

# BOLETÍN SEMANAL COVID-19

## TABLA DE CONTENIDO

**Evaluación comparativa de las manifestaciones clínicas y el riesgo de muerte en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 e influenza estacional: estudio de cohorte.** Xie Y, et al. *Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study.* *BMJ.* 2020 15 December. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4677>

**Efectividad de las intervenciones gubernamentales contra COVID-19.** Fuente: Brauner JM, Miet al. *Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19.* *Science.* 2020 15 Dec: eabd9338. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/12/15/science.abd9338>

**Las células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 que expresan PD-1** Rha MS, Jeong HW, Ko JH, et al. *PD-1-Expressing SARS-CoV-2-Specific CD8+ T Cells Are Not Exhausted, but Functional in Patients with COVID-19.* *Immunity.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.002>

**El colesterol 25-hidroxilasa suprime la replicación del SARS-CoV-2 al bloquear la fusión de la membrana.** Honjo K, Russel RM, Li R, et al. *Convalescent Plasma-Mediated Resolution of COVID-19 in a Patient with Humoral Immunodeficiency.* *Cell Rep Med.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100164>

**Manifestaciones de neuroimagen en niños con infección por SARS-CoV-2: estudio colaborativo multinacional y multicéntrico.** Liondan CE, et al. *Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study.* *Lancet Child Adol.* 2020 15 December. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30362-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30362-X)

**Tratamiento de COVID-19 con remdesivir en ausencia de inmunidad humoral: reporte de un caso.** Buckland MS, et al. *Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report.* *Nat Commun.* 2020; 11, 6385 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19761-2>

**Baricitinib más Remdesivir para adultos hospitalizados con COVID-19.** Kalil A, Patterson TF, Mehta AK, et al. *Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19.* *N Engl J Med.* 2020 11 December. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

**Manifestaciones mucocutáneas del síndrome inflamatorio multisistémico en niños durante la pandemia COVID-19.** Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. *Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic.* *JAMA Dermatol* 2020, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4779>

**Resumen Estadística Semanal**

Evaluación comparativa de las manifestaciones clínicas y el riesgo de muerte en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 e influenza estacional: estudio de cohorte.

Fuente: Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, et al. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ*. 2020 15 December; 371. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4677>

- El objetivo fue examinar comparativamente las diferencias en el riesgo de manifestaciones clínicas y muerte entre las personas ingresadas en el hospital con la enfermedad por coronavirus 2019 e influenza estacional.
- Se realizó un estudio de cohorte con pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 entre el 1 de febrero de 2020 y el 17 de junio de 2020 (n = 3641) e influenza estacional entre 2017 y 2019 (n = 12676).
- Las principales medidas de resultado fueron los riesgos de manifestaciones clínicas, uso de recursos sanitarios (incluido el uso de ventilación mecánica, admisión a cuidados intensivos y duración de la estancia), y muerte, estimados mediante un enfoque doblemente sólido para generar puntuaciones de propensión que luego se utilizaron junto con covariables para ajustar los modelos de resultados.

## Resultados

- En comparación con la influenza estacional, la COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de lesión renal aguda, terapia de reemplazo renal incidente, uso de insulina incidente, shock séptico severo, uso de vasopresores, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, miocarditis aguda, arritmias y muerte súbita cardíaca, troponina elevada, aspartato aminotransferasa elevado alanina aminotransferasa elevada y rabdomiolisis.
- En comparación con la influenza estacional, la COVID-19 también se asoció con un mayor riesgo de muerte, uso de respirador mecánico y admisión a cuidados intensivos (índice de riesgo 4.97, (intervalo de confianza del 95%: 4.42 a 5.58), 4.01 (3.53 a 4.54) y 2.41 (2,25 a 2,59), respectivamente) y 3,00 (2,20 a 3,80) días adicionales de estancia hospitalaria.
- Las diferencias en las tasas de muerte por cada 100 pacientes entre la COVID-19 y la influenza estacional fueron más pronunciadas en personas mayores de 75 años con enfermedad renal crónica o demencia y aquellas con raza negra y obesidad, diabetes o enfermedad renal crónica.

