

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

Susceptibilidad genética del huésped a las infecciones virales: el papel de la inducción de interferón tipo I. Bourdon M, Manet C, Montagutelli X. Host genetic susceptibility to viral infections: the role of type I interferon induction. *Genes Immun.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41435-020-00116-2>

Marco propuesto del espectro de enfermedades debidas a la infección por SARS-CoV-2: enfermedad más allá de la infección aguda y las implicaciones para la salud pública. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>

Evaluación de los efectos de la mutación D614G Spike del SARS-CoV-2 sobre la transmisibilidad y patogenicidad. Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 Spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020>

La comparación multicéntrica a nivel nacional de siete ensayos de serología revela una subpoblación seronegativa que no responde al SARS-CoV-2. 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>

Cinética y seroprevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en niños.

Roarty C, Tonry C, McFetridge L, et al. Kinetics and seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children. *Lancet Infect Dis.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30884-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30884-7)

No hay evidencia de una mayor transmisibilidad por mutaciones recurrentes en el SARS-CoV-2. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>

Repensar la sensibilidad de la prueba Covid-19: una estrategia para la contención. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *N Engl J Med* 2020; 383:e120. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>

Heterogeneidades de transmisión, cinética y controlabilidad del SARS-CoV-2. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science* 24 Nov 2020: eabe2424. <https://doi.org/10.1126/science.abe2424>

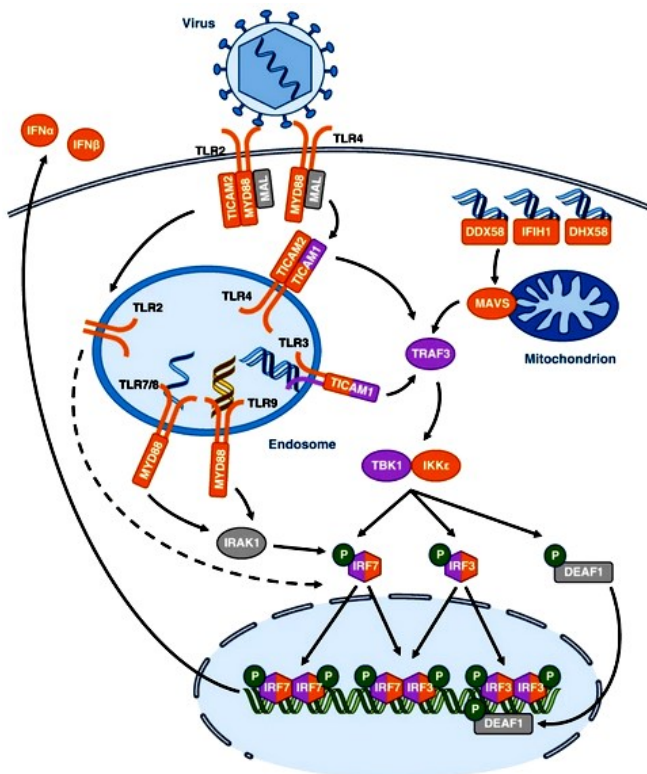
Resumen Estadística Semanal

Susceptibilidad genética del huésped a las infecciones virales: el papel de la inducción de interferón tipo I.

Fuente: Bourdon M, Manet C, Montagutelli X. Host genetic susceptibility to viral infections: the role of type I interferon induction. *Genes Immun.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41435-020-00116-2>

- La respuesta inmune innata es la principal línea de defensa contra las infecciones virales. Se trata de cientos de genes con propiedades antivirales cuya expresión es inducida por interferones de tipo I (IFN) y, por lo tanto, se denominan genes estimulados por interferón (ISG).
- Los IFN de tipo I se producen después del reconocimiento viral por los receptores de reconocimiento de patógenos, que desencadenan una cascada de eventos de activación.
- Los estudios en humanos y ratones han demostrado que la inducción defectuosa de IFN de tipo I puede obstaculizar la capacidad de controlar las infecciones virales.
- En humanos, se han identificado variantes de efecto moderado a alto en individuos con complicaciones particularmente graves después de una infección viral.
- En ratones, los estudios funcionales que utilizan alelos knock-out han revelado el papel específico de la mayoría de los genes de la vía del IFN.
- Se revisa el papel de los socios moleculares de la vía de inducción de IFN de tipo I y su implicación en el control de las infecciones virales y de sus complicaciones.

