

Informe Científico #1
Pandemia de COVID-19



Elaborado por: Robert Paulino-Ramírez, MD, DTM&H, HIVS
Fecha: 18 de abril 2020

Ciencias Básicas/Virología

- La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de los virus de ARN es parte de un complejo de múltiples subunidades responsable de la replicación y transcripción viral. Nsp12 es el RdRp para coronavirus.
- Los autores determinaron la estructura EM a una resolución de 2.9 Angstrom de SARS-CoV-2 nsp12 complejado con cofactores nsp7 y nsp8. La estructura se analizó con condiciones reductoras y no reductoras, que arrojaron resultados casi idénticos.
- Los cofactores eran necesarios para visualizar nsp12 de manera efectiva, ya que el monómero no tenía una estructura tan bien definida sin ellos.
- La estructura es muy similar al SARS-CoV-1 nsp12.
- Múltiples motivos de unión de cationes divalentes están presentes en el sitio activo, pero no hay iones metálicos en esta estructura debido a la ausencia de molde de ARN o NTP. Motivos similares se encuentran en muchos RdRp, incluso en HCV ns5b, que tiene dos iones de manganeso presentes en el sitio activo.
- A través del análisis estructural, encuentran que remdesivir puede unirse a SARS-CoV-2 nsp12 de manera similar a la unión de sofosbuvir HCV ns5b, pero se esperaría que la unión de remdesivir sea más estable debido a la presencia de un grupo ribosa intacto.

Conclusión: la estructura de la RdRp del SARS-CoV-2 revela una ARN polimerasa altamente conservada con motivos estructurales comunes a virus relacionados de forma distante, incluido el VHC. Es un objetivo farmacológico para antivirales de amplio espectro.¹

- El SARS-CoV-2 emergió recientemente como un virus pandémico y tiene orígenes zoonóticos. Los esfuerzos de erradicación de COVID-19 pueden verse obstaculizados si es capaz de establecer infecciones a largo plazo en reservorios no humanos. En este artículo, los autores investigan qué otras especies con contactos cercanos con los humanos podrían servir como reservorios virales, así como qué especies podrían ser buenos modelos clínicos para la infección.
- Los hurones se han utilizado como modelos para infecciones respiratorias humanas. En este estudio, se infectaron con un alto inóculo de SARS-CoV-2 (105 UFP) por vía intranasal o intratraqueal. La replicación viral se limitó principalmente al tracto respiratorio superior, con virus infecciosos y ARN aislados a partir de allí. No se

¹ Gao, Yan et al. "Structure of the RNA-Dependent RNA Polymerase from COVID-19 Virus." Science, Abril 10, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>

encontró ARN viral en el tracto respiratorio inferior u otros órganos, aunque la patología en algunos hurones reveló inflamación pulmonar.

- Esto contrasta con el SARS-CoV-1, que infecta el tracto respiratorio inferior de los hurones.
- 6/8 de los hurones eran asintomáticos a los 12 días después de la infección.
- Se encontró que los gatos infectados de manera similar tenían ARN del SARS-CoV-2 y virus infecciosos en las vías respiratorias superiores e inferiores. Los niveles de ARN y los títulos virales fueron más altos en gatos juveniles (edad 70-100 días) que en gatos subadultos (edad 6-9 meses), y persistieron por más tiempo. 1/6 gatos murieron en el día 13 (un juvenil). No se analizaron gatos adultos.
- 2/6 gatos no inoculados colocados en jaulas adyacentes terminaron desarrollando COVID-19. Estas jaulas estaban a 4 cm de otras jaulas, separadas por 2 capas de malla, y con un viento horizontal constante de 0.1 metro / segundo que soplaba desde los gatos inoculados hasta los no inoculados.
- Se aisló el ARN del SARS-CoV-2 de las heces y del tracto gastrointestinal de los gatos y hurones infectados, pero ninguno tenía virus infecciosos.
- Todos los perros, cerdos, pollos y patos se inocularon por vía intranasal, pero ninguno tenía ARN viral detectable en hisopos orofaríngeos o rectales en ningún punto temporal, con la excepción de 2/5 perros en el hisopo rectal solamente. Esos dos perros seroconvirtieron. Ningún otro animal seroconvierte.

Conclusión: los gatos y los hurones pueden infectarse con SARS-CoV-2, aunque solo se encontró que los gatos tenían ARN viral en sus vías respiratorias inferiores. Los gatos también pueden transmitir a otros gatos a través de la propagación de gotas. Otros animales probados (perros, cerdos, pollos y patos) no tenían ningún ARN viral en sus vías respiratorias superiores a pesar de las altas dosis de inóculo. Los gatos potencialmente pueden servir como reservorio de la enfermedad, mientras que los hurones pueden funcionar como un modelo animal de las vías respiratorias superiores solo para el SARS-CoV-2².

