

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

La saliva es el elemento clave para la detección masiva del SARS-CoV-2. Azzi L. Saliva is the Key Element for SARS-CoV-2 Mass Screening. Clin Infect Dis 2020, 21 Oct. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1440

Comprender la protección contra el SARS-CoV-2 mediante el estudio de la reinfección. Overbaugh, J. Understanding protection from SARS-CoV-2 by studying reinfection. Nat Med. 2020. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1121-z

Eficacia de tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Fuente: Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19. N Engl J Med. 2020, 22 Oct. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes de EE. UU. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med 2020; 383:334-346. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680

La neuropilina-1 facilita la entrada y la infectividad de las células del SARS-CoV-2. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science 2020, 20 Oct. https://doi.org/10.1126/science.abd2985

Análisis estructural de la proteína de pico de SARS-CoV-2 de longitud completa de un candidato a vacuna avanzado. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science 2020, 20 Oct. https://doi.org/10.1126/science.abe1502

La secuenciación del SARS-CoV-2 revela una transmisión rápida de grupos de estudiantes universitarios que resulta en morbilidad y muertes en poblaciones vulnerables. Richmond CS, Sabin AP, Jobe DA, et al. SARS-CoV-2 sequencing reveals rapid transmission from college student clusters resulting in morbidity and deaths in vulnerable populations. medRxiv. 2020, 14 Oct. https://doi.org/10.1101/2020.10.12.20210294

Manejo de cuidados intensivos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): desafíos y recomendaciones. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, Shrestha et al. Asian Critical are Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.

Resumen Estadística Semanal

TRANSMISIÓN

La saliva es el elemento clave para la detección masiva del SARS-CoV-2.

Fuente: Azzi L. Saliva is the Key Element for SARS-CoV-2 Mass Screening. Clin Infect Dis 2020, 21 Oct. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1440

- ¿Podría la saliva ser el futuro de la detección masiva?
- La actual pandemia de COVID-19 ha mostrado a médicos e investigadores el papel fundamental que juegan los portadores asintomáticos y los individuos presintomáticos en el brote infeccioso, una característica que distingue al SARS -CoV-2 del SARS-CoV y MERS-CoV.
- Hallazgos recientes han señalado cómo la carga viral en COVID-19 es alta al comienzo mismo de la enfermedad y luego disminuye con el tiempo, lo que subraya una carga probablemente alta también en la fase presintomática. Se destaca los méritos potenciales de la saliva: puede ser auto-recolectada de manera fácil y no invasiva por el sujeto, evitando así el empleo de personal calificado y el riesgo de transmisión viral durante el procedimiento, es más cómodo para el paciente si se compara con el hisopo nasofaríngeo, por lo que es más repetible con una buena adherencia.
- Otro problema que los autores señalaron en su artículo es el uso de una tecnología de punto de atención, es decir, la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP) que, en comparación con la rRT-PCR estándar, proporcionó resultados concordantes.
- El uso de la saliva como muestra diagnóstica en una tecnología point-of-care es una estrategia ganadora en el contexto de un programa de cribado masivo, combina dos beneficios:
- el uso de un fluido orgánico que se puede auto recolectar por el sujeto sin ningún riesgo para el operador, y el rápido diagnóstico de base molecular en el momento y lugar de recogida de la muestra, evitando así la cuarentena preventiva de potenciales infectados, medida necesaria a la espera del análisis NPS realizado en el hospital / laboratorios médicos privados.
- La siguiente etapa del cribado salival será la introducción de un antígeno rápido basado en saliva que se puede analizar para detectar la presencia del virus mediante la identificación de la proteína Spike en el líquido con un dispositivo de ensayo de flujo lateral, que funciona de manera similar a la prueba de embarazo o la prueba serológica rápida.
- Esta tecnología será de gran utilidad como cribado de primera línea de la población en general en un contexto cotidiano, como empresas, fábricas, oficinas o espacios de encuentro social (dispositivos point-of-need), para seleccionar solo aquellos que requieran un diagnóstico de segunda línea por pruebas de base molecular en un laboratorio.

TRANSMISIÓN

Comprender la protección contra el SARS-CoV-2 mediante el estudio de la reinfección.