Fig. 1: Inducción de IFN α e IFN β .



CLÍNICA

Marco propuesto del espectro de enfermedades debidas a la infección por SARS-CoV-2: enfermedad más allá de la infección aguda y las implicaciones para la salud pública.

Fuente: Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>

- La evidencia demuestra morbilidad más allá de la infección aguda por SARS-CoV-2. Al menos otros 2 períodos de enfermedad parecen estar asociados con la infección por SARS-CoV-2: una enfermedad hiperinflamatoria posaguda rara y secuelas inflamatorias y virológicas tardías. Estos períodos de enfermedad no solo definen el curso temporal de la infección por SARS-CoV-2 a nivel de población, sino que también capturan distintas fases de interacción huésped-viral.
- Dentro del marco propuesto, un paciente puede experimentar cualquier combinación de estas enfermedades o puede tener una infección asintomática sin enfermedad.

Infección aguda o COVID-19. Período de enfermedad inicial después de la infección por SARS-CoV-2 y es el mejor caracterizado de los 3 períodos de enfermedad. La aparición de signos o síntomas (Tos, fiebre, disnea) se asocia con la replicación viral y la respuesta inmune inicial del huésped. La infección asintomática puede ocurrir en 3% a 67% de los pacientes infectados y puede ir seguido de los otros 2 períodos de enfermedad. La duración de la infección aguda es típicamente de días a semanas. Los hallazgos de laboratorio incluyen resultados positivos de las pruebas para los componentes del SARS-CoV-2 seguidas de seroconversión, positivo para IgM o IgG) para la mayoría de los pacientes dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de los síntomas iniciales.

Enfermedad hiperinflamatoria posaguda. Rara enfermedad inflamatoria multisistémica en niños y adultos después de una infección aguda por SARS-CoV-2. A diferencia de la inflamación temprana resultante de la replicación viral y la muerte celular, la hiperinflamación puede ocurrir en sistemas de órganos distintos de los afectados durante la COVID-19 y puede comenzar después de la eliminación del huésped de la infección por SARS-CoV-2.

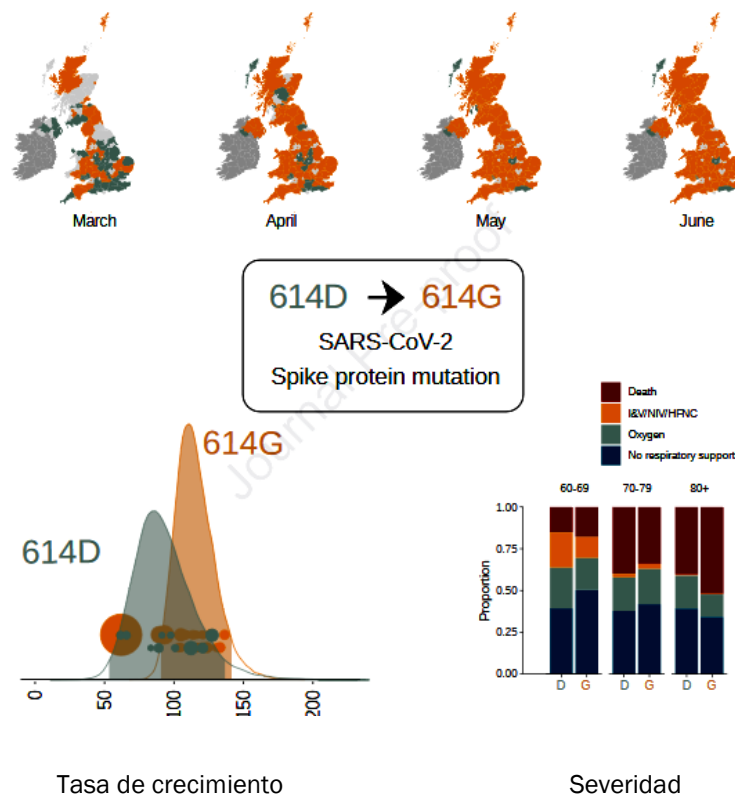
Secuelas inflamatorias y virológicas tardías. Etiologías de estas secuelas tardías no están todas caracterizadas, pero pueden reflejar la participación de órganos durante el período de infección aguda, manifestaciones de un estado hiperinflamatorio a largo plazo, debilitamiento físico o secuelas psicológicas después de un curso prolongado o difícil de la enfermedad, o actividad viral en curso asociada con un reservorio viral del hospedador.

