

BOLETÍN SEMANAL COVID-19

TABLA DE CONTENIDO

Atlas de la expresión del gen ACE2 revela nuevos conocimientos sobre la transmisión del SARS-CoV-2. Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. *Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2. Heliyon* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05850>

Las partículas de hidrogel mejoran la detección del ARN del SARS-CoV-2 a partir de múltiples tipos de muestras. Barclay RA, Akhrymuk I, Patnaik A, et al. *Hydrogel particles improve detection of SARS-CoV-2 RNA from multiple sample types. Sci Rep.* 2020;10(1):22425. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78771-8>

Las manifestaciones neurológicas de COVID-19 presentan agotamiento de las células T y monocitos desdiferenciados en el líquido cefalorraquídeo. Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. *Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. Nat Biotechnol* 2020, <https://doi.org/10.1038/s41587-020-00796-1>

Transmisibilidad y gravedad estimadas de la nueva variante preocupante del SARS-CoV-2 202012/01 en Inglaterra. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al. *Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>

Principios farmacológicos que guían el tratamiento prolongado con glucocorticoides en el SDRA. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, et al. *Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensive Care Med.* 2020;46(12):2284-2296. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>

Invasión olfativa transmucosa de SARS-CoV-2 como puerto de entrada al sistema nervioso central en individuos con COVID-19. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. *Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>

Terapia con plasma temprana de títulos altos para prevenir el COVID-19 severo en adultos mayores. Libster R, Marc PG, Wappner D, et al. *Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med.* 2021, 6 Jan. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>

La pérdida reciente del olfato es el mejor predictor de COVID-19 entre las personas con síntomas respiratorios recientes. Salama C, Han J, Yau L, et al. *Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med* 2021; 384:20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>

Resumen Estadística Semanal

Atlas de la expresión del gen ACE2 revela nuevos conocimientos sobre la transmisión del SARS-CoV-2.

Fuente: Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2. *Heliyon* 2020, 25 December. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05850>

- La pandemia reciente, COVID-19, está causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, de origen difícil de alcanzar.
- El SARS-CoV-2 infecta células de mamíferos a través de ACE2, una proteína transmembrana. Por lo tanto, los patrones de conservación y expresión de ACE2 pueden proporcionar información valiosa para rastrear a los portadores del SARS-CoV-2.
- En este trabajo, se analiza la conservación de ACE2 y su patrón de expresión entre diversas especies de mamíferos cercanos al ser humano.
- Se muestra que el gen ACE2 de mamíferos está profundamente conservado tanto en el ADN como en los niveles de péptidos, lo que sugiere que una amplia gama de mamíferos puede albergar potencialmente el SARS-CoV-2.
- Se informa que la expresión de ACE2 en ciertos tejidos humanos es consistente con los síntomas clínicos de los pacientes con COVID-19.
- Construyen el primer atlas de expresión de ACE2 en varios mamíferos comunes, que muestra que ACE2 se expresa en tejidos de mamíferos de una manera específica de especie.
- En particular, observan una expresión excepcionalmente alta de ACE2 en partes externas del cuerpo de gatos y perros, lo que sugiere que estos animales domésticos podrían ser vulnerables a infecciones virales y / o pueden servir como huéspedes intermediarios, lo que arroja nuevos conocimientos sobre la transmisión del SARS CoV-2.

