

Caly et al, The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-1 CoV-2 in vitro. Antiviral Res. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

Este es un trabajo *in vitro* que muestra que la Ivermectina, antiparasitario aprobado por la FDA, entre otras cosas para el tratamiento de los piojos, tiene un efecto muy potente para inhibir la replicación del SARS-Cov-2. El estudio se hizo en células Vero/SLAM que fueron transfectadas con el virus en ausencia o presencia de Ivermectina 5  $\mu$ M. La presencia del medicamento redujo la cantidad de RNA viral en el sobrenadante en 93% y 99.8% a las 24 y 48 horas. El mecanismo propuesto es que la ivermectina inhibe la importación de proteínas virales al núcleo por la IMP $\alpha$ / $\beta$ 1. Los autores proponen que por su mecanismo de acción podría ser un medicamento útil si se administra muy al principio de la infección, lo que podría servir para disminuir la producción de virus y por tanto limitar la progresión y disminuir la transmisibilidad. Lo interesante es que se trata de un medicamento ya conocido y aprobado para otras enfermedades, por lo que iniciar estudios en pacientes de COVID-19 debe ser relativamente sencillo.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas.

**Tan BYQ et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on health care workers in Singapore.**

**Brief Research Report**

**Ann Intern Med, Abril 6, 2020, DOI 10.7326/M20-1083**

En este estudio se analiza el impacto psicológico de la epidemia de COVID-19 en los trabajadores de la salud en dos hospitales de tercer nivel en Singapore. Se invitó a los trabajadores a participar en una encuesta sobre características demográficas y con dos cuestionarios específicos: el DASS-21 (Depresión, Ansiedad, y Estrés) y el IES-R (Impacto de los Eventos). El estudio se realizó durante un mes (Feb 19 a marzo 13) en que los casos confirmados pasaron de 84 a 200. De 500 invitados respondieron 470 (94%). Se encontró que tuvieron ansiedad el 14.5 % (68), depresión en 8.9% (42)6.6% para estrés (31) y 7.7% para PTSD (Postraumatic Stress Disorder). La población se analizó entre los trabajadores que atienden pacientes (médicos y enfermeras) vs. los que no están en la clínica (técnicos, administradores, mantenimiento). La prevalencia de ansiedad fue mayor en los trabajadores que no ven enfermos.

Comentario: el estudio fue realizado en un momento muy temprano de la epidemia, pero muestra una idea de lo que podríamos pensar que puede suceder en el personal del Instituto conforme pase el tiempo, por lo que será necesario implementar algunas medidas. Es interesante que la ansiedad sea mayor en personal que no está en contacto con enfermos, quizá porque tienen menos información sobre el asunto.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

## **Cheng et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19**

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

En este trabajo se hace una descripción de los problemas renales observados en pacientes con COVID-19, en parte para determinar si el virus produce algún daño directo en el riñón y en parte para saber que esperamos desde el punto de vista renal en pacientes con COVID-19.

Es un estudio observacional, longitudinal en Wuhan China en un hospital de tercer nivel. Fueron seguidos 701 pacientes con edad media de 63 años. Tenían enfermedad renal crónica, hipertensión o diabetes el 2, 33 y 14%, respectivamente. 600 pacientes ingresaron con función renal normal y 101 con creatinina elevada. Este grupo era de mayor edad (73 años en promedio). La incidencia global de AKI fue de 5.1%. En los pacientes con creatinina normal al ingreso fue de 4% y en aquellos con creatinina elevada al ingreso fue del 11.3%. La mortalidad fue del 16% global: 13.2 % en los que ingresaron con creatinina normal y 33% en los que ingresaron con creatinina elevada. El análisis multivariado mostró que cualquier evidencia de daño renal, ya sea proteinuria, hematuria o retención azoada se asoció con mortalidad, independientemente de la edad y otras comorbilidades.

Este trabajo muestra que cualquier evidencia de daño renal en pacientes internados con COVID-19 aumento el riesgo de muerte.

Dr. Gerardo Gamba

Dr. Carlos Aguilar Salinas.