## Conclusiones

- Entre las personas ingresadas en el hospital, en comparación con la influenza estacional, la COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de disfunción de órganos extrapulmonares, muerte y mayor uso de recursos de salud. Los hallazgos pueden informar la discusión global sobre los riesgos comparativos del covid-19 y la influenza estacional y pueden ayudar al esfuerzo en curso para manejar la pandemia global de la COVID-19.

# PREVENCIÓN

Efectividad de las intervenciones gubernamentales contra COVID-19. Fuente: Brauner JM, Mindermann S, Sharma Mm et al. *Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. Science. 2020 15 Dec: eabd9338. <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/12/15/science.abd9338>*

- Los gobiernos están intentando controlar la pandemia de COVID-19 con intervenciones no farmacéuticas (NPI). Sin embargo, no se conoce bien la eficacia de diferentes NPI para reducir la transmisión.
- Se recopilan datos cronológicos sobre la implementación de las NPI para varios países europeos y otros países entre enero y finales de mayo de 2020.
- Estimaron la eficacia de las NPI, que van desde limitar el tamaño de las reuniones, cerrar negocios y cerrar instituciones educativas para permanecer pedidos a domicilio. Para ello, utilizaron un modelo jerárquico bayesiano que vincula las fechas de implementación de la NPI con los recuentos nacionales de casos y muertes y respalda los resultados con una extensa validación empírica.
- Cerrar todas las instituciones educativas, limitar las reuniones a 10 personas o menos y cerrar negocios cara a cara redujo considerablemente la transmisión.
- El efecto adicional de los pedidos para quedarse en casa fue comparativamente pequeño.

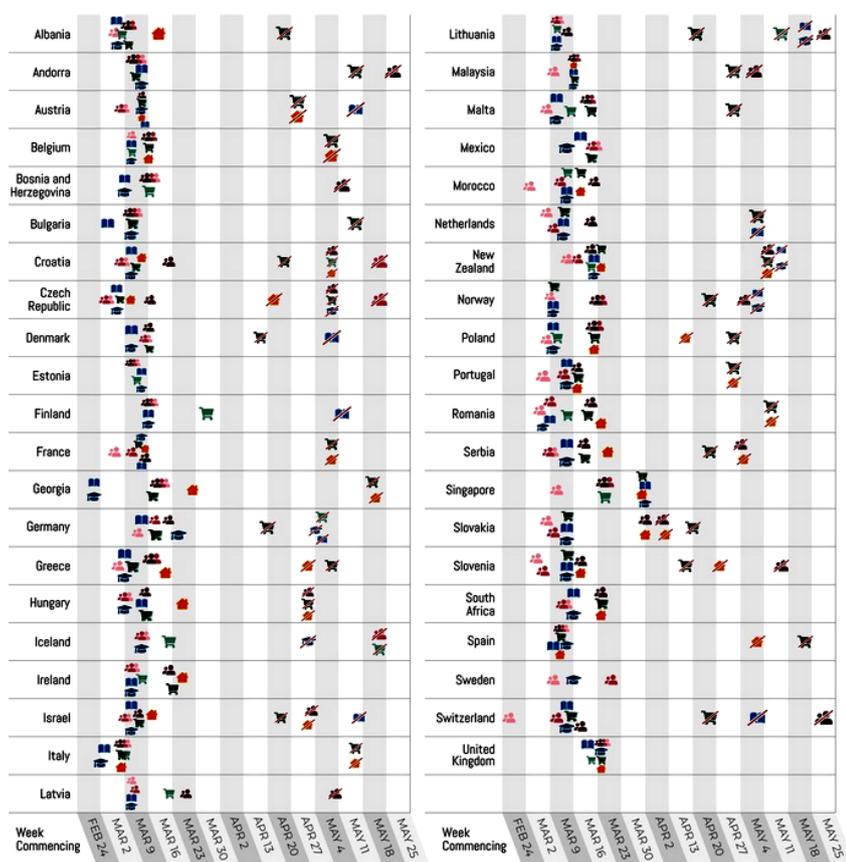


Fig.1 Calendario de implementaciones de NPI a principios de 2020.