- La linfopenia se encuentra en algunos pacientes con COVID-19. La linfopenia también es una característica del MERS, que puede infectar a los linfocitos T e inducir apoptosis (aunque no puede replicarse dentro de ellos). En esta comunicación, los autores investigan si el SARS-CoV-2 también puede infectar a los linfocitos T.
- Usan un sistema de pseudovirión lentivirus pseudotipado con proteínas de pico de SARS-CoV-1 o SARS-CoV-2. Lo validan mostrando que estos pseudoviriones pueden infectar células que expresan ACE2 pero no células HeLa, que carecen de ella.
- Los autores encontraron que la proteína S del SARS-CoV-2 permite la infectividad en dos líneas de células T MT-2 y A3.01, a pesar de los niveles extremadamente bajos de ARN ACE2 en estas células ($<10^{-4}$ que las células 293T/ACE2) Los

² Shi, Jianzhong, Zhiyuan Wen, Gongxun Zhong, Huanliang Yang, Chong Wang, Baoying Huang, Renqiang Liu, et al. "Susceptibility of Ferrets, Cats, Dogs, and Other Domesticated Animals to SARS-Coronavirus 2." Science, Abril 8, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>

pseudoviriones de tipo SARS-CoV-1 no pudieron infectar estas células.

- Investigan si los pseudoviriones del SARS-CoV-2 ingresan a las células T a través de la endocitosis mediada por receptor (EMR) versus la entrada en la superficie celular. Descubrieron que EK1, un inhibidor de RME, redujo la entrada a las células T, pero solo cuando se usaba a una concentración alta. Esto implica que hay alguna entrada por RME (bloqueada por EK1), y alguna entrada por una vía alternativa.
- Esto se investigó más a fondo mediante un ensayo de fusión célula-célula, donde RME no es posible. Las células que expresan la proteína espiga en su superficie se probaron para la fusión célula-célula con células MT-2. El pico de SARS-CoV-2 podría mediar la fusión célula-célula; El pico de SARS-CoV-1 no pudo.
- Finalmente validan sus hallazgos utilizando el virus SARS-CoV-2 real, que muestran que puede infectar directamente las células MT-2 (aunque solo en un nivel bajo). Después de la infección, la cantidad de ARN viral en el sobrenadante nunca aumentó, lo que indica que, si bien el SARS-CoV-2 podría infectar las células MT-2, no podría replicarse dentro de ellas.
- Limitaciones: en base a estas investigaciones, los autores proponen que el SARS-CoV-2 podría usar un receptor alternativo para infectar las células T; La evidencia de otro artículo sugiere que CD147 puede desempeñar un papel. Sin embargo, los sistemas utilizados aquí son artificiales y pueden no corresponder con lo que sucede in vivo. La proteína de pico del SARS-CoV-2 se desencadena más fácilmente para la fusión que la del SARS-CoV-1, y esa fácil activación por los niveles muy bajos de ACE2 en las células T podría ser una explicación alternativa para los resultados observados. aquí. Esta discrepancia podría resolverse repitiendo estos ensayos con diferentes líneas de células T que están completamente desprovistas de ACE2 y, por lo tanto, carecen de cualquier desencadenante del conocido receptor SARS-CoV-2. Además, la relevancia in vivo podría evaluarse aislando células T de sangre periférica de pacientes con COVID-19 y verificando la presencia de ARN de SARS-CoV-2.

Conclusión: los autores demuestran que el SARS-CoV-2 puede infectar a los linfocitos T a pesar de las cantidades extremadamente bajas del receptor (ACE2) en estas células, y un inhibidor que bloquearía esta vía de entrada es solo parcialmente efectivo, y proponen que puede haber un receptor alternativo además de ACE2 en linfocitos T humanos, y sugieren que la infección de células T por SARS-CoV-2 puede ser responsable de la linfopenia observada en COVID-19³.

En el caso del paciente “Italiano” se podría evaluar los marcadores de ACE2 a través de citometría de flujo, y hacer extracción de células que podrían servir de reservorio para el virus.

³ Wang, Xinling et al. “SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion.” *Cellular & Molecular Immunology*, Abril 7, 2020, 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>.

- Se realizó un estudio evaluando la descontaminación de mascarillas N95 por autoclave.
- El modelo 3M 1860 FFR se alteró su calidad luego de someterlo al autoclave.
- Los demás modelos de N95 y mascarillas quirúrgicas pueden ser sometidas a autoclave sin alteraciones de su calidad al menos dos veces.
- Luego de ser sometidos no se evidenció presencia de partículas virales en las mismas.

