

**Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals**

Liu Y, et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3> (2020).

**Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19**

Nature Med <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

**Remdesivir en adultos con COVID-19 grave: estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, multicentrico.**

Lancet 29 de abril doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9

**Desafíos para la cadena alimentaria ante el Covid-19. Guillermina García, Rev.**

Énfasis Alimentación, miércoles 29 de abril de 2020.

Reporte del foro: *Desafíos y estrategias para la cadena alimentaria ante la pandemia de Covid-19*"

**Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**

Giuseppe Mancía, M.D., May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2006923

**Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19**

Harmony R. Reynolds, May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2008975

**Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19**

Mandeep R. Mehra, May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

**Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients.**

The Journal of Infectious diseases. May 1, 2020

**Convalescent serum lines up as first-choice treatment for coronavirus.**

Nature technology doi: 10.1038/d41587-020-00011-1

**Weissman et al, COVID-19 and Risks Posed to Personnel During Endotracheal Intubation**

JAMA April 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6627

**Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients.**

Zhou, Z., Ren. Et al. Cell Host and Microbe (2020),  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>.

**Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients**

Jerome Hadjadj . et al. 10.1101/2020.04.19.20068015 (Pre-print)

## **Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals**

Liu Y, et al. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3> (2020).

Dado que muchas infecciones respiratorias se transmiten por los microorganismos presentes en el aire, este trabajo analiza la naturaleza aerodinámica del SARS-CoV-2 en aerosol en el que cuantificaron el RNA viral en el aire de diferentes áreas de dos hospitales en Wuhan, China en febrero y marzo. Ambos hospitales dedicados exclusivamente a COVID-19. Uno de ellos era un hospital real para pacientes graves y otro un hospital convertido (como el centro Banamex) para pacientes con síntomas moderados. Se muestrearon en cada uno 30 diferentes lugares agrupados en tres áreas: 1. En donde estaban los pacientes, como terapia intensiva, unidades coronarias, etc. 2. Áreas médicas en donde está el personal de la salud que ve a los pacientes y 3. Áreas públicas. El análisis de la presencia de RNA viral se hizo con PCR. En el hospital real se encontró RNA viral en las esquinas de los cuartos de los pacientes en el terapia intensiva, a unos dos o tres metros del pacientes. Lo demás fue negativo. En el hospital convertido, se encontró una cantidad considerable de RNA viral en los baños de los pacientes, que eran pequeño y poco ventilados. El otro sitio en que se encontró considerable cantidad de RNA viral fue en los sitios para cambio de ropa protectora. La cantidad de RNA se redujo considerablemente al implicar medidas de desinfección que consistió en trapear las áreas con desinfectantes clorinados con mas frecuencia, desinfección con peróxido de hidrógeno al 3% en las áreas en donde están los pacientes y rosear con alcohol toda la ropa desechable antes de quitársela y utilizar los purificador de aire por mas tiempo.

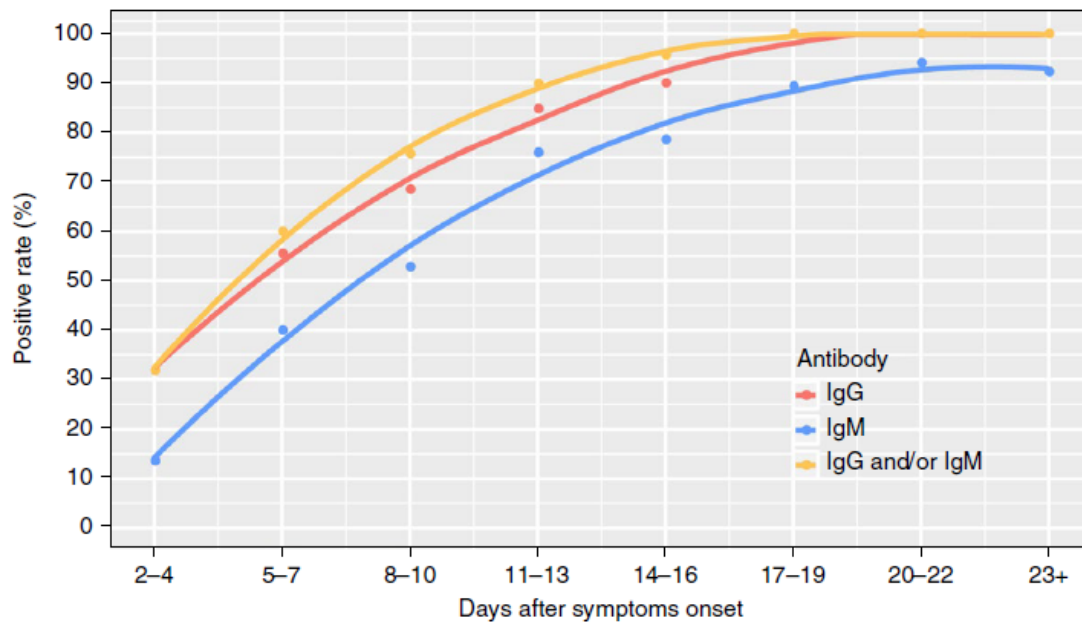
**Comentario:** El estudio muestra que en áreas con concentración de pacientes o bien, en baños poco ventilados de pacientes o en donde se quita la ropa desechable el personal de salud se puede encontrar el RNA viral en aerosol. Eso no quiere decir necesariamente que sea infeccioso. Muestra también de manera elegante algo que ya sabíamos y es que los procesos de desinfección y limpieza son útiles para reducir las partículas virales.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

## Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19

Nature Med <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

Reportan las respuestas agudas de anticuerpos al SARS-CoV-2 en 285 pacientes con COVID-19. Dentro de los 19 días posteriores al síntoma inicial, el 100% de los pacientes dieron positivo para inmunoglobulina-G (IgG). La seroconversión para IgG y IgM ocurrió simultáneamente o secuencialmente. Tanto los títulos de IgG como IgM se estabilizaron dentro de los 6 días posteriores a la seroconversión. Las pruebas serológicas pueden ser útiles para el diagnóstico de sospecha en pacientes con resultados negativos de RT-PCR y para la identificación de infecciones asintomáticas.



**Comentario:** El estudio muestra una gran dispersión en la respuesta inmunológica al virus. El patrón de respuesta no predice el curso clínico. La realización de la determinación de anticuerpos no será útil para el diagnóstico en los primeros 7 días. En los casos negativos deberá repetirse la medición después del día 17.

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

**Remdesivir en adultos con COVID-19 grave: estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, multicentrico.**

Lancet 29 de abril doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9

Remdesivir (GS-5734), un profármaco análogo de nucleósido. Tiene efectos inhibitorios sobre coronavirus patógenos en animales y humanos, incluido el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (in vitro) e inhibe el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, SARS-CoV -1, y la replicación de SARS-CoV-2 en modelos animales.

Se reporta un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en diez hospitales en Hubei, China. Los pacientes elegibles eran adultos ( $\geq 18$  años) ingresados en el hospital con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, con un intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la inscripción de 12 días o menos, saturación de oxígeno del 94% o menos en el aire ambiente o un relación de presión parcial de oxígeno arterial a oxígeno inspirado fraccional de 300 mm Hg o menos, y neumonía confirmada radiológicamente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a remdesivir intravenoso (200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2 a 10 en infusiones diarias únicas) o el mismo volumen de infusiones de placebo durante 10 días. A los pacientes se les permitió el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferones y corticosteroides. El punto final primario fue el tiempo hasta la mejoría clínica hasta el día 28, definido como el tiempo (en días) desde la aleatorización hasta el punto de una disminución de dos niveles en una escala ordinal de seis puntos del estado clínico (de 1 = dado de alta a 6 = muerte) o dado de alta con vida del hospital, lo que ocurra primero. El análisis primario se realizó en la población por intención de tratar (ITT) y el análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes que comenzaron su tratamiento asignado. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04257656.

Entre el 6 de febrero de 2020 y el 12 de marzo de 2020, 237 pacientes fueron inscritos y asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento (158 a remdesivir y 79 a placebo); un paciente en el grupo placebo que se retiró después de la asignación al azar no se incluyó en la población con análisis por intención a tratar. El uso de remdesivir no se asoció con una diferencia en el tiempo hasta la mejoría clínica (cociente de riesgos 1 · 23 [IC 95% 0 · 87–1 · 75]). Aunque no fue estadísticamente significativo, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo numéricamente más rápido para la mejoría clínica que los que recibieron placebo entre los pacientes con una duración de los síntomas de 10 días o menos (cociente de riesgos 1 · 52 [0 · 95–2 · 43]). Se informaron eventos adversos en 102 (66%) de 155 receptores de remdesivir versus 50 (64%) de 78 receptores de placebo. Remdesivir se suspendió temprano debido a eventos adversos en 18 (12%) pacientes versus cuatro (5%) pacientes que interrumpieron el placebo temprano.