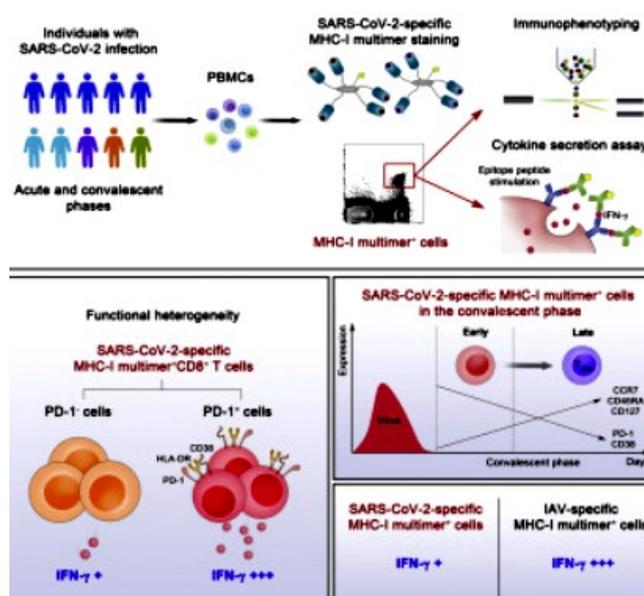
Los símbolos tachados significan cuándo se levantó una NPI. Las definiciones detalladas de las NPI se dan en la Tabla 1.

## Las células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 que expresan PD-1 no están agotadas, pero son funcionales en pacientes con COVID-19.

Fuente: Rha MS, Jeong HW, Ko JH, et al. PD-1-Expressing SARS-CoV-2-Specific CD8+ T Cells Are Not Exhausted, but Functional in Patients with COVID-19. *Immunity*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.002>

- Se han demostrado respuestas de células T de memoria en convalecientes de COVID-19, pero los fenotipos ex vivo de células T específicas de SARS-CoV-2 no han sido claros.
- Se detectaron células T CD8 + específicas de SARS-CoV-2 mediante tinción con multímeros de MHC de clase I y examinamos sus fenotipos y funciones en COVID-19 aguda y convaleciente.
- Las células multímero + exhibieron fenotipos de memoria efectora diferenciados tempranos en la fase de convalecencia temprana.
- La frecuencia de las células de memoria de tipo madre aumentó entre las células multímero + en la fase de convalecencia tardía.
- Los ensayos de secreción de citocinas combinados con tinción con multímeros de MHC de clase I revelaron que la proporción de células productoras de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) era significativamente menor entre las células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 que las específicas del virus de la influenza A.
- Importante destacar que la proporción de células productoras de IFN- $\gamma$  fue mayor en las células PD-1 + que en las células PD-1- entre las células multímero +, lo que indica que las células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 que expresan PD-1 no se agotan , pero funcional.
- Los hallazgos actuales brindan información para comprender las células T CD8 + específicas del SARS-CoV-2 provocadas por infección o vacunación.

