

Aaron Miller, et al. **Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study.** MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.

Dr. Carlos A Aguilar Salinas

Dr. Gerardo Gamba

COVID-19 se ha extendido a la mayoría de los países del mundo. Curiosamente, el impacto de la enfermedad es diferente entre los países. Estas diferencias se atribuyen a diferencias en las normas culturales, esfuerzos de mitigación e infraestructura de salud. Aquí proponemos que las diferencias nacionales en COVID-19, el impacto podría explicarse parcialmente por las diferentes políticas nacionales con respecto a la vacunación con BCG en la infancia. Se ha informado que la vacuna BCG ofrece una amplia protección contra infecciones respiratorias. Encontramos que los países sin políticas de vacunación universal con BCG (Italia, Holanda, EE. UU.) tienen tasas de mortalidad alta en comparación con países que practican la vacunación de BCG universal. Países que tienen un inicio tardío de uso universal de BCG (Irán, 1984) tuvo una alta mortalidad, consistente con la idea de que BCG protege la población de adultos mayores vacunados. También encontramos que la vacuna BCG también redujo el número de los casos reportados de COVID-19 en un país. La vacuna BCG es una herramienta potencial en la lucha contra COVID-19.

Comentario: Estudio de asociación con implicaciones para nuestro país, el cual ha tenido una política de vacunación universal. Se requiere un análisis más elaborado para el control de las variables de confusión (Ej. Accesos a servicios de salud, co-morbilidades, nivel socio-económico). Es una hipótesis interesante que puede ser probada con cierta facilidad en nuestro Instituto.

Análisis del uso de cloroquina o hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19

Dr. Gerardo Gamba

Dr. Carlos Aguilar Salinas

Introducción: Varios estudios *in vitro* contra diversos virus sugieren que la cloroquina en teoría podría funcionar para el tratamiento de enfermedades virales, incluyendo estudios sobre la infectividad de Covid-19. El argumento para probarlos ha sido además que son medicamentos ampliamente utilizados, cuya toxicidad es baja y conocida.

Sin embargo, hay que considerar que hasta el momento se ha analizado la cloroquina en diversos ensayos clínicos controlados en enfermedades virales como la gripe común, la influenza, el HIV/SIDA y otros y en ningún caso ha mostrado ser de utilidad.

Un editorial publicado en *BioScience Trends*. 2020; 14(1):72-73 menciona que en China, juntando estudios realizados en 10 diferentes hospitales, en 100 pacientes la cloroquina ha mostrado ser superior que el tratamiento control para disminuir la progresión de la neumonía, mejorar las imágenes radiológicas, promover la conversión a negatividad en la PCR y acortar la duración de la enfermedad. El problema es que los 100 pacientes se obtienen de juntar resultados de diversos estudios con N pequeñas y no han sido publicados, por lo que no se conocen los detalles metodológicos.

El estudio mas grande fue publicado hace unos días por un grupo Francés en Marsella (Gautret P, et al). Bueno, de hecho aun no aparece en PubMed, pero el documento circula a través de la página divulgación del Wall Street Journal. Este grupo Francés publicó primero un estudio con treinta pacientes (nt J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949) y ahora este nuevo con 80 pacientes, que incluye a los treinta anteriores. No es claro si ya pasó por revisión editorial o no.

Métodos: pacientes con infección por SARS-Cov-2 comprobada por PCR fueron admitidos al hospital. Tratamiento: Hydrocloroquina 600 mg al día por 10 días y Azitromicina 500 mg inicial y luego 250 mg por cuatro días. Outcomes: 1. Mala evolución que requiriera oxígeno o ingreso a la UTI; 2. Que la PCR se vuelva negativa; 3. Días de internamiento. Resultados: 80 pacientes fueron incluidos. Edad media 52. El 58 % con al menos un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave. Tiempo de inicio de síntomas a hospitalización: 5 días promedio (el más largo 17 días). 54% tenían manifestaciones de tracto respiratorio bajo (bronquitis o neumonía) y 42 % solo de tracto alto. Solo 15 % tenían fiebre. Cuatro eran asintomáticos. 79 de 80 recibieron el tratamiento completo por 10 días. 65/80 (80 %) pacientes fueron dados de alta por mejoría. Solo 15 % requirieron oxígeno. Tres pacientes entraron a UTI, de los cuales dos mejoraron y regresaron a piso. El otro seguía en UTI al momento del reporte. Un pacientes de 86 años falleció fuera de UTI. La PCR nasofaríngea fue negativa en 83% al séptimo día y en 93 % al octavo. En los 65 pacientes que fueron dados de alta al momento del reporte la media de internamiento fue de 4 días.

Discusión: los autores dicen que su estudio comprueba la utilidad de la combinación de hidroxycloquina y azitromicina para el tratamiento de COVID-19.

Crítica: es un estudio abierto, sin controles. Toda la comparación la hacen en relación a lo reportado en la literatura. Aunque se trata de pacientes que fueron hospitalizados, la evolución se parece mucho a lo que sucede con cualquier cohorte: El 80% evolucionaron bien, solo 15% requirió oxígeno, 3.7 % requirieron y murió 1 de 80 (1.25%).

Conclusión: no es convincente. No hay datos claros que muestren que la cloroquina sirva de algo.

Comentario personal (Gamba). Si la cloroquina fuera a tener efecto benéfico para infecciones virales ya lo hubiera mostrado en ensayos que se han hecho en diversas enfermedades. Me parece que no va servir.

Análisis de las opciones terapéuticas en pacientes con infección por Covid-19

Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. doi:[10.1001/jama.2020.4783](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783)

OBJETIVO Determinar si la transfusión de plasma de pacientes convalecientes puede ser útil en el tratamiento de pacientes críticos con infección por COVID-19.

DISEÑO Y PARTICIPANTES: Serie de casos de 5 pacientes críticos con COVID-19 confirmado por laboratorio y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que cumplieron con los siguientes criterios: neumonía severa con progresión rápida y carga viral alta a pesar del tratamiento antiviral; PAO₂ / FIO₂ <300; y ventilación mecánica. Los 5 fueron tratados con transfusión de plasma convaleciente. El plasma se obtuvo de 5 pacientes que se recuperaron de COVID-19 (10 días después de su egreso, con títulos de COVID-19 negativos con anticuerpos (ELISA) positivos). Se administró plasma convaleciente entre 10 y 22 días después del ingreso.

DESENLACES: Cambios de temperatura corporal, insuficiencia orgánica secuencial, puntaje de evaluación (SOFA) (rango 0-24, con puntajes más altos que indican una enfermedad más grave), PAO₂ / FIO₂, carga viral, título de anticuerpos en suero, índice bioquímico sanguíneo de rutina.

RESULTADOS Los 5 pacientes (rango de edad, 36-65 años; 2 mujeres) estaban recibiendo tratamiento mecánico; todos habían recibido agentes antivirales y metilprednisolona. Ninguno tenía co-morbilidades pre-existentes. Después de la transfusión de plasma, la temperatura corporal se normalizó en 3 días en 4 de 5 pacientes, la puntuación SOFA disminuyó y PAO₂ / FIO₂ aumentó en 12 días (rango, 172-276 antes y 284-366 después). Las cargas virales también disminuyeron y se volvieron negativas dentro de los 12 días posteriores a la transfusión. El ELISA específico de SARS-CoV-2 y el anticuerpo neutralizante aumentaron después de la transfusión (rango, 40-60 antes y 80-320 el día 7). La mejoría clínica se observó después del tercer día. De los 5 pacientes, 3 han sido dados de alta del hospital (tiempo de estadía: 53, 51 y 55 días), y 2 están en condición estable a los 37 días después de la transfusión.

CONCLUSIONES Y PERTINENCIA En esta serie preliminar de 5 pacientes críticos con COVID-19 la administración de plasma convaleciente se asocia a mejora en la respuesta al tratamiento

COMENTARIO: Estudio exploratorio que sugiere la posibilidad que la transfusión de plasma de pacientes recuperados puede ser útil en casos graves. El manuscrito es superficial en la descripción del perfil de los pacientes que donaron el plasma. No se menciona si tuvieron formas moderadas o graves del padecimiento. Se limita a la mención de la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus. Una limitante es que el plasma debe ser transfundido a la brevedad, además de los costos y riesgos potenciales de anafilaxia. De confirmarse su utilidad, esta opción terapéutica podría ser considerada para los casos que fallan a otras alternativas de tratamiento

Dr Carlos A Aguilar Salinas

Dr. Gerardo Gamba

Cao W. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102

Se reportan 3 pacientes con COVID-19 que recibieron dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) en el inicio de la insuficiencia respiratoria. Los tres casos tuvieron una respuesta satisfactoria. Se administró dosis altas de IgIV a 0.3–0.5 g por kg de peso por día durante cinco días. Todos los pacientes mejoraron clínicamente poco después de la administración; la temperatura se normalizó en 1–2 días y la insuficiencia respiratoria en 3 a 5 días. Se han propuesto varias teorías para explicar su potencial. En estudios previos de SARS y síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), la terapia con IgIV tuvo beneficios clínicos con buena tolerancia.

Comentario: El uso de inmunoglobulinas a dosis altas podría ser una alternativa para los casos que fallan al primer intento de tratamiento. Este reporte originó un ensayo controlado aleatorio que evalúa la eficacia de la terapia con altas dosis de IgIV en COVID-19 grave (NCT 04261426)

Autores: Carlos A Aguilar Salinas, Gerardo Gamba Ayala

No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection.

Molina et al. Médecine et Maladies Infectieuses,

<https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006>

Estudio realizado en Paris, Francia en 11 enfermos, 7 hombres y 4 mujeres, 58 años de edad en promedio. Ocho con comorbilidad. 10/11 tenían fiebre y requirieron oxígeno. Recibieron hidroxiclороquina (600 mg/d for 10 days) y azitromicina (500 mg Day 1 and 250 mg days 2 to 5). Uno murió y dos fueron trasladados a la UTI. En uno se detuvo el tratamiento al cuarto día por alargamiento del QT. En contraste con el estudio de Marsella, al sexto día 8 de 10 (no se estudió al que murió) seguían positivos para SARS-CoV-2 por PCR. Mencionan que el resultado es similar a un estudio reciente de China (Journal of Zhejiang University 2020;03-03).

El estudio concluye que no hay evidencia de que el tratamiento combinado de hidroxiclороquina y azitromicina tenga efecto en el curso clínico de la enfermedad o en la positividad de la prueba diagnóstica.

Dr. Gerardo Gamba, Dr. Carlos Aguilar Salinas.

Wycliffe E. Wei, et al. **Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020.**

[Morbidity and Mortality Weekly Report Abril 1, 2020.](#)

La evidencia preliminar indica la transmisión de la enfermedad en sujetos presintomáticos. El artículo es una investigación de los 243 casos de COVID-19 reportados en Singapur del 23 de enero al 16 de marzo. Se identificaron siete grupos de casos en el cual la transmisión presintomática es la explicación más probable de la ocurrencia de casos secundarios. Gracias al muestreo generalizado practicado en Singapur y que al momento de la evaluación no existía transmisión del virus a nivel poblacional fue posible identificar el punto de exposición de 7 conglomerados de casos que desarrollaron síntomas 3 a 7 días después del encuentro. Los resultados aumentan los desafíos de las medidas de contención.

Comentario: Los datos apoyan la necesidad del distanciamiento social de toda la población. El aislamiento de los casos sintomáticos no será suficiente para contener la transmisión del virus

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

Kim E et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development.

EBioMedicine, 2 de abril de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743>

La proteína S del coronavirus es crucial para determinar su infectividad ya que es esta proteína la que interacciona con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que sirve como el receptor para la internalización del virus. En este trabajo investigadores de la Universidad de Pittsburgh lograron producir la forma trimérica de la proteína S para imitar su conformación natural, la cual administraron a ratones utilizando la metodología de microinyección intradérmica (Microneedle arrays) que ha resultado ser una excelente vía para la administración de medicamentos y vacunas. Ratones hembras de la cepa C57BL fueron inoculados con dos diferentes formas recombinantes de la proteína S (rSARS-CoV-2-S1 o rSARS-CoV-2-S1fRS09) o con vector control. Ambas formas recombinantes indujeron la generación de cantidades significativas y sustanciales de anticuerpos contra estos antígenos que fueron detectados desde las dos semanas posteriores a la exposición. Estas formas recombinantes de la proteína S parecen prometedoras y se prevé que pueden utilizarse pronto para iniciar estudios clínicos en humanos.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

Wölfel et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature*
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

Se informa la posibilidad de contagio con la exposición de diversos materiales biológicos de pacientes con infección por COVID-19. Los primeros hisopados se tomaron el día 1 de los síntomas, con síntomas a menudo muy leves o prodrómicos. La carga viral promedio en el esputo fue de 7.00×10^6 copias por mL (máximo, 2.35×10^9 copias por mL). Ninguna de las 27 muestras de orina y ninguna de las 31 muestras de suero fueron positivas para ARN de SARS-CoV2. Para comprender la infectividad, se intentó el aislamiento de virus vivos en múltiples ocasiones de muestras clínicas. Mientras que el virus era aislado fácilmente durante la primera semana de síntomas de un considerable fracción de muestras (16.66% en hisopos, 83.33% en muestras de esputo), no se obtuvieron aislamientos de muestras tomadas después del día 8 a pesar de altas cargas virales. La infectividad de las muestras de esputo disminuyó hasta los días 10/11. Estos datos indican la replicación activa de SARS-CoV-2 en la garganta durante los primeros 5 días después de la aparición de los síntomas. Las muestras de heces y esputo se mantuvieron positivas para RNA más de tres semanas en seis de los nueve pacientes, a pesar de la resolución completa de síntomas. La infectividad de las muestras de esputo es baja después del día 10 de síntomas en casos con menos de 100,000 copias de ARN viral por ml de esputo

La seroconversión se detectó por inmunofluorescencia (IgG e IgM). La seroconversión ocurrió en el día 7 en el 50% de los pacientes, y en todos para el día 14. No se aislaron virus después del día 7. Todos los pacientes mostró anticuerpos neutralizantes detectables, cuyos títulos no tienen una estrecha correlación con los cursos clínicos.

Comentario: Los datos tienen implicaciones para el momento de egresar a los pacientes y confirman las limitaciones de las pruebas serológicas.

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

Se estudiaron 111 pacientes con infección probada para diversos virus (coronavirus endémico, influenza o rinovirus). Se cuantificaron copias virales en hisopos de la nariz, garganta, gotas respiratorias y muestras de aerosol. Estas últimas dos se tomaron con o sin cubre bocas (como la de la fotografía, cat. no. 62356, Kimberly-Clark).

Los virus fueron obtenidos de todas estas muestras. Sin cubre bocas, en las gotas respiratorias se detectaron coronavirus, influenza o rinovirus en 30, 26 y 28% y en las muestras de aerosol en 40, 35 y 56%, respectivamente. El mismo análisis obtenido de los mismos pacientes pero con cubre boca mostraron que la positividad en gotas respiratorias fue de 0, 4 y 22% y en partículas de aerosol fue de 0, 22 y 38% (ver tabla). El estudio demuestra que el cubre bocas es muy útil para evitar la presencia de coronavirus y disminuir la de influenza virus y de rinovirus, aunque en este último no fue tan eficiente. Los resultados tienen implicación para la pandemia de COVID-19 porque siguieren fuertemente que si los pacientes portan un cubre boca la transmisión será probablemente muy baja.

Limitante del estudio: El estudio no permite saber cada cuanto tiempo se tendrían que cambiar el cubre boca los enfermos para obtener los mismos resultados.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas



Table 1b | Efficacy of surgical face masks in reducing respiratory virus frequency of detection and viral shedding in respiratory droplets and aerosols of symptomatic individuals with coronavirus, influenza virus or rhinovirus infection

Virus type	Droplet particles >5 μm			Aerosol particles ≤5 μm		
	Without surgical face mask	With surgical face mask	P	Without surgical face mask	With surgical face mask	P
Detection of virus						
	No. positive/no. total (%)	No. positive/no. total (%)		No. positive/no. total (%)	No. positive/no. total (%)	
Coronavirus	3 of 10 (30)	0 of 11 (0)	0.09	4 of 10 (40)	0 of 11 (0)	0.04
Influenza virus	6 of 23 (26)	1 of 27 (4)	0.04	8 of 23 (35)	6 of 27 (22)	0.36
Rhinovirus	9 of 32 (28)	6 of 27 (22)	0.77	19 of 34 (56)	12 of 32 (38)	0.15
Viral load (log₁₀ virus copies per sample)						
	Median (IQR)	Median (IQR)		Median (IQR)	Median (IQR)	
Coronavirus	0.3 (0.3, 1.2)	0.3 (0.3, 0.3)	0.07	0.3 (0.3, 3.3)	0.3 (0.3, 0.3)	0.02
Influenza virus	0.3 (0.3, 1.1)	0.3 (0.3, 0.3)	0.01	0.3 (0.3, 3.0)	0.3 (0.3, 0.3)	0.26
Rhinovirus	0.3 (0.3, 1.3)	0.3 (0.3, 0.3)	0.44	1.8 (0.3, 2.8)	0.3 (0.3, 2.4)	0.12

P values for comparing the frequency of respiratory virus detection between the mask intervention were obtained by two-sided Fisher's exact test and (two-sided) P values for mask intervention as predictor of log₁₀ virus copies per sample were obtained by an unadjusted univariate Tobit regression model, which allowed for censoring at the lower limit of detection of the RT-PCR assay, with significant differences in bold. Undetectable values were imputed as 0.3 log₁₀ virus copies per sample. IQR, interquartile range.