En este estudio de pacientes adultos ingresados en el hospital por COVID-19 grave, remdesivir no se asoció con beneficios clínicos estadísticamente significativos. Sin

embargo, la reducción numérica en el tiempo hasta la mejoría clínica en aquellos tratados antes requiere confirmación en estudios más amplios.

**Comentario:** Los resultados son similares a los reportados en NEJM hace dos semanas. La eficacia es marginal y la limitante mayor es la tasa de eventos adversos serios. Aunque no fue estadísticamente significativo, los resultados secundarios preespecificados encontraron que el tiempo hasta la mejoría clínica y la duración de la ventilación mecánica invasiva fueron más cortos en las personas tratadas con remdesiver dentro de los 10 días de mostrar síntomas, en comparación con la atención estándar. Se requerirán de estudios de mayor tamaño para observar algún beneficio (clínicamente cuestionable)

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

## **Desafíos para la cadena alimentaria ante el Covid-19. Guillermina García, Rev.**

Énfasis Alimentación, miércoles 29 de abril de 2020.

Reporte del foro: Desafíos y estrategias para la cadena alimentaria ante la pandemia de Covid-19", organizado por el Food Tech México, en conjunto con la Asociación Latinoamericana de Ciencia y Tecnología de Alimentos (ALACCTA).

Auotra: Dra. Josefina Morales

El Covid-19 plantea grandes desafíos para la cadena alimentaria, por ejemplo, evitar que los alimentos puedan llegar a ser una vía de contagio. En la cadena alimentaria la pandemia del Covid-19 ha llevado a los especialistas del área de Ciencia y Tecnología de los Alimentos a estudiar las distintas vías de propagación del virus y como evitar que los alimentos puedan ser una vía de contagio por contaminación cruzada.

En el webinar "*Desafíos y estrategias para la cadena alimentaria ante la pandemia de Covid-19*", organizado por el Food Tech México, en conjunto con la Asociación Latinoamericana de Ciencia y Tecnología de Alimentos (ALACCTA), se orientó a la industria acerca de cómo manejar la contingencia por el SARS-CoV2 con el fin de garantizar la disponibilidad de alimentos seguros e inocuos para la población.

Aunque la mayoría de la industria de alimentos cumplen con las Normas sobre higiene de planta e inocuidad de alimentos, se observó que existe la necesidad de brindar información clara acerca de las características del virus. En el webinar se brindó información sobre las Características del SARS-CoV2, de las cuales se destacó lo siguiente: contiene material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva, que su tamaño es de 27.32 kilobases., está constituido por una nucleocápside que a su vez se compone de (+) ssARN y por Nucleoproteína cubierta de una capa lipídica, que Spike es una proteína estructural del coronavirus, y que es resistente a las bajas temperaturas.

Hasta el momento organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Food and Drug Administration (FDA) y la European Food Safety Authority (EFSA) han señalado que no hay evidencia científica de que los alimentos sean la fuente o una vía probable de transmisión del virus SARS-CoV2, se sabe que los receptores a los que se adhiere el virus a las células están en las vías respiratorias, no en otros órganos por lo que el Covid-19 es una enfermedad respiratoria y la principal vía de contagio es a través de gotitas en el aire cuando una persona habla, tose o estornuda. Por lo cual la principal vía de contagio es a través de las personas que trabajan en toda la cadena alimentaria, por ello es necesario proteger la salud de estas personas y de esta manera poder reducir los riesgos de diseminación del virus.

Para prevenir el contagio de persona a persona deben enfatizarse las recomendaciones que ya conocemos, esto es: **1.** aumentar la frecuencia y una correcta forma de lavarse las manos, es recomendable incorporar instructivos de cómo realizarlo, **2.** usar elementos apropiados de protección personal, tapabocas, guantes, protección en el cabello en áreas de contacto directo con alimentos, **3.** evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca, **4.** Mantener una distancia mínima

de 1.5 metros entre persona y persona, **5.** separar turnos de trabajo (guardias) **6.** reforzar medidas de higiene y desinfección de la planta y los equipos procesadores utilizando sanitizantes, **7.** uso de uniforme de trabajo limpio y cambiarlo en el vestidor de la empresa y **8.** reforzar la capacitación del personal en hábitos de higiene.