- Este marco brinda enfoque útil para comprender el alcance de la morbilidad y la mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 y puede tener implicaciones para la vigilancia de la salud pública, la investigación clínica, los tratamientos futuros y la planificación de los servicios de salud.

Evaluación de los efectos de la mutación D614G Spike del SARS-CoV-2 sobre la transmisibilidad y patogenicidad.

Fuente: Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 Spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. Cell. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020>

- La dispersión global y el aumento de la frecuencia de la variante D614G de la proteína Pico del SARS-CoV-2 sugieren una ventaja selectiva, pero también pueden deberse a un efecto fundador aleatorio.
- Se investiga la hipótesis de la selección positiva de Spike D614G en el Reino Unido utilizando más de 25.000 secuencias de genoma completo de SARS-CoV-2. A pesar de la disponibilidad de un gran conjunto de datos, bien representado por ambas variantes de Spike 614, no todos los enfoques mostraron una señal concluyente de selección positiva.
- El análisis genético de poblaciones indica que 614G aumenta en frecuencia en relación con 614D de una manera consistente con una ventaja selectiva.
- No encuentran ninguna indicación de que los pacientes infectados con la variante Spike 614G tengan una mayor mortalidad o gravedad clínica por COVID-19, pero el 614G se asocia con una carga viral más alta y una edad más joven de los pacientes.
- Las diferencias significativas en el crecimiento y tamaño de los grupos filogenéticos 614G indican la necesidad de un estudio continuo de esta variante.



La comparación multicéntrica a nivel nacional de siete ensayos de serología revela una subpoblación seronegativa que no responde al SARS-CoV-2.

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>

- Un grupo de trabajo nacional israelí realizó una validación clínica y analítica multicéntrica de siete ensayos serológicos para determinar su utilidad y limitaciones para el diagnóstico del SARS-CoV-2.
- Se incluyeron ensayos serológicos de Roche, Abbott, Diasorin, BioMerieux, Beckman-Coulter, Siemens y ELISA Mt.-Sinai.
- Se analizaron muestras negativas de 2391 individuos representativos de la población israelí y 698 pacientes con PCR positiva al SARS-CoV-2, recolectados entre marzo y mayo de 2020.
- Las sensibilidades de los inmunoensayos entre 81,5% -89,4% y especificidades entre 97,7% -100% dieron como resultado un impacto profundo en el valor predictivo positivo esperado (VPP) en escenarios de prevalencia baja (<15%). No se detectó un aumento significativo en la tasa de falsos positivos en niños en comparación con los adultos.
- Se observó una correlación positiva entre la gravedad de la enfermedad y los títulos de anticuerpos, y no se observó disminución en los títulos de anticuerpos en las primeras 8 semanas después de la positividad de la PCR.
- Se identifica un subgrupo de pacientes positivos para SARS-CoV-2 sintomáticos (~ 5% de los pacientes), que permanecieron seronegativos en una amplia gama de antígenos, isotipos y tecnologías.
- Los inmunoensayos automatizados disponibles comercialmente muestran diferencias significativas en el rendimiento y el VPP esperado en escenarios de baja prevalencia. La baja tasa de falsos positivos en menores de 20 años sugiere que es poco probable que la inmunidad de reacción cruzada de cepas de CoV anteriores explique el curso más leve de la enfermedad en los niños. No encontrar una disminución en los títulos de anticuerpos en las primeras 8 semanas contrasta con algunos informes de vida media corta para los anticuerpos del SARS-CoV-2.
- El ~ 5% que fueron no respondedores seronegativos, utilizando múltiples ensayos en una forma poblacional, representa la proporción de pacientes que pueden estar en riesgo de reinfección.

