

Li H et al., SAA is a biomarker to distinguish the severity and prognosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

J Infect DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.035>

En este trabajo se evaluó a un total de 132 pacientes de Wuhan, China que fueron hospitalizados y resultaron positivos para SARS-CoV-2. Todos los pacientes tuvieron al menos dos determinaciones de amiloide sérico A (SAA), proteína C reactiva, procalcitonina, cuenta leucocitaria y plaquetas en sangre. Se evaluó la evolución con clínica y con tomografía computada. A lo largo del seguimiento los pacientes se clasificaron como leve, moderado, grave y críticamente grave. Promedio de edad 62 años (33 a 89). 87 eran mayores de 60 años. Al ingreso 45.5% fueron clasificados de leve a moderado y 42.4% como grave y 21% como críticamente grave. El resultado más relevante del estudio es que se observó que de los diversos reactantes de fase aguda estudiados, la elevación temprana del SAA se asoció con la transición de leve o moderada a grave o críticamente grave. Así mismo el ratio SAA/cuenta leucocitaria fue también predictor.

Comentario: los reactantes de fase aguda pueden ser útiles en algunas ocasiones como biomarcadores para predecir la evolución de la enfermedad. Será interesante medir el amiloide sérico en nuestros pacientes y determinar si la observación se replica y es útil en nuestro medio.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas.

Uso de cubrebocas en contra de la transmisión de COVID-19: Una revisión basada en evidencia

Preprints.org

doi:10.20944/preprints202004.0203.v1

Los tomadores de políticas públicas necesitan evidencia sobre si los cubrebocas deben ser utilizados por la población en general para combatir la pandemia de COVID-19. El artículo resume la literatura disponible. Incluye las características de líquido biológicos por los que se transmite y la eficacia de los cubrebocas, el impacto poblacional estimado del uso generalizado de cubrebocas a nivel comunitario, y revisa aspectos sociológicos para las políticas relativas al uso de cubrebocas. La reducción de la propagación de la enfermedad requiere: primero, limitar los contactos de las personas infectadas a través de distanciamiento físico y rastreo de contactos con cuarentena apropiada, y segundo, reducir la probabilidad de transmisión por contacto. Los autores concluyen que el uso de cubrebocas reduce la transmisibilidad por contacto al reducir la transmisión de gotitas infectadas. El uso de cubrebocas es más efectivo para detener la propagación del virus cuando el cumplimiento es alto.

COMENTARIO: El manuscrito cumple con el objetivo de revisar la literatura. Sin embargo, es evidente que no existe evidencia de alta calidad, específica para la infección por COVID-19. El lector debe ser crítico al revisar la evidencia ya que el artículo no paso por revisión por pares.

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

Gudbjartsson DS et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population

This article was published on April 14, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2006100

Se trata de un estudio para analizar el comportamiento de la diseminación de SARS-CoV-2 en una población relativamente cerrada y pequeña. Islandia tiene 364,000 habitantes y la única puerta de entrada y salida es el aeropuerto internacional. El primer caso de COVID-19 lo tuvieron el 28 de febrero en una persona que llegó de Italia. Para marzo 31 había un total de 1308 personas positivas para SARS-CoV-2. Se hizo un análisis en dos poblaciones. Una fue invitar a personas en riesgo, ya sea porque tenían síntomas, porque habían llegado de otro país de riesgo o porque habían tenido contacto con un enfermo de COVID-19. La otra fue un análisis por invitación abierta a toda la población que quisiera participar. Además, se enviaron 6,782 invitaciones personalizadas al azar para que le gente acudiera a participar. Los pacientes fueron hisopados de nasofaringe y garganta para la prueba de SARS-CoV-2 e interrogados con cuestionario sencillo sobre síntomas y posibles exposiciones. Los que resultaron positivos fueron seguidos hasta que se curaran o tuvieran un desenlace fatal.