Conclusiones: Debido a la limitada disponibilidad de mascarillas N95 para los servicios de salud, se pueden someter a lavado con solución de base en cloro, colocarse en una bolsa de papel, y someterse a autoclave a 115°C por unos 60 minutos.⁴



- Estudio de cohorte de 32.583 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio en Wuhan del 8/12 al 8/3/2020.
- La epidemia se dividió en 5 fases:
 - 1) **ninguna intervención**
 - 2) **movimiento humano masivo debido al Año Nuevo chino**
 - 3) **cierre de la ciudad, restricciones de tráfico, confinamiento en el hogar**
 - 4) **cuarentena central y tratamiento**
 - 5) **encuesta universal de síntomas**
- La tasa de casos diarios alcanzó su punto máximo en la fase 3 y la proporción de casos graves/críticos disminuyó con el tiempo. **Esta fase correspondería a la segunda-tercera semana del mes de Mayo. Esto se basa en las proyecciones de pruebas confirmadas por PCR.**
- Las intervenciones de salud pública (fases 3-5) se asociaron temporalmente con la

⁴ Aguilar, P. Multi-cycle autoclave decontamination of N95 filtering face piece respirators. Applied Biosafety, manuscrito en revision.

disminución del número de casos y la disminución del número de reproducción (R_t de > 3 a < 1 en las fases 4 y 5)

- La tasa diaria de casos en trabajadores de la salud fue mayor que la población general (130.5 vs 41.5/millón de personas) pero disminuyó en las fases 4 y 5 con el uso de EPP integral.
- No hubo diferencias en la severidad clínica de los trabajadores de salud.

Conclusión: las medidas agresivas y multifacéticas de contención, mitigación y supresión se asociaron temporalmente con un mejor control de COVID-19 en Wuhan^{5, 6}

- Hay datos limitados disponibles sobre la transmisión de COVID-19 en entornos de atención médica a pesar de la evidencia de que el personal de atención médica tiene un mayor riesgo de infección.
- Un paciente con COVID-19 no reconocido fue ingresado a mediados de febrero y trasladado a un segundo hospital. De 121 personal de salud en el hospital A expuestos al paciente, 43 fueron evaluados (nasofaringe y orofaringe) después de desarrollar síntomas dentro de los 14 días, y 3 fueron positivos. Los 3 del personal positivos tuvieron exposición sin protección al paciente. De 146 del personal de salud en el hospital B, 8 eran sintomáticos y ninguno dio positivo.
- Los profesionales de la salud que desarrollaron COVID-19 tuvieron una mayor duración estimada tanto de exposición general como de exposición durante los procedimientos de generación de aerosol (2 de 3), que incluyeron tratamientos con nebulizador, BiPAP e intubación para este paciente. También tenían más probabilidades de haber realizado un examen físico.

Conclusión: este informe proporciona evidencia de transmisión de COVID-19 al personal de atención médica. Las limitaciones incluyen el autoinforme de la frecuencia/duración de la exposición a HCP y el bajo número de casos que excluyen más que el análisis descriptivo. Sin embargo, esto refuerza la necesidad de medidas de control de infecciones, incluido el reconocimiento temprano de casos, el aislamiento apropiado y el EPP adecuado.⁷

- Se desconoce la transmisión del SARS-CoV-2 después de la ola pandémica inicial, pero es fundamental para las medidas de vigilancia y control a largo plazo, incluidas las intervenciones no farmacéuticas, como el distanciamiento físico.
- Utilizando estimaciones de datos de EE. UU. Para otros betacoronavirus (OC43 y

⁵ Pan, An et al. "Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China." JAMA, Abril 10, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6130>

⁶ Garg, Shikha. "Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, Marzo 1–30, 2020." MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 69 (2020). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>

⁷ Heinzerling, Amy. "Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient — Solano County, California, Febrero 2020." MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 69 (2020). <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>

HKU1), incluyendo la estacionalidad, la inmunidad y la inmunidad cruzada, un modelo de transmisión del SARS-CoV-2 proyecta brotes estacionales en invierno.

- Si la inmunidad al SARS-CoV-2 no es permanente, se proyecta una circulación regular con brotes anuales, si la duración de la inmunidad es similar a OC43 y HKU1 (aproximadamente 40 semanas), o brotes bienales si la duración es más cercana a dos años.

Conclusiones: Suponiendo que no hay inmunidad cruzada, el distanciamiento físico por única vez podría impulsar el pico epidémico hacia la caída y aún exceder la capacidad de atención crítica, pero el distanciamiento físico intermitente hasta 2021, un tratamiento que reduce la hospitalización a la mitad, o el aumento de la capacidad de atención crítica podría prevenir esto. . La inmunidad cruzada de otros betacoronavirus podría causar una eliminación aparente del SARS-CoV-2 con un brote recurrente en 2024.

Este modelo es consistente con la expectativa de que es probable la transmisión estacional, especialmente en ausencia de inmunidad o una vacuna.⁸ Los supuestos para el modelo incluyen incógnitas importantes como la duración de la inmunidad al SARS-CoV-2 o la inmunidad cruzada de otros betacoronavirus.

