

The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice

Bao L, et al. Nature, 7 de mayo de 2020, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>

SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes

Lamers MM, et al, Science Mayo 11, 10.1126/science.abc.1669 (2020)

Es sabido que el SRAS-Cov-2 entra a las células que infecta a través de su interacción con al enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una proteína integral de la membrana celular que funciona como receptor y que por tanto es el sitio para internalización del virus. Los roedores son resistentes al SARS-CoV-2 debido a que no expresan esta proteína de membrana. Es este trabajo los investigadores utilizaron una cepa de ratone transgénicos en los que se expresa la ECA2 humana y mostraron que al exponerlos al virus desarrollan una enfermedad respiratoria parecida a la del humano, con neumonitis y edema pulmonar similar. El virus no se encontró en ningún otro órgano, excepto en intestino pero solo el primer día post infección. Así mismo, los ratones transgénicos desarrollaron anticuerpos anti IgG contra la proteína espiga del virus.

Por otro lado, el estudio de Science exploró la posibilidad de que las células intestinales puedan infectarse con SARS-CoV-2 ya que es sabido que expresan la ECA2 y estudios clínicos muestran que la diarrea es una manifestación de COVID-19. El estudio muestra que en organoides de células intestinales generados a partir de células madre de humano inducidas mostró que el virus pude penetrar en las células ciliadas, pero no en las de Goblet. Microscopía electrónica e inmunofluorescencia mostraron la presencia del virus en el interior de las células.

Comentario. El estudio de Nature muestra la implicación de la ECA2 en la fisiopatología de la enfermedad y provee de un modelo animal que puede ser muy importante para estudios sobre fisiopatología y tratamiento de COVID-19. El hecho de que en los ratones solo se vio la presencia del virus en intestino en el primer día postexposición pero no en los siguientes, pone en duda si la entrada del SARS-CoV-2 a células intestinales mostrada en el estudio de Science tiene o no relevancia en la fisiopatología de la enfermedad.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats

Halfmann PJ, et al. May 13, 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2013400

Ya sabíamos por un estudio hecho en China, publicado en Science y que fue revisado en su momento en este boletín, que los hurones y los gatos, pero no los perros, ni los pollos o cerdos se pueden infectar por SARS-CoV-2.

En esta carta al NEJM se reporta un estudio en el que se inocularon tres gatos domésticos con SRAS-CoV-2 y al día siguiente se pusieron a convivir cada uno con otro gato doméstico no inoculado. El estudio revela que los gatos inoculados replican al virus y generan anticuerpos a concentraciones altas y que también los gatos no inoculados pero que convivieron con los que si fueron inoculados se infectan con SRAS-CoV-2, replican al virus y montan una respuesta inmunológica similar. Ningún gato desarrolló síntomas ni complicaciones.

Comentario. El estudio muestra claramente que los gatos se pueden infectar con SARS-CoV-2 y luego infectar a los gatos que conviven con ellos. Ninguno desarrolló síntomas, pero todos desarrollaron respuesta inmunológica. Este resultado pone en alerta la posibilidad de que los gatos domésticos puedan ser transmisores de la enfermedad, particularmente en ambientes cerrados.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas.

Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

OBJETIVO Desarrollar y validar una puntuación clínica en el ingreso hospitalario para predecir que pacientes con COVID-19 desarrollarán una enfermedad crítica según una cohorte nacional en China. Se estableció una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19 en 575 hospitales en 31 regiones al 31 de enero de 2020. Se construyó un puntaje de riesgo predictivo (COVID-GRAM). La precisión de la puntuación fue medida por el área bajo la curva. Datos de cohortes adicionales en China fueron usadas para validar la puntuación. La cohorte de desarrollo incluyó 1590 pacientes. La edad media (DE) de los pacientes en la cohorte fue de 48.9 (15.7) años; 904 (57.3%) eran hombres. La cohorte de validación incluyó 710 pacientes con una edad media de 48,2 años. De 72 predictores potenciales, 10 variables fueron factores predictivos independientes y se incluyeron en la puntuación de riesgo: anormalidad radiográfica de tórax (OR, 3.39; IC 95%, 2.14-5.38), edad (OR, 1.03; IC 95%, 1.01-1.05), hemoptisis (OR, 4.53; IC 95%, 1.36-15.15), disnea (OR, 1,88; IC 95%, 1.18-3.01), inconsciencia (OR, 4.71; IC 95%, 1.39-15.98), número de comorbilidades (OR, 1.60; IC 95%, 1.27-2.00), antecedentes de cáncer (OR, 4.07; IC 95%, 1.23-13.43), relación de neutrófilos a linfocitos (OR, 1.06; IC 95%, 1.02-1.10), lactato deshidrogenasa (OR, 1.002; IC 95%, 1.001-1.004) y bilirrubina directa (OR, 1.15; IC 95%, 1.06-1.24). El AUC en la cohorte de desarrollo fue de 0.88 (IC 95%, 0.85-0.91) y el AUC en la cohorte de validación fue de 0,88 (IC 95%, 0,84-0,93). La puntuación se ha traducido a una calculadora de riesgos en línea. Está disponible gratuitamente para el público (<http://118.126.104.170/>)

Calculation Tool For Predicting Critical-ill COVID-19 At Admission

Please answer the questions below to calculate.

1. X ray abnormality (平片异常)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	7. Cancer history (肿瘤病史)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
2. Age (年龄)	<input type="text"/>	8. Neutrophil/Lymphocytes (NLR) (中性粒细胞/淋巴细胞) 0-80	<input type="text"/>
3. Hemoptysis (咯血)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	9. Lactate dehydrogenase (乳酸脱氢酶) 0-1500 U/L	<input type="text"/>
4. Dyspnea (气促)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	10. Direct Bilirubin (直接胆红素) 0-24 umol/L	<input type="text"/>
5. Unconsciousness (意识丧失)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Total point (总分): <input type="text"/>	Probability (概率): <input type="text"/>
6. Number of comorbidities (合并症数量)	<input type="text"/>	Risk group (危险分层): <input type="text"/>	

Comentario: El uso de calculadoras de riesgo es clave para la optimización del empleo de los recursos disponibles en un hospital. La calculadora confirma que la edad contribuye en forma limítrofe al riesgo. El determinante mayor es el tipo y número de co-morbilidades. Incluye variables que otros grupos no han considerado (estado de conciencia, lactato deshidrogenasa). Una limitante es que no se considera la posible interacción entre las variables (Ej. Edad y diabetes)

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

Wrong but Useful — What Covid-19 Epidemiologic Models Can and Cannot Tell Us
Inga Holmdahl, S.M., and Caroline Buckee, D.Phil. NEJM Mayo 15, 2020 DOI:
10.1056/NEJMp2016822

Magnífica revisión de los modelos existentes para la toma de decisiones sobre el curso de la epidemia por COVID-19. En la tabla encontrara el listado de los modelos vigentes. Identifica que los modelos tienen limitaciones mayores que los hacen poco confiables. Los tres factores que los limitan son:

1. Incertidumbre de la duración y magnitud de la inmunidad inducida por la exposición al virus
2. Proporción de los casos que adquieren la enfermedad por contacto con sujetos asintomáticos
3. Estimación del número de contactos que tiene cada persona contagiada a lo largo del tiempo

Identifican que existe solo dos mecanismos para terminar con la pandemia: Saturación de las personas susceptibles y acciones radicales que terminen el mecanismo de transmisión. Ninguno de los dos escenarios son viables en el momento actual, ya que el control de la epidemia por el segundo mecanismo no puede ser mantenido en forma permanente

Referenced Covid-19 Pandemic Models.	
Model	Source
IHME COVID-19 Predictions	https://covid19.healthdata.org
Los Alamos National Laboratory COVID-19 Confirmed and Forecasted Case Data	https://covid-19.bsvgateway.org
University of Geneva and Swiss Data Science Center, COVID-19 Epidemic Forecasting	https://renkulab.shinyapps.io/COVID-19-Epidemic-Forecasting
Ferguson et al., Imperial College Covid-19 Response Team, Report 9	www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-16-COVID19-Report-9.pdf
Kissler et al., Projecting the transmission dynamics of Covid-19 through the postpandemic period	https://doi.org/10.1126/science.abb5793
Aleta et al., Modeling the impact of social distancing, testing, contact tracing and household quarantine on second-wave scenarios of the COVID-19 epidemic	https://cosnet.bifi.es/wp-content/uploads/2020/05/main.pdf
Hellewell et al., Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts	https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7

Los autores concluyen que los modelos son ejercicios necesarios, pero que no pueden ser usados como marco de referencia para medir el impacto de la intervención ni para decidir las acciones a tomar

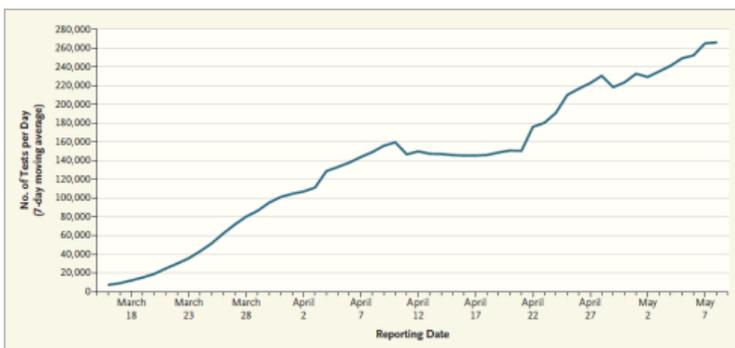
Failing the Test — The Tragic Data Gap Undermining the U.S. Pandemic Response

Eric C. Schneider, M.D.

NEJM Mayo 15, 2020 DOI: 10.1056/NEJMp2014836

Editorial que crítica la falta de respuesta del gobierno de Estados Unidos ante la epidemia por COVID-19. El número de fallecimientos es mayor al ocurrido en la guerra de Vietnam en 8 años. Identifica como una falla mayor de la estrategia el número insuficiente de pruebas realizadas y el retraso en su distribución. En la gráfica se observa la tendencia en el tiempo en el número de pruebas realizadas por día (actualmente cerca de 260,000 por día).

El autor concluye que la única acción que permitirá detener la epidemia sin causar un colapso económico es el muestreo masivo de la población, vinculado con el aislamiento inmediato de los casos positivos y de sus contactos. Proponen un modelo basado en los resultados de las pruebas disponible en la página The Covid Tracking Project home page (<https://covidtracking.com/api>). Concluye que retomar las actividades habituales sin un plan de vigilancia basado en pruebas es una nueva expresión de la locura americana.



Daily SARS-CoV-2 Tests Performed in the United States from March 16, 2020, through May 8, 2020.

Data are from the COVID Tracking Project (<https://covidtracking.com/api>).

Comentario: Los dos manuscritos tienen implicaciones mayores para nuestro país. Es tiempo de invertir en un programa de muestreo masivo de la población antes de abrir una nueva fuente de contagio. Sin él, los rebotes aumentarán la mortalidad de manera exponencial, sumándose al daño económico ya causado por las medidas de aislamiento social

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

Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France

H. Salje *et al.*, *Science* 10.1126/science.abc3517 (2020).

Se describe el impacto de las medidas de control de la epidemia COVID-19 en Francia. El país entró en cierre el 17 de marzo de 2020. Utilizando modelos aplicados a los datos de hospitales y defunciones, estiman el impacto del cierre y la inmunidad poblacional actual. Encontraron que el 3.6% de las personas infectadas fueron hospitalizadas y el 0.7% murió, que van desde 0.001% en aquellos <20 años de edad hasta 10.1% en aquellos > 80 años. Para el 7 de mayo del 2020, ocurrieron 95,210 hospitalizaciones por COVID-19 y 16,386 muertes ocurridas en hospitales. La región este de Francia y París fueron las áreas más afectadas. En todas las edades, los hombres tienen más probabilidades de ser hospitalizados, ingresar a cuidados intensivos y morir que las mujeres. El bloqueo redujo el número de casos contagiados por paciente afectado de 2.90 a 0.67 (77% de reducción). Para el 11 de mayo de 2020, cuando el aislamiento estricto terminó, proyectan que 2.8 millones (rango: 1.8–4.7) de personas, es decir el 4.4% (rango: 2.8–7.2) de la población, habrán sido infectados. Sin embargo, el número de personas con anticuerpos positivos (basado en una muestra de donadores de sangre) es solo del 3%. La inmunidad de rebaño parece insuficiente para evitar una segunda ola

Comentario: Los datos de Francia apoyan que el aislamiento es la medida más eficaz para el control de la enfermedad. Sin embargo, resulta en una proporción pequeña de personas con anticuerpos contra el virus. Por lo tanto, la posibilidad de re-brotes es muy alta al término del confinamiento. Será necesario un notable cambio de conducta de la población para reducir los contagios. La sana distancia llegó para quedarse.

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