Medidas a considerar en la cadena de suministro de alimentos

- 1.** En la distribución de alimentos mediante repartidores se debe evitar al máximo el contacto entre consumidor, repartidor y proveedor.
- 2.** Las empresas proveedoras de alimentos no deben permitir el ingreso de repartidores a las zonas de cocción y empaque de los alimentos.
- 3.** Es importante comunicar cualquier sintomatología antes de acudir al trabajo, además de tomar las medidas de higiene necesarias y entregar los alimentos en envases herméticos.
- 4.** Es necesario mantener el distanciamiento físico apropiado entre el personal que entrega los alimentos. Al recibirlos, se debe quitar el envase en un lugar adecuado, en caso de ser envases de plástico, vidrio o lata, antes de desecharlos es preciso lavarlos con detergente y agua.

Inocuidad de los alimentos

El virus no persiste en los alimentos principalmente si estos están calientes o tienen un pH ácido, pero puede persistir en alimentos refrigerados o congelados y en superficies inertes, así por ejemplo se estima que en el cartón puede permanecer por 24 horas, en plástico y acero inoxidable por dos o tres días.

La emergencia por la Pandemia ha enfatizado la importancia del lavado de manos y la sanitización de superficies, por ello el mundo será muy diferente después de la pandemia, porque la cultura de la inocuidad estará reforzada en las organizaciones de toda la sociedad.

### **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**

Giuseppe Mancia, M.D., May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2006923

### **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19**

Harmony R. Reynolds, May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2008975

### **Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19**

Mandeep R. Mehra, May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

Tres estudios observacionales diferentes, uno en Italia con 6732 casos de COVID-19 y 30,759 controles no enfermos de las mismas comunidades, otro de Nueva York en el que se analizaron 12,594 pacientes con COVID-19 y el tercero en que se estudiaron 8910 pacientes con COVID-19 provenientes de 169 hospitales de países de Asia, Europa y Estados Unidos arrojaron el mismo resultado. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores del receptor AT1 no tienen ninguna asociación con adquirir o no COVID-19, ni con la evolución del mismo. Es la enfermedad cardiovascular la que se asocia con el mal pronóstico, independientemente de que antihipertensivos o dilatadores se esté tomando.

**Comentario:** Si bien en estricto solo los ensayos clínicos controlados pueden ser contundentes, el hecho de que tres estudios observacionales con diferentes fortalezas y debilidades, de tres grupos diferentes, con un total de pacientes de 28,236 pacientes de muy diversos países arrojen el mismo resultado sugiere que en efecto no hay ni peligro ni beneficio en tomar ARAs o IECAS en relación con la infección por SARS-CoV-2.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas.



## **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients.**

The Journal of Infectious diseases. May 1, 2020

### **Convalescent serum lines up as first-choice treatment for coronavirus.**

Nature technology doi: 10.1038/d41587-020-00011-1

En el primer reporte, seis sujetos con COVID-19 con insuficiencia respiratoria grave recibieron plasma convaleciente después de 21,5 días del síntoma inicial. Se compara con los resultados de 15 individuos tratados en el mismo hospital. Los 6 casos dieron negativo para el ARN del SARS-CoV-2 a los 3 días después de la infusión, y 5 murieron eventualmente. En el grupo control 14 de 15 participantes murieron. En conclusión, el tratamiento convaleciente en plasma puede interrumpir la eliminación del SARS-CoV-2, pero no puede reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 en etapa crítica con complicaciones. El tratamiento debe iniciarse antes.

**Comentario:** El título del primer manuscrito confunde al lector. El estudio muestra (con las mismas limitaciones de otros informes) que la transfusión de suero convaleciente es útil para el tratamiento ya que los títulos virales se negativizaron en todos los casos. Sin embargo, se utilizó en un centro con una tasa muy alta de letalidad. Los autores postulan que la baja eficacia del tratamiento se debió al desarrollo de complicaciones y la administración tardía del suero.