⁸ Kissler, Stephen M., Christine Tedijanto, Edward Goldstein, Yonatan H. Grad, and Marc Lipsitch. "Projecting the Transmission Dynamics of SARS-CoV-2 through the Postpandemic Period." *Science*, Abril 14, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>.

Clínica

- La coagulopatía es una de las características clave y persistentes asociadas con malos resultados en pacientes con COVID-19.
- Tiene como objetivo proporcionar una estratificación de riesgo al ingreso para pacientes con COVID-19, así como el tratamiento de la coagulopatía.
- Marcadores de coagulación al ingreso.

Conclusiones: El dímero D es un factor de riesgo independiente para la enfermedad grave: los aumentos de 3 a 4 veces lo normal deben considerarse pronósticos para una posible enfermedad grave, incluso en ausencia de síntomas respiratorios y requisitos de oxígeno, y deben provocar el ingreso.

- **La TP y la trombocitopenia también pueden ser signos de mal pronóstico, pero la correlación es más débil que el dímero D.**
- **Recomendar medir dímero D, PT y plaquetas en todos los pacientes con infección por COVID-19 y en pacientes críticos que miden fibrinógeno.**
- **La dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular debe considerarse en todos los pacientes con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad, en ausencia de contraindicaciones⁹.**
- Revisión de la tabla retrospectiva de 214 pacientes de los cuales 78 (36,4%) tenían manifestaciones neurológicas.
- Se basó en síntomas subjetivos y examen físico: neuroimagen limitada debido a requisitos de aislamiento
- Categorizado como:
 - Central (53, 24.8%) - mareos (36), dolor de cabeza (28), alteración de la conciencia, cerebrovascular agudo
 - enfermedad, ataxia y convulsiones
 - Periférico (19, 8.9%): alteración del gusto (12), alteración del olfato (11), alteración de la visión y dolor nervioso
 - Lesión del músculo esquelético (23, 10.7%): nivel de dolor o creatina quinasa > 200 U / L
 - Más frecuente en la enfermedad grave (45,5%) que en la no grave (30,2%)
- La mayoría de las manifestaciones ocurrieron temprano en la enfermedad, 1-2 días después del inicio de los síntomas.
- Seis pacientes tenían enfermedad cerebrovascular aguda y dos presentaron hemiplejía de aparición repentina sin otros síntomas y fueron diagnosticados después de que la TC mostró un patrón pulmonar compatible con COVID-19
- Fiebre y dolor de cabeza sin otros síntomas respiratorios fueron las presentaciones iniciales de algunos pacientes (Total N desconocido) que dieron negativo

⁹Thachil, Jecko et al. "ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19." *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Accesado Abril 18, 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.

inicialmente y luego fueron reexaminados después de que desarrollaron síntomas típicos de COVID-19.

- Limitaciones: según la revisión de EMR y probablemente incompleta, limitada por la falta de imágenes neurológicas

Conclusiones: continuar incrementando los exámenes exploratorios en COVID-19, ya que los pacientes pueden presentar un derrame cerebral o dolor de cabeza/ fiebre sin síntomas respiratorios. Los pacientes con manifestaciones neurológicas también pueden tener una enfermedad más grave durante sus hospitalizaciones¹⁰.

Nota: Esto se podría incluir en la categorización del sistema de reporte de la comunidad para activar banderas rojas a casos que no tengan síntomas graves pero que podrían desarrollar síntomas de complicación.

- Se realizaron hisopos nasofaríngeos para SARS-CoV-2 y otros patógenos respiratorios del 3 al 25 de marzo de 2020 en pacientes con síntomas en la Universidad de Stanford.
- Proporciones comparadas de otros patógenos respiratorios entre pacientes positivos y negativos del SARS-CoV-2.
- Probó 1217 muestras para SARS-CoV-2 de 1206 pacientes
- 116 (9.5%) fueron positivos para SARS-CoV-2
- 24 (20.7%) fueron positivos para 1 o más patógeno no-SARS-CoV-2
- Rinovirus / enterovirus (6.9%)
- RSV (5.2%)
- Coronaviridae no SARS-CoV-2 (4.3%)
- Entre los que dieron negativo para SARS-CoV-2, la proporción de coinfección con no-SARS-CoV-2 fue del 26.7%
- 318 (26.1%) fueron positivos para 1 o más patógenos no-SARS-CoV-2
- 24 (7.5%) también fueron positivos para SARS-CoV-2
- Entre los que dieron negativo para no-SARS-CoV-2, la proporción de coinfección con SARS-CoV-2 fue del 10,2%
- Limitaciones: estudio en un solo centro, tamaño de muestra limitado y variaciones en las tendencias espacio-temporales

Conclusiones: 1 de cada 5 pacientes con muestras positivas de SARS-CoV-2 también dieron positivo para otros patógenos respiratorios. Las coinfecciones no parecen ser más comunes en pacientes con SARS-CoV-2¹¹.

