y medidas.

- El resultado primario de seguridad fueron las reacciones adversas combinadas 7 días después de cada inyección, y el resultado primario de inmunogenicidad fue la respuesta de anticuerpos neutralizantes 14 días después de la vacunación de ciclo completo, que se midió mediante una prueba de neutralización de reducción de placa al 50% frente síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Conclusiones.

- En este informe provisional de los ensayos de fase 1 y fase 2 de una vacuna COVID-19 inactivada, los pacientes tuvieron una tasa baja de reacciones adversas y demostraron inmunogenicidad; el estudio está en curso.
- La evaluación de la eficacia y de los eventos adversos a más largo plazo requerirá ensayos de fase 3.

Capacidad del inhibidor de la cinasa de Janus y del interferón tipo I para producir resultados clínicos favorables en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis.

Fuente: Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, Vanchieri J, Slade MD, Dela Cruz Ch S, et al. Janus Kinase-Inhibitor and Type I Interferon Ability to Produce Favorable Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv 2020.08.10.20172189; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20172189>

- Los inhibidores de la cinasa Janus (JAK) y los interferones de tipo I han surgido como posibles candidatos antivirales para los pacientes con COVID-19 por su eficacia comprobada contra enfermedades con liberación excesiva de citocinas y por su capacidad para promover la eliminación viral en coronavirus anteriores, respectivamente.
- Se realizó una revisión sistémica y un metanálisis para evaluar el papel de estas terapias en los pacientes con COVID-19. Se realizaron búsquedas en los métodos MEDLINE y MedRxiv hasta el 30 de julio de 2020, incluidos estudios que compararon los resultados del tratamiento de humanos tratados con inhibidor de JAK o interferón tipo I con controles.
- La inclusión requería datos con estimaciones de riesgo claras o aquellas que permitían el cálculo retroactivo.

Resultados.

- Se realizaron búsquedas en 733 estudios, que finalmente incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorios y once no aleatorios. Los receptores de inhibidor de JAK tenían probabilidades significativamente reducidas de mortalidad (OR, 0,12; IC del 95%, 0,03 a 0,39, $p = 0,0005$) e ingreso en la UCI (OR, 0,05; IC del 95%, 0,01 a 0,26, $p = 0,0005$), y tenían probabilidades significativamente mayores de alta hospitalaria (OR, 22,76; IC del 95%, 10,68-48,54, $p < 0,00001$), en comparación con el grupo de tratamiento estándar.
- Los receptores de interferón de tipo I tenían probabilidades de mortalidad significativamente reducidas (OR, 0,19; IC del 95%, 0,04-0,85, $p = 0,03$) y mayores probabilidades de que el alta rozara la significación (OR, 1,89; IC del 95%, 1,00-3,59, $p = 0,05$).

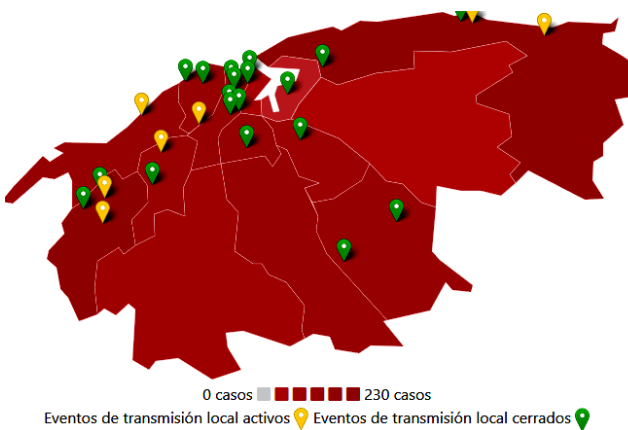
Conclusiones.

- El tratamiento con inhibidores de JAK se asocia significativamente con resultados clínicos positivos en cuanto a mortalidad, ingreso en UCI y alta.
- El tratamiento con interferón tipo I se asocia con resultados clínicos positivos en cuanto a mortalidad y alta. Si bien estos datos son prometedores, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados adicionales para dilucidar aún más la eficacia de los inhibidores de JAK y los interferones de tipo I y los resultados clínicos en COVID-19.

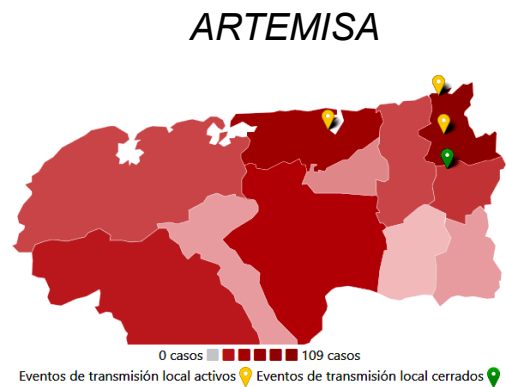
RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 14 agosto 2020	
Casos en el día	63
Casos acumulados	3292
Casos activos	634
Sábado 15 agosto 2020	
Casos en el día	24
Casos acumulados	3316
Casos activos	857
Domingo 16 agosto 2020	
Casos en el día	48
Casos acumulados	3364
Casos activos	582

Lunes 17 agosto 2020	
Casos en el día	44
Casos acumulados	3408
Casos activos	524
Martes 18 agosto 2020	
Casos en el día	74
Casos acumulados	3482
Casos activos	529
Miércoles 19 agosto 2020	
Casos en el día	83
Casos acumulados	3565
Casos activos	581
Jueves 20 agosto 2020	
Casos en el día	17
Casos acumulados	3582
Casos activos	540



LA HABANA



ARTEMISA