

# BOLETÍN SEMANAL COVID-19

## TABLA DE CONTENIDO

**El coronavirus está mutando, ¿importa?** Callaway E. *The coronavirus is mutating — does it matter?* *Nature* 2020, 8 Sep. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02544-6>

**Terapia de la neumonía por SARS-Coronavirus-2: ¿existe un límite óptimo de IL-6 para el éxito del tratamiento con tocilizumab?** Squillace N, Pozzi MR, Gustinetti G, et al. *Therapy of SARS-Coronavirus-2 pneumonia: is there an optimal IL-6 cut-off for successful tocilizumab treatment?* *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 4:ciaa1282. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1282>

**Modelización de la propagación de COVID-19 en Alemania: evaluación inicial y posibles escenarios.** Barbarossa MV, Fuhrmann J, Meinke JH, et al. *Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios.* *PLoS One.* 2020 Sep 4;15(9):e0238559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238559>

**Detección persistente de ARN del SARS-CoV-2 en pacientes y trabajadores sanitarios con COVID-19.** Gombar S, Chang M, Hogan CA, et al. *Journal of Clinical Virology.* 2020; 129. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104477>

**Positividad persistente y fluctuaciones del ARN del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 clínicamente recuperados.** Ughi N, Massimiliano O, Puoti M, et al. *Journal of Infection.* 2020;81:e90–e92. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30405-9/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30405-9/pdf)

**Inmunología del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19.** Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. *The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19.* *Cell.* 2020, 06 Sept. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31157-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31157-0)

**Resultado de la infección por SARS-CoV-2 relacionada con la activación de las células MAIT y la citotoxicidad: evidencia de un mecanismo dependiente de IL-18.** Héloïse Flament, Matthieu Rouland, Lucie Beaudoin, et al. *medRxiv* 2020.08.31.20185082; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.31.20185082>

**La aparición del SARS-CoV-2 en Europa y América del Norte.** Worobey M, Pekar J, Larsen BB y col. *La aparición del SARS-CoV-2 en Europa y América del Norte.* *Science* 2020, 10 sep. <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>

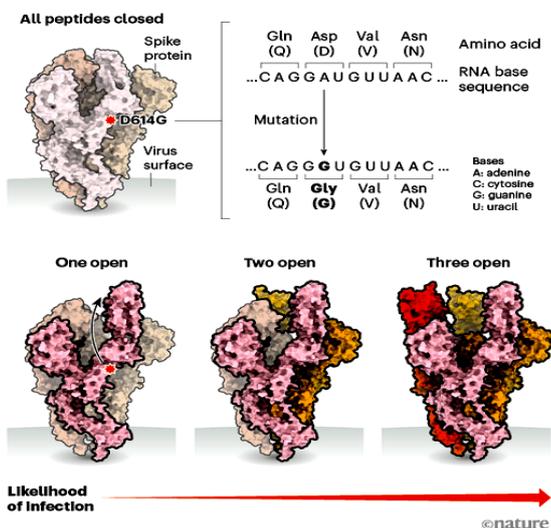
**Resumen Estadística Semanal**

## El coronavirus está mutando, ¿importa?

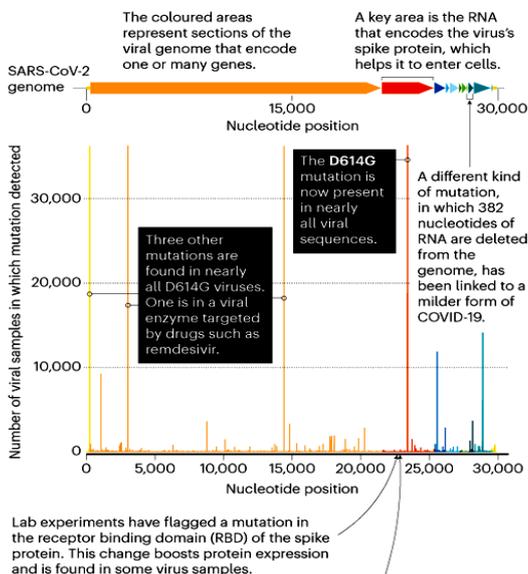
Fuente: Callaway E. *The coronavirus is mutating — does it matter?* Nature 2020, 8 September. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02544-6>