- Para desarrollar un modelo de predicción de puntuación para la enfermedad grave por COVID-19

¹⁰ Mao, Ling et al. "Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China." JAMA Neurology, Abril 10, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

¹¹ Kim, David et al. "Rates of Co-Infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens." JAMA, Abril 15, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>.

- El COVID-19 severo se clasificó como:
 - RR > 29, PaO₂ < 94, PaO₂ / FiO₂ < 301 mmHg o requerimiento de ventilación mecánica
- La progresión a COVID-19 grave fue el desarrollo de cualquier elemento grave de COVID-19 o el empeoramiento de los hallazgos de la TC pulmonar.
- Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores de riesgo independientes para la gravedad y se desarrolló un nomograma cuyo rendimiento predictivo se midió mediante un índice de concordancia y el rendimiento se evaluó mediante curvas ROC
- Se incluyeron 208 pacientes: edad media 44 DE 16.3 (14.9% tenían > 60 años), el tiempo de hospitalización promedio fue 17.5 DE 8.2, 40 (19.2%) de los pacientes desarrollaron enfermedad grave
- Comorbilidad (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, asma, enfermedad pulmonar crónica, infecciones por VIH y neoplasia maligna durante al menos 6 meses), edad > 60 años, recuento de linfocitos < 1,000 y LDH fueron factores de riesgo independientes para la progresión
- CURB-65 (Para severidad de Neumonía) de 208 pacientes fue de 0-2 puntos, incluso entre aquellos con progresión a enfermedad grave
- Se creó el puntaje CALL (comorbilidad, edad, linfocitos y LDH) con un rango de 4-13 puntos
- Comorbilidad: sin = 1 punto, con = 4 puntos
 - Edad: ≤ 60 = 1 punto, > 60 = 3 puntos
 - Linfocitos: > 1,000 = 1 punto, ≤ 1,000 = 3 puntos
 - LDH
 - < 250 = 1 punto; 250-500 = 2 puntos; > 500 = 3 puntos
 - AUROC fue de 0.91
 - Corte de 6 puntos: + LR 4.31 (3.2-5.8), -LR 0.06 (0.02-0.20)
 - Corte de 9 puntos: + LR 15.1 (6.0, 38.3), -LR 0.57 (0.40-0.80)
 - tres clases
 - 4-6 puntos: < 10% progresó a enfermedad grave; 7-9 puntos: 10-40% progresó a enfermedad grave; 10-13 puntos > 50% progresaron a enfermedad grave
 - Limitaciones: Requiere validación externa antes de su uso. No presentó distribución de variables de gravedad que limita la interpretación.

Conclusiones: esta puede ser una puntuación útil para usar cuando se admite a los pacientes para pronosticar si desarrollarán una enfermedad grave. El LR negativo bajo de un puntaje de 6 puntos o menos lo hace útil para clasificar a los pacientes, especialmente cuando el censo hospitalario es alto. Es notable la falta de capacidad predictiva de la puntuación CURB-65 para COVID-19¹².

El C5i tiene data que puede ser colectada en las comunidades al realizar las pruebas rápidas, y con esta escala se puede ajustar, ya esta evaluada sería necesario hacer un piloto de las puntuaciones y los resultados de los casos y publicar los hallazgos.

¹² Ji, Dong et al. "Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: The CALL Score." *Clinical Infectious Diseases*. Accessed April 15, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>.

Diagnóstico

- La autocolecta se ha empleado previamente con alta sensibilidad/especificidad en otras pruebas de virus respiratorios y puede mitigar el uso de EPP y la exposición del personal sanitario.
- Un estudio mostró una alta concordancia entre las muestras recolectadas por el paciente y las recolectadas por el personal sanitario, y la alta sensibilidad de las muestras tomadas por el mismo paciente analizadas por RT-PCR.
- Entre pacientes positivos para SARS-CoV-2 (n = 25)
 - 24/25 fueron detectados en los colectados por el personal sanitario
 - 25/25 fueron detectados en los autocolectados
 - Sensibilidad: 1.0 (IC 95%: 0.86-1)
 - Alta aceptación del paciente:
 - 74% de los pacientes prefirieron la autocolecta sobre el HC capacitado

Conclusiones: datos iniciales y validación de este método de recolección de muestras para SARS-CoV-2. La recolección automática de muestras de garganta y frotis nasales para el SARS-CoV-2 ofrece una alternativa aceptable y confiable a las muestras recolectadas por los trabajadores de la salud¹³.

Esto podría reducir la exposición del personal de salud, y facilitar y empoderar a las comunidades en la respuesta al COVID-19.

