

# BOLETÍN SEMANAL COVID-19

## TABLA DE CONTENIDO

**Asociaciones entre el tipo de sangre y la infección por COVID-19, intubación y muerte.** Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun.* 2020; 11, 5761. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>

**Desarrollo y validación de una puntuación clínica para estimar la progresión a un estado grave o crítico en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19.** Gude F, Riveiro V, Rodríguez-Núñez N, et al. Development and validation of a clinical score to estimate progression to severe or critical state in COVID-19 pneumonia hospitalized patients. *Sci Rep.* 2020 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75651-z>

**Caracterización de células T CD8 + específicas de SARS-CoV-2 preexistentes e inducidas.** Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. *Nat Med.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01143-2>

**Susceptibilidad a la infección por Sars-COV-2 en niños y adultos: estudio de seroprevalencia de hogares familiares en la Región Metropolitana de Barcelona, España.** Brotons P, Launes C, Buetas E, et al. Susceptibility to Sars-COV-2 Infection Among Children And Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 12 nov. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1721>

**Patología diafragmática en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y hallazgos post mortem de 3 centros médicos.** Shi Z, de Vries HJ, Vlaar AP, et al. Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers. *JAMA Intern Med.* 2020; 16 nov <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6278>

**Terapia con plasma de convalecencia para pacientes con depleción de células B con COVID-19 prolongado.** Hueso T, Poudoux C, Péré H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood.* 2020; 136 (20): 2290–22. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008423>

**Estructura y replicación del SARS-CoV-2 caracterizada por tomografía crioelectrónica in situ.** Klein S, Cortese M, Winter SL, et al. SARS-CoV-2 structure and replication characterized by in situ cryo-electron tomography. *Nat Commun.* 2020 <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19619-7>

**Trombocitopatía y endotelopatía: contribuyentes cruciales a la tromboinflamación por COVID-19.** Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>

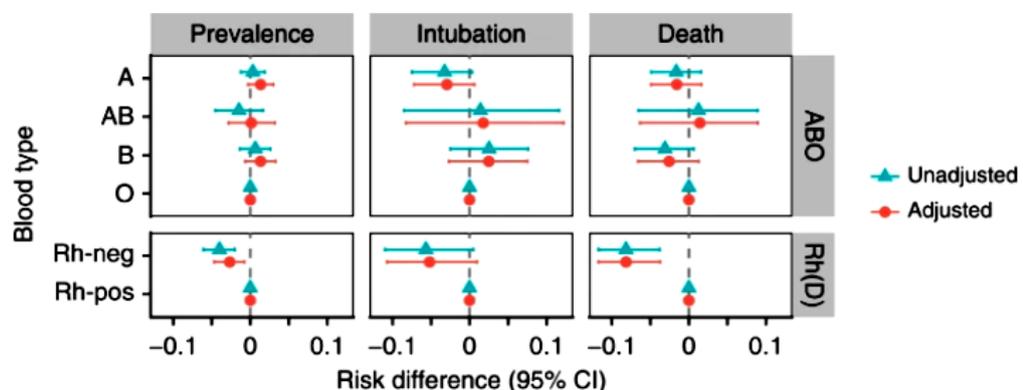
Resumen Estadística Semanal

## Asociaciones entre el tipo de sangre y la infección por COVID-19, intubación y muerte.

Fuente: Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. Nat Commun. 2020; 11, 5761. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>

- La rápida propagación mundial del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha agotado los recursos sanitarios y de pruebas, lo que hace que la identificación y priorización de las personas con mayor riesgo sea un desafío crítico.
- La evidencia reciente sugiere que el tipo de sangre puede afectar el riesgo de COVID-19 grave.
- Se utilizan datos de atención médica observacionales sobre 14.112 personas a las que se les realizó la prueba de SARS-CoV-2 con un tipo de sangre conocido en el sistema hospitalario New York Presbyterian (NYP) para evaluar la asociación entre los tipos de sangre ABO y Rh y la infección, intubación y muerte.
- Se encontró una prevalencia de infección ligeramente mayor entre los tipos no O.
- El riesgo de intubación disminuyó entre A y aumentó entre los tipos AB y B, en comparación con el tipo O, mientras que el riesgo de muerte aumentó para el tipo AB y disminuyó para los tipos A y B.
- Se estima que el tipo de sangre Rh negativo tiene un efecto protector para los tres resultados.
- Los resultados se suman al creciente cuerpo de evidencia que sugiere que el tipo de sangre puede desempeñar un papel en COVID-19.