- Cuando la COVID-19 se extendió por todo el mundo este año, David Montefiori se preguntó cómo podría estar cambiando el virus mortal detrás de la pandemia a medida que pasa de una persona a otra. Montefiori es un virólogo que ha pasado gran parte de su carrera estudiando cómo las mutaciones fortuitas en el VIH lo ayudan a evadir el sistema inmunológico.
- En marzo, Montefiori, quien dirige un laboratorio de investigación de vacunas contra el SIDA en la Universidad de Duke en Durham, Carolina del Norte, se puso en contacto con Bette Korber, experta en la evolución del VIH y colaboradora desde hace mucho tiempo. Korber, un biólogo computacional del Laboratorio Nacional de Los Alamos (LANL) en Sante Fe, Nuevo México, ya había comenzado a rastrear miles de secuencias genéticas de coronavirus en busca de mutaciones que podrían haber cambiado las propiedades del virus a medida que avanzaba por el mundo.
- En comparación con el VIH, el SARS-CoV-2 cambia más lentamente a medida que se propaga.
- Una mutación se destacó para Korber, estaba en el gen que codifica la proteína de pico, que ayuda a las partículas del virus a penetrar en las células.
- Se observó que la mutación aparecía una y otra vez en muestras de personas con COVID-19. En la posición de aminoácido 614 de la proteína de pico, el aminoácido aspartato (D, en abreviatura bioquímica) estaba siendo reemplazado regularmente por glicina (G) debido a una falla de copia que alteraba un solo nucleótido en el código de ARN de 29,903 letras del virus. Los virólogos la llamaban mutación D614G.
- En abril, [Korber, Montefiori y otros advirtieron en publicación](#) que "D614G está aumentando en frecuencia a un ritmo alarmante". Se había convertido rápidamente en el linaje dominante del SARS-CoV-2 en Europa y luego se había afianzado en los Estados Unidos, Canadá y Australia, D614G representaba una "forma más transmisible de SARS-CoV-2".
- Estas afirmaciones consternaron a muchos científicos. No estaba claro que el linaje viral D614G fuera más transmisible, o que su aumento indicara algo inusual.

Spike proteins on SARS-CoV-2 bind to receptors on human cells, helping the virus to enter. A spike protein is made up of three smaller peptides in 'open' or 'closed' orientations; when more are open, it's easier for the protein to bind. The D614G mutation — the result of a single-letter change to the viral RNA code — seems to relax connections between peptides. This makes open conformations more likely and might increase the chance of infection.



Various mutations have been detected in SARS-CoV-2 genomes, including the most prevalent one, D614G. The virus's genetic code has just under 30,000 nucleotides of RNA, or letters, that spell out at least 29 genes. The most common mutations are single-nucleotide changes.



## TRATAMIENTO

### Terapia de la neumonía por SARS-Coronavirus-2: ¿existe un límite óptimo de IL-6 para el éxito del tratamiento con tocilizumab?

Fuente: Squillace N, Pozzi MR, Gustinetti G, et al. Therapy of SARS-Coronavirus-2 pneumonia: is there an optimal IL-6 cut-off for successful tocilizumab treatment? *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 4:ciaa1282. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1282>

- Nicola Squillace de Milano comparó 16 pacientes que fueron dados de alta dentro de los 30 días desde la primera dosis de tocilizumab (TCZ) (grupo A) versus 16 pacientes que tuvieron una hospitalización prolongada o murieron dentro de los 30 días desde la primera administración de TCZ (grupo B).
- Antes y después de TCZ, los niveles de IL-6 eran notablemente más altos en el grupo B, lo que sugiere una gran carga de inflamación, no suficientemente inhibida por el bloqueo del receptor.
- Se observó una diferencia significativa en el nivel basal de IL-6: la mediana fue 77,3 pg / ml (IQR 60,7-143,1) en el grupo A y 260 pg / ml (136,1-371,6) en el grupo B (prueba U de Mann Whitney  $p = 0,0005$ ).
- Existe una diferencia significativa 24 horas después de la infusión de tocilizumab: 759,8 (IQR 416,3-1273,0) pg / ml y 2551 (1132,0-4891,0) pg / ml respectivamente (prueba U de Mann Whitney  $p = 0,003$ ).
- En cuanto a los días desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento con tocilizumab, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos lo que sugiere que el nivel de inflamación fue más crucial que el momento del tratamiento. Luego, usaron el valor mediano de toda la muestra (135 pg / mL) para definir dos niveles de exposición a IL-6: en el grupo A 4/16 (25,0%) pacientes tenían IL-6 > mediana pg / ml, mientras que en grupo B 12/16 (75,0%) pacientes tenían IL-6 > mediana pg / ml al inicio (prueba exacta de Fisher  $p = 0,02$ ), lo que sugiere que los valores de IL-6 > 135 pg / ml se asociaron con un resultado clínico adverso, como se describe en literatura.
- El nivel muy alto de IL-6 observado en pacientes con peores resultados podría mostrar una gran carga de inflamación, no suficientemente inhibida por el bloqueo del receptor.
- Se especula que una sola dosis de tocilizumab no puede suprimir de manera eficiente las actividades proinflamatorias de la señalización trans de IL-6 porque no solo la concentración de IL-6 es muy alta, sino que también aumenta la eliminación de IL-6R en el sitio de la inflamación.
- Los hallazgos del estudio sugieren que tocilizumab podría ser más útil cuando el nivel sérico de IL-6 es menor de 135 pg / ml.