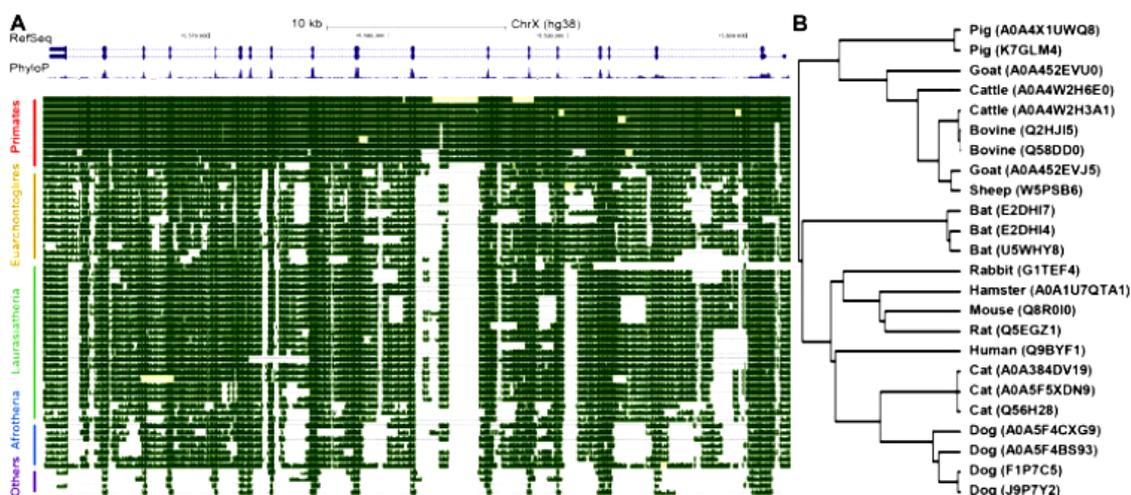
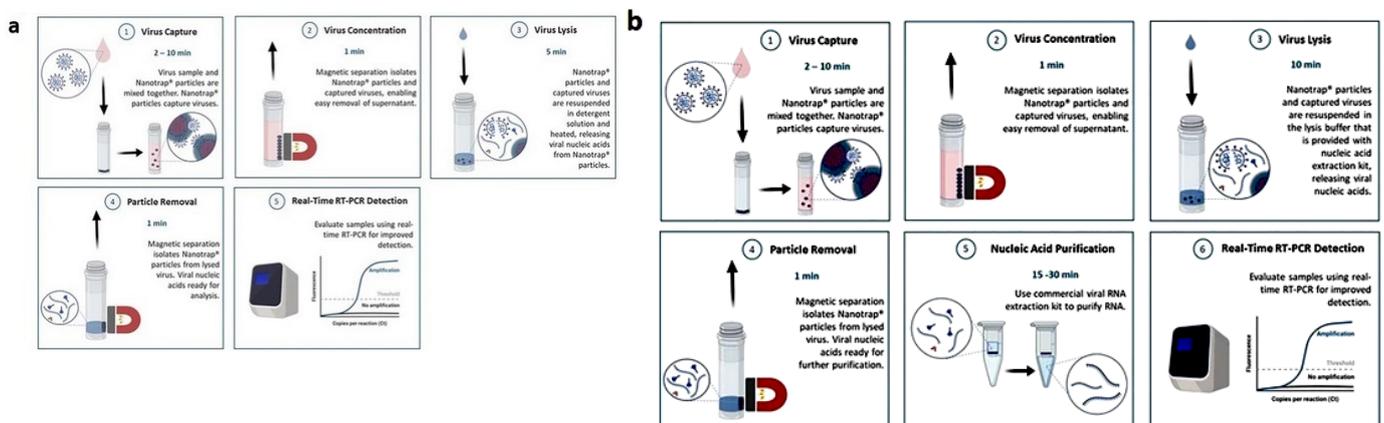


Figura 1. Análisis de conservación del gen ACE2. (A) Instantánea del navegador del genoma UCSC que muestra la conservación del nivel de ADN del gen ACE2. El caballo se eliminó debido a la falta de datos de alineación por parejas. (B) Árbol filogenético basado en secuencias de proteínas ACE2 de mamíferos de la base de datos UniProt.

Las partículas de hidrogel mejoran la detección del ARN del SARS-CoV-2 a partir de múltiples tipos de muestras.

Fuente: Barclay RA, Akhrymuk I, Patnaik A, et al. Hydrogel particles improve detection of SARS-CoV-2 RNA from multiple sample types. *Sci Rep.* 2020 Dec 30;10(1):22425. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78771-8>

- Se presenta un método rápido y versátil para capturar y concentrar SARS-CoV-2 de muestras de saliva y medio de transporte artificial utilizando partículas de hidrogel magnético de captura por afinidad.
- Se demuestra que el método concentra virus de muestras de un ml antes de la extracción de ARN, lo que mejora sustancialmente la detección de virus mediante RT-PCR en tiempo real en una variedad de títulos virales (100 a 1.000.000 copias virales / ml) y permite la detección de virus mediante el 2019 nCoV CDC EUA Kit hasta 100 copias virales / mL.
- Este método es compatible con los kits de extracción de ácido nucleico disponibles comercialmente (es decir, de Qiagen) y un método simple de calor y detergente que extrae el ARN viral directamente de la partícula, lo que permite un tiempo de procesamiento de la muestra de 10 min.
- Se prueba el método en muestras remanentes de diagnóstico de medio de transporte que previamente habían sido analizadas para SARS-CoV-2, demostrando que el método no solo identificó correctamente todas las muestras positivas sino que también mejoró sustancialmente la detección del virus en muestras de baja carga viral.
- La mejora media en el valor umbral del ciclo en todos los títulos virales analizados fue de 3,1.
- Se ilustra que el método podría usarse para permitir pruebas agrupadas, ya que se observó una mejora considerable en la detección de ARN del SARS-CoV-2, a partir de volúmenes de muestra de hasta 10 ml.