Cinética y seroprevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en niños.

Fuente: Roarty C, Tonry C, McFetridge L, et al. Kinetics and seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children. *Lancet Infect Dis.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30884-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30884-7)

- Se informa los resultados de la segunda ronda de pruebas de anticuerpos en niños de un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo en el Reino Unido.
- De los 992 participantes en la primera ronda, regresaron 849 (86%). La seroprevalencia se midió con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Total Anticuerpo (Roche, Basilea, Suiza) y el ensayo LIAISON SARS-CoV-2 S1 / S2 IgG (DiaSorin, Saluggia, Italia).
- La mediana de tiempo entre las visitas iniciales y de seguimiento fue de 62 días (IQR 52-70; rango 43-81). 65 (7 · 66%, 95% CI 6 · 05–9 · 64) de 849 pruebas fueron reactivas según los límites sugeridos por los fabricantes.
- Esta proporción no fue sustancialmente diferente a la seroprevalencia (6,9% IC del 95%: 5,4 a 8,6; 68 de 992) informada durante el reclutamiento.
- La mediana de edad de los participantes con pruebas de anticuerpos reactivos durante la segunda ronda fue de 10 años (IQR 7-14; rango 3-16). Al igual que con los resultados de la línea de base, hubo variación en la seroprevalencia entre los sitios.
- 45 participantes con pruebas de anticuerpos reactivos en la primera ronda que asistieron a la visita de seguimiento tuvieron pruebas de anticuerpos reactivos en la segunda ronda. En estos individuos, se observaron aumentos en los títulos de anticuerpos desde la primera ronda hasta la segunda ronda con ambos ensayos: con el ensayo Elecsys de Roche, los títulos medios de anticuerpos aumentaron de 84.7 índice de corte (COI) a 115.8 COI (diferencia 31.08 , IC del 95% 13 · 82-48 · 34, $p = 0 · 0007$), y con el ensayo LIAISON de DiaSorin, los títulos medios de anticuerpos aumentaron de 67 · 5 AU / mL a 81 · 4 AU / mL (13 · 89, 0 · 31-27 · 46; $p = 0 · 0452$).
- Estos resultados indican que los títulos de anticuerpos en niños expuestos al SARS-CoV-2 permanecen a un nivel detectable durante al menos 62 días, y que en esta cohorte los títulos medios de anticuerpos aumentaron con el tiempo. Este hallazgo es consistente con los datos disponibles sobre títulos de anticuerpos en adultos.

SITE	FIRST ROUND (NUMBER REACTIVE)	SECOND ROUND (NUMBER REACTIVE)	FIRST ROUND PERCENTAGE REACTIVE (95% CI)	SECOND ROUND PERCENTAGE REACTIVE (95%CI)
ALL	992(68)	849(65)	6.9(5.4,8.6)	7.7(6.1,9.6)
BELFAST	215(2)	200(4)	0.9(0.2,3.3)	2(0.8,5.0)
CARDIFF	178(10)	134(7)	5.6(3.1,10.0)	5.2(2.6, 10.4)
GLASGOW	224(20)	210(19)	8.9(5.9,13.4)	9.1(5.9, 13.7)
LONDON	199(23)	135(20)	11.6(7.8,16.8)	14.8(9.8,21.8)
MANCHESTER	176(13)	170(15)	7.4(4.4,12.)	9.8(5.4,14.1)

Resumen de seroprevalencia por sitio (número y% a menos que se indique)

TRANSMISIÓN

No hay evidencia de una mayor transmisibilidad por mutaciones recurrentes en el SARS-CoV-2.