Ex vivo detection and analysis of SARS-CoV-2-specific CD8<sup>+</sup> T cells

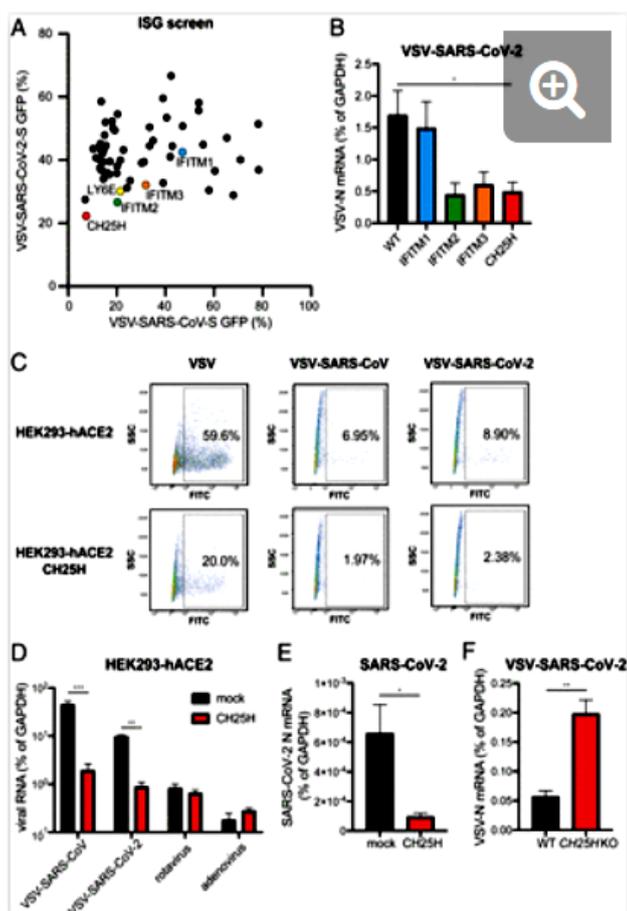


# INMUNOLOGÍA

## El colesterol 25-hidroxilasa suprime la replicación del SARS-CoV-2 al bloquear la fusión de la membrana.

Fuente: Honjo K, Russel RM, Li R, et al. Convalescent Plasma-Mediated Resolution of COVID-19 in a Patient with Humoral Immunodeficiency. *Cell Rep Med.* 2020 5 Dec. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100164>

- El colesterol 25-hidroxilasa (CH25H) es un gen estimulado por interferón (IFN) que muestra amplias actividades antivirales contra una amplia gama de virus envueltos.
- Se utiliza un cribado genético estimulado por IFN contra los virus quiméricos del virus de la estomatitis vesicular (VSV) -SARS-CoV y VSV-SARS-CoV-2.
- Se identifica CH25H y su producto enzimático 25-hidroxicolesterol (25HC) como potentes inhibidores del SARS- Replicación de CoV-2.
- La 25HC internalizada se acumula en los endosomas tardíos y potencialmente restringe la fusión de la membrana catalizada por la proteína pico del SARS-CoV-2 mediante el bloqueo de la exportación de colesterol.
- Los resultados destacan uno de los posibles mecanismos antivirales del 25HC y proporcionan la base molecular para su desarrollo terapéutico.



El cribado ISG identifica al CH25H como un factor antivirico del huésped que restringe la infección por SARS-CoV-2.

(A) Se transdujeron células HEK293-hACE2-mCherry con vectores lentivirales que codifican ISG individuales durante 72 horas y se infectaron con VSV-SARS-CoV o VSV-SARS-CoV-2 (MOI = 1) durante 24 h. Se cuantificó y representó el porcentaje de células GFP +.

(B) Se infectaron células HEK293-hACE2 de tipo salvaje (WT) o células HEK293-hACE2 que expresaban de forma estable los ISG indicados con VSV-SARS-CoV-2 (MOI = 1).

(C) Se infectaron células HEK293-hACE2 con o sin expresión de CH25H con VSV de tipo salvaje, VSV-SARS-CoV o VSV-SARS-CoV-2 (MOI = 10) durante 6 h.

(D) Se infectaron células HEK293-hACE2 con o sin expresión de CH25H con VSV-SARS-CoV, VSV-SARS-CoV-2, cepa RRV de rotavirus rhesus o adenovirus serotipo 5 (MOI = 3) durante 24 h. Los niveles de VSV N, rotavirus NSP5 y adenovirus hexon se midieron mediante qRT-PCR y se normalizaron a la expresión de GAPDH.

(E) Se infectaron células HEK293-hACE2 con o sin expresión de CH25H con un aislado clínico de SARS-CoV-2 (cepa 2019-nCoV / USA-WA1 / 2020, MOI = 0,5).

(F) Se transdujeron células HEK293-hACE2 que expresan CH25H con lentivirus de dirección CRISPR / Cas9 simulados o CH25H y se infectaron con VSV-SARS-CoV-2 (MOI = 1).