Fig. 1: Diferencias de riesgo estimadas para los tipos de sangre durante el período del 10 de marzo al 1 de agosto de 2020.



Los valores representan las diferencias de riesgo para cada tipo de sangre en relación con los grupos de referencia: O para ABO y positivo para Rh (D). Las diferencias de prevalencia se calcularon mediante regresión lineal, mientras que la intubación y la muerte se calcularon mediante el modelo Fine-Gray. Las diferencias estimadas se representan como puntos. Los intervalos de confianza del 95% (IC, representados como barras) se calcularon utilizando el método de Austin con  $n = 1000$  iteraciones de arranque.

Los modelos ajustados incluyen la raza y la etnia como covariables.

## COVID SEVERO

### Desarrollo y validación de una puntuación clínica para estimar la progresión a un estado grave o crítico en pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19.

Fuente: Gude F, Riveiro V, Rodríguez-Núñez N, et al. Development and validation of a clinical score to estimate progression to severe or critical state in COVID-19 pneumonia hospitalized patients. *Sci Rep.* 2020;10, 19794. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75651-z>

- El objetivo fue establecer un modelo predictivo de progresión de la enfermedad para facilitar la toma de decisiones temprana.
- Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes ingresados con neumonía COVID-19, clasificados en severos (ingreso a la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva o muerte) o no severos.
- Se construyó un modelo predictivo basado en parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicos.
- La probabilidad de progresión a enfermedad grave se estimó mediante análisis de regresión logística.
- Se evaluaron la calibración y la discriminación (curvas de características operativas del receptor y AUC) para determinar el rendimiento del modelo.
- Durante el período de estudio, 1152 pacientes presentaron infección por SARS-CoV-2, de los cuales 229 (19,9%) ingresaron por neumonía.
- Durante la hospitalización, 51 (22,3%) progresaron a enfermedad grave, de los cuales 26 requirieron cuidados en UCI (11,4); 17 (7,4%) fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva y 32 (14%) fallecieron por cualquier causa.
- Se identificaron cinco predictores determinados dentro de las 24 h del ingreso: diabetes, edad, recuento de linfocitos, SaO<sub>2</sub> y pH (puntuación DALSH).
- El modelo de predicción mostró un buen rendimiento clínico, incluida la discriminación (AUC 0,87; IC: 0,81; 0,92) y la calibración (puntuación de Brier = 0,11).
- En total, 0%, 12% y 50% de los pacientes con puntuaciones de riesgo de gravedad  $\leq 5\%$ , 6-25% y  $> 25\%$  presentaron progresión de la enfermedad, respectivamente.
- Una puntuación de riesgo basada en cinco factores predice la progresión de la enfermedad y facilita la toma de decisiones temprana según el pronóstico.