Fuente: van Dorp L, Richard D, Tan CCS, et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. Nat Commun. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>

- No hay evidencia de una mayor transmisibilidad por mutaciones recurrentes en el SARS-CoV-2. Es posible que el SARS-CoV-2 aún no esté completamente adaptado a su huésped humano.
- Se generan especulaciones de que el SARS-CoV-2 puede estar evolucionando hacia una mayor transmisibilidad.
- Las mutaciones más plausibles bajo la selección natural putativa son las que han surgido repetida e independientemente (homoplasias).
- Los autores prueban formalmente si las homoplasias observadas en el SARS-CoV-2 hasta la fecha están significativamente asociadas con una mayor transmisión viral. Para ello, desarrollaron un índice filogenético para cuantificar el número relativo de descendientes en clados hermanos con y sin un alelo específico.
- Aplicaron este índice a un conjunto curado de mutaciones recurrentes identificadas dentro de un conjunto de datos de 46.723 genomas de SARS-CoV-2 aislados de pacientes en todo el mundo.
- No identifican mutación recurrente en este conjunto asociada de manera convincente con una mayor transmisión viral. En cambio, las mutaciones recurrentes actualmente en circulación parecen ser evolutivamente neutrales y principalmente inducidas por el sistema inmunológico humano a través de la edición de ARN, en lugar de ser firmas de adaptación.
- En esta etapa de revisión, no encontraron evidencia de linajes significativamente más transmisibles de SARS-CoV-2 debido a mutaciones recurrentes.

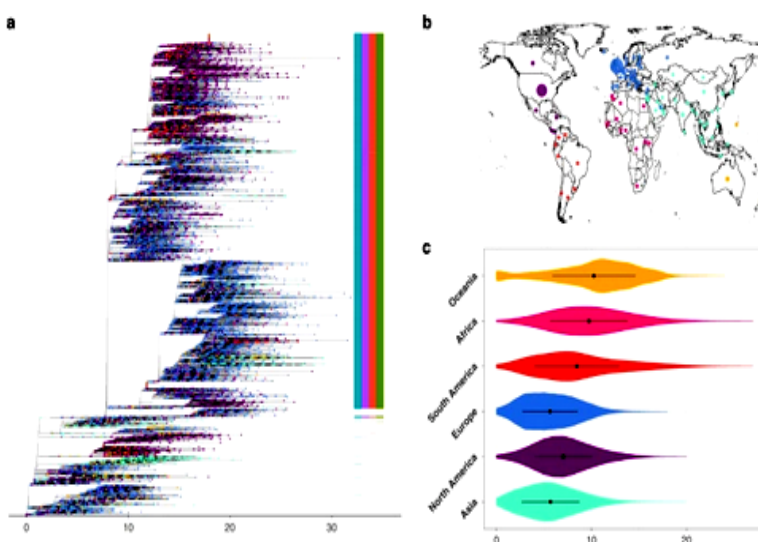
Descripción general de la diversidad genómica global en 46.723 conjuntos de SARS-CoV-2 (obtenidos el 30 de julio de 2020) coloreados según las regiones continentales.

a Filogenia de máxima probabilidad para genomas completos de SARS-CoV-2. Las puntas están coloreadas según la región continental de muestreo. El estado del haplotipo D614G está anotado por las columnas de color de presencia / ausencia (posiciones 241, 3037, 14,408 y 23,403, respectivamente).

b Conjuntos virales disponibles en 99 países que se muestran en un mapa mundial.

c Distancia genética por pares dentro de un continente en una submuestra aleatoria de 300 conjuntos de cada región continental. Los colores en los tres paneles representan los continentes donde se recolectaron los aislamientos.

Magenta: África; Turquesa: Asia; Azul: Europa; Púrpura: América del Norte; Amarillo: Oceanía; Naranja oscuro: América del Sur.



Repensar la sensibilidad de la prueba Covid-19: una estrategia para la contención.