## **Manifestaciones de neuroimagen en niños con infección por SARS-CoV-2: estudio colaborativo multinacional y multicéntrico.**

*Fuente: Liondan CE, et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. Lancet Child Adol. 2020 15 December. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30362-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30362-X)*

- Las manifestaciones del SNC de COVID-19 en niños se han descrito principalmente en informes de casos, lo que limita la capacidad de apreciar el espectro completo de la enfermedad en pacientes pediátricos.
- El objetivo fue identificar suficientes casos que pudieran evaluarse en conjunto para comprender mejor las manifestaciones de neuroimagen de la COVID-19 en la población pediátrica.
- Se realizó una convocatoria internacional para casos de niños con encefalopatía relacionada con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y hallazgos anormales de neuroimagen.
- Se solicitó la historia clínica y los datos asociados en plasma y líquido cefalorraquídeo. Estos datos fueron revisados por un panel central de neurorradiología, un neurólogo infantil y un experto en enfermedades infecciosas pediátricas. Los niños se clasificaron en función de su tiempo de exposición probable al SARS-CoV-2. Además, se excluyeron los casos en los que no se pudo establecer un vínculo directo con la infección por SARS-CoV-2 o se pudo formular la hipótesis de una causa diagnóstica alternativa establecida.
- Un panel central de cinco neurorradiólogos pediátricos revisó a distancia los datos aceptados por imágenes del centro de referencia, de diez países, y se obtuvo una opinión consensuada sobre los hallazgos de las imágenes.
- Se identificaron 38 niños con enfermedad neurológica relacionada con la infección por SARS-CoV-2.
- Las complicaciones cerebrovasculares en los niños fueron menos frecuentes que en los adultos.
- No se presentaron afecciones preexistentes significativas y la mayoría de los niños tuvieron resultados favorables. Sin embargo, se desarrollaron coinfecciones mortales atípicas del SNC en cuatro niños previamente sanos infectados con SARS-CoV-2.
- En los niños se observan anomalías del SNC relacionadas con el SARS-CoV-2 en fase aguda y en fase retardada. Se pueden encontrar patrones recurrentes de enfermedad y manifestaciones atípicas de neuroimagen y se debe reconocer que se deben potencialmente a la infección por SARS-CoV-2 como un factor etiológico subyacente.
- Se necesitan estudios de cohortes pediátricas específicas para comprender mejor los efectos de la infección por SARS-CoV-2 en el SNC en el momento de la presentación y en el seguimiento a largo plazo en niños.

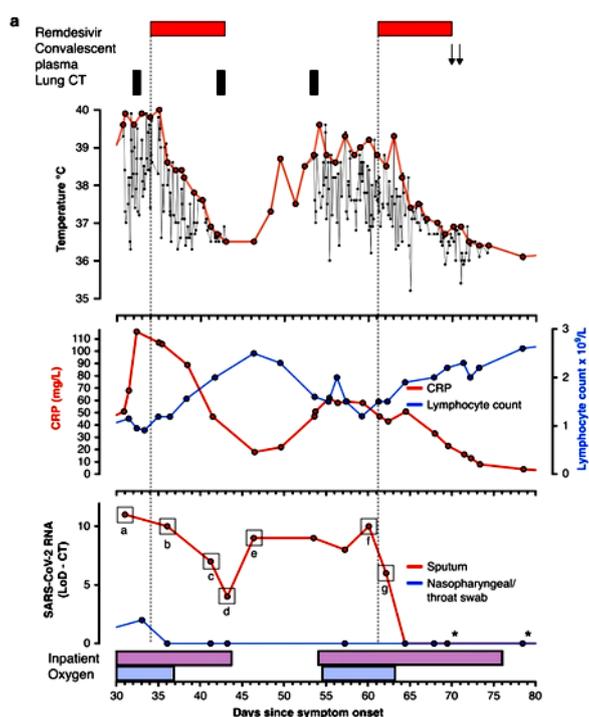
# TRATAMIENTO

## Tratamiento de COVID-19 con remdesivir en ausencia de inmunidad humoral: reporte de un caso.

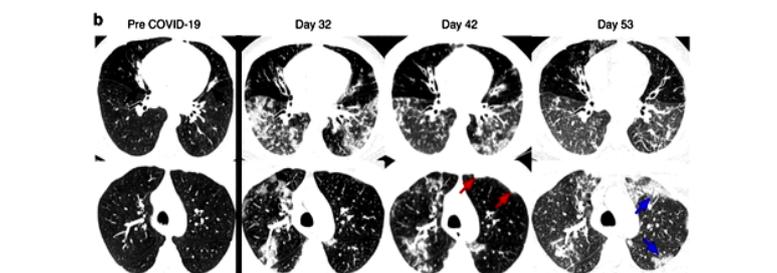
Fuente: Buckland MS, Galloway JB, Fhogartaigh CN, et al. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. Nat Commun. 2020; 11, 6385 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19761-2>

- La respuesta a la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha visto obstaculizada por la falta de una terapia antiviral eficaz para el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).
- Se informa el uso de remdesivir en un paciente con COVID-19 y la deficiencia de anticuerpos genéticos prototípicos agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA).
- A pesar de la evidencia de activación del complemento y una respuesta robusta de las células T, el paciente desarrolló neumonitis persistente por SARS-CoV-2, sin progresar a afectación multiorgánica.
- Este curso clínico inusual es consistente con una contribución de los anticuerpos tanto al aclaramiento viral como a la progresión de la enfermedad grave. En ausencia de estos factores de confusión, adoptaron un enfoque de medicina experimental para examinar la utilidad in vivo del remdesivir.
- Durante dos ciclos de tratamiento independientes, observaron una respuesta clínica y virológica correlacionada temporalmente, que conduce a la resolución clínica y al aclaramiento viral, sin evidencia de resistencia adquirida a los medicamentos.
- Proporcionan evidencia de la eficacia antiviral de remdesivir in vivo y su beneficio potencial en pacientes seleccionados.

Fig. 1: Valoración clínica y virológica de la respuesta al remdesivir.



A. Temperatura, PCR, recuento total de linfocitos y valor de umbral de ciclo (CT) para la amplificación del ARN viral de muestras de pacientes, deducido del valor CT en el límite de detección (LoD) del ensayo, representado por día desde el inicio de los síntomas, alineado con intervenciones clínicas. Las muestras analizadas en el laboratorio clínico del Royal London Hospital se destacan (\*). Los aislamientos virales indicados a – g se analizaron mediante secuenciación Nanopore (Fig. 2 complementaria y Tabla 5).  $n = 1$  muestras biológicamente independientes.



B. Imágenes de tomografía computarizada (TC) a nivel de las venas pulmonares inferiores (arriba) y arco aórtico (abajo) obtenidas en los momentos indicados.

## Baricitinib más Remdesivir para adultos hospitalizados con COVID-19.

Fuente: Kalil A, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 11 December. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

- Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que evaluó baricitinib más remdesivir en adultos hospitalizados con COVID-19.
- Todos los pacientes recibieron remdesivir ( $\leq 10$  días) y baricitinib ( $\leq 14$  días) o placebo (control).
- El resultado primario fue el tiempo de recuperación. El resultado secundario clave fue el estado clínico al día 15.

### Resultados

- Un total de 1033 pacientes fueron aleatorizados (con 515 asignados al tratamiento combinado y 518 al control).
- Los pacientes que recibieron baricitinib tuvieron una mediana de tiempo hasta la recuperación de 7 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6 a 8), en comparación con 8 días (IC del 95%, 7 a 9) con el control (índice de tasas de recuperación, 1,16; IC del 95%, 1,01 a 1,32;  $P = 0,03$ ) y un 30% más de probabilidades de mejoría en el estado clínico en el día 15 (odds ratio, 1,3; IC del 95%, 1,0 a 1,6).
- Los pacientes que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva en el momento de la inscripción tuvieron un tiempo de recuperación de 10 días con el tratamiento combinado y 18 días con el control (índice de tasas de recuperación, 1,51; IC del 95%, 1,10 a 2,08).
- La mortalidad a los 28 días fue del 5,1% en el grupo de combinación y del 7,8% en el grupo de control (índice de riesgo de muerte, 0,65; IC del 95%, 0,39 a 1,09).
- Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes en el grupo de combinación que en el grupo de control (16,0% frente a 21,0%; diferencia, -5,0 puntos porcentuales; IC del 95%, -9,8 a -0,3;  $P = 0,03$ ), al igual que las nuevas infecciones (5,9% frente a 11,2%; diferencia, -5,3 puntos porcentuales; IC del 95%, -8,7 a -1,9;  $P = 0,003$ ).

### Conclusiones

- El baricitinib más remdesivir fue superior al remdesivir solo para reducir el tiempo de recuperación y acelerar la mejoría en el estado clínico entre los pacientes con COVID-19, especialmente entre los que recibieron oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva.
- La combinación se asoció con menos eventos adversos graves.

## Manifestaciones mucocutáneas del síndrome inflamatorio multisistémico en niños durante la pandemia COVID-19.

Fuente: Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. *Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic*. *JAMA Dermatol* 2020, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4779>

- Describir los hallazgos mucocutáneos observados en niños con MIS-C durante el apogeo de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la ciudad de Nueva York en 2020.
- Se realizó una serie de casos retrospectiva de 35 niños ingresados en 2 hospitales de la ciudad de Nueva York entre el 1 de abril y el 14 de julio de 2020, que cumplieran los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y / o los criterios epidemiológicos para MIS-C.
- Las características mucocutáneas fue verificada por 2 dermatólogos pediátricos certificados por la junta.

### Resultados

- Se identificaron veinticinco niños (11 niñas [44%]; mediana de edad, 3 años [rango, 0,7-17 años]) que cumplieran los criterios de definición de MIS-C; 10 niños adicionales (5 niñas [50%]; mediana de edad, 1,7 años [rango, 0,2-15 años]) se incluyeron como casos probables de MIS-C (los pacientes cumplieron con todos los criterios, con la excepción de pruebas de laboratorio de pruebas respiratorias agudas graves) síndrome de infección por coronavirus 2 [SARS-CoV-2] o exposición conocida).
- Los resultados de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para el SARS-CoV-2 fueron positivos para 10 pacientes (29%) y los resultados de las pruebas de inmunoglobulina G del SARS-CoV-2 fueron positivos para 19 pacientes (54%).
- De los 35 pacientes, 29 (83%) presentaban alteraciones mucocutáneas, con inyección conjuntival (n = 21), eritema palmoplantar (n = 18), hiperemia labial (n = 17), eritema y edema periorbitario (n = 7), fresa lengua (n = 8) y eritema malar (n = 6) siendo los hallazgos más frecuentes.
- El reconocimiento de los hallazgos mucocutáneos ocurrió una media de 2,7 días (rango, 1-7 días) después del inicio de la fiebre. La duración de los hallazgos mucocutáneos varió de horas a días (duración media, 5 días [rango, 0-11 días]). Ni la presencia ni la ausencia de hallazgos mucocutáneos se asoció significativamente con la gravedad general de la enfermedad.

### Conclusiones

- En esta serie de casos de niños hospitalizados con sospecha de MIS-C durante la pandemia de COVID-19, se identificó un amplio espectro de hallazgos mucocutáneos. A pesar de su naturaleza proteica y transitoria, estas características mucocutáneas sirven como pistas importantes en el reconocimiento de MIS-C.

# RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

<b>Viernes 11 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	87
Casos acumulados	9 354
Casos activos	844
Fallecidos	1
Altas en el día	81
<b>Sábado 12 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	69
Casos acumulados	9 423
Casos activos	850
Fallecidos	-
Altas en el día	63
<b>Domingo 13 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	69
Casos acumulados	9 492
Casos activos	869
Fallecidos	-
Altas en el día	50

<b>Lunes 14 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	96
Casos acumulados	9 588
Casos activos	857
Fallecidos	-
Altas en el día	108
<b>Martes 15 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	83
Casos acumulados	9 671
Casos activos	874
Fallecidos	-
Altas en el día	66
<b>Miércoles 16 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	100
Casos acumulados	9 771
Casos activos	862
Fallecidos	-
Altas en el día	112
<b>Jueves 17 noviembre 2020</b>	
Casos en el día	122
Casos acumulados	9 893
Casos activos	842
Fallecidos	-
Altas en el día	142

## REVISIÓN

### [Hitos de la Naturaleza de las Vacunas](#)

<a href="#">Milestone home</a>	<a href="#">Milestone timeline</a>	<a href="#">Multimedia</a>	<a href="#">Editorial Credits</a>	<a href="#">Sponsors</a>
--------------------------------	------------------------------------	----------------------------	-----------------------------------	--------------------------