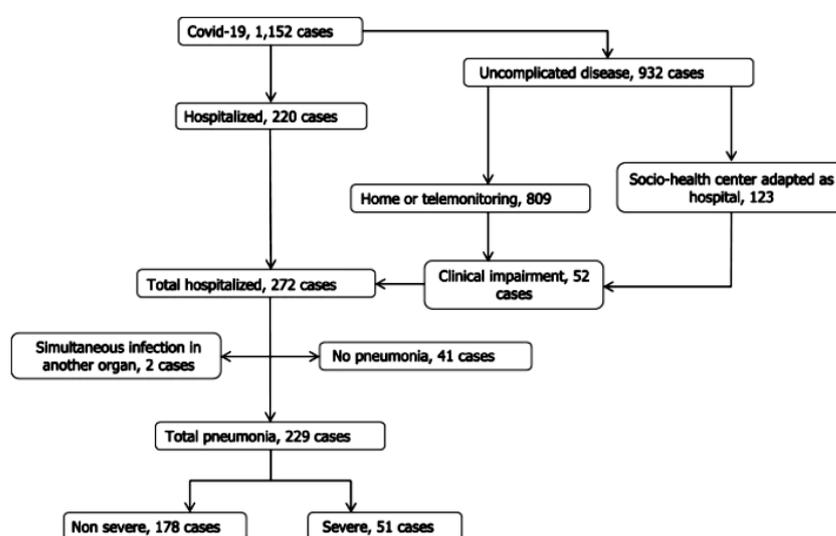


Diagrama de flujo para el manejo de pacientes con Covid-2019 en el área de salud de Santiago de Compostela.

## Caracterización de células T CD8 + específicas de SARS-CoV-2 preexistentes e inducidas.

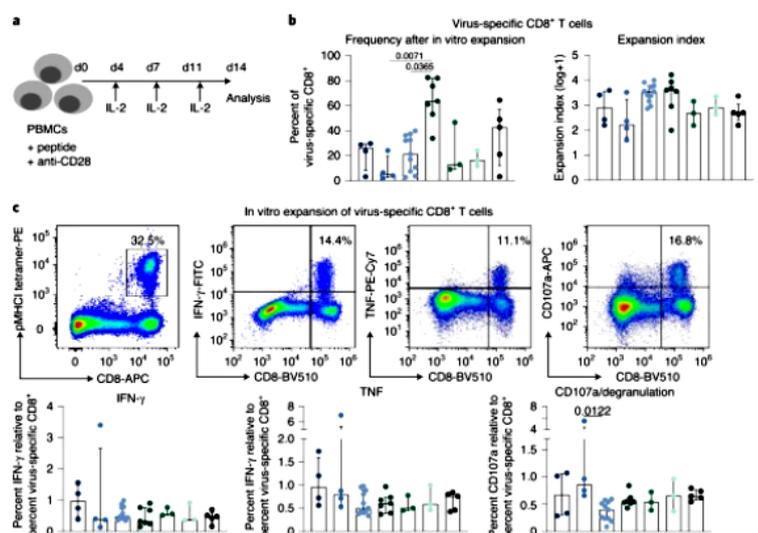
Fuente: Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells. Nat Med. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01143-2>

- Los datos emergentes indican que las células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 que se dirigen a diferentes proteínas virales son detectables hasta en el 70% de los individuos convalecientes.
- Actualmente se dispone de muy poca información sobre la abundancia, el fenotipo, la capacidad funcional y el destino de las respuestas de células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 preexistentes e inducidas durante el curso natural de la infección del SARS-CoV-2.
- Se define un conjunto de epítopos de células T CD8 + específicos de SARS-CoV-2 óptimos y dominantes y se realiza un análisis ex vivo de alta resolución de células T CD8 + específicas de SARS-CoV-2 preexistentes e inducidas, aplicando tecnología de tetrámero de complejo principal de histocompatibilidad clase I (pMHC I) cargado de péptidos.
- Se observa la rápida inducción, la contracción prolongada y la aparición de respuestas de células T CD8 + de memoria inducida y de reactividad cruzada heterogénea y funcionalmente competente en individuos analizados de forma transversal con enfermedad leve después de la infección por SARS-CoV-2 y tres individuos evaluados longitudinalmente para sus células T pre - y después de la infección por SARS-CoV-2.
- Las células T CD8 + de memoria específica del SARS-CoV-2 exhibieron características funcionales comparables a las células T CD8 + específicas de la influenza y fueron detectables en individuos convalecientes del SARS-CoV-2 que eran seronegativos para los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 dirigidos al pico (S) y nucleoproteína (N).
- Estos resultados definen las respuestas de células T CD8 + específicas de SARS-CoV-2 de reacción cruzada e inducidas como determinantes potencialmente importantes de la protección inmunitaria en la infección leve por SARS-CoV-2.