## Modelización de la propagación de COVID-19 en Alemania: evaluación inicial y posibles escenarios.

Fuente: Barbarossa MV, Fuhrmann J, Meinke JH, et al. Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios. PLoS One. 2020 Sep 4;15(9):e0238559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238559>

- El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), identificado en China a finales de diciembre de 2019 y causante de la enfermedad COVID-19, ha provocado brotes en todo el mundo con 2,2 millones de casos confirmados y más de 150.000 muertes hasta el momento.
- En este trabajo, se utilizan modelos matemáticos para reproducir datos de la evolución temprana del brote de COVID-19 en Alemania, teniendo en cuenta el efecto de intervenciones no farmacéuticas reales e hipotéticas.
- Los sistemas de ecuaciones diferenciales de tipo SEIR se amplían para tener en cuenta las infecciones no detectadas, las etapas de la infección y los grupos de edad.
- Los modelos se calibran con datos hasta el 5 de abril. Los datos del 6 al 14 de abril se utilizan para la validación del modelo.
- Se simulan diferentes estrategias posibles para la mitigación del brote actual, ralentizando la propagación del virus y reduciendo así el pico de casos diagnosticados diarios, la demanda de hospitalización o ingresos en unidades de cuidados intensivos y eventualmente el número de víctimas mortales.
- Los resultados sugieren que pronto podría ser posible un levantamiento parcial (y gradual) de las medidas de control introducidas si se acompaña de una mayor actividad de prueba, un aislamiento estricto de los casos detectados y un contacto reducido con los grupos de riesgo.

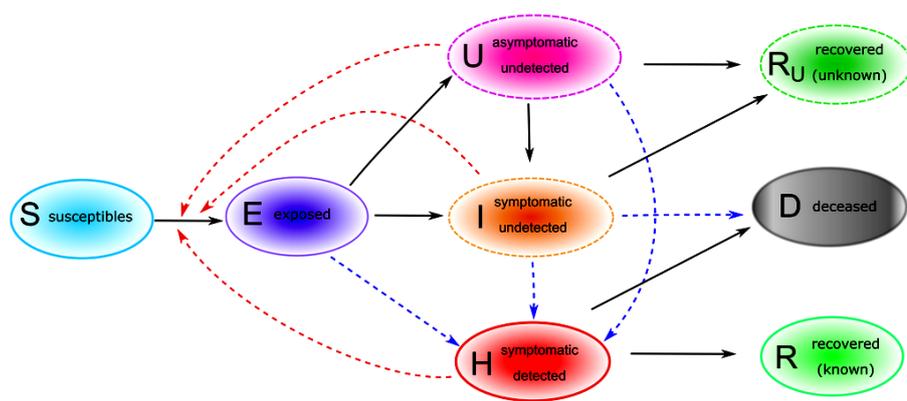


Fig 1. Estructura del modelo básico para el brote de COVID-19 en Alemania.

Las flechas continuas indican la transición de un compartimento a otro, las flechas de puntos rojos indican la transmisión del virus debido al contacto con agentes infecciosos, las flechas de puntos azules indican la detección de infecciones debido a las actividades de prueba.

Tras la infección con SARS-CoV-2, los individuos susceptibles (S) entran en una fase latente (E), en la que aún no son infecciosos ni sintomáticos. Después de la fase latente, los individuos se vuelven infecciosos, pueden desarrollar síntomas y pueden detectarse como casos de COVID-19. Se distingue entre infecciones asintomáticas no detectadas (U), sintomáticas no detectadas (I) y sintomáticas detectadas (H).

Los individuos infectados que se recuperaron de una infección detectada (R) o no detectada (RU), así como los pacientes que murieron (D) por infecciones, se eliminan de la cadena de transmisión.