**Alberto L García-Basteiro, Carlos Chaccour, Caterina Guinovart, Anna Llupià, Joe Brew, Antoni Trilla, Antoni Plasencia**

**Monitoring the COVID-19 epidemic in the context of widespread local transmission**

**Lancet Respir Med 2020.** [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30162-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30162-4)

La mayoría de los países están reportando curvas epidémicas, enfocándose en casos de COVID-19 confirmados por laboratorio, así como muertes por COVID-19. Sin embargo, las curvas epidémicas basadas en casos confirmados por laboratorio muestran la detección de enfermedad en grupos de población definidos, pero no son representativos de la carga COVID-19 en la comunidad en una región o país. Dependen de los criterios de selección para hacer las pruebas, los cuales cambiarán como la epidemia crezca. Su empleo puede resultar en interpretaciones erróneas sobre los cambios esperables en los siguientes días. Las comparaciones del número de casos COVID-19 deben ajustarse según el tamaño de la población en riesgo, utilizando razones de incidencia (es decir, nuevos casos en una población en riesgo dentro de un período específico). La mortalidad se expresa mejor como riesgo de mortalidad (es decir, número de muertes en un intervalo dividido por el tamaño de la población). La pregunta crucial es cómo medir el curso de la epidemia cuando la transmisión local es generalizada y una gran parte de la población ha sido puesta en cuarentena. Los autores proponen a la tasa de incidencia de ingresos hospitalarios de casos confirmados por laboratorio y la tasa de mortalidad de COVID-19. Se debe tomar en cuenta que por el tiempo de incubación promedio (12 días) existe un desfase entre la implementación de la acción y sus resultados. Otros indicadores a considerar es la tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Comentario: Se requieren criterios pragmáticos, consistentes y de fácil implementación para medir el curso de la epidemia en la fase 3. La comprobación de la infección por COVID-19 debe estar limitado a un número pequeño de centros en que se usen los mismos criterios para solicitarla. Los demás centros deberán reportar ingresos hospitalarios con un cuadro clínico compatible.

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala

**Timothy P. Hanna, Gerald A. Evan, and Christopher M. Booth**  
**Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic**

Nature Rev . <https://doi.org/10.1038/>

Los autores proponen un sistema de priorización de las personas con cáncer con el fin de evitar un incremento de la carga de enfermedad por cáncer y evitar contagios en personas de alto riesgo. Se propone clasificar los casos en las siguientes categorías:

Prioridad en orden decreciente:

Riesgo inminente de mortalidad temprana: Leucemias agudas, linfomas agresivos, tumores de células germinales metastásicos.

Potencial de alta morbilidad y / o mala calidad de vida: Radioterapia por compresión de la médula espinal o el dolor refractario a los opioides. Crisis por metástasis óseas

Tratamientos curativos definitivos: Quimiorradioterapia concurrente para cabeza y cuello, cervical o cánceres anales

Indicaciones neoadyuvantes o adyuvantes con beneficio sustancial: Quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III, quimioterapia y / o radioterapia para el cáncer de mama de alto riesgo

Indicaciones neoadyuvantes o adyuvantes con un modesto beneficio de supervivencia: Quimioterapia neoadyuvante o adyuvante para el cáncer de vejiga o quimioterapia adyuvante para cáncer de pulmón

Indicaciones paliativas con beneficio sustancial de supervivencia: Inmunoterapia para el melanoma, terapia sistémica para el cáncer de mama metastásico o cáncer colorrectal metastásico

Indicaciones paliativas con moderado beneficio de supervivencia y / o control de los síntomas principales: Quimioterapia paliativa para cánceres gastrointestinales superiores, radioterapia para hueso, metástasis que no responden a otros tratamientos

Existen tratamientos alternativos o el retraso no afecta los resultados: Metástasis óseas manejables con medicamentos, cáncer de próstata

Comentario: Se ofrece un sistema de priorización que puede ser útil para los hospitales. Brinda sustentación para decisiones que nadie desea tomar.