- La prueba de detección de antígeno puede permitir la identificación rápida y escasear los gastos y reactivos de PCR.
- En un estudio los autores describen las características de una prueba de detección de antígeno:
 - Se usó un ensayo inmunocromatográfico de fluorescencia que utiliza anticuerpos monoclonales de proteína antinucleocápside de ratón para detectar el antígeno de proteína nucleocápside
 - Tiempo de respuesta: **10 minutos.**
 - Entre los pacientes con PCR positiva para SARS-CoV (n = 208), 141 (68%) fueron positivos para el antígeno N
 - **Sensibilidad: 68%.**
 - Entre los pacientes con PCR negativa para el SARS-CoV (n = 31), todos (100%) eran negativos para el antígeno N
 - **Especificidad: 100%.**
 - Mejor rendimiento entre muestras de mayor carga viral (valor CT <30)
 - 73.6% tenía un antígeno de nucleocápside en orina el mismo día

¹³ Wehrhahn, Michael C. et al. "Self-Collection: An Appropriate Alternative during the SARS-CoV-2 Pandemic." MedRxiv, Abril 11, 2020, 2020.04.09.20057901. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20057901>.

Conclusiones: la especificidad y el tiempo de respuesta muestran que esta prueba puede ser una herramienta prometedora y utilizada como parte de un algoritmo de diagnóstico, especialmente entre aquellos con un VL más alto (¿más temprano en el curso de la enfermedad?). La falta de datos sobre el momento de la prueba en relación con el inicio de los síntomas es una limitación.¹⁴

- La carga viral y las tasas de detección de SARS-CoV-2 difieren entre los sitios del cuerpo.
- Este estudio describió: la carga viral y las tasas de detección en una variedad de sitios del cuerpo.
- La carga viral de hisopos y la tasa de detección disminuyeron después del día 5 de síntomas, pero los pacientes permanecieron positivos (a veces de manera intermitente) por RT-PCR durante muchos días después de la resolución de los síntomas.
- La mayoría de los hisopos emparejados (5/9) y las muestras de esputo tomadas entre los días 2-4 tenían una carga viral equivalente.
- No se recuperaron aislamientos por cultivo en muestras tomadas después del día 8, a pesar de las altas cargas virales en curso.
- Desprendimiento prolongado / positividad de la PCR después de la resolución de los síntomas (especialmente en el esputo y las heces) y la seroconversión
- Evidencia de replicación activa del virus en tejidos y heces del tracto respiratorio superior mediante la identificación de ARN mensajeros subgenómicos virales (ARNg), que indica la presencia de células infectadas activamente

Conclusiones: Esta es una pequeña muestra (n = 9) de pacientes relativamente sanos. Además, los pacientes solo fueron seguidos hasta 28 días. Los datos emergentes muestran que los pacientes pueden seguir siendo positivos a la PCR de forma intermitente durante hasta 6 semanas, sin embargo, la falta de correlación con la recuperación del virus, como es el caso aquí.

Nota: Esto podría evaluarse en los casos que han estado dando positivos en el país luego de más de un mes de aislamiento con cargas virales positivas.¹⁵

- Los estudios en el estado de Washington (EE. UU.) y del crucero Diamond Princess revelaron que un porcentaje de pacientes puede tener resultados de PCR COVID-19 asintomáticos o positivos mientras son "pre-sintomáticos".
 - En este estudio, 215 mujeres embarazadas fueron examinadas al ingreso por síntomas de Covid-19.
 - 4 tenían síntomas de Covid-19 al ingreso, y las 4 mujeres dieron positivo para SARS-CoV-2.

¹⁴ "Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein | MedRxiv." Accessed April 15, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2>.

¹⁵ Wölfel, Roman et al. "Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019." *Nature*, April 1, 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

- Entre 210 mujeres asintomáticas evaluadas:
 - 29 (13.7%) fueron positivos para SARS-CoV-2.
 - Limitaciones: seguimiento limitado para discernir qué porcentaje de pacientes asintomáticos desarrollarían síntomas más adelante (es decir, etapa pre-sintomática).

Conclusiones: los autores muestran más evidencia convincente de infección asintomática por COVID-19. La tasa de infección asintomática tiene implicaciones significativas en la propagación de la comunidad, los esfuerzos de prevención de infecciones y la inmunidad potencial del rebaño.

Esto sugiere que se comiencen a adoptar la medida de detección universal en todas las poblaciones de pacientes, esto podría evaluarse en personas viviendo con VIH/SIDA, diabetes, etc. La tasa de positividad de cerca de un 31% en la República Dominicana obedece a la búsqueda activa de contactos positivos, es decir, las redes de contactos, sin embargo, podríamos tener casos primarios que no reportan en los instrumentos epidemiológicos ninguna relación con casos positivos.¹⁶

¹⁶ Sutton, Desmond, Karin Fuchs, Mary D’Alton, and Dena Goffman. “Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery.” *New England Journal of Medicine* 0, no. 0 (Abril 13, 2020): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>.

Tratamiento

A) Hidroxicloroquina

- Pequeños estudios previos (por ejemplo, Gautret et al) han indicado que la hidroxicloroquina (HCQ) puede tener un beneficio en el tratamiento de COVID-19; sin embargo, ningún ensayo grande, controlado con placebo, aleatorizado y controlado ha abordado esta pregunta.
- Los autores recolectaron datos de 181 pacientes hospitalizados e hipóxicos con infección confirmada por SARS-CoV-2 de 4 centros en Francia, con 84/181 que recibieron HCQ dentro de las 48 h posteriores al ingreso y 97/181 que no lo hicieron.
 - Objetivo principal: transferir a la UCI dentro de los 7 días posteriores a la inclusión y/o muerte por cualquier causa.
 - Objetivo secundario: evaluar la efectividad de HCQ en la prevención de SDRA.
 - Aunque esto no fue un ECA, los autores utilizaron un enfoque de probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW) para "emular" la aleatorización y equilibrar posibles factores de confusión en las variables de referencia entre los 2 grupos.
 - Transferido a la UCI o fallecido en 7 días: 20,2% de pacientes en el grupo de HCQ y 22,1% en el grupo sin HCQ (RR 0,91; IC del 95%: 0,47 a 1,80).
 - SDRA desarrollado dentro de los 7 días: 27.4% en el grupo con HCQ y 24.1% en el grupo sin HCQ (RR 1.14, IC 95% 0.65-2.00).
 - Problemas de seguridad: 8 pacientes en el grupo HCQ tuvieron cambios en el ECG, lo que resultó en la interrupción del HCQ.

Conclusiones: el tratamiento no se asignó al azar, los posibles factores de confusión no medidos, el número de pacientes tratados con HCQ no equilibrado por centro, no midieron la PCR en serie para evaluar las diferencias en la eliminación del virus.¹⁷

La Hidroxicloroquina no es compatible con el uso en pacientes hospitalizados con Covid-19, ya que HCQ no se asoció con una reducción de las transferencias de UCI, muerte o desarrollo de SDRA.

B) Remdesivir

- Remdesivir es un antiviral (análogo de nucleótido) que inhibe las ARN polimerasas virales. Si bien remdesivir ha mostrado actividad in vitro contra el SARS-CoV-2, se desconoce la seguridad clínica y los resultados para pacientes con COVID-19.

¹⁷ "No Evidence of Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine in Patients Hospitalized for COVID-19 Infection with Oxygen Requirement: Results of a Study Using Routinely Collected Data to Emulate a Target Trial | MedRxiv." Accessed April 15, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1>. Preprint.

- En un estudio abierto se proporcionó remdesivir de uso compasivo a pacientes hospitalizados con COVID-19 durante un máximo de 10 días. Se incluyeron 53 pacientes en el análisis (se excluyeron 8 pacientes).
- No se predeterminaron puntos finales específicos, número de pacientes, número de sitios o puntos de tiempo de duración.
- Datos recopilados: requisitos de soporte de oxígeno, eventos adversos, valores de laboratorio hasta el día 10 de la terapia. Información de seguimiento obtenida hasta el día 28.
 - 36/53 pacientes (68%) mostraron una mejora de los requerimientos de oxígeno en una mediana de 18 días después de la primera dosis, con 17 (de 30 pacientes intubados) extubados.
 - Mortalidad: 7/53 (13%) fallecieron después de completar la terapia. Seguridad: 32 pacientes informaron eventos adversos, incluyendo aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, insuficiencia renal, erupción cutánea, hipotensión (más común en aquellos que reciben ventilación mecánica).

Conclusiones: no controlado con placebo, datos faltantes en varios de los pacientes, sin poder para analizar la eficacia o la seguridad, sin puntos finales predeterminados. Además, remdesivir se administró a una mediana de 12 días después del inicio de los síntomas; los pacientes pueden haber estado mejorando a través del curso natural de la infección, no debido a la droga.¹⁸

C) Fármaco en Investigación: EIDD-1931 y EIDD-2801

- Un fármaco antiviral disponible por vía oral, un análogo de ribonucleósido β -D-N4-hidroxicitidina (NHC, EIDD-1931), y su profármaco (EIDD-2801) fueron investigados para el tratamiento de COVID-19. Se ha demostrado que el NHC tiene actividad antiviral contra la gripe, el ébola, el SARS-CoV y el virus de la encefalitis equina venezolana.
- En un modelo de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas, el NHC y el EIDD-2801 fueron activos contra el SARS-CoV-2, con una reducción dependiente de la dosis en la producción del virus del SARS-CoV-2. El NHC también fue activo contra cepas de virus resistentes a remdesivir.
- EIDD-2801 se evaluó en el modelo de ratón. Las dosis profilácticas y terapéuticas de EIDD-2801 redujeron significativamente las cargas virales pulmonares y mejoraron la función pulmonar para el SARS y el MERS-CoV.