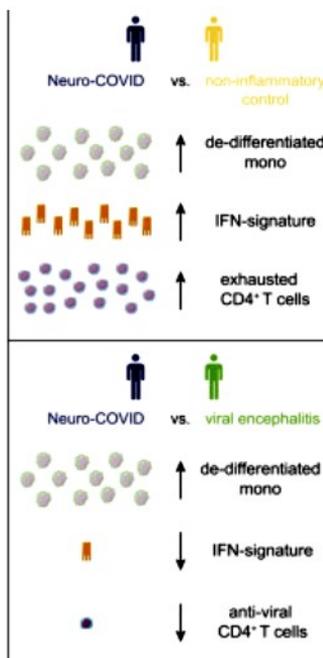
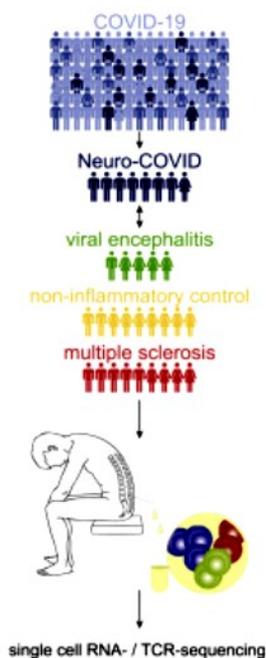


La muestra se mezcla con partículas Nanotrap y se incuba durante 2 a 10 min. Las partículas de nanotrap se sedimentan con un imán, se elimina el sobrenadante y se resuspende el sedimento de partículas en una solución de lisis viral. Las partículas de Nanotrap se sedimentan con un imán y (a) el sobrenadante se puede usar directamente en RT-PCR en tiempo real (el tiempo total del flujo de trabajo es de 10 a 20 min) o (b) el sobrenadante se puede procesar con una extracción de ARN comercial kit antes de la detección viral (el tiempo total del flujo de trabajo es de 30 a 50 min.)

Las manifestaciones neurológicas de COVID-19 presentan agotamiento de las células T y monocitos desdiferenciados en el líquido cefalorraquídeo.

Fuente: Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. Nat Biotechnol 2020, 24 December. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-00796-1>

- Los pacientes que padecen la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) pueden desarrollar secuelas neurológicas, como dolor de cabeza y enfermedad neuroinflamatoria o cerebrovascular. Estas condiciones, son más frecuentes en pacientes con COVID-19 grave.
- Para comprender la etiología de estas secuelas neurológicas, se utilizó la secuenciación unicelular y examinaron los perfiles de células inmunes del líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con Neuro-COVID en comparación con pacientes con enfermedades neurológicas no inflamatorias y autoinmunes o con encefalitis viral.
- El LCR de pacientes con Neuro-COVID exhibió una expansión de monocitos desdiferenciados y de células T CD4 + agotadas.
- Los leucocitos de Neuro-COVID CSF presentaban una firma de interferón enriquecida; sin embargo, esto fue menos pronunciado que en la encefalitis viral.
- El análisis del repertorio reveló una amplia expansión clonal de células T y una respuesta reducida al interferón en pacientes con Neuro-COVID grave en comparación con los leves.
- Los hallazgos documentan el compartimento inmune del LCR en pacientes con Neuro-COVID y sugieren respuestas antivirales comprometidas en este entorno.



Destacados

- Atlas unicelular de líquido cefalorraquídeo en Neuro-COVID y controles.
- Expansión de monocitos desdiferenciados y linfocitos T CD4 + agotados en Neuro-COVID.
- Firma de interferón menos pronunciada en Neuro-COVID que en encefalitis viral.
- Respuesta reducida al interferón en Neuro-COVID grave.

TRANSMISIÓN

Transmisibilidad y gravedad estimadas de la nueva variante preocupante del SARS-CoV-2 202012/01 en Inglaterra.