# PREVENCIÓN

## Detección persistente de ARN del SARS-CoV-2 en pacientes y trabajadores sanitarios con COVID-19.

Fuente: Gombar S, Chang M, Hogan CA, et al. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 129. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104477>

- Se realizó un análisis observacional de 150 pacientes y TS que pasaron de RT-PCR SARS-CoV-2 positivo a negativo en el transcurso de 2 meses en un centro médico académico de EE. UU.
- Las pautas actuales para el regreso de los trabajadores de la salud (PS) al servicio después de una prueba de RT-PCR de SARS-CoV-2 positiva y las precauciones de cesación de la transmisión para los pacientes se basan en dos estrategias generales.
- Una estrategia basada en pruebas que requiere pruebas de RT-PCR respiratorias negativas obtenidas después de la resolución de los síntomas. Alternativamente, debido a la disponibilidad limitada de pruebas, muchos sitios emplean una estrategia basada en síntomas que recomienda excluir al personal de salud de la fuerza laboral y mantener a los pacientes en las precauciones de contacto hasta que haya transcurrido un período fijo de tiempo desde la recuperación de los síntomas.
- La suposición subyacente de la estrategia basada en síntomas es que esperar un período de tiempo fijo es un sustituto de la prueba de RT-PCR negativa, que en sí misma es un sustituto de la ausencia de diseminación del virus infeccioso.

### Resultados.

- El tiempo promedio para la transición de RT-PCR positiva a negativa fue de 24 días después del inicio de los síntomas y el 10% permaneció positivo incluso 33 días después del inicio de los síntomas.
- No se observaron diferencias en el personal sanitario y los pacientes.
- Estos hallazgos sugieren que, hasta que se obtenga una evidencia definitiva de la duración de la diseminación viral infecciosa, el período de tiempo fijo antes de regresar al trabajo o cesar las precauciones contractuales se revise a más de un mes.

Category	Patients	HCW
Count	87	63
Age (SD)	57.2 (21.7)	35.5 (11.1)
<65	58	60
>=65	29	3
Female (%)	48.7	67.2
Mean Onset of Symptoms prior to the first test	7.9 (5.3)	4.6 (4.8)
Average time to first follow up	17.1	18.5
Median time to first negative test	25	23

Tabla 1. Datos demográficos seleccionados de pacientes y trabajadores sanitarios.

## Positividad persistente y fluctuaciones del ARN del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 clínicamente recuperados.

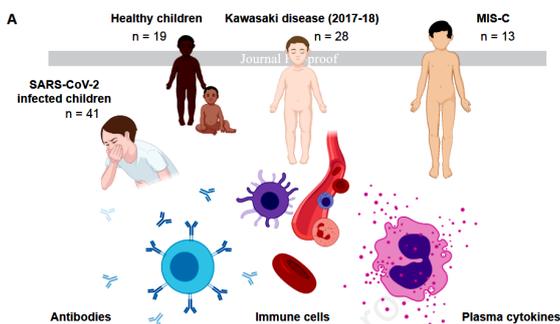
Fuente: Ughi N, Massimiliano O, Puoti M, et al. *Journal of Infection*. 2020;81:e90–e92. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30405-9/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30405-9/pdf)

- A medida que la pandemia de COVID-19 retrocede lentamente, el número de sujetos clínicamente recuperados aumenta de manera constante. Para minimizar el riesgo de transmisión viral en la comunidad, varios países de todo el mundo están respaldando actualmente una estrategia "basada en pruebas" para el alta hospitalaria y la interrupción del aislamiento domiciliario, que requiere 2 resultados negativos de RT-PCR para ARN del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos recolectados con  $\geq 24$  h de diferencia.
- Se analizan retrospectivamente 13,475 pruebas moleculares longitudinales de SARS-CoV-2 (realizadas a partir del 3 de marzo al 4 de junio de 2020), de 7608 pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio y clínicamente recuperados.
- Los pacientes fueron evaluados en la resolución de los síntomas mientras aún estaban hospitalizados (N = 501; rango de seguimiento: 1 a 53 días) y / o después del alta hospitalaria (N = 7127; rango de seguimiento después del alta: 14 a 74 días). El 50,6% eran varones y la edad media (RIQ) era de 51 (41-59) años.
- En la resolución de los síntomas, después de una mediana (IQR) de 21 (15-28) días desde su inicio, casi la mitad de los 501 pacientes hospitalizados evaluados (46,9%, N = 235) tenían virus detectable en hisopos nasofaríngeos, en todos los casos con ciclo -Valores de umbrales (Cts)  $\geq 24$  (carga viral  $< 1 \times 10^6$  por PCR cuantitativa de gotitas).
- Estos pacientes tenían una carga viral nasofaríngea más alta al momento de la admisión al hospital, en comparación con los que dieron negativo y una duración más corta de la enfermedad, calculada desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación clínica.
- En el día 14 posterior al alta, la tasa de positividad todavía era del 13,7%. Entre el día 41 y el día 60, 28/191 pacientes (14,7%) fueron persistentemente positivos, aunque con cargas virales bajas (rango Cts: 39,2-43,6; carga viral por debajo de  $1 \times 10^3$ ).
- Se produjeron fluctuaciones de RT-PCR de negativo a positivo en 264/2521 pacientes reexaminados después de una primera negatividad (10,5%), en el 90,5% de los casos dentro del primer mes después del alta (196/264 [74,2%] dentro del día-20, y 43/264 [12,3%] entre el día 20 y el día 30).
- En general, los resultados confirman la positividad prolongada de RT-PCR en una proporción significativa de pacientes con COVID-19 recuperados (46,9% en la recuperación clínica, 13,7% al día 14 después del alta hospitalaria y 14,7% entre el día 41 y el día 60 después del alta hospitalaria).