Fuente: Overbaugh, J. Understanding protection from SARS-CoV-2 by studying reinfection. Nat Med. 2020. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1121-z

- ¿Comprender el riesgo de reinfección del SARS-CoV-2 proporcionará una vía para comprender el camino hacia la protección contra el SARS-CoV-2 para el desarrollo de vacunas?
- Los autores sostienen que el estudio de la reinfección es fundamental. Si las respuestas de anticuerpos neutralizantes son sólidas en las personas que se reinfectan, esto sugeriría que los conceptos de vacunas deben diversificarse. Esto podría incluir considerar varios epítopos de anticuerpos, tanto neutralizantes como no neutralizantes, y optimizar la función efectora de los anticuerpos y mejorar las respuestas celulares.
- Uno de los informes de casos recientes de una probable reinfección con SARS-CoV-2 también dedujo la reinfección sobre la base de la genética de los virus infectantes y los viajes de la persona infectada.
- La segunda infección se detectó aproximadamente 4 meses después de que se resolvió la primera infección, como lo indicaron dos pruebas de ARN negativas, y hubo alguna sugerencia clínica de una nueva infección aguda en la persona en ese momento.
- En esta persona, los dos virus del SARS-CoV-2 con los que fueron infectados diferían en 24 posiciones de nucleótidos, lo que es más de lo esperado para la evolución de novo del SARS-CoV-2 en una persona. En particular, la cepa viral era de un clado diferente al de la cepa inicialmente infectante, y la segunda cepa se parecía a los virus que circulaban en el marco de tiempo y la región en la que viajaba la persona, una historia muy parecida al primer informe de caso de reinfección por VIH.
- En los otros casos publicados recientemente, un intervalo de alrededor de dos a cuatro meses entre la detección del ARN viral del SARS-CoV-2 y las diferencias de secuencia entre los virus apoyan la propuesta de reinfección. El hecho de que dos casos fueran trabajadores sanitarios y estuvieran potencialmente expuestos de forma continua al virus aumenta la probabilidad de que se tratara de casos de reinfección.

Exposición a SARs-CoV-2 y la susceptibilidad a la reinfección.

Reinfected

Reinfected

Standardized assays

Infected

People at high risk for exposure to SABS CoV-2 high out reinfected.

TRATAMIENTO

Eficacia de tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Fuente: Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19. N Engl J Med. 2020, 22 Oct. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836

- Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron pacientes con infección confirmada por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo grave confirmado, estados hiperinflamatorios y al menos dos de los siguientes signos: fiebre (temperatura corporal> 38 ° C), infiltrados pulmonares o la necesidad de oxígeno suplementario para mantener una saturación de oxígeno superior al 92%.
- Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 para recibir la atención estándar más una dosis única de tocilizumab (8 mg por kilogramo de peso corporal) o placebo. El resultado primario fue la intubación o la muerte, evaluado en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento.
- Los resultados secundarios de eficacia fueron el empeoramiento clínico y la interrupción del oxígeno suplementario entre los pacientes que lo habían estado recibiendo al inicio del estudio, ambos evaluados en análisis de tiempo transcurrido hasta el evento.

Resultados

- Se inscribieron 243 pacientes; 141 (58%) eran hombres y 102 (42%) eran mujeres. La mediana de edad fue de 59,8 años (rango, 21,7 a 85,4) y el 45% de los pacientes eran hispanos o latinos. El cociente de riesgo de intubación o muerte en el grupo de tocilizumab en comparación con el grupo de placebo fue de 0,83 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,38 a 1,81; p = 0,64), y el cociente de riesgo de empeoramiento de la enfermedad fue de 1,11 (IC del 95%, 0,59 a 2,10; P = 0,73).
- A los 14 días, el 18,0% de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 14,9% de los pacientes del grupo de placebo habían tenido un empeoramiento de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta la interrupción del oxígeno suplementario fue de 5,0 días (IC del 95%, 3,8 a 7,6) en el grupo de tocilizumab y de 4,9 días (IC del 95%, 3,8 a 7,8) en el grupo de placebo (P = 0,69). El 24,6% de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 21,2% de los pacientes del grupo de placebo seguían recibiendo oxígeno suplementario.
- Los pacientes que recibieron tocilizumab tuvieron menos infecciones graves que los pacientes que recibieron placebo.
- El Tocilizumab no fue eficaz para prevenir la intubación o la muerte en pacientes hospitalizados moderadamente enfermos con COVID-19.
- Sin embargo, no se pueden descartar algunos beneficios o daños porque los intervalos de confianza para las comparaciones de eficacia fueron amplios.

PEDIATRÍA

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes de EE. UU.Fuente: Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med 2020; 383:334-346. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680

- Se realizó una vigilancia dirigida para MIS-C del 15 de marzo al 20 de mayo de 2020 en centros de salud pediátrica de los Estados Unidos.
- La definición de caso incluyó seis criterios: enfermedad grave que condujo a la hospitalización, edad menor de 21 años, fiebre que duró al menos 24 horas, evidencia de laboratorio de inflamación, afectación de órganos multisistémicos y evidencia de infección con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) basado en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pruebas de anticuerpos o exposición a personas con COVID-19 en el último mes.

Resultados

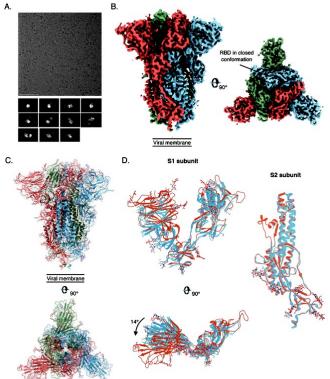
- Se divulgó sobre 186 pacientes con MIS-C en 26 estados. La mediana de edad fue de 8,3 años, 115 pacientes (62%) eran hombres, 135 (73%) habían sido previamente sanos, 131 (70%) dieron positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR o pruebas de anticuerpos, y 164 (88%) fueron hospitalizados después del 16 de abril de 2020.
- La afectación de órganos y sistemas incluyó el sistema gastrointestinal en 171 pacientes (92%), cardiovascular en 149 (80%), hematológico en 142 (76%), mucocutáneo en 137 (74%) y respiratorio en 131 (70%). La mediana de duración de la hospitalización fue de 7 días (rango intercuartílico, 4 a 10); 148 pacientes (80%) recibieron cuidados intensivos, 37 (20%) recibieron ventilación mecánica, 90 (48%) recibieron soporte vasoactivo y 4 (2%) fallecieron.
- Se documentaron aneurismas de la arteria coronaria (puntuaciones z ≥2,5) en 15 pacientes (8%), y se documentaron características similares a la enfermedad de Kawasaki en 74 (40%).
- La mayoría de los pacientes (171 [92%]) tenían elevaciones en al menos cuatro biomarcadores que indican inflamación. El uso de terapias inmunomoduladoras fue común: se utilizó inmunoglobulina intravenosa en 144 (77%), glucocorticoides en 91 (49%) e inhibidores de la interleucina-6 o 1RA en 38 (20%).
- El síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con el SARS-CoV-2 provocó enfermedades graves y potencialmente mortales en niños y adolescentes previamente sanos.

VACUNA

Análisis estructural de la proteína de pico de SARS-CoV-2 de longitud completa de un candidato a vacuna avanzado.

Fuente: Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science 2020, 20 Oct. https://doi.org/10.1126/science.abe1502

- Los esfuerzos de vacunación contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) responsable de la pandemia actual de COVID-19 se centran en la glucoproteína pico del SARS-CoV-2, el objetivo principal de los anticuerpos neutralizantes.
- Los autores realizaron crio-EM y análisis de glucanos específicos del sitio de una de las principales subunidades candidatas a vacunas de Novavax, basadas en una proteína de pico de longitud completa formulada en detergente polisorbato 80 (PS 80).
- Los estudios revelan una conformación de prefusión estable del inmunógeno de pico con ligeras diferencias en la subunidad S1 en comparación con las estructuras de ectodominio de pico publicadas.
- Observan interacciones novedosas entre los trímeros de las espigas que permiten la formación de complejos de espigas de orden superior.
- Este estudio confirma la integridad estructural del inmunógeno de proteína de pico de longitud completa y proporciona una base para interpretar las respuestas inmunes a este inmunógeno de nanopartículas multivalentes.



Análisis Cryo-EM de picos de SARS-CoV-2 3Q-2P-FL.

- (A) Micrografía electrónica representativa y promedios de clase 2D de picos 3Q-2P-FL que muestran trímeros libres y complejos de trímeros.
- (B) Vistas lateral y superior del mapa crio-EM afilado con factor B de los trímeros libres 3Q-2P-FL que muestran el pico en estado de prefusión, con los RBD en conformación cerrada. Los protómeros están coloreados en azul, verde y coral para mayor claridad.
- (C) Vista lateral y superior del modelo atómico del trímero libre representado como un diagrama de cinta que se ajusta a la densidad del mapa. Los protómeros están coloreados en azul, verde y coral y el mapa se muestra como una densidad gris transparente.
- (D) Comparación del pico 3Q-2P-FL con estructuras publicadas (ID de PDB 6VXX y 6VSB) a nivel de subunidad. PDB 6VXX se muestra en cian, PDB 6VSB se muestra en azul y el pico 3Q-2P-FL en coral.

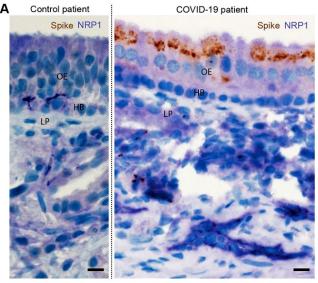
VIROLOGÍA

La neuropilina-1 facilita la entrada y la infectividad de las células del SARS-CoV-2.

Fuente: Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science 2020, 20 Oct. https://doi.org/10.1126/science.abd2985

- El agente causante de la enfermedad inducida por coronavirus 2019 (COVID-19) es el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).
- Para muchos virus, el tropismo tisular está determinado por la disponibilidad de receptores de virus y cofactores de entrada en la superficie de las células huésped.
- Se encuentra que la neuropilina-1 (NRP1), conocida por unirse a sustratos divididos con furina, potencia significativamente la infectividad del SARS-CoV-2, un efecto bloqueado por un anticuerpo de bloqueo monoclonal contra NRP1.
- Un mutante de SARS-CoV-2 con un sitio de división de furina alterado no dependía de NRP1 para la infectividad.
- El análisis patológico de las autopsias humanas de COVID-19 reveló células infectadas con SARS-CoV-2, incluidas células neuronales olfativas que se enfrentan a la cavidad nasal positivas para NRP1.
- Los datos brindan información sobre la infectividad celular del SARS-CoV-2 y definen un objetivo potencial para la intervención antiviral.

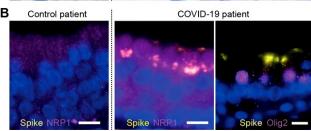
El SARS-CoV-2 infecta el epitelio olfatorio.



(A) Co-tinción de proteína S (marrón) y NRP1 (lila) en el epitelio olfatorio apical (OE) en un paciente
 COVID-19 y control no infectado (LP, lámina propia, HB, células basales horizontales).
 (B) Co-localización de NRP1 (magenta) y proteína S

(B) Co-localización de NRP1 (magenta) y proteína S (amarillo) en células OE en un paciente con COVID-19.

La co-tinción de OLIG-2 (magenta) y proteína S (amarillo) revela infección de progenitores neuronales olfatorios tardíos / neuronas olfativas recién diferenciadas. Barras de escala, 10 μm.



TRANSMISIÓN

La secuenciación del SARS-CoV-2 revela una transmisión rápida de grupos de estudiantes universitarios que resulta en morbilidad y muertes en poblaciones vulnerables.

Fuente: Richmond CS, Sabin AP, Jobe DA, et al. SARS-CoV-2 sequencing reveals rapid transmission from college student clusters resulting in morbidity and deaths in vulnerable populations. medRxiv. 2020, 14 Oct. https://doi.org/10.1101/2020.10.12.20210294

- Las decisiones de reapertura de universidades durante la pandemia de SARS-CoV-2 representan una compensación entre los riesgos que compiten para los estudiantes, la facultad y el personal, y las finanzas de la universidad. Además, los riesgos que se corren al reabrir las universidades pueden imponer cargas importantes a las personas que viven en las comunidades circundantes. Muchas universidades que reabrieron para recibir instrucción en persona han informado de frecuentes brotes de SARS-CoV-2.
- El condado de La Crosse, Wisconsin, experimentó un brote sustancial de SARS-CoV-2 (2.002 casos en septiembre de 2020) que coincidió con el regreso a la instrucción en persona en tres instituciones académicas locales.
- La secuenciación genómica de los casos de SARS-CoV-2 en La Crosse durante ese período encontró una rápida expansión de dos subcepas virales. Aunque la mayoría de los casos ocurrieron entre individuos en edad universitaria, de un total de 111 genomas secuenciados identificamos la transmisión rápida del virus a poblaciones más vulnerables.
- Ocho genomas muestreados representaron dos eventos de transmisión independientes en dos centros de enfermería especializada, lo que resultó en dos muertes.
- Se destaca los riesgos muy significativos impuestos por las decisiones de reapertura de los administradores de la universidad, no solo en las poblaciones asociadas a la universidad, sino también en las personas vulnerables de las comunidades circundantes.

Demografía de las personas asociadas con los grupos de la Universidad A y la Universidad B

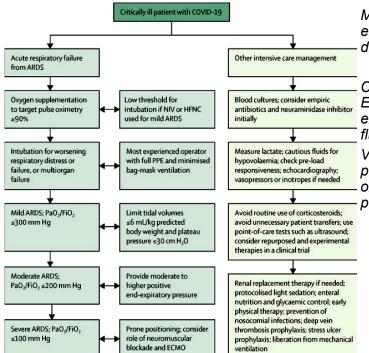
		College A (n=68)	College B (n=43)	Both Strains (n=111)
Age Group	0-5	0 (0%)	1 (2.3%)	1 (0.9%)
	6-16	1 (1.5%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
	17-24	24 (35.3%)	21 (48.8%)	45 (40.5%)
	25-29	15 (22.1%)	3 (7%)	18 (16.2%)
	30-39	6 (8.8%)	4 (9.3%)	10 (9.0%)
	40-49	9 (13.2%)	1 (2.3%)	10 (9.0%)
	50-59	4 (5.9%)	2 (4.7%)	6 (5.4%)
	60-69	4 (5.9%)	3 (7%)	7 (6.3%)
	70-79	3 (4.4%)	1 (2.3%)	4 (3.6%)
	80-89	2 (4.7%)	2 (4.7%)	4 (3.6%)
	90-99	0 (0%)	4 (9.3%)	4 (3.6%)
Sex (All ages)	Male	30 (44.1%)	17 (39.5%)	47 (42.3%)
	Female	38 (55/9%)	26 (60.5%)	64 (57.7%)
Sex (Ages 17-29)	Male	22 (56.4%)	10 (41.6%)	32 (50.8%)
	Female	17 (43.6%)	14 (58.3%)	31 (49.2%)

ENSAYO

Manejo de cuidados intensivos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): desafíos y recomendaciones.

Fuente: Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, Shrestha et al. Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.

- A medida que la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) se propaga por todo el mundo, la comunidad de la unidad de cuidados intensivos (UCI) debe prepararse para los desafíos asociados con esta pandemia.
- La simplificación de los flujos de trabajo para el diagnóstico y el aislamiento rápidos, el manejo clínico y la prevención de infecciones será importante no solo para los pacientes con COVID-19, sino también para los trabajadores de la salud y otros pacientes que están en riesgo de transmisión nosocomial.
- El manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y la hemodinámica es clave.
- Los profesionales de la UCI, los administradores de hospitales, los gobiernos y los responsables de la formulación de políticas deben prepararse para un aumento sustancial de la capacidad de las camas de cuidados intensivos, con un enfoque no solo en la infraestructura y los suministros, sino también en la gestión del personal. Podría ser necesario un triaje de cuidados intensivos para permitir el racionamiento de los escasos recursos de la UCI.
- Los investigadores deben abordar preguntas sin respuesta, incluido el papel de las terapias experimentales y reutilizadas.
- La colaboración a nivel local, regional, nacional e internacional ofrece la mejor oportunidad de supervivencia para los enfermos críticos.



Manejo clínico de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 ARDS = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019. ECMO = oxigenación por membrana extracorpórea. HFNC = cánula nasal de alto flujo.

VNI = ventilación no invasiva. PaO2 / FiO2 = presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado. PPE = equipo de protección personal.

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 16 septiembre 2020				
Casos en el día	52			
Casos acumulados	6 170			
Casos activos	290			
Fallecidos	1			
Altas en el día	51			
Sábado 17 septiembre 2020				
Casos en el día	50			
Casos acumulados	6 220			
Casos activos	325			
Fallecidos	-			
Altas en el día				
Domingo 18 septiembre 2020				
Casos en el día	38			
Casos acumulados	6 258			
Casos activos	349			
Fallecidos	2			
Altas en el día	12			

Lunes 19 septiembre 2020						
Casos en el día	47					
Casos acumulados	6 305					
Casos activos	370					
Fallecidos	-					
Altas en el día	26					
Martes 20 septiembre 2020						
Casos en el día	63					
Casos acumulados	6 368					
Casos activos	425					
Fallecidos	-					
Altas en el día	8					
Miércoles 21 septiembre 2020	Miércoles 21 septiembre 2020					
Casos en el día	53					
Casos acumulados	6 421					
Casos activos	420					
Casos activos Fallecidos	420 1					
Fallecidos	1					
Fallecidos Altas en el día	1					
Fallecidos Altas en el día Jueves 22 octubre 2020	1					
Fallecidos Altas en el día Jueves 22 octubre 2020 Casos en el día	1					
Fallecidos Altas en el día Jueves 22 octubre 2020 Casos en el día Casos acumulados	1					