a, Flujo de trabajo que ilustra la expansión in vitro de péptidos específicos de células T CD8 +.

b, Porcentaje de células T CD8 + específicas de virus (izquierda) e índice de expansión (derecha) de las células T CD8 + específicas de epítipo respectivas después de la expansión in vitro.

c, Gráficos de puntos que muestran células T CD8 + específicas de SARS-CoV-2 y células T CD8 + productoras de IFN- $\gamma$ , TNF- y CD107a después de la expansión in vitro (arriba). Se determinaron los porcentajes de linfocitos T CD8 + productores de IFN- $\gamma$ , TNF y CD107a en relación con la frecuencia de linfocitos T CD8 + específicos de epítipo.



## Susceptibilidad a la infección por Sars-COV-2 en niños y adultos: estudio de seroprevalencia de hogares familiares en la Región Metropolitana de Barcelona, España.

Fuente: Brotons P, Launes C, Buetas E, et al. Susceptibility to Sars-COV-2 Infection Among Children And Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 12 nov. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1721>

- La susceptibilidad de niños y adultos a la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo y la persistencia de la respuesta de anticuerpos al virus después de la resolución de la infección siguen siendo poco conocidas, a pesar de sus importantes implicaciones para la salud pública.
- Se realizó un estudio de seroprevalencia transversal con reclutamiento prospectivo de familias voluntarias que incluyó al menos un caso adulto positivo reportado por primera vez mediante PCR de SARS-CoV-2 y al menos un niño menor de 15 años que vivía en el mismo hogar bajo estricto confinamiento domiciliario. realizado en la Región Sanitaria de Barcelona metropolitana (España) durante el período pandémico del 28 de abril al 3 de junio de 2020. Todos los miembros del hogar fueron analizados en casa mediante un ensayo rápido de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en sangre capilar obtenida mediante punción digital.

### Resultados

- Se inscribieron un total de 381 hogares familiares, incluidos 381 casos de adultos positivos para PCR notificados por primera vez y 1.084 contactos (672 niños, 412 adultos). Las tasas de seroprevalencia de la infección por SARS-CoV-2 fueron del 17,6% (118/672) en niños y del 18,7% (77/335) en contactos adultos ( $p = 0,64$ ). Entre los primeros casos notificados, las tasas de seropositividad variaron desde el 84,0% en adultos previamente hospitalizados y analizados dentro de las 6 semanas desde el primer resultado positivo de PCR hasta el 31,5% en aquellos no hospitalizados y analizados después de ese tiempo de retraso ( $p < 0,001$ ). Casi todos los contactos pediátricos positivos (99,9%) eran asintomáticos o tenían síntomas leves.
- Los niños parecen tener una probabilidad similar a la de los adultos de infectarse por el SARS-CoV-2 en hogares familiares en cuarentena, pero permanecen en gran parte asintomáticos una vez infectados.
- La protección de anticuerpos de adultos contra el SARS-CoV-2 parece ser débil en la convalecencia temprana y más allá de las 6 semanas posteriores a la confirmación de la infección, especialmente en los casos que han experimentado una enfermedad leve.

## Patología diafragmática en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y hallazgos post mortem de 3 centros médicos.

Fuente: Shi Z, de Vries HJ, Vlaar AP, et al. Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers. *JAMA Intern Med.* 2020; 16 nov <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6278>

- El objetivo de este estudio fue investigar la asociación de la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) con los músculos respiratorios en pacientes críticos y comparar los hallazgos con los obtenidos de pacientes críticamente enfermos no COVID-19.