Para abril 4, 9199 personas en riesgo habían sido estudiadas, de las cuales 1221 (13%) fueron positivas. De la población abierta que fue invitada a participar resultaron positivos 100 de 13,080 que participaron (0.8%). De estas eran 87 de 10,797 que respondieron a la invitación abierta (0.8%) y 13 de 2283 que recibieron una invitación por azar (0.6%). Se dividió el periodo de análisis en dos fases: de enero al 15 de marzo y del 15 de marzo en adelante, que fue cuando se iniciaron maniobras de distanciamiento social. En la primera fase 65% de los positivos habían viajado a lugares de alto riesgo. En la segunda fase solo el 15%. Solo 1 de los 100 positivos de la población abierta había viajado a una zona de alto riesgo.

El trabajo es muy extenso y tiene una sección muy interesante sobre el genoma del virus que vale la pena redactar en otro documento como este. Lo interesante a presentar en este resumen es que el porcentaje de positividad en la población abierta fue del 0.8% y se mantuvo así durante 20 días. Esto significa por un lado que los asintomáticos son muy pocos y por otro lado, que las medidas de distanciamiento social han sido útiles, ya que en 20 días no cambió el porcentaje de positivos. A Los niños y las mujeres tienen menos tendencia a resultar positivos.

Comentario: el estudio es interesante porque pueden seguir a cada una de las personas que llegaron con el virus a Islandia y determinar a quien contagió. El que sea una población tan pequeña va a permitir conocer con detalle el comportamiento del SARS-CoV-2 en todos los habitantes.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19):A Review

James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019

Actualmente no existen terapias efectivas comprobadas para este virus. Ha ocurrido un crecimiento rápido del conocimiento sobre la virología del SARS-CoV-2 proporciona un número significativo de posibles objetivos de drogas. La revisión enumera todas las terapias basadas en medicamentos que han sido publicadas. La terapia más prometedora es remdesivir; tiene potente actividad in vitro contra SARS-CoV-2, pero no está aprobada por la FDA. Actualmente se está probando en ensayos aleatorios en curso. No se ha demostrado que Oseltamivir tenga eficacia y actualmente no se recomiendan los corticosteroides.

COMENTARIO: El manuscrito es un punto de partida adecuado para los interesados en el tema. Además de lo exhaustivo de su búsqueda, la revisión incluye una lista de fuentes de información de libre acceso. Incluye, un análisis crítico de algunos aspectos que han generado controversia como el uso de algunos antihipertensivos. El manuscrito se queda corto en el análisis de los efectos adversos y del manejo de los casos con tormenta de citosinas.

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

Yuwei Liu¹, **Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19.**

J. Infect

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>

Diferentes estudios han descrito las características clínicas de pacientes con COVID-19, indicando que los pacientes graves tienden a tener el Índice Neutrófilo-linfocito (INL) más alto. No obstante, se desconoce si el INL basal podría ser un predictor independiente de muerte hospitalaria en pacientes con COVID-19. Se hizo un estudio retrospectivo de cohorte de pacientes con COVID-19 ingresados al Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, del 1º de enero al 29 de febrero de 2020. Se recopilaron los datos de basales de exámenes de laboratorio, incluyendo el INL. Se desarrollaron modelos de regresión logística univariada y multivariada para evaluar la relación independiente entre el INL basal y todas las causas de muerte hospitalaria. Un análisis de sensibilidad se realizó para convertir el INR, una variable continua, a una variable categórica agrupada en terciles. Asimismo, se realizaron análisis de interacción y estratificación, en edad, género, IMC, e hipertensión arterial. Los análisis finales incluyeron a 245 pacientes con COVID-19; la mortalidad hospitalaria fue del 13,47 %. El análisis multivariado demostró que había 8% más de riesgo de mortalidad hospitalaria por cada unidad de incremento en el INL (Odds ratio [OR]=1.08; 95% intervalo de confianza [95% CI], 1.01 a 1.14; P = 0.0147). En comparación con los pacientes del tercil más bajo, el INL de los pacientes del tercil más alto tuvieron 15.04 veces mayor riesgo de muerte (OR = 16.04; IC 95%, 1.14 a 224.95; P = 0.0395) después del ajuste por posibles factores de confusión. Notablemente, el OR ajustado para mortalidad fue de 1.10 por cada unidad incrementada en el INL (OR =1.10; IC del 95%, 1.02 a 1.19; P =0.016) en hombres.

Conclusiones: El índice Neutrófilo-linfocito es un factor de riesgo independiente de la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 especialmente para hombres. La evaluación de NLR puede ayudar a identificar individuos de alto riesgo con COVID-19.

Carmen Camacho Rea y Carlos Aguilar Salinas

The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Dongwan Kim et. al.. Peer-reviewed article 10.1016/j.cell.2020.04.011

Aunque el genoma del SARS-CoV-2 se ha reportado recientemente, su arquitectura transcriptómica está poco descrita. El desarrollo de herramientas diagnósticas y terapéuticas requiere de definir la organización transcriptómica del SARS-CoV-2.

Los CoV emplean una maquinaria de replicación/transcripción compuesta de múltiples subunidades. El RNA subgenómico (sgRNA) de SARS-CoV-2 codifica para las proteínas estructurales conservadas como la proteína spike, de envoltura, de membrana y nucleocápside así como seis proteínas accesorias (GenBank: NC_045512.2). También codifica para un conjunto de proteínas no estructurales que se generan como productos de la escisión del ORF1a y ORF1ab y que posiblemente participan en la replicación viral y la transcripción. Sin embargo aun no se ha estudiado y validado funcionalmente la expresión de los ORF y se desconocen las variantes genómicas de estas secuencias.

En este trabajo utilizando dos técnicas de secuenciación masiva se generó un mapa de alta resolución del transcriptoma del SARS-CoV-2. Algunos de los hallazgos describen que SARS-CoV-2 produce transcritos codificados por ORF, actualmente desconocidos, producidos probablemente por eventos de fusión, eliminación y/o desplazamiento de marcos de lectura.

Si bien estos transcritos no canónicos pueden ser producto de una replicación errónea y a pesar de que no son muy abundantes con una tasa de expresión similar al de las proteínas accesorias, es fundamental conocer si tienen un papel activo en la evolución del virus y su ciclo de vida. La investigación funcional de estos transcritos desconocidos y sus modificaciones descritas en este estudio presentan nuevas direcciones para la comprensión de la patogenicidad del SARS-CoV-2.

Comentario: La caracterización transcriptómica profunda permitió identificar docenas de RNAs virales subgenómicos desconocidos que resultan de eventos de fusión y eliminación del RNA. Estos eventos moleculares pueden conducir a una evolución relativamente rápida del coronavirus y promover la evasión inmune del huésped. De este modo una caracterización genómica/transcriptómica del sgRNA y los ORF es necesaria para develar funcionalmente el papel de estas proteínas virales, los mecanismos de replicación e interacciones virus-huésped del SARS-CoV-2.

Autor: Dra. Sandra Romero-Córdoba

SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Xinling Wan, et al . 10.1038/s41423-020-0424-9. Cellular & Molecular Immunology.

La linfocitopenia se ha reportado como un indicador de diagnóstico común en pacientes con COVID-19. Algunos estudios reportan que la linfocitopenia podría estar relacionada con la mortalidad, especialmente en pacientes con niveles bajos de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+. Sin embargo, no existe evidencia contundente que indique si el SARS-CoV-2 también puede infectar a las células T dando como resultado linfocitopenia. Diversos estudios han reportando a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como el receptor de entrada viral al huésped. Sin embargo, en las células T se ha observado un nivel de expresión muy bajo esta enzima; por lo tanto, se sugiere que existen mecanismos alternos que podrían mediar la entrada de SARS-CoV-2 en las células T.

Este estudio empleó diversos abordajes como el uso del péptido EK1, que ha demostrado su capacidad inhibitoria sobre la proteína “spike” (S) de SARS-CoV-2, la cual media la fusión célula-célula, en ensayos *in vitro* con líneas celulares de linfocitos T (MT-2 y A3.01) que presenta un nivel de expresión génica muy bajo de hACE2. Brevemente, los modelos *in-vitro* fueron infectados con pseudovirus de SARS-CoV-2 para evaluar si el virus puede ingresar a los linfocitos T a través de endocitosis no mediada por receptores. Los resultados obtenidos sugieren que SARS-CoV-2 puede ingresar a los linfocitos T a través de la fusión de membrana mediada por la proteína S. La detección de número de copias virales post-infección reveló que SARS-CoV-2 entra a las células linfocitarias pero no se replica y el RNA viral es finalmente degradado.

En conclusión, este estudio provee novedosa evidencia: 1) el SARS-CoV-2 puede infectar a las células T a través de las fusiones de membrana mediada por la proteína spike, 2) la infección puede resultar en la muerte del linfocito y 3) La infección puede ser inhibida por el péptido EK1.

Comentario: Es plausible que la proteína S del SARS-CoV-2 pueda mediar una potente infectividad, incluso en células que expresan baja hACE2, lo que podría explicar la elevada tasa de transmisión del SARS-CoV-2. Quedan abiertas preguntas sobre la infección y la replicación del SARS-CoV-2 en las células T y el resultado celular inducido por la infección. Estas evidencias ponen sobre la mesa nuevos mecanismos patogénicos así como estrategias terapéuticas dedicadas.

Autor: Dra. Sandra Romero-Córdoba

Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States

Xiao Wu MS, Rachel C. Nethery PhD, M. Benjamin Sabath MA, Danielle Braun PhD, Francesca Dominici PhD. Department of Biostatistics, Harvard T.H. Chan School of Public Health. Under peer review, NEJM.

Accesible en: (<https://projects.iq.harvard.edu/covid-pm>) y en MedRXIV (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20054502v1>).

Antecedentes: Se evaluó el papel de la exposición a largo plazo a contaminación ambiental de partículas finas (PM_{2.5}) en el pronóstico de pacientes con COVID-19 ya que las mismas comorbilidades se han asociado con exposición prolongada a contaminación aérea. El desarrollo de este estudio coincidió con el anuncio el 26-03-20 de la agencia de protección ambiental (EPA), abrogando las leyes de protección contra contaminantes aéreos y acuáticos, promovidas por la previa administración.

Métodos: los investigadores analizaron los datos de exposición a PM_{2.5} (concentración de partículas promedio de 2000-2016) de 3,080 condados en EUA, los cuales incluyen el 98% de la población del país; el número de fallecimientos por COVID-19 reportados en cada condado hasta el 4 de abril de 2020 y ajustaron para factores confusores (variables socioeconómicas y demográficas, comportamientos de riesgo incluyendo toxicomanías, número de pruebas diagnósticas de COVID-19, número de camas hospitalarias y factores climatológicos). La variable dependiente fue el número de muertes por COVID-19; la variable independiente, el nivel PM_{2.5}. Los resultados se reportan como mortality rate ratios (MRR), representando el incremento relativo en la tasa de mortalidad por COVID-19 asociada a un incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de exposición promedio a PM_{2.5}.

Resultados y discusión: el MRR estimado es de 1.15 (IC95% 1.05-1.25), es decir, que un incremento de tan solo 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{2.5} promedio se asocia a un incremento estadísticamente significativo del 15% en la tasa de mortalidad por COVID-19. Como ejemplo de la magnitud de dicho efecto, mencionan que si el condado de Nueva York (Manhattan) hubiese disminuido la exposición promedio a PM_{2.5} en 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, se hubiesen presentado 248 muertes menos (del total de 1905 muertes reportadas) hasta el 4 de abril de 2020. Otra manera de evaluar la magnitud del efecto es si se compara con un estudio previo en el cual analizaron el efecto de un cambio similar (1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en el incremento en la tasa de mortalidad por cualquier causa en adultos mayores de 65 años. En dicho caso, encontraron que el incremento en la contaminación aumentó la mortalidad en 0.73%, es decir, un efecto 20 veces menor que el observado sobre la mortalidad por COVID-19. Como conclusión, argumentan que, dada la magnitud de la crisis desencadenada por SARS-CoV2 y la falta de tratamiento y vacunas, un objetivo de importancia crítica para la salud pública será identificar estos y otros factores ambientales modificables.

Comentario. La medida de contaminación ambiental utilizada en el estudio, el PM_{2.5}, es solo uno de los contribuyentes a la contaminación del aire en la CDMX, en la cual también se monitorean partículas de mayor tamaño (PM₁₀), ozono, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono. Sin embargo, son las partículas de menor tamaño (PM_{2.5}) las que se asocian con los mayores detrimentos en la salud y, por lo tanto, hay inferencias relevantes derivables de este estudio. Como referencia de los valores de PM_{2.5}, el mencionado condado de Nueva York/Manhattan mostró un valor promedio de 7.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2019, mientras que la

Ciudad de México tuvo un valor promedio de $20.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en el mismo periodo. Esto sugeriría que la mala calidad del aire capitalino podría contribuir a peores resultados en los pacientes afectados por COVID-19. Los autores pondrán a disposición de manera gratuita para investigadores interesados, el software y código desarrollados para este estudio, de tal manera que podría explorarse su replicación en nuestra población.

Dra. Astrid Rasmussen

Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period Kissler *et al.*, *Science* 10.1126/science.abb5793 (2020).

En este estudio, los autores estimaron la incidencia, estacionalidad, niveles de inmunidad cruzada y duración de inmunidad de SARS-CoV-2 mediante un modelo matemático. El modelo fue construido usando los datos de vigilancia epidemiológica de enfermedades similares a influenza recolectados entre 2014 y 2019, representando 5 periodos estacionales en EUA e incluye información de los casos confirmados de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 en esos periodos. Los coronavirus humanos estacionales (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) son la segunda causa más común de resfriado en los EUA y se piensa que su comportamiento podría representar mejor la capacidad de transmisión del SARS-CoV-2 que los virus SARS-CoV-1 y MERS.

Los autores desarrollaron un modelo compartimental del tipo SEIRS (Susceptible-Expuesto-Infeccioso-Recuperado-Susceptible) para representar la dinámica de transmisión de los virus mencionados, agregando la información conocida sobre SARS-CoV-2 (periodo de latencia de 4.6 días e infeccioso de 5 días), y posibles rangos de comportamiento de incidencia, estacionalidad, e inmunidad cruzada del mismo. El modelo fue usado para predecir el comportamiento del virus hasta 2025 y adaptado para evaluar el efecto que podrían tener sobre los parámetros epidemiológicos, diferentes niveles de duración, intensidad y efectividad de las medidas de distanciamiento social, tanto en la etapa epidémica como post-epidémica, incluyendo los niveles actuales (0.89 camas/10,000 adultos) y expandidos (al doble) de recursos de atención para pacientes críticos.

Entre los resultados del modelo vale la pena resaltar los siguientes:

- 1). En todos los escenarios el virus puede producir brotes de diferentes intensidades en cualquier estación del año, con probabilidad de generar picos más altos en otoño e invierno.
- 2). Si la inmunidad al SARS-CoV-2 después de la infección no es permanente, se prevén brotes periódicos de la enfermedad. Si la inmunidad fuese menor a 40 semanas, es posible que existan brotes anuales. Si la inmunidad durará 2 años, los brotes podrían ser bianuales. Si la inmunidad es permanente el virus podría desaparecer por un período de al menos 5 años.
- 3). La efectividad y duración de las medidas de distanciamiento social impactan los picos de incidencia de la enfermedad. Las más altas reducciones en los picos provienen de medidas intermitentes, sin exceder la capacidad de atención crítica actual y permitiendo niveles más altos y rápidos de inmunidad de rebaño. El mejor escenario implica 20 semanas de aplicación de las medidas de distanciamiento (abril a julio de este año) y una efectividad de las mismas de entre 20 y 40%; y estima entre 200 y 600 casos por 10,000 personas comparado con los 1,000 casos por 10,000 personas estimados sin intervención alguna. Es decir, una reducción potencial del número de casos del 40% al 80% si se mantienen las medidas hasta julio. Los escenarios de medidas muy estrictas y eficientes (reducciones inmediatas de la transmisión de al menos 60%) conllevan algunas desventajas, como la predicción de brotes secundarios de la misma o mayor intensidad que el primer brote. Otra posibilidad es incrementar la capacidad de atención, lo cual sería equivalente a la introducción de un tratamiento o vacuna que disminuyera a la mitad el número de infecciones.

Los autores reconocen como limitaciones del modelo la falta de estratificación geográfica y por grupos de edad, el no incluir el posible impacto de la epidemia en otros países sobre la epidemia local y la ausencia de datos precisos de incidencia de SARS-CoV-2; insistiendo además en la necesidad de realizar estudios de seroprevalencia para documentar con mayor certeza los parámetros de inmunidad ante el virus.

Los modelos matemáticos son útiles en el sentido en que permiten visualizar diferentes alternativas posibles pero desconocidas de un fenómeno, pero son representaciones basadas en supuestos y datos limitados que deben ser considerados al momento de evaluar sus implicaciones. En este caso, el modelo es útil para respaldar el hecho de que extender las medidas de distanciamiento o hacerlas más restrictivas no es necesariamente lo mejor como podría suponerse, y ante la incertidumbre de una vacuna efectiva o tratamiento, existen otras posibilidades como incrementar la capacidad de atención crítica y medir permanentemente su nivel de ocupación para decidir iniciar o interrumpir las medidas de distanciamiento. Finalmente, en cualquier caso, tener mayor y mejor información es útil, permite estimaciones más confiables del modelo, pero no lo hacen la herramienta única o ideal para decidir cómo actuar ante la epidemia; también es importante considerar aspectos culturales, económicos y sociales que no siempre son factibles de modelar.

Autora: Dra. Yanink Caro Vega

Hoffman M. et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, Cell, 2020, 181, 271–280
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Los miembros de la familia coronavirusidae se caracterizan por presentar una glicoproteína llamada la proteína Spike o proteína S embebida en su envoltura nuclear. La entrada del virus a las células depende de:

- 1) la unión de la subunidad S1 de Spike a receptores celulares
- 2) la acción de proteasas celulares sobre la proteína S, lo que a su vez permite la fusión de la membranas celular y viral, en un proceso impulsado por la subunidad S2 de la proteína.

En este artículo se demuestra que SARS-CoV2 usa el mismo receptor celular que SARS-CoV para entrar a la célula hospedera, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), así como a las mismas proteasas celulares para hacer el “priming” del virus, la proteasa de serina TMPRSS2 y las proteasas de cisteína endosomales catepsina B y L (CatB/L). Todos los experimentos se realizan en modelos in vitro: líneas celulares humanas que presentan o no la expresión de ACE2 o de las proteasas mencionadas y se analiza la entrada a las células de la proteína S a partir de partículas virales de VSV (virus de stomatitis vesicular) pre-cargadas con la proteína S de SARS-CoV (SARS-S) o SARS-CoV2 (SARS-2-S). Se observa que tanto CatB/L como TMPRSS2 son necesarias para la entrada de SARS-2-S a las células, ya que tanto el inhibidor de TMPRSS (mesilato de camostato), como el inhibidor de CatB/L (E-64d), bloquean parcialmente la entrada de SARS-2-S a las células y completamente cuando ambos inhibidores se usan. Además, se observó que el mesilato de camostato disminuyó de manera significativa la infección de células pulmonares Calu-3 con SARS-CoV2 (sin causar daño celular) y que inhibió la entrada celular de la proteína SARS-2-S en cultivos primarios de células pulmonares.

Es importante resaltar que el mesilato de camostato es un medicamento aprobado en Japón y Corea de Sur para el tratamiento de pancreatitis, por lo que existe suficiente información sobre la seguridad para su uso clínico. Esto ha acelerado la posibilidad de realizar ensayos clínicos para evaluar su efectividad para el tratamiento de Covid-19. Uno de estos ensayos se está realizando en el hospital universitario de Aarhus en Dinamarca. Aquí algunas ligas relacionadas. <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/these-drugs-don-t-target-coronavirus-they-target-us>. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321096>. El ensayo comenzó el 3 de abril y se espera tener resultados para principios de julio.

Otro ensayo en que se está evaluando el uso de mesilato de camostato para el tratamiento de COVID-19 se describe en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338906>.

Finalmente, un reporte publicado en J Virol en 2019 (doi: 10.1128/JVI.01815-18) mostró que la actividad de TMPRSS2 es esencial para la patogénesis y la propagación celular de SARS-CoV (ojo, no SARS-CoV2) en ratones C57bl/6 susceptibles a la infección. La función que juega TMPRSS2 en las células de mamífero se desconoce, pero al menos se sabe que la delección del gen en ratones no tiene consecuencias aparentes. En conclusión, los datos sugieren que es posible que el bloqueo de TMPRSS2 en humanos tenga un efecto positivo para mitigar la propagación de SARS-COV2 en las células del organismo, sin embargo, la efectividad del tratamiento dependerá probablemente de si el fármaco logra llegar a las células afectadas en los pulmones.

Autora: Dra. María Castañeda Bueno

COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?

Lacobellis G

Diabetes Research and Clinical Practice. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>

La dipeptidil peptidasa 4 humana (DPP4) es un receptor funcional para la proteína espiga del MERS-Co-V . Anticuerpos contra la DPP4 disminuyen la probabilidad de ingreso del virus a la célula. La DPP4 es el blanco terapéutico de un grupo de fármacos usado en un alto porcentaje de los pacientes con diabetes tipo 2. Esta observación ha llevado a la posibilidad que dichos fármacos aumenten la susceptibilidad para adquirir la infección COVID-19 o pueda aumentar el riesgo de tener un desenlace grave. A la fecha no hay un estudio que apoye dicha teoría.

COMENTARIO: El error de interpretación que ocurrió con los inhibidores de enzima convertidora y los antagonistas del receptor de angiotensina tipo 2 se repite al interpretar datos in vitro relacionados con la DPP4. Mientras no exista un estudio diseñado en forma específica para probar esta hipótesis, no debe modificarse el tratamiento de la hipertensión arterial y de la diabetes tipo 2. La suspensión de los fármacos resultara en el deterioro del control de las enfermedades metabólicas, lo cual aumenta el riesgo de un desenlace fatal.

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

Terpos et al, Hematological findings and complications of COVID-19.

AM J HEMATOL <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>

El COVID-19 es una infección sistémica que tiene un impacto significativo en el sistema hematopoyético y la hemostasia. Es conocido que los linfocitos expresan receptores ACE2 en su superficie, por lo que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente esas células y conducir a su lisis, la cual puede también ser generado por el incremento en las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias presentes en la enfermedad. Se ha observado, que a partir de la manifestación de los primeros síntomas de COVID-19 (7-14 días) se hace evidente una linfopenia; dentro de los hallazgos de laboratorio esta condición puede ser considerada un biomarcador que permite ayudar a identificar rápidamente a los pacientes severos. Asimismo, los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos también pueden tener un valor pronóstico para determinar casos graves. Durante el curso de la enfermedad, la evaluación longitudinal de la dinámica en el recuento de linfocitos y marcadores de inflamación, incluidos lactato deshidrogenasa (LDH), PCR e IL-6, puede ayudar a identificar casos con pronóstico sombrío y tener una rápida intervención para mejorar los desenlaces. Además, la hipercoagulabilidad sanguínea es común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19; constantemente han sido reportadas concentraciones elevadas de dímero-D; no obstante, su aumento gradual durante el curso de la enfermedad está particularmente asociado con el empeoramiento de ésta. Otras anomalías de la coagulación, como el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), el aumento de los productos de degradación de la fibrina y la trombocitopenia grave conducen a una coagulación intravascular diseminada que pone en peligro la vida, por lo que se requiere vigilancia continua e intervención rápida.

Comentario: En el contexto de la infección por COVID-19, los pacientes que presentan daño cardíaco son más propensos a trastornos de la coagulación en comparación con aquellos sin compromiso cardíaco. Finalmente, pacientes infectados con COVID-19, hospitalizados o ambulatorios, tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso y se recomienda una tromboprolifaxis farmacológica temprana y prolongada con heparina de bajo peso molecular.

Autores: Carmen Camacho Rea y Carlos Aguilar Salinas

Bloch E. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19

J Clin Invest. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.

Hasta la fecha, no hay opciones comprobadas para la profilaxis para quienes han estado expuestos al SARS-CoV-2, ni terapia para quienes desarrollan COVID-19. El plasma "convaleciente" se refiere al plasma que se recolecta de los individuos, después de la resolución de la infección y el desarrollo de anticuerpos. **La administración pasiva de anticuerpos a través de la transfusión de plasma convaleciente es la única estrategia a corto plazo para conferir inmunidad inmediata a individuos susceptibles.** Existen numerosos ejemplos en los que el plasma convaleciente se ha utilizado con éxito como profilaxis posterior a la exposición y / o tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidos otros brotes de coronavirus (p. Ej., SARS-1, Síndrome respiratorio del Medio Oriente [MERS]). El plasma convaleciente también se ha utilizado en la pandemia de COVID-19. Los datos limitados de China sugieren un beneficio clínico, incluida la resolución radiológica, la reducción de las cargas virales y una mejor supervivencia. A nivel mundial, los centros de sangre tienen una infraestructura robusta para realizar recolecciones y construir inventarios de plasma convaleciente para satisfacer la creciente demanda. No obstante, existen desafíos que abarcan la elegibilidad de los donantes, el reclutamiento de donantes, las colecciones y la propia transfusión. Los datos de ensayos clínicos rigurosamente controlados de plasma convaleciente también son pocos, lo que subraya la necesidad de evaluar su uso de manera objetiva para un rango de indicaciones (por ejemplo, prevención versus tratamiento) y poblaciones de pacientes (por ejemplo, edad, enfermedad comórbida).

Comentario: El artículo hace una revisión cuidadosa del balance riesgo/beneficio del uso de plasma de personas convalecientes. La conclusión es que el beneficio es mucho mayor que el riesgo. Su implementación está a nuestro alcance. Podría reducir el número de casos que requieran intubación y con ello la saturación de nuestros hospitales. Los pacientes egresados deben ser incluidos en un registro de donadores potenciales. Requerimos contar a la brevedad la medición de los anticuerpos neutralizantes. Si lo convertimos en un procedimiento estandarizado, cada paciente recuperado podría ayudar a la recuperación de dos personas. Es una oportunidad para innovar los protocolos de atención

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