Fuente: Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. medRxiv 2020, 26 December. <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>

- Una nueva variante del SARS-CoV-2, VOC 202012/01, surgió en el sureste de Inglaterra en noviembre de 2020 y parece estar extendiéndose rápidamente hacia la fijación.
- Se ajusta un modelo matemático de dos cepas de transmisión del SARS-CoV-2 a las admisiones hospitalarias observadas por COVID-19, ocupación de camas en hospitales y UCI y muertes; Prevalencia y seroprevalencia de la PCR del SARS-CoV-2; y la frecuencia relativa de VOC 202012/01 en las tres regiones del NHS de Inglaterra más afectadas (Sureste, Este de Inglaterra y Londres).
- Se estimó que VOC 202012/01 es un 56% más transmisible (intervalo de credibilidad del 95% en tres regiones, 50-74%) que las variantes preexistentes de SARS-CoV-2.
- No se pudo encontrar pruebas claras de que VOC 202012/01 produzca una enfermedad mayor o menor que las variantes preexistentes. Sin embargo, es probable que el aumento de la transmisibilidad conduzca a un gran aumento de la incidencia, y se prevé que las hospitalizaciones y muertes por COVID-19 alcancen niveles más altos en 2021 que los observados en 2020, incluso si se mantienen las restricciones regionales por niveles implementadas antes del 19 de diciembre.
- Las estimaciones sugieren que es poco probable que las medidas de control de un rigor similar al bloqueo nacional implementado en Inglaterra en noviembre de 2020 reduzcan el número de reproducción efectiva R_t a menos de uno, a menos que las escuelas primarias, secundarias y universidades también estén cerradas.
- Proyectan que es probable que se produzcan grandes resurgimientos del virus tras la flexibilización de las medidas de control. Puede ser necesario acelerar enormemente el despliegue de la vacuna para tener un impacto apreciable en la supresión de la carga de morbilidad resultante.

Principios farmacológicos que guían el tratamiento prolongado con glucocorticoides en el SDRA.

Fuente: Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensive Care Med. 2020;46(12):2284-2296. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06289-8>

- La literatura actual que aborde los principios farmacológicos que guían la administración de glucocorticoides (GC) en el SDRA es escasa. Esta escasez de información puede haber dado lugar a la heterogeneidad de los protocolos de tratamiento y a la mala interpretación de los hallazgos disponibles.
- Los GC son compuestos agonistas que se unen al receptor de GC (GR) produciendo una respuesta farmacológica. La eficacia clínica depende de la magnitud y duración de la exposición a GR.
- Se actualiza el metanálisis de ensayos aleatorios que investigan el tratamiento con GC en el SDRA, centrándose en los protocolos de tratamiento y la respuesta.
- Sintetizan la literatura actual sobre el papel de los GR en la terapia de GC, incluidos los efectos genómicos y no genómicos, e integran el conocimiento actual de farmacología clínica de varios GC, que incluyen hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona.
- Esta revisión aborda la función de la dosis, el momento de inicio, el modo de administración, la duración y el juego de reducción para lograr una respuesta óptima a la terapia con GC en el SDRA.
- Según los hallazgos de los ECA, los perfiles de tiempo de concentración plasmática de GC y los estudios farmacodinámicos, lo más probable es que se obtengan resultados óptimos con una intervención temprana, una dosis de bolo inicial para lograr una saturación cercana a la máxima de GR α , seguida de una infusión continua para mantener altos niveles de respuesta durante todo el período de tratamiento.
- Los pacientes que reciben dosis similares de GC pueden experimentar una variabilidad sustancial entre pacientes en las concentraciones plasmáticas que afectan la respuesta clínica.
- La GC debe ajustarse a la dosis y administrarse durante un período que tenga como objetivo la mejoría clínica y de laboratorio, seguido de una reducción de la dosis para lograr la recuperación gradual del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) suprimido.
- Estos hallazgos tienen relevancia clínica práctica.
- Los ECA futuros deben considerar estos principios farmacológicos en el diseño del estudio y la interpretación de los hallazgos.

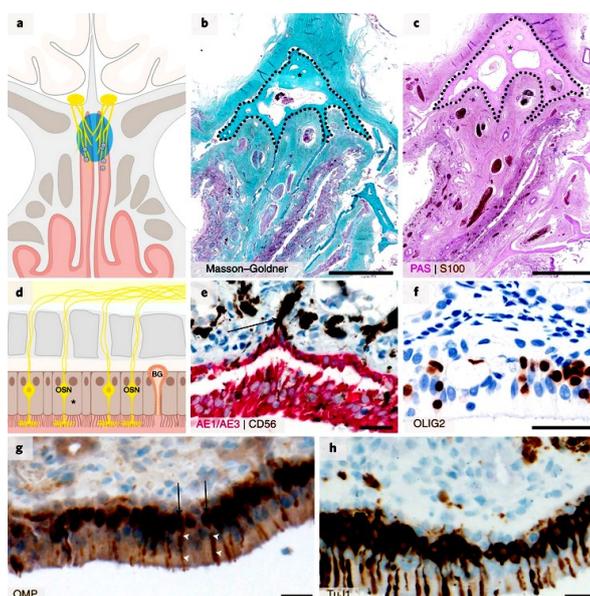
PATOGÉNESIS

Invasión olfativa transmucosa de SARS-CoV-2 como puerto de entrada al sistema nervioso central en individuos con COVID-19.

Fuente: Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>

- El coronavirus 2 (SARS-CoV-2), síndrome respiratorio agudo severo recién identificado, causa COVID-19, una enfermedad respiratoria pandémica. Además, se han descrito eventos tromboembólicos en todo el cuerpo, incluido el Sistema Nervioso Central (SNC).
- Dados los síntomas neurológicos observados en una gran mayoría de personas con COVID-19, es probable que el SARS-CoV-2 penetre en el SNC.
- Se demuestra la presencia de ARN y proteína del SARS-CoV-2 en regiones anatómicamente distintas de la nasofaringe y el cerebro.
- Se describe los cambios morfológicos asociados con la infección, como el infarto isquémico tromboembólico del SNC y presentan evidencia de neurotropismo del SARS-CoV-2.
- El SARS-CoV-2 puede ingresar al sistema nervioso cruzando la interfaz neural-mucosa en la mucosa olfatoria, explotando la vecindad cercana del tejido mucoso olfatorio, endotelial y nervioso, incluidas las delicadas terminaciones nerviosas olfativas y sensoriales.
- El SARS-CoV-2 parece seguir las estructuras neuroanatómicas, penetrando áreas neuroanatómicas definidas, incluido el centro primario de control respiratorio y cardiovascular en el bulbo raquídeo.

Figura 2. Estrecha proximidad anatómica de tejidos nerviosos y epiteliales en la mucosa olfatoria.



Revisar: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>

Terapia con plasma temprana de títulos altos para prevenir el COVID-19 severo en adultos mayores.

Fuente: Libster R, Marc PG, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med. 2021, 6 Jan. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>

- Las terapias para interrumpir la progresión de la enfermedad temprana por (COVID-19) siguen siendo esquivas. Entre ellos, el plasma de convalecencia administrado a pacientes hospitalizados no ha tenido éxito, tal vez porque los anticuerpos deben administrarse antes en el curso de la enfermedad.
- Se realiza un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de plasma convaleciente con títulos altos de IgG contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en pacientes adultos mayores dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas leves de COVID-19.
- El criterio de valoración principal fue la enfermedad respiratoria grave, definida como una frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto o más, una saturación de oxígeno de menos del 93% mientras el paciente respiraba aire ambiente, o ambos.
- El ensayo se detuvo antes del 76% de su tamaño de muestra proyectado porque los casos de COVID-19 en la región del ensayo disminuyeron considerablemente y la inscripción constante de pacientes del ensayo se volvió prácticamente imposible.

Resultados

- Un total de 160 pacientes fueron aleatorizados.
- En la población por intención de tratar, se desarrolló una enfermedad respiratoria grave en 13 de 80 pacientes (16%) que recibieron plasma convaleciente y 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron placebo (riesgo relativo, 0,52; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,29 a 0,94; P = 0,03), con una reducción del riesgo relativo del 48%.
- Un análisis por intención de tratar modificado que excluyó a 6 pacientes que tenían un evento de punto final primario antes de la infusión de plasma convaleciente o placebo mostró un tamaño de efecto mayor (riesgo relativo, 0,40; IC del 95%, 0,20 a 0,81).
- No se observaron eventos adversos solicitados.
- La administración temprana de plasma convaleciente de títulos altos contra el SARS-CoV-2 a adultos mayores infectados levemente redujo la progresión de COVID-19.