### Resultados

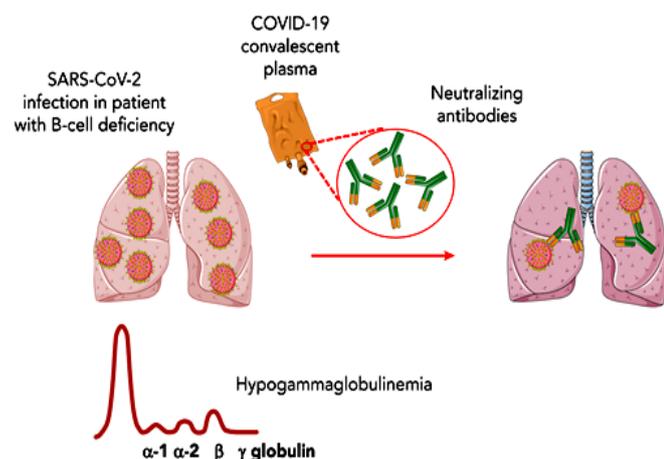
- La mediana de edad de los pacientes de la UCI de COVID-19 fue de 71 años (rango intercuartílico, 61-74 años) y 21 (81%) eran hombres. 24 pacientes (92,3%) recibieron ventilación mecánica invasiva durante una mediana de 12 días (rango intercuartílico, 6-25 días). La cantidad de días que recibieron ventilación mecánica invasiva y la duración de la estadía en la UCI fueron comparables entre los pacientes de la UCI de COVID-19 y la UCI de control. Los pacientes con COVID-19 – UCI tenían un índice de masa corporal más alto (calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado) y tenían menos probabilidades de ser tratados con esteroides. Ningún paciente de ninguno de los grupos tenía enfermedad neuromuscular preexistente.
- Se presenta la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) en el diafragma de pacientes con COVID-19-UCI y control-UCI. El ACE-2 se localiza en la membrana de miofibras, proporcionando un punto de entrada para que el SARS-CoV-2 infecte las miofibras del diafragma.
- Se encontró evidencia de ARN viral del SARS-CoV-2 en el diafragma en 4 pacientes. Otros análisis, para los que aplicaron la hibridación in situ de ARN, indicaron que el ARN viral se localizaba dentro de las miofibras del diafragma. Los análisis de secuenciación de ARN mostraron que 315 genes estaban regulados positivamente y 281 regulados negativamente en el diafragma de los pacientes con COVID-19-UCI en comparación con los pacientes de control-UCI.
- Los análisis posteriores de todos los genes regulados positivamente y regulados negativamente revelaron la activación de las vías de fibrosis. De acuerdo con estos hallazgos, la fibrosis epimisial y perimisial fue más de 2 veces mayor en los diafragmas de los pacientes con COVID-19-UCI en comparación con los pacientes de control-UCI .
- Se proporciona evidencia de la expresión de ACE-2 en el diafragma humano y la infiltración viral del SARS-CoV-2 en el diafragma de un subconjunto de pacientes con COVID-19-UCI. En pacientes con COVID-19 – UCI, se informa un aumento de la expresión de genes implicados en la fibrosis y evidencia histológica del desarrollo de fibrosis en el diafragma.

# TRATAMIENTO

## Terapia con plasma de convalecencia para pacientes con depleción de células B con COVID-19 prolongado.

Fuente: Hueso T, Poudroux C, Péré H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020; 136 (20): 2290–22. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008423>

- Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 se utilizan ampliamente para el tratamiento de neoplasias hematológicas o enfermedades autoinmunes, pero pueden ser responsables de una deficiencia humoral secundaria.
- En el contexto de la infección por COVID-19, esto puede prevenir la provocación de una respuesta específica de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.
- Se presenta una serie de 17 pacientes consecutivos con linfopenia profunda de células B y síntomas COVID-19 prolongados, serología de inmunoglobulina G (IgG) -IgM negativa SARS-CoV-2 y ARNemia positiva medida por reacción en cadena de la polimerasa digital que fueron tratados con 4 unidades de plasma de convalecencia COVID-19.
- Dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión, todos los pacientes excepto 1 experimentaron una mejoría de los síntomas clínicos.
- El síndrome inflamatorio remitió en una semana. Solo un paciente que necesitó ventilación mecánica por enfermedad grave de COVID-19 murió de neumonía bacteriana.
- La ARNemia del SARS-CoV-2 disminuyó por debajo del umbral de sensibilidad en los 9 pacientes evaluados. En 3 pacientes, las respuestas de células T específicas del virus se analizaron utilizando un ensayo de inmunospot ligado a enzimas de células T antes de la transfusión de plasma convaleciente.
- Todos mostraron una respuesta mantenida de las células T del SARS-CoV-2 y una respuesta cruzada deficiente con otros coronavirus. No se informó ningún evento adverso.
- El plasma de convalecencia con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 parece ser un enfoque muy prometedor en el contexto de los síntomas prolongados de COVID-19 en pacientes que no pueden generar una respuesta humoral específica al SARS-CoV.



### Puntos clave

- Como prueba de concepto, el plasma convaleciente de COVID-19 representa un enfoque interesante en pacientes con depleción de células B con COVID-19 prolongado.
- El plasma convaleciente de COVID-19 induce una disminución de la temperatura y de los parámetros inflamatorios en el plazo de una semana asociados con el destete del oxígeno.

## Estructura y replicación del SARS-CoV-2 caracterizada por tomografía crioelectrónica in situ.

Fuente: Klein S, Cortese M, Winter SL, et al SARS-CoV-2 structure and replication characterized by in situ cryo-electron tomography. *Nat Commun.* 2020; 11, 5885. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19619-7>

- El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el agente causante de la pandemia COVID19, es un coronavirus  $\beta$  altamente patógeno.
- Como otros coronavirus, el SARS-CoV-2 está envuelto, se replica en el citoplasma y se ensambla en las membranas intracelulares.
- Se caracteriza estructuralmente el compartimento de replicación viral y se informa sobre el mecanismo de gemación del virus y la estructura de viriones extracelulares cerca de su estado nativo mediante tomografía crioelectrónica in situ y promediado de subtomogramas.
- Se visualiza directamente los filamentos de ARN dentro de las vesículas de doble membrana.
- Los filamentos de ARN muestran un diámetro consistente con el ARN bicatenario y ramificaciones frecuentes que probablemente representan estructuras secundarias de ARN.
- Se divulga que los trímeros S ensamblados en las cisternas lumenales no inducen por sí solos la flexión de la membrana, sino que se reorganizan lateralmente en la envoltura durante el ensamblaje del virión.
- Los complejos de ribonucleoproteínas virales (vRNP) se acumulan en la característica de la membrana curva para los sitios de gemación, lo que sugiere que el reclutamiento de vRNP se ve reforzado por la curvatura de la membrana.
- El promedio de subtomogramas muestra que los vRNP son conjuntos cilíndricos distintos.
- Se propone que el genoma está empaquetado alrededor de múltiples complejos de vRNP separados, lo que permite la incorporación del genoma inusualmente grande del coronavirus en el virión mientras se mantiene una alta flexibilidad estérica entre los vRNP.

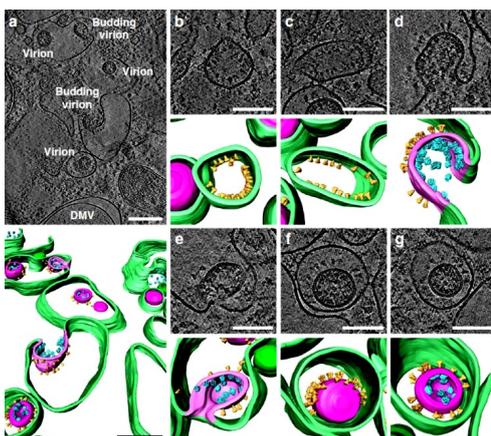


Figura 3. Gemación y ensamblaje del virión SARS-CoV-2 en la membrana ERGIC.

Diferentes eventos de gemación capturados en dos tomogramas.

## Trombocitopatía y endotelio patía: contribuyentes cruciales a la tromboinflamación por COVID-19.

Fuente: Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. *Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation.* *Nat Rev Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>

- La patología central de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es la infección de las células de las vías respiratorias por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que produce inflamación excesiva y enfermedad respiratoria, con tormenta de citocinas y síndrome de dificultad respiratoria aguda implicados en los casos más graves.
- Las complicaciones trombóticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19. Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente y / o factores de riesgo cardiovascular tradicionales, que incluyen obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y edad avanzada, tienen el mayor riesgo de muerte por COVID-19.
- En esta revisión, se resumen nuevas líneas de evidencia que apuntan a la disfunción plaquetaria y endotelial como componentes esenciales de la patología del COVID-19 y describimos los mecanismos que podrían explicar la contribución de los factores de riesgo cardiovascular a los resultados más severos del COVID-19.
- Se destacan las distintas contribuciones de la coagulopatía, trombocitopatía y endotelio patía a la patogénesis de COVID-19 y se discuten posibles estrategias terapéuticas en el manejo de pacientes con COVID-19.
- Aprovechar la experiencia de las comunidades biomédicas y clínicas es imperativo para expandir las terapias disponibles más allá de los anticoagulantes y para atacar tanto la trombocitopatía como la endotelio patía.

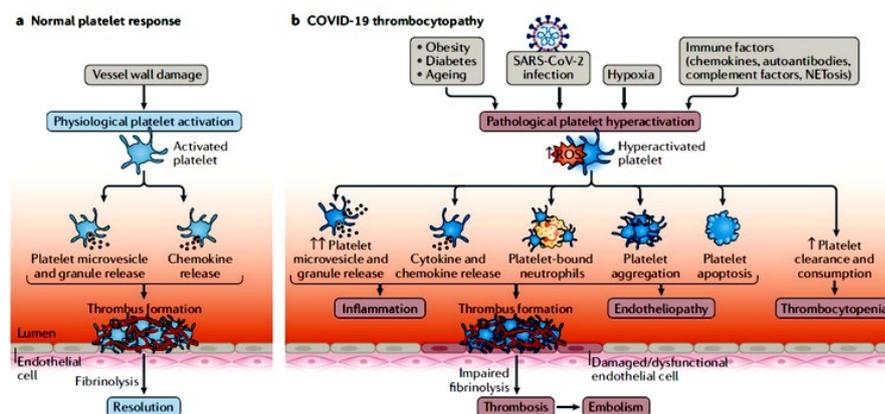


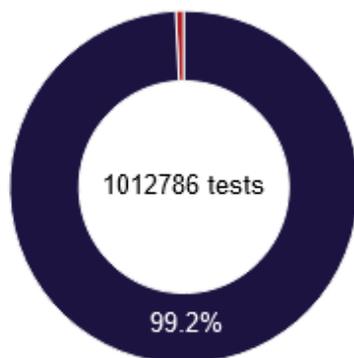
Fig. 3: Trombocitopatía asociada a COVID-19.

Diagrama esquemático que resume la respuesta fisiológica normal de las plaquetas al daño de la pared del vaso, es decir, la hemostasia (panel a) y la trombocitopatía asociada con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; panel b).

## RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

<b>Viernes 13 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	27
Casos acumulados	7 568
Casos activos	420
Fallecidos	-
Altas en el día	50
<b>Sábado 14 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	22
Casos acumulados	7 590
Casos activos	397
Fallecidos	-
Altas en el día	45
<b>Domingo 15 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	49
Casos acumulados	7 639
Casos activos	428
Fallecidos	-
Altas en el día	18

<b>Lunes 16 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	28
Casos acumulados	7 667
Casos activos	421
Fallecidos	-
Altas en el día	35
<b>Martes 17 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	37
Casos acumulados	7 704
Casos activos	399
Fallecidos	-
Altas en el día	59
<b>Miércoles 18 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	21
Casos acumulados	7 725
Casos activos	391
Fallecidos	-
Altas en el día	29
<b>Jueves 19 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	38
Casos acumulados	7 763
Casos activos	363
Fallecidos	-
Altas en el día	66



■ Tests Positivos ■ Tests Negativos

Fuente: <https://covid19cubadata.github.io/#cuba>