Autores: Dr. Carlos A Aguilar Salinas, Dr. Gerardo Gamba Ayala

**Wynants L et al, Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal**

British Medical Journal, 2020;369:m1328

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>

En este trabajo se analizaron las publicaciones sobre COVID-19 del 3 de enero al 24 de marzo en diversas bases de datos, en búsqueda de aquellas en las que se presentaran modelos de predicción para el contagio o desarrollo de la enfermedad, admisión hospitalaria, así como para la gravedad y pronóstico de la misma. De 2,696 publicaciones fueron excluidas la mayoría por no ser de estos temas. Se incluyeron para la revisión solo 31 estudios. Tres para identificar personas en riesgo dentro de la población general, 18 como modelos diagnósticos, incluyendo 13 con imágenes de tomografía computada y 10 con modelos para predecir pronóstico (seis sobre mortalidad, dos sobre progresión a estado crítico y dos sobre estancia intrahospitalaria). En el artículo discuten cada uno de ellos. El mensaje importante es que en todos los casos se encontró alta probabilidad de sesgos debido principalmente a que la selección de los controles en la mayoría de los estudios no es representativa, a que con frecuencia se excluyeron pacientes que no desarrollaron el evento de interés al final del estudio o con modelos sobre ajustados.

Comentario. Es evidente que la necesidad de información trae como consecuencia que muchos trabajos con defectos metodológicos importantes pasen el filtro de calidad de varias revistas, que quizá lo pasarían en otros momentos. Es por tanto muy importante en estos momentos el detenerse con detalle a revisar las características de los estudios para juzgar la calidad de los datos reportados.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

## **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients**

<https://www.pnas.org/lookup/suppl/>

[doi:10.1073/pnas.2004168117/-/DCSupplemental](https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117/-/DCSupplemental).

En este estudio, 10 pacientes graves con infección por COVID-19 confirmada por la prueba de ARN viral en tiempo real recibieron 200 ml de plasma convaleciente (CP) obtenido de donantes recientemente recuperados con títulos superiores a 1: 640 de anticuerpos neutralizantes. El punto final primario fue la seguridad de la transfusión de CP. Los puntos secundarios fueron la mejoría de los síntomas clínicos y los parámetros de laboratorio en los 3 días posteriores a la transfusión. La mediana del tiempo desde el inicio de la enfermedad fue de 16,5 días. Después de la transfusión, el nivel del anticuerpo neutralizante aumentó rápidamente hasta 1: 640 en cinco casos. Los síntomas clínicos mejoraron significativamente en los tres días siguientes, incluyendo los parámetros ventilatorios, el recuentos de linfocitos y disminución de la proteína C reactiva. La carga viral fue indetectable después transfusión en siete pacientes. Los autores sugieren que la magnitud de la elevación de los anticuerpos neutralizantes y la administración del plasma antes de 14 días del inicio de los síntomas son determinantes de la respuesta clínica

COMENTARIO: Segundo estudio que sugiere que la transfusión de plasma de pacientes recuperados puede ser útil en casos graves. Debemos contemplar la creación de un registro de pacientes recuperados de la infección por COVID-19 para tener un acceso suficiente a esta alternativa terapéutica.

Autores : Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr. Gerardo Gamba Ayala

**The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society**  
**Radiology 2020.**

Es un documento de consenso que integra puntos de vista de neumólogos y radiólogos de los países que tienen mayor número de casos con infección por COVID-19. Las recomendaciones principales son:

- Los estudios radiológicos no están indicados en la detección de infección por COVID-19 en pacientes asintomáticos.
- Los estudios radiológicos no están indicados para pacientes con características leves de COVID-19 a menos que estén en riesgo de progresión de la enfermedad.
- Los estudios radiológicos están indicados para pacientes con características moderadas a severas de COVID-19 independiente de los resultados de la prueba COVID-19
- Los estudios radiológicos están indicados para pacientes con COVID-19 y evidencia de empeoramiento estado respiratorio. En un entorno de recursos limitados donde el acceso a la tomografía computada es limitado, la tele de tórax puede ser usada en pacientes con COVID-19 a menos que las características de empeoramiento respiratorio en que el uso de TAC es obligado. Las radiografías de tórax diarias NO están indicadas en pacientes intubados estables con COVID-19. La tomografía computada de tórax está indicada en pacientes con deterioro funcional y / o hipoxemia después de recuperación de COVID-19. No está indicada en casos con mejoría clínica

Se incluyen tres algoritmos diagnósticos de fácil comprensión. La mayoría de las recomendaciones se obtuvieron con un consenso mayor al 70% de los participantes.