En el segundo documento se resume la evidencia disponible con plasma convaleciente y los estudios relacionados en curso. Existe un programa de plasma convaleciente impulsado por 40 instituciones, incluidas la Clínica Mayo, la Universidad Johns Hopkins, la Universidad de Washington, el Centro Médico Einstein y la Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, en colaboración con la FDA y socios de la industria. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido lanzó en abril inició un programa en sus 23 centros principales de sangre para recolectar plasma convaleciente para analizar en ensayos clínicos planificados. Al mismo tiempo, un consorcio de actores de la industria - Takeda, CSL Behring, Biotest, Bio Products Laboratory, LFB, Octapharma y Microsoft - se ha unido para desarrollar un producto de anticuerpo policlonal sin marca: globulina hiperinmune (H-Ig) purificada de plasma de donantes que se han recuperado de COVID-19. En otros lugares, dos esfuerzos aíslan el repertorio de anticuerpos humanos contra el SARS-CoV-2 en plataformas recombinantes.

Se resumen los estudios más relevantes sobre el tema

Institucion	Fase	Descripción	Numero de participantes	Desenlace primario	Fecha de termino
<a href="#">Assistance Publique – Hôpitaux de Paris</a> (Paris)	2	Randomized controlled trial of CP versus SOC in patients who receive 2 units of CP as quickly as possible and no later than 10 days after onset of symptoms	120	Survival without need of ventilation or immunomodulatory drugs at day 14	15 May 2020
<a href="#">Centre Hospitalier Sainte Anne</a> (Paris)	3	Placebo-controlled trial of IVIG in COVID-19 patients with ARDS	138	Number of ventilator-free days up to day 28	August 2020
<a href="#">China-Japan Friendship Hospital</a> (Beijing)	0	Randomized controlled trial comparing CP plus SOC with SOC in patients with COVID-19	50	Time to clinical recovery after randomization	15 August 2020
<a href="#">Erasmus Medical Center</a> (Rotterdam, the Netherlands)	2/3	Randomized comparative trial of CP versus SOC in patients with severe disease	426	Overall mortality	1 July 2020
<a href="#">Peking Union Medical College Hospital</a> (Beijing)	2/3	Randomized open-label study comparing IVIG therapy with SOC	80	Clinical improvement of 2 points or more on 7-point scale and improvements in Murray lower-lung and lung-injury scores	30 June 2020
<a href="#">Puerta de Hierro</a>	2	Comparison of CP	278	Percentage of	July 2020

<a href="#">University Hospital</a> (Madrid)		plus SOC with SOC only in hospitalized patients with early-stage disease		patients requiring ventilation, high-flow oxygen or extracorporeal membrane oxygenation or dying at day 15	
<a href="#">Renmin Hospital of Wuhan University</a> (Wuhan, China)	N/A	Randomized, double-blind controlled study comparing anti-SARS-CoV-2 virus-inactivated plasma with control plasma in patients with severe coronavirus pneumonia	60	Minimum 2-point improvement on 6-point clinical scale	N/A
<a href="#">The First Affiliated Hospital of Nanchang University</a> (Nanchang, China)	N/A	Experimental study comparing CP plus SOC with SOC only in patients with severe coronavirus pneumonia	100	Cure rate, mortality	N/A
<a href="#">Universidad del Rosario</a> (Bogotá, Columbia)	2/3	Open-label study in patients with moderate disease, comparing CP hydroxychloroquine with hydroxychloroquine only	80	Change in viral load and changes in IgM and IgG antibody titers	31 December 2020
<a href="#">Wuhan Jinyintan Hospital</a> (Wuhan, China)	N/A	Randomized, double-blind, parallel controlled trial of CP in patients with severe coronavirus pneumonia	100	Minimum 2-point improvement on 6-point clinical scale	N/A

Fuente: ClinicalTrials.gov; clinicaltrialsregister.eu; chictr.org.cn.

Johns Hopkins es uno de los pocos centros que planean embarcarse en un ensayo prospectivo de prevención, dirigido por Shmuel Shoham, para evaluar si el plasma convaleciente puede conferir inmunidad pasiva a los receptores. Los anticuerpos siempre funcionan mejor ya sea profilácticamente o temprano. Durante el brote de SARS 2002–2004, los pacientes que recibieron plasma convaleciente en dos semanas experimentaron resultados significativamente mejores que aquellos que lo recibieron después de ese punto.