Fuente: Mina MJ, Parker R, Larremore DB. *Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment*. *N Engl J Med* 2020; 383:e120. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>

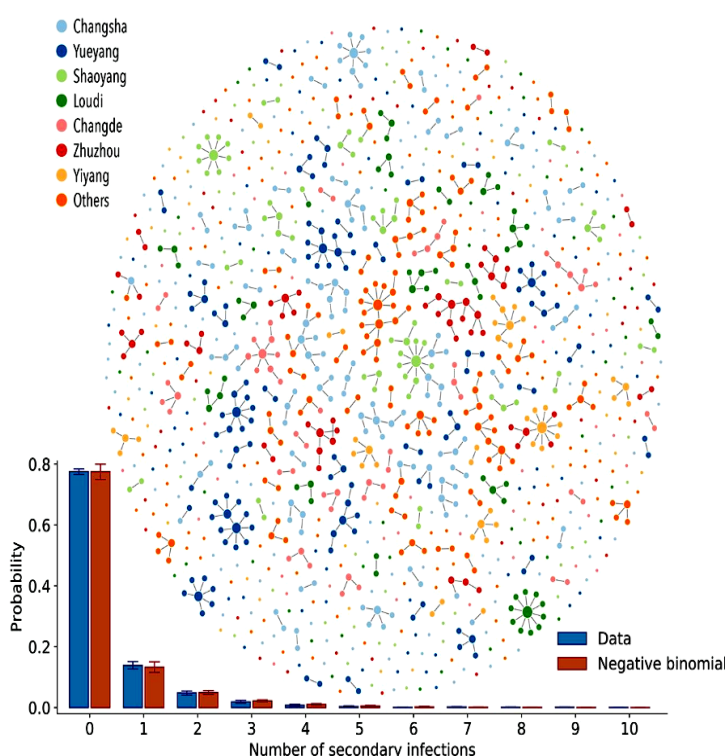
- Un régimen de pruebas regulares funciona como una especie de filtro COVID-19, al identificar, aislar y, por lo tanto, filtrar a las personas actualmente infectadas, incluidas aquellas que son asintomáticas. Medir la sensibilidad de un régimen de prueba o filtro requiere que consideremos una prueba en contexto: con qué frecuencia se usa, a quién se aplica, cuándo en el curso de una infección funciona y si sus resultados se devuelven a tiempo para prevenir la propagación.
- Una prueba en el lugar de atención que fuera lo suficientemente económica como para usarla con frecuencia tendría una alta sensibilidad para detectar infecciones a tiempo para actuar, sin tener que cumplir con el límite analítico de detección de referencia.
- Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estimaron en junio de 2020 que había 10 veces más casos de COVID-19 en los Estados Unidos de los que se habían detectado. En otras palabras, a pesar de la sensibilidad analítica muy alta de las pruebas de diagnóstico implementadas para vigilancia, los regímenes de pruebas actuales tienen, en el mejor de los casos, solo un 10% de sensibilidad para detectar infecciones y están fallando como filtros COVID.
- La larga cola bien descrita de la positividad del ARN después de la etapa transmisible significa que muchas, si no la mayoría, de las personas cuyas infecciones se detectan durante la vigilancia de rutina utilizando pruebas de alta sensibilidad analítica pero de baja frecuencia ya no son infecciosas en el momento de detección.
- Investigación reciente encontró que en Massachusetts y Nueva York, más del 50% de las infecciones identificadas por la vigilancia basada en PCR tenían valores de umbral de ciclo de PCR de entre 30 y 30 segundos, lo que indica un recuento bajo de ARN viral. Recuentos tan bajos podrían implicar una infección en etapa temprana o tardía, la larga duración de la cola de ARN positivo sugiere que la mayoría de las personas infectadas se identifican después de que ha pasado el período infeccioso. De manera crucial para la economía, también significa que miles de personas están siendo enviadas a cuarentenas de 10 días después de pruebas positivas de ARN a pesar de haber pasado la etapa transmisible de la infección.
- Para derrotar a la COVID-19, opinar que la FDA, CDC, Institutos de Salud y otros deben fomentar las evaluaciones estructuradas de las pruebas en el contexto de los regímenes de pruebas planificados para identificar aquellos que proporcionarán los mejores filtros de COVID. El uso frecuente de pruebas rápidas, sencillas y baratas logrará ese objetivo, incluso si sus sensibilidades analíticas son muy inferiores a las de las pruebas comparativas.