**Comentario:** El documento de consenso es un esfuerzo válido para hacer recomendaciones ante la falta de evidencia derivada de estudios clínicos controlados o meta-análisis. El reporte tiene una preparación adecuada y transparente.

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala



## **Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors**

*Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y> (2019).

Mpro es una enzima CoV que juega un papel fundamental en la mediación de la replicación viral y la transcripción, lo que lo convierte en blanco terapéutico. Se informa la estructura cristalográfica de la enzima y un inhibidor (llamado N3) diseñado por los autores. Además, analizaron más de 10,000 compuestos que incluyen medicamentos aprobados, candidatos a medicamentos en ensayos clínicos y otros compuestos farmacológicamente activos como inhibidores de Mpro. Seis de estos compuestos inhibieron Mpro con valores de CI<sub>50</sub> que varían de 0,67 a 21,4  $\mu$ M. Disulfiram y carmofur son medicamentos aprobados por la FDA que tuvieron resultados positivos, mientras que ebselen, shikonin, tideglusib, PX-12 y TDZD-8 se encuentran actualmente en ensayos clínicos o estudios preclínicos. Ebselen exhibió actividad antiviral prometedora en ensayos basados en células.

COMENTARIO: La descripción de la estructura cristalográfica de la enzima es un gran avance y una oportunidad para buscar nuevos agentes terapéuticos potenciales. Es una invitación a la creatividad de nuestros investigadores.

Autores : Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr. Gerardo Gamba Ayala

**Lei S, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection**

[Lancet Respir Med 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30162-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30162-4)

Es un análisis retrospectivo de 34 casos que fueron sometidos a cirugía electiva durante el periodo de incubación de la infección por COVID-19. La edad promedio fue 55 años. Todos los casos tuvieron neumonía en el periodo postoperatorio, 15 pacientes requirieron tratamiento en terapia intensiva y 7 fallecieron. Los casos que requirieron apoyo ventilatorio tenían las comorbilidades conocidas para tener un curso clínico adverso. La mayoría de las cirugías eran de baja complejidad. Los autores concluyen que la cirugía agrava el curso clínico de la infección por COVID-19

**Comentario:** El estudio tiene implicaciones mayores para la programación de cirugías electivas en los momentos en que exista transmisión comunitaria. Sin embargo, el diseño retrospectivo del estudio y la falta de transparencia de los autores sobre la estrategia de muestreo de los casos obliga a tomar con reserva las conclusiones. Se requerirá un estudio en que se lleven a cabo pruebas diagnósticas de la infección por COVID-19 en todos los casos que tengan una cirugía electiva para confirmar las conclusiones de los autores. Mientras tanto, las cirugías electivas deben ser pospuestas en casos con factores de riesgo con sospecha de encontrarse en el periodo de incubación

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala

**Robin E Ferner y Jeffrey K Aronson. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19 Use of these drugs is premature and potentially harmful. BMJ 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432 (Published 8 April 2020).**

**Dra. Carmen Camacho Rea**

Se debe ser cauteloso sobre los tratamientos propuestos para las personas infectadas con SARS-CoV-2, el virus que causa el covid -19. La cloroquina y la hidroxiclороquina, ambas 4-aminoquinolinas, se han sugerido como tratamientos potenciales para covid-19.

Actualmente, al menos 80 ensayos de cloroquina, hidroxiclороquina o ambos, a veces en combinación con otros medicamentos, están registrados en todo el mundo.

A través de la historia se han llevado a cabo, varios ensayos clínicos con resultados insatisfactorios, resultados positivos y otros negativos. En 1967, los responsable de un pequeño ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, usando cloroquina, concluyeron que "a excepción de las medidas de apoyo, la mononucleosis infecciosa es esencialmente intratable". Desde entonces, muchos estudios han demostrado que las 4-aminoquinolinas son activas en *in vitro* contra una variedad de virus. Su eficacia se ha atribuido a diferentes mecanismos. Por ejemplo, son bases débiles y aumentan el pH endosómico en los orgánulos intracelulares del huésped, inhiben la fusión de autofagosoma-lisosoma e inactivan las enzimas que los virus requieren para la replicación. También pueden afectar la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina-2, el receptor que SARS-CoV-2 usa para ingresar a las células.

En cultivos celulares y estudios en animales, los efectos de las 4-aminoquinolinas en virus, desde el de la influenza aviar (H5N1) hasta el del Zika han sido variables. En células infectadas por el virus de Epstein-Barr, la cloroquina aumentó la replicación viral. En un estudio con ratones, la cloroquina redujo la transmisión del virus Zika a la progenie de cinco ratones infectados. La cloroquina inhibió la replicación del virus del Ébola *in vitro* pero causó un rápido empeoramiento de la infección de Ébola en cobayos, y en ratones como hámsteres no tuvo ninguna diferencia en la mortalidad.

En la infección por el virus de la chikungunya, la cloroquina fue activa en estudios de laboratorio pero empeoró el curso clínico de la infección en monos macaco.

La traslación del laboratorio a la clínica también ha tenido decepciones. Por ejemplo, la cloroquina inhibió el virus del dengue en algunos cultivos celulares pero fallo en acortar la enfermedad en un estudio aleatorizado de 37 pacientes.

Por otro lado, aunque los estudios de laboratorio sugirieron actividad contra el virus de la influenza, la cloroquina no previno la infección en un ensayo aleatorizado de mayor tamaño. La disparidad entre los experimentos clínicos y de laboratorio puede deberse en parte a la farmacocinética compleja de las 4-aminoquinolinas, lo que dificulta la extrapolación de las concentraciones usada en medios de cultivo a las dosis en humanos.

La hidroxiclороquina y la cloroquina inhiben el SARS-CoV-2 *in vitro*. Un comentario chino, menciona que 15 ensayos, reportaron, "Hasta ahora, los resultados de más de 100 pacientes han demostrado que el fosfato de cloroquina es superior al tratamiento de control en inhibir la exacerbación de neumonía", sin dar más detalles. Una descripción

preliminar de uno de esos ensayos, un estudio aleatorizado controlado con dos diferentes dosis de hidroxiclороquina en 62 pacientes con hallazgos radiológicos de neumonía pero sin severa hipoxia, se observó pequeñas mejoras tanto en la temperatura corporal como en la tos en el grupo tratado con la dosis más alta. Sin embargo, los puntos finales especificados en el protocolo publicado diferían de los informados, los resultados del grupo con dosis baja no se describieron y el ensayo parece haberse interrumpido prematuramente. Un estudio abierto, no aleatorio de hidroxiclороquina, reportado en un [preprint](#), respaldada la eficacia en 20 pacientes, pero el diseño del ensayo fue deficiente y los resultados poco confiables: seis pacientes abandonaron el tratamiento (dos debido al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y otro porque murió); la medida de eficacia fue la carga viral, no un punto final clínico; y las evaluaciones se realizaron el día 6 después de comenzar el tratamiento.

Los defensores del uso de este medicamento han argumentado que la hidroxiclороquina es ampliamente utilizada y segura. En el caso de Estados Unidos, su uso está permitido por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, y el Consejo Indio para la Investigación Médica, lo acepta. Sin embargo, no se garantiza que sea segura, y el amplio uso de hidroxiclороquina expondrá a algunos pacientes a daños raros pero potencialmente fatales, incluso graves; reacciones adversas cutáneas, insuficiencia hepática fulminante, y arritmias ventriculares; especialmente cuando se prescribe con azitromicina; la sobredosis es peligrosa.

Se necesita urgentemente un tratamiento eficaz para covid-19; pero la prevención con una vacuna o tratamiento con medicamentos que se dirigen a estructuras específicas del virus tiene más probabilidades de tener éxito que los medicamentos que pueden funcionar en el laboratorio pero carecen de datos que respalden el uso clínico.

No debe suponerse que ninguna intervención es eficaz; incluso las drogas inicialmente respaldadas por evidencia de efectividad pueden resultar más dañinas que beneficiosas. Se han retirado demasiados medicamentos debido a reacciones adversas después de mostrar una promesa clínica. Se necesitan mejores ensayos controlados aleatorios de cloroquina o hidroxiclороquina con una potencia adecuada. Por ahora, a excepción de las medidas de apoyo, la infección con SARS-CoV-2 es "esencialmente intratable".

**Shi et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS coronavirus  
Science 10.1126/science.abb7015 (2020).**

En este trabajo investigadores en China analizaron la infectividad y producción viral del SARS-Cov-2 en los diversos tipos de animales que mas conviven con humanos y en los hurones que han sido utilizados por años como modelos animales para estudiar enfermedades infecciosas virales de los humanos. Los diversos animales fueron inoculados por vía intra nasal con diversas cantidades y cepas del SARS-Cov-2 virus y estudiados algunos días después para determinar la presencia viral en diversas secreciones y órganos, así como la respuesta inmune y la presencia de enfermedad. En los hurones la enfermedad se reproduce similar al humano y muestran la presencia de virus en diversas secreciones, así como la respuesta inmunes esperada y la generación de anticuerpos. Los hurones por lo tanto son excelente modelo animal para estudiar la enfermedad.

El otro grupo que también mostró alta susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad y la presencia de virus en secreciones y órganos fueron los gatos, por lo que es probable que puedan ser vehículo de contagio.

Los perros mostraron muy baja susceptibilidad y los cerdos, gallos y patos nula v susceptibilidad.

Comentario: El estudio tiene una buena y una mala noticia. La buena es que los hurones y quizá los gatos pueden ser un modelo animal muy importante en donde puedan estudiarse los medicamentos que se vayan generando para atacar la infección por SARS-CoV-2. La mala noticia es que los resultados del estudio muestran que los gatos pueden producir el virus en secreciones y por lo tanto podrían ser agentes acarreadores. Esto preocupa por que con frecuencia los gatos domésticos entran y salen de sus casas con entera libertad, lo que podría convertirlos en acarreadores del virus hacia los humanos. Sugerimos a quienes conviven con gatos que se mantengan alejados de ellos en tanto se aclara si pueden o no transmitir la enfermedad.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

**Maier et al. Effective containment explains subexponential growth in recent confirmed COVID-19 cases in China**

Science 08 Apr 2020:eabb4557

DOI: 10.1126/science.abb4557

En este artículo se presenta un análisis del curso de la infección por COVID-19 en diversas provincias de China en donde se tomaron tempranamente las medidas de separación social y se compara con lo que ocurrió en el epicentro, que es la provincia de Hubei. En general se ve que en la provincia de Hubei la velocidad de crecimiento mostró el paso de 220 casos en enero 21 a más de 11,000 en febrero 2, mientras que en otras provincias en que se ajustaron medidas en forma temprana pasaron de 60 a 6000 casos en el mismo período de tiempo. Pero luego, para marzo 28 se acumularon un total de 67,800 casos en Hubei, mientras que el total del resto de las provincias llegaron a 13,600. El modelaje matemático muestra una clara reducción en la aparición de nuevos enfermos en las medidas que se tomaron en las provincias de China. Este es solo uno dato, el artículo contiene múltiples gráficas y datos que sustentan las conclusiones.

**Comentario:** es alentador ver la demostración de que en China medidas similares a las que se ordenaron en México a partir del 17 de marzo tuvieron efecto positivo en reducir la velocidad de contagio. Esperemos que pronto veamos esta reducción modelada en nuestro país, en comparación con lo que se predecía al inicio.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

### **Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus**

Y. Gao *et al.*, *Science* 10.1126/science.abb7498 (2020).

La RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp, también llamada nsp12) es el componente central de la maquinaria de replicación / transcripción del coronavirus y puede ser un blanco terapéutico para el fármaco antiviral, remdesivir. Se reporta la estructura cristalográfica de nsp12 en complejo con cofactores nsp7 y nsp8 a una resolución de 2.9 Å. Además de la arquitectura conservada del núcleo de polimerasa de la familia de la polimerasa viral, nsp12 posee un dominio de horquilla  $\beta$  recién en su extremo N. Un modelo de análisis comparativo muestra cómo remdesivir se une a esta polimerasa. La estructura proporciona una base para el diseño de nuevas terapias antivirales dirigidas a RdRp viral

COMENTARIO: La descripción de la estructura cristalográfica de la enzima es un gran avance y una oportunidad para buscar nuevos agentes terapéuticos potenciales. Apoya el empleo de remdesivir en el tratamiento de COVID-19. Es una invitación a la creatividad de nuestros investigadores.

Autores : Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr. Gerardo Gamba Ayala

## Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19

NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2007016

Remdesivir, un profármaco análogo de nucleótido que inhibe las RNA polimerasas virales, ha demostrado actividad in vitro contra SARS-CoV-2. Se administró remdesivir sobre una base de uso compasivo a pacientes hospitalizados con Covid-19. Los pacientes tenían infección confirmada, una saturación de oxígeno del 94% o menos al aire ambiente o con oxígeno suplementario. Los pacientes recibieron un ciclo de remdesivir de 10 días, que consistía en 200 mg administrados por vía intravenosa el día 1, seguido de 100 mg diarios durante los 9 días restantes de tratamiento. De los 61 pacientes que recibieron al menos una dosis de remdesivir, los datos de 8 fueron excluidos (7 pacientes ausencia de datos del seguimiento y 1 por un error de dosificación). La duración promedio de los síntomas fue de 12 días. De los 53 pacientes cuyos datos fueron analizados, 22 estaban en los Estados Unidos, 22 en Europa o Canadá, y 9 en Japón. Al inicio del estudio, 30 pacientes (57%) estaban recibiendo ventilación mecánica y 4 (8%) recibieron oxigenación extracorpórea oxigenación Durante una mediana de seguimiento de 18 días, 36 pacientes (68%) tuvieron un mejora. Se logró la extubación en 17 de 30 pacientes (57%). Un total de 25 pacientes (47%) fueron dados de alta y fallecieron 7 pacientes (13%); la mortalidad fue del 18% (6 de 34) entre pacientes recibiendo ventilación invasiva y 5% (1 de 19) entre aquellos que no recibieron ventilación asistida. El 60% de los casos tuvo efectos colaterales potencialmente asociados al medicamento (diarrea, rash, disfunción renal o hepática, hipotensión arterial)

COMENTARIO: La ausencia de un grupo control es una limitante mayor del estudio. La tasa de mortalidad es menor a la encontrada con la combinación lopinavir/ritonavir (22%). Sin embargo, es imposible asumir la utilidad del tratamiento con la información presentada. El reporte es una alerta sobre la aparición de eventos adversos relacionados al tratamiento

Autores : Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr. Gerardo Gamba Ayala



**Basic principal tool for Covid-19 Prevention April 9, 2020, Ryoji Sakai, President, International Association for Risk Management in Medicine. <http://www.iarimm.org/>**

COMENTARIO: El comunicado de la Asociación Internacional para el Manejo de Riesgo en Medicina (<http://www.iarimm.org/>) fundamentalmente refuerza, diría enfáticamente, las medidas preventivas y cuidados personales recomendados por dicha asociación de expertos para disminuir al máximo posible el contagio con el SARS-Cov-2. Se describe dos rutas de posible contagio, la Ruta **A) Transmisión Humano-Humano y la ruta B) Transmisión Humano-objeto-Humano**. La primera ruta de transmisión es la muy conocida y recomendada constantemente por autoridades de salud de la gran mayoría de los sistemas de salud del mundo, a la cual se debe agregar el popular **“quédense en casa”**. La segunda presenta una serie amplia de contactos de riesgo, a los cuales se recomienda poner atención para una mejor prevención personal. Puede separarse en dos categorías o grupos; 1) Cuidados domésticos y 2) Cuidados en lugar de trabajo, si bien algunas de las recomendaciones de cuidados de contacto son comunes a ambas. Considero que este comunicado incluye una serie de cuidados incluidos en la Ruta B, que habitualmente la gente no considera como posible fuente de contagio y a los cuales puede estar repetidamente en contacto cotidiano. Si se considera la tendencia que COVID-19 ha mostrado en otros países y lo que cotidianamente informa la Secretaria de Salud, muy probablemente algo similar, aunque se está actuando con el propósito de atenuar la fase 3, ocurrirá en nuestro país, la diseminación del contagio a nivel comunitario/poblacional. Tener presente lo que en esta comunicación se recomienda podría ser de gran ayuda, porque cuanto más uno se cuida menor riesgo de contagio y de padecer la enfermedad. (Dr. Osvaldo M. Mutchinick)