Evidencia adicional sobre la seguridad y eficacia del plasma convaleciente en COVID-19 fluirá del programa de acceso ampliado de EE. UU. Este estudio abierto a gran escala utilizará grupos de control sintéticos para comparar los resultados entre los pacientes que reciben plasma convaleciente y los que no. La iniciativa está aumentando rápidamente: para el 30 de abril, se habían registrado 2.004 sitios, se habían inscrito 7.774 pacientes y 3.809 de ellos se habían sometido a transfusiones. Todos los sitios participantes se adherirán a un único protocolo de acceso ampliado acordado por la FDA de los EE. UU., y la Clínica Mayo proporcionará una única junta de revisión institucional, eliminando el requisito de que cada sitio participante establezca su propia junta para garantizar estándares apropiados para el tratamiento y los datos colección.

Una pregunta es si habrá suficiente plasma convaleciente para circular, particularmente en los primeros meses de la pandemia, cuando la proporción de pacientes recuperados con respecto a individuos no infectados es baja. En el lado positivo, la relación entre donantes y receptores es favorable: los pacientes generalmente obtienen solo una o dos unidades de plasma convaleciente compatible con el grupo sanguíneo, mientras que los donantes suelen donar de dos a tres unidades.

La guía publicada recientemente por la FDA recomienda un título mínimo de anticuerpos neutralizantes de 1: 160 (lo que significa que una dilución 1 en 160 de una unidad de plasma dada tiene actividad contra el virus); La guía reciente de la Comisión Europea recomienda un título de 1: 320. Los títulos de anticuerpos generalmente se prueban con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de alto rendimiento (ELISA), pero la mayoría de los sitios aún no cuentan con pruebas de SARS-CoV-2 basadas en ELISA.

Los autores concluyen que el empleo del plasma de personas convalecientes debe ser considerada la terapia de primera línea en casos graves con infección por COVID-19

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

**Weissman et al, COVID-19 and Risks Posed to Personnel During Endotracheal Intubation**  
JAMA April 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6627

En esta nota editorial se hace una reflexión sobre el equipo de protección y los riesgos de contagio de SARS-CoV-2 que tiene el personal que realiza la intubación endotraqueal en pacientes con COVID-19. El personal médico que atiende a pacientes críticos con la enfermedad de coronavirus habitualmente realiza procedimientos que pueden generar aerosoles infecciosos, como la intubación endotraqueal. Aproximadamente el 8% de las personas infectadas con el virus SARS-CoV-2, requerirán intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Los procedimientos generadores de aerosoles han sido descritos como "procedimientos realizados en pacientes, con más probabilidad de generar mayores concentraciones de aerosoles infecciosos de los que se generan al toser, estornudar, hablar o respirar". La Protección de Salud de Escocia define a los procedimientos generadores de aerosoles "como procedimientos médicos y de atención al paciente que resultan en la producción de partículas suspendidas en el aire (aerosoles) que crean una potencial transmisión aérea de infecciones que de otra manera solo serían posibles a través de gotas". Aunque no existe una lista generalmente aceptada y completa de estos procedimientos, algunos de ellos son: aspiración abierta de vías respiratorias, inducción de esputo, ventilación manual, intubación y extubación endotraqueal, ventilación no invasiva, broncoscopia y traqueotomía. Existe gran interés en entender los peligros que plantea la gama de procedimientos generadores de aerosoles potencialmente riesgosos para la transmisión de COVID-19 y otras enfermedades infecciosas. Entre los procedimientos generadores de aerosoles, la intubación endotraqueal es especialmente peligrosa. El personal que realiza la intubación endotraqueal está cerca de las vías respiratorias del paciente antes, durante y después del procedimiento. Asimismo, es probable que el especialista en el procedimiento también esté presente en otras intervenciones asociadas que crean aerosoles, como la ventilación manual. En una revisión sistemática de literatura y un meta análisis en donde se evaluó la transmisión del SARS-CoV-1 al personal de atención médica en asociación con la exposición a los procedimientos de generación de aerosoles se encontró un incremento significativo en la razón de momio de 6.6 (odds 6.6). También se ha observado que existe un aumento del riesgo absoluto entre el 10% (estudios de cohortes) y el 15% (estudios de casos y controles) para la transmisión de infección asociada al SARS-CoV-1 al personal de atención médica que realiza la intubación. Asimismo, otro tipo de procedimientos generadores de aerosoles que se asociaron con mayor riesgo al SARS-CoV-1, incluyen la traqueotomía, la ventilación no invasiva y la ventilación manual antes de la intubación. Sin embargo, la intubación traqueal fue el procedimiento más consistentemente asociado con la transmisión en estudios revisados. Dada la alta carga viral de SARS-CoV-2 encontrada en el esputo y secreciones de las vías respiratorias superiores en pacientes con COVID-19, la intubación endotraqueal debería ser vista como un procedimiento de alto riesgo para la exposición y transmisión del SARS-CoV-2. En un estudio publicado en JAMA, Feldman et al, reportaron los resultados de 2 simulaciones de intubación endotraqueal en dos maniqués, un adulto y un pediátrico, utilizando un marcador fluorescente para visualizar las deposiciones de secreciones de exhalaciones simuladas por los maniqués los sobre el