Conclusiones: No hay pruebas de eficacia in vivo para EIDD-2801 para SARS-CoV-2. No está claro si el modelo de ratón es el mejor modelo animal para SARS-CoV-2 y / o se correlaciona con la patogenicidad humana.

NHC, EIDD-1931 y EIDD-2801 son terapias novedosas que tienen potencia contra el SARS-CoV-2, y clínicamente deseables con buena biodisponibilidad oral. Se

¹⁸ Grein, Jonathan, Norio Ohmagari, Daniel Shin, George Diaz, Erika Asperges, Antonella Castagna, Torsten Feldt, et al. "Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19." *New England Journal of Medicine* 0, no. 0 (April 10, 2020): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.

necesitan ensayos futuros para investigar la eficacia y la seguridad en humanos. La FDA ha aprobado un IND para comenzar los ensayos en humanos.¹⁹

D) Esteroides

- Se publicó recientemente un estudio retrospectivo de China en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio tratados con Metilprednisolona, que demuestra disminución de la mortalidad en el 62% del grupo de estudio.
- En España un estudio randomizados con 277 pacientes indicó disminución de la cantidad de días en ventilación mecánica y mortalidad por todas las causas con el uso de Dexametasona por 10 días. Sin embargo, estos beneficios no enmascaran los efectos adversos que producen estos fármacos, como retraso en el aclaramiento del virus y aumento en el riesgo de infección secundaria.

Conclusiones: A pesar de la amplia divergencia de opiniones, no expresada en su totalidad en el párrafo anterior, la experiencia y recomendaciones de médicos en las primeras líneas de batalla deberían considerarse.^{20, 21, 22}

E) Tocilizumab

- Este fármaco es uno de los anticuerpos monoclonales que ha demostrado eficacia contra la COVID-19.
- Un reporte de 21 pacientes en China reportó mejoría clínica en 91% de los pacientes; evidenciada por mejor mecánica ventilatoria, defervescencia y egreso temprano, con al menos una dosis del fármaco.
- La ausencia de estudios comparativos limita la evidencia. De igual forma, por su bajo perfil de riesgo está siendo ampliamente utilizado en todo el mundo en pacientes con enfermedad severa y evidencia de tormenta de citoquina caracterizada por la elevación de marcadores inflamatorios.

Conclusiones: Se recomienda estandarizar las intervenciones por grupos de pacientes para hacer estudios comparativos en las diferentes fases de la infección. Esto eliminaría los sesgos de intervenciones y brindaría una visión más clara de los beneficios del Tocilizumab sobre otros inmunomoduladores como el Sarilumab, el Bevacizumab, y el fingolimod que están siendo utilizados en algunos estudios en los EE.UU.^{23, 24}

¹⁹ Sheahan, Timothy P. et al. "An Orally Bioavailable Broad-Spectrum Antiviral Inhibits SARS-CoV-2 in Human Airway Epithelial Cell Cultures and Multiple Coronaviruses in Mice." *Science Translational Medicine*, April 6, 2020. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5883>.

²⁰ Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. March 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

²¹ Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5

²² Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor Soc Crit Care Med J*. 2020;2(4):e0111. doi:10.1097/CCE.0000000000000111

²³ Xu X, Han M, Li T, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. :12.

COVID-19 Pediátrico

- Solo 21 de 731 niños con COVID-19 confirmado (2.8%) en China tenían una enfermedad grave (hipoxia y saturación de oxígeno inferior al 92%) o enfermedad crítica.
- 365 niños fueron examinados del 3/2 al 3/16 por pediatras en 30 hospitales secundarios y terciarios en Madrid, España, durante las primeras 2 semanas de la epidemia.
- 41 de 365 pacientes (11.2%) tuvieron resultados positivos
- Para el 3/16, 41 de los 4,695 casos confirmados (0,8%) en la región de Madrid eran niños menores de 18 años.
- La mediana de edad de los pacientes evaluados fue de 3 años; la mediana de edad de los pacientes con resultados positivos fue de 1 año
- De los 41 casos positivos: 25 (60%) fueron hospitalizados; 4 (9.7%) requirieron UCIP; 4 (9.7%) requirieron asistencia respiratoria que no sea la cánula nasal

Conclusión: las infecciones en niños ocurren temprano en las epidemias de COVID-19. Menos del 1% de los casos confirmados eran niños menores de 18 años, de acuerdo con otros estudios epidemiológicos de COVID-19 en niños, sin embargo, pueden tener una enfermedad grave/crítica.²⁵ Las pruebas pueden estar sesgadas a pacientes de moderados a severos. Sensibilidad desconocida de la prueba RT-PCR SARS-CoV-2.

²⁴ Sanders, J, et al. Pharmacologic treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA. Abril 13, 2020.

²⁵ Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. JAMA Pediatr. 2020:e201346. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346