TRATAMIENTO

La pérdida reciente del olfato es el mejor predictor de COVID-19 entre las personas con síntomas respiratorios recientes.

Fuente: Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>

- La neumonía por enfermedad del coronavirus 2019 a menudo se asocia con hiperinflamación. A pesar de la incidencia desproporcionada de COVID-19 entre las poblaciones de minorías raciales y étnicas desatendidas, la seguridad y eficacia del anticuerpo anti-receptor de interleucina 6 Tocilizumab en pacientes de estas poblaciones que están hospitalizados con neumonía por COVID-19 no están claras.
- Se asigna aleatoriamente (en una proporción de 2: 1) a los pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 que no recibían ventilación mecánica para recibir atención estándar más una o dos dosis de Tocilizumab (8 mg por kilogramo de peso corporal por vía intravenosa) o placebo.
- La selección de sitios se centró en la inclusión de sitios que inscriben a poblaciones minoritarias y de alto riesgo. El resultado primario fue la ventilación mecánica o la muerte el día 28.

Resultados

- Un total de 389 pacientes fueron aleatorizados, y la población modificada por intención de tratar incluyó 249 pacientes en el grupo de Tocilizumab y 128 pacientes en el grupo de placebo; 56,0% eran hispanos o latinos, 14,9% eran negros, 12,7% eran indios americanos o nativos de Alaska, 12,7% eran blancos no hispanos y 3,7% eran de otra raza o grupo étnico desconocido.
- El porcentaje acumulado de pacientes que habían recibido ventilación mecánica o que habían fallecido el día 28 fue del 12,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 8,5 a 16,9) en el grupo de Tocilizumab y del 19,3% (IC del 95%, 13,3 a 27,4) en el grupo de placebo (cociente de riesgo para la ventilación mecánica o la muerte, 0,56; IC del 95%, 0,33 a 0,97; $P = 0,04$ por la prueba de rango logarítmico). El fracaso clínico evaluado en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento favoreció al Tocilizumab sobre el placebo (índice de riesgo, 0,55; IC del 95%, 0,33 a 0,93). La muerte por cualquier causa el día 28 ocurrió en el 10,4% de los pacientes del grupo de Tocilizumab y el 8,6% de los del grupo de placebo (diferencia ponderada, 2,0 puntos porcentuales; IC del 95%, - 5,2 a 7,8).
- En la población de seguridad, se produjeron eventos adversos graves en 38 de 250 pacientes (15,2%) en el grupo de Tocilizumab y en 25 de 127 pacientes (19,7%) en el grupo de placebo.
- En pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19 que no estaban recibiendo ventilación mecánica, Tocilizumab redujo la probabilidad de progresión al resultado compuesto de ventilación mecánica o muerte, pero no mejoró la supervivencia.
- No se identificaron nuevas señales de seguridad.

RESUMEN ESTADÍSTICA SEMANAL

Viernes 01 enero 2020	
Casos en el día	169
Casos acumulados	12225
Casos activos	1570
Fallecidos	-
Altas en el día	149
Sábado 02 enero 2020	
Casos en el día	199
Casos acumulados	12 424
Casos activos	1586
Fallecidos	1
Altas en el día	182
Domingo 03 enero 2020	
Casos en el día	316
Casos acumulados	12 740
Casos activos	1 738
Fallecidos	-
Altas en el día	161

Lunes 04 enero 2020	
Casos en el día	224
Casos acumulados	12 964
Casos activos	1 761
Fallecidos	-
Altas en el día	199
Martes 05 enero 2020	
Casos en el día	201
Casos acumulados	13 165
Casos activos	176
Fallecidos	1
Altas en el día	212
Miércoles 06 enero 2020	
Casos en el día	314
Casos acumulados	13 479
Casos activos	1 916
Fallecidos	-
Altas en el día	142
Jueves 07 enero 2020	
Casos en el día	344
Casos acumulados	13 823
Casos activos	2 118
Fallecidos	-
Altas en el día	141

ENLACES DE INTERÉS

Nueva variante de SARS-CoV-2 en el Reino Unido provoca un aumento repentino de COVID-19. Kirby T. [New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19](#). Lancet Respir Med 2021, 5 January.

Durabilidad de las respuestas después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 mRNA-1273. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, et al. [Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination](#). N Engl J Med 2021.