## Inmunología del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19.

Fuente: Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. *The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19*. Cell. 2020, 06 Sept. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31157-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31157-0)

- La infección por SARS-CoV-2 suele ser muy leve y, a menudo, asintomática en los niños.
- Una complicación es el raro Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C) asociado con COVID-19, que se presenta 4-6 semanas después de la infección como fiebre alta, disfunción orgánica y marcadores de inflamación muy elevados.
- La patogenia no está clara, pero tiene características superpuestas con la enfermedad de Kawasaki que sugieren vasculitis y una probable etiología autoinmune.
- Se realiza un análisis a nivel de sistemas de células inmunitarias sanguíneas, citocinas y autoanticuerpos en niños sanos, niños con enfermedad de Kawasaki inscritos antes de COVID-19, niños infectados con SARS-CoV-2 y niños que presentan MIS-C.
- Los autores encuentran que la respuesta inflamatoria en MIS-C difiere de la tormenta de citocinas del COVID-19 agudo severo, comparte varias características con la enfermedad de Kawasaki, pero también difiere de esta condición con respecto a los subconjuntos de células T, IL-17A y biomarcadores asociados con Daño arterial.
- El perfil de autoanticuerpos sugiere múltiples autoanticuerpos que podrían estar involucrados en la patogénesis de MIS-C.



	Children with COVID-19 (n = 54)		Kawasaki (n = 28)	Healthy (n = 19)	p-value
	CoV-2+ (n = 41)	MIS-C (n = 13)			
Age in months	79.8 (11.5 - 131.1)	106 (71.1 - 165.4)	24.5 (15.8 - 41.8)	29 (21 - 45.8)	p = 0.04 (CoV-2+ vs MIS-C) p < 0.001 (CoV-2+ vs HC, KD) p < 0.001 (MIS-C vs HC, KD)
Male : Female	23 : 18	8 : 3	14 : 14	5 : 7	n.s.
Platelets, 10 <sup>9</sup> /L	252 (204.8 - 298.5)	163 (126.5 - 193.5)	378 (271.5 - 485.2)	372 (294 - 408.2)	p < 0.001 (CoV-2+ vs rest) p < 0.001 (MIS-C vs HC, KD)
WBC, 10 <sup>9</sup> /L	6.4 (5.2 - 9.1)	7.9 (5.5 - 8.7)	15 (11 - 19)	9.2 (7.9 - 9.7)	p < 0.001 (CoV-2+ vs KD) p < 0.001 (MIS-C vs KD) p < 0.001 (KD vs HC)
Neutrophils, 10 <sup>9</sup> /L	2.6 (1.8 - 3.9)	6.1 (4.3 - 7.5)	10 (6.5 - 12.7)	2.5 (1.9 - 3.7)	p = 0.004 (CoV-2+ vs MIS-C) p < 0.001 (CoV-2+ vs KD) p = 0.008 (MIS-C vs HC) p = 0.008 (MIS-C vs KD) p < 0.001 (KD vs HC)
Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L	2.6 (1.9 - 4)	0.7 (0.4 - 1.2)	2.4 (1.4 - 4.1)	4.7 (3.8 - 5.7)	p < 0.001 (CoV-2+ vs MIS-C) p = 0.004 (CoV-2+ vs HC) p < 0.001 (CoV-2+ vs KD) p = 0.001 (MIS-C vs HC, KD) p = 0.016 (KD vs HC)
Hb, g/dL	13 (12 - 13.9)	12.2 (10.6 - 14.8)	10.8 (10.3 - 11.2)	11.9 (11.4 - 12.3)	p = 0.014 (CoV-2+ vs HC) p = 0.001 (CoV-2+ vs KD) p = 0.001 (KD vs HC)
CRP, mg/dL	0.1 (0 - 0.5)	22.8 (18.2 - 26.5)	11.3 (8.1 - 18.8)	0	p < 0.001 (CoV-2+ vs rest) p < 0.001 (MIS-C vs HC) p < 0.001 (KD vs HC)
Ferritin, ng/mL	58 (40 - 114)	550 (360.5 - 843)	186 (142.5 - 248.5)	n.a.	p < 0.001 (CoV-2+ vs MIS-C) p = 0.003 (CoV-2+ vs KD) p < 0.001 (MIS-C vs KD)
Albumin, g/dL	4.3 (4.2 - 4.6)	29 (13.1 - 30.5)	3.7 (3.4 - 3.9)	n.a.	p = 0.001 (CoV-2+ vs MIS-C) p < 0.001 (CoV-2+ vs KD) p < 0.001 (MIS-C vs KD)
Sodium, mEq/L	139 (138 - 140)	133.5 (132.2 - 136.5)	136 (134 - 137)	n.a.	p < 0.001 (CoV-2+ vs MIS-C, KD)
Triglycerides, mg/dL	122.5 (73 - 158.5)	146 (126.2 - 171.8)	169.5 (117 - 229)	n.a.	p = 0.042 (CoV-2+ vs KD)
ALT, UI/L	18 (12 - 22)	20 (16 - 30)	38.5 (23 - 58.2)	n.a.	p < 0.01 (CoV-2+ vs KD) p = 0.041 (MIS-C vs KD)
AST, UI/L	26 (21.2 - 38.8)	26 (25.5 - 30.5)	33 (28.2 - 49.2)	n.a.	n.s.