personal de atención médica que realizaba o asistía el procedimiento de intubación endotraqueal. El personal usaba respiradores N95, protección para ojos, batas impermeables y guantes. Después de los procedimientos, los investigadores encontraron marcadores fluorescentes en la piel facial descubierta, el cabello y los zapatos del personal de atención médica que realizó la intubación. Los autores concluyeron que el equipo de protección personal (EPP) utilizado en la simulación no puede prevenir por completo la exposición del personal que realiza la intubación endotraqueal, aunque también reconocieron la incertidumbre de generalizar estos resultados en las intubaciones en pacientes reales. Varios grupos han desarrollado guías específicas para proteger al personal de atención médica involucrado en procedimientos de intubación. En todos los casos, la guías presentan un conjunto integral de intervenciones, que incluyen la eliminación o sustitución (por ejemplo, evitar intubaciones electivas de pacientes con COVID-19); controles de ingeniería (por ejemplo, usar cajas de intubación como barrera para el rocío de gotas, usar filtros antivirales entre la mascarilla facial y el dispositivo de ventilación manual, y realizar los procedimientos en salas de aislamiento); controles administrativos (solo el personal esencial estará presente durante los procedimientos; limpieza y desinfección de la sala después del procedimiento), y el uso de EPP. Por lo tanto, el uso de EPP es importante, pero es solo una parte de las intervenciones de protección que deberían implementarse para proteger al personal que realiza intubaciones. Recomendaciones publicadas, centradas específicamente en la intubación incluyen la Declaración de Consenso del Reino Unido que señala que "El EPP debería ser fácil de quitar después de usar, sin contaminar al usuario y deberían evitarse los sistemas de protección complejos. Deberán cubrir toda la parte superior del cuerpo; ser desechable siempre que sea posible; deberá contar una protección aérea, es lo mínimo apropiado para el manejo de todas las vías respiratorias de pacientes con COVID-19 o en aquellos que se manejan como si estuvieran infectados" Por otro lado, el Consenso Australiano recomienda que, como mínimo, el EPP debe incluir "Bata impermeable, cofia, máscara N95, careta y protección para los ojos, y considerar el uso de doble guante". El grupo de trabajo de la Sociedad China de Anestesiología para el Manejo de las Vías Aéreas recomienda máscaras N95 probadas a prueba de ajuste, cubierta para el cabello, overol protector, bata, guantes, protectores faciales, goggles y lentes de seguridad antiempañantes y protectores para los zapatos. Si está disponible, un extractor o un purificador de aire eléctrico. Las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU y la Organización Mundial de la Salud cubren una amplia gama de procedimientos generadores de aerosoles, en lugar de estar dirigidos específicamente a la intubación endotraqueal. Las recomendaciones sobre el EPP de las 2 organizaciones son similares, indicando que aquellos procedimientos involucrados en procedimientos generadores de aerosoles usar mascarillas N95 o de nivel superior, protección para los ojos, guantes y una bata. Este conjunto protege las superficies donde el SARS-CoV-2 inicia la infección (ojos, tracto respiratorio superior e inferior) de los efectos directos de gotas y aerosoles. Según lo sugerido en el estudio de Feldman et al., las gotas y los aerosoles se pueden depositar en sitios descubiertos como la piel de la cara y el cuello; sin embargo, el SARS-CoV-2 no puede iniciar la infección en esos sitios. El material infeccioso puede depositarse en tejidos susceptibles ojos, nariz o la boca a través de