Heterogeneidades de transmisión, cinética y controlabilidad del SARS-CoV-2.

Fuente: Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science 24 Nov 2020: eabe2424. <https://doi.org/10.1126/science.abe2424>

- Una cuestión de larga data en la dinámica de las enfermedades infecciosas se refiere al papel de las heterogeneidades de transmisión, impulsadas por la demografía, el comportamiento y las intervenciones.
- Con datos de rastreo de pacientes y contactos en Hunan, China, el 80% de las infecciones secundarias se remontan al 15% de las infecciones primarias por SARS-CoV-2, lo que indica heterogeneidades de transmisión sustanciales.
- El riesgo de transmisión escala positivamente con la duración de la exposición y la cercanía de las interacciones sociales y está modulado por factores demográficos y clínicos.
- El período de bloqueo aumenta el riesgo de transmisión en la familia y los hogares, mientras que el aislamiento y la cuarentena reducen los riesgos en todo tipo de contactos.
- El perfil de infecciosidad reconstruido de un paciente típico con SARS-CoV-2 alcanza su punto máximo justo antes de la presentación de los síntomas.
- El modelo indica que el control del SARS-CoV-2 requiere los esfuerzos sinérgicos de aislamiento de casos, cuarentena de contacto e intervenciones a nivel de población, debido a la cinética de transmisión específica de este virus.

Cadenas de transmisión del SARS-CoV-2. Arriba: Una realización de las cadenas de transmisión reconstruidas entre 1.178 personas infectadas con SARS-CoV-2 en la provincia de Hunan.



Cada nodo de la red representa a un paciente infectado con SARS-CoV-2 y cada vínculo representa una relación infectado-infectado. El color del nodo denota la prefectura de informes de las personas infectadas.

Abajo: Distribución del número de infecciones secundarias; Las barras azules representan el conjunto promediado en 100 muestras estocásticas de las cadenas de transmisión reconstruidas. Las barras naranjas representan el mejor ajuste de una distribución binomial negativa al promedio del conjunto. Las líneas verticales indican intervalos de confianza del 95% en 100 muestras (tanto de los datos como de los resultados de ajuste de los modelos). Algunos intervalos de confianza son estrechos y no son visibles en la gráfica. Para el análisis de sensibilidad, también ajustamos la distribución con distribución geométrica y de Poisson.

Según el criterio de información de Akaike, la distribución binomial negativa se ajusta mejor a los datos (puntuación AIC media para la distribución binomial negativa: 1902; para la distribución geométrica: 1981, para la distribución de Poisson: 2259).

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 20 noviembre 2020	
Casos en el día	35
Casos acumulados	7 798
Casos activos	357
Fallecidos	-
Altas en el día	40
Sábado 21 noviembre 2020	
Casos en el día	48
Casos acumulados	7 846
Casos activos	378
Fallecidos	-
Altas en el día	27
Domingo 22 noviembre 2020	
Casos en el día	33
Casos acumulados	7 879
Casos activos	389
Fallecidos	-
Altas en el día	22

Lunes 23 noviembre 2020	
Casos en el día	71
Casos acumulados	7 950
Casos activos	387
Fallecidos	1
Altas en el día	72
Martes 24 noviembre 2020	
Casos en el día	76
Casos acumulados	8 026
Casos activos	421
Fallecidos	-
Altas en el día	42
Miércoles 25 noviembre 2020	
Casos en el día	49
Casos acumulados	8 075
Casos activos	443
Fallecidos	-
Altas en el día	27
Jueves 26 noviembre 2020	
Casos en el día	49
Casos acumulados	8 110
Casos activos	443
Fallecidos	-
Altas en el día	27



[COVID-19-InfoCU](#)

Reciba en su móvil información actualizada sobre la COVID-19 en Cuba. El *app* actualiza sus contenidos desde la red *wifi* o de datos móviles.

[Descargar la app desde Infomed](#)

[Descargar la app desde Apklis](#)