## Resultado de la infección por SARS-CoV-2 relacionada con la activación de las células MAIT y la citotoxicidad: evidencia de un mecanismo dependiente de IL-18.

Fuente: Héloïse Flament, Matthieu Rouland, Lucie Beaudoin, et al. medRxiv 2020.08.31.20185082; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.31.20185082>

- La disfunción del sistema inmunológico es primordial en la tasa de gravedad y mortalidad de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).
- Las células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT) son células T de tipo innato que participan en la inmunidad de la mucosa y la protección contra las infecciones virales.
- Se estudia el panorama de las células inmunes, con énfasis en las células MAIT, en una cohorte de 182 pacientes, incluidos pacientes en diversas etapas de la actividad de la enfermedad.
- Se observó una profunda disminución del recuento de células MAIT en sangre de pacientes críticamente enfermos. Estas células mostraron un fenotipo fuertemente activado y citotóxico que se correlacionó positivamente con las citocinas proinflamatorias circulantes, en particular IL-18.
- Las alteraciones de las células MAIT se correlacionaron marcadamente con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad del paciente.
- Los macrófagos infectados con SARS-CoV-2 activaron las células MAIT de una manera dependiente de citocinas que implica una fase temprana dependiente de IFN $\alpha$  y una fase posterior inducida por IL-18.
- Los fenotipos de células MAIT alterados representan valiosos biomarcadores de la gravedad de la enfermedad y su manipulación terapéutica podría prevenir la fase inflamatoria involucrada en la agravación de COVID-19.

	80	51	51
<b>Number of patients</b>			
<b>Sex</b>			
Female	40% (32)	33% (17)	18% (9)
Male	60% (48)	67% (34)	82% (42)
<b>Age</b>			
Median (MAD)	58 $\pm$ 20.9	61 $\pm$ 14.8	59 $\pm$ 14.8
Mean (SD)	54.9 $\pm$ 17.5	61 $\pm$ 16.4	57.6 $\pm$ 13.3
Range	23-78.8	23-98	29-83
<b>BMI</b>			
Median (MAD)	28 $\pm$ 4.6	30 $\pm$ 5.3	29 $\pm$ 5.9
Mean (SD)	27.2 $\pm$ 4.9	28.9 $\pm$ 5.3	29.8 $\pm$ 5.4
Range	18-38.3	17-38	21-43
<b>Hospital</b>			
Bichat	32% (26)	86% (44)	94% (48)
Cochin	26% (21)	14% (7)	5.9% (3)
Beaujon-Lariboisière	26% (21)	0% (0)	0% (0)
EFS	15% (12)	0% (0)	0% (0)
<b>Disease duration (days)</b>			
Median (MAD)	-	10 $\pm$ 5.9	18.5 $\pm$ 13.3
Mean (SD)	-	13.5 $\pm$ 11.9	24.5 $\pm$ 16.7
Range	-	0-67	4-65
<b>Deaths</b>	0% (0)	12% (6)	41% (21)
<b>Treatments</b>			
Tocilizumab	0% (0)	2% (1)	12% (6)
Anakinra	0% (0)	12% (6)	33% (17)
Lopinavir/Ritonavir	0% (0)	33% (17)	57% (29)
Anti-IFN $\beta$	0% (0)	2% (1)	3.9% (2)
Dexamethasone	0% (0)	20% (10)	67% (34)
Hydroxychloroquine	0% (0)	5.9% (3)	18% (9)
<b>Pulmonary lesions</b>			
Mild (score = 1)	0% (0)	12% (6)	3.9% (2)
Moderate (score = 2)	0% (0)	33% (17)	5.9% (3)
Severe (score = 3)	0% (0)	27% (14)	24% (12)
Grievous (score = 4)	0% (0)	12% (6)	20% (10)
Critical (score = 5)	0% (0)	0% (0)	3.9% (2)
Missing	100% (80)	16% (8)	43% (22)
<b>Pulmonary lesions score</b>			
Median (MAD)	-	2 $\pm$ 1.5	3 $\pm$ 1.5
Mean (SD)	-	2.5 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1
Range	-	1-4	1-5
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>			
Median (MAD)	-	306.5 $\pm$ 160.1	158 $\pm$ 108.2
Mean (SD)	-	345.3 $\pm$ 176.9	194.2 $\pm$ 144.8
Range	-	88-700	55-948

<b>SAPS II score</b>			
Median (MAD)	-	22 $\pm$ 0	35 $\pm$ 16.3
Mean (SD)	-	28.4 $\pm$ 17.9	37.3 $\pm$ 15.9
Range	-	16-60	9-78
<b>Polymorphonuclear neutrophils (PMN)</b>			
Median (MAD)	4.2 $\pm$ 1.9	3.7 $\pm$ 2.2	9.7 $\pm$ 4.8
Mean (SD)	4.3 $\pm$ 1.8	4.4 $\pm$ 2.7	10.6 $\pm$ 6
Range	2.1-8.5	1.1-15.7	2.9-30.2
<b>C-Reactive protein (CRP)</b>			
Median (MAD)	1.5 $\pm$ 1.2	66 $\pm$ 60.8	95.2 $\pm$ 93.4
Mean (SD)	2.6 $\pm$ 2.1	72.2 $\pm$ 59.3	125.7 $\pm$ 97.6
Range	0.2-6.9	3-241	6-428
<b>Procalcitonin (PCT)</b>			
Median (MAD)	-	0.1 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.3
Mean (SD)	-	3.3 $\pm$ 12.9	1.5 $\pm$ 4.1
Range	-	0-55	0-18
<b>Type 2 Diabetes</b>	38% (30)	27% (14)	18% (9)
<b>HbA1c</b>			
Median (MAD)	7.4 $\pm$ 0.9	7.7 $\pm$ 1.9	6.6 $\pm$ 0.7
Mean (SD)	7.6 $\pm$ 1	8.1 $\pm$ 2.4	6.8 $\pm$ 1.2
Range	5.3-10.2	5.1-16.1	5.1-10.4
<b>Secondary Infection</b>	0% (0)	5.9% (3)	51% (26)
Hospital acquired pneumonia	0% (0)	4% (2)	29.4% (15)
Septic shock	0% (0)	2% (1)	17.6% (9)

Cuadro 1. COVID-19 y características clínicas de pacientes no infectados.

# EPIDEMIOLOGÍA

## La aparición del SARS-CoV-2 en Europa y América del Norte.

Fuente: Worobey M, Pekar J, Larsen BB y col. La aparición del SARS-CoV-2 en Europa y América del Norte. Science 2020, 10 sep. <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>

- La comprensión precisa de la propagación mundial de virus emergentes es de vital importancia para las respuestas de salud pública y para anticipar y prevenir brotes futuros.
- El documento presenta cuándo, dónde y cómo se establecieron las primeras redes de transmisión sostenidas del SARS-CoV-2 en Europa y América del Norte.
- Los resultados sugieren que las intervenciones tempranas rápidas impidieron con éxito la introducción temprana del virus en Alemania y Estados Unidos.
- Otras introducciones posteriores del virus desde China a Italia y al estado de Washington fundaron las primeras redes de transmisión sostenidas de Europa y América del Norte.
- Los análisis demuestran la efectividad de las medidas de salud pública para prevenir la transmisión y muestran que las pruebas intensivas y el rastreo de contactos podrían haber evitado que se estableciera el SARS-CoV-2.

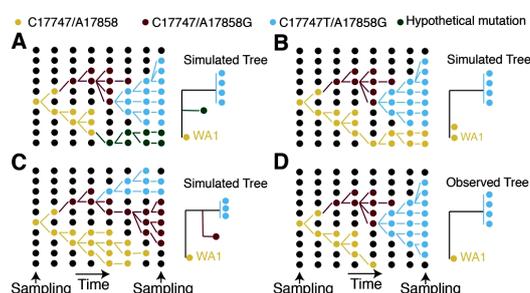


Fig. 1 Esquema que muestra un camino hipotético a lo largo del cual las mutaciones clave en el brote de WA podrían haber tomado en una población susceptible, junto con la filogenia inferida.

(A) Escenario donde se produce una mutación hipotética de genomas similares a WA1. (B) Una filogenia hipotética en la que A17747 y C17858 del virus WA1 original se mantienen en la población y se muestrean al final. (C) Escenario hipotético donde una mutación del virus una (A17858G) diferente de WA1 se mantiene en la población. (D) El árbol observado del brote de WA.

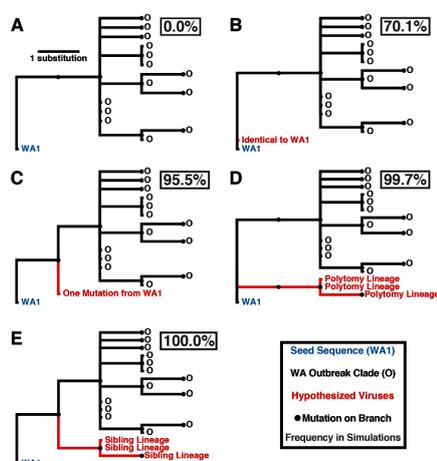


Fig. 2 Relaciones filogenéticas potenciales entre WA1 y el clado de brote WA y sus probabilidades de ocurrencia.

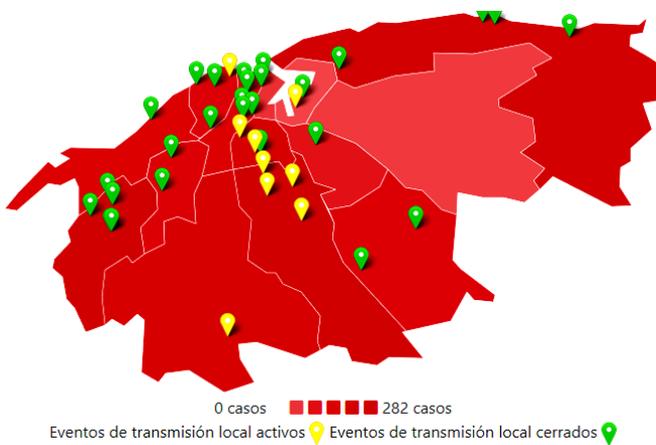
(A) Patrón observado donde el genoma WA1 es el ancestro directo del clado del brote, separado por al menos dos mutaciones. (B) Secuencia idéntica a WA1. (C) Secuencia que es una mutación divergente de WA1. (D) Linaje que forma una politomía basal con WA1 y el clado de brote. (E) Linaje hermano del clado del brote que experimenta menos de dos mutaciones de WA1 antes de la divergencia. La frecuencia de cada relación en 1000 simulaciones se indica en el cuadro gris.

# RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

<b>Viernes 04 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	32
Casos acumulados	4 298
Casos activos	626
Fallecidos	-
<b>Sábado 05 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	11
Casos acumulados	4 309
Casos activos	616
Fallecidos	1
<b>Domingo 06 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	43
Casos acumulados	4 352
Casos activos	606
Fallecidos	1

<b>Lunes 07 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	25
Casos acumulados	4 377
Casos activos	571
Fallecidos	2
<b>Martes 08 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	82
Casos acumulados	4 459
Casos activos	626
Fallecidos	-
<b>Miércoles 09 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	92
Casos acumulados	4 551
Casos activos	664
Fallecidos	2
<b>Jueves 10 septiembre 2020</b>	
Casos en el día	42
Casos acumulados	4593
Casos activos	641
Fallecidos	-

## LA HABANA



## CIEGO DE ÁVILA