mecanismos como la transferencia manual (auto inoculación). Esto enfatiza la importancia de mantener una constante higiene de manos, incluso después de quitarse el EPP. Como parte de las precauciones estándar, cualquier procedimiento que pueda generar salpicaduras o aerosoles de material infeccioso debería ser realizado utilizando barreras apropiadas para proteger al operador (p. ej., una careta que brinda protección confiable contra salpicaduras de ambos lados y debajo). Los respiradores purificadores de aire con máscara de ajuste holgado, proporcionan protección respiratoria de alto nivel, así como una amplia cobertura facial y del cabello; podrían ser una alternativa efectiva y conveniente. Además, no requieren pruebas de ajuste y se pueden desinfectar y reutilizar. Cada vez que la piel o la ropa se contaminen perceptiblemente con sangre o secreciones corporales durante un procedimiento, la piel y el cabello deben limpiarse con agua y jabón, y la ropa se cambiara tan rápido como sea posible. El personal de atención médica no debe usar uniformes sucios del trabajo a casa. COVID-19 ha sido reconocida como una enfermedad hace unos meses, y todavía se necesita mucho trabajo para mejorar y refinar los esfuerzos de protección. Mejorando la rápida identificación de pacientes con COVID-19 podría ayudar a garantizar que se usen precauciones de protección cuando sea necesario y que el EPP sea adecuadamente conservado durante la escasez de la cadena de suministro. Ingeniería mejorada, que proporcione barreras de protección contra salpicaduras de gotas y pequeñas partículas en el aire generadas durante los procedimientos de intubación sería especialmente valiosa. La identificación de biomarcadores de inmunidad adquirida contra el SARS-CoV-2 en respuesta a la infección natural, o más adelante la vacunación, podría permitir el control administrativo para asignar individuos con menor riesgo para que selectivamente realicen procedimientos asociados a mayor riesgo de exposición como la intubación en pacientes con COVID-19. Se necesita investigación fundamentada para informar mejor sobre las recomendaciones de EPP. Por ejemplo, sería útil saber cuánto tiempo el SARS-CoV-2 puede mantener su poder infeccioso en superficies como la piel, el cabello y la ropa, y el potencial de transmisión por contacto desde esos sitios, para establecer las recomendaciones en las barreras de protección. Finalmente, debe existir mayor conocimiento del tiempo de infectividad y el nivel de riesgo del SARS-CoV-2 en el aire para ayudar determinar las recomendaciones para la protección de las vías respiratorias del personal médico que realiza intubación endotraqueal; debido a que las personas que realizan este procedimiento para salvar vidas deben poder hacerlo de la manera más segura posible.

Carmen Camacho Rea / Carlos Aguilar Salinas.

## **Estudios preclínicos para comprender las características inmunológicas y los mecanismos moleculares implicados en Covid-19.**

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar la variabilidad interindividual a la infección del SARS-COV-2. Las comorbilidades, como hipertensión, diabetes mellitus y sobrepeso son factores de riesgo para Covid-19 grave y podrían afectar negativamente la producción de interferón y exacerbar las respuestas inflamatorias. La susceptibilidad genética del huésped a través de variantes de susceptibilidad también es otro factor importante a estudiar. La identificación de pacientes que pertenecen a una población de alto riesgo que podrían beneficiarse o no de ciertas terapéuticas es importante. Por lo tanto, comprender mejor la biología huésped-patógeno con COVID-19 ofrecerá información importante sobre el tratamiento y el manejo de la enfermedad, incluida la identificación de nuevas terapias.

Se comentan dos estudios que generan perfiles moleculares y genómicos que contribuyen a entender los programas inmunológicos en pacientes COVID-19.

### **Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients.**

Zhou, Z., Ren, Et al. Cell Host and Microbe (2020),  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>.

Los autores describen una firma molecular de la respuesta inmune en pulmones de pacientes con COVID-19 basada en el análisis metatranscriptómico del líquido de lavado bronqueoalveolar (LLBA) de ocho casos positivos confirmados por laboratorio. La expresión de genes proinflamatorios, especialmente las quimiocinas, fue significativamente elevada en los casos de COVID-19 (n= 8) en comparación con pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (n= 146) y controles sanos (n=20), lo que sugiere que infecciones por SARS-CoV-2 causan hipercitoquinemia. Los autores reportaron también una fuerte firma de interferón tipo I en los LLBA de pacientes con COVID-19 junto con un aumento en las frecuencias de células dendríticas y neutrófilos activadas.

### **Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients**

Jerome Hadjadj . et al. 10.1101/2020.04.19.20068015 (Pre-print)

En este estudio se realizó un análisis inmunitario integrado que incluyó un perfil fenotípico a gran escala de las células inmunes, un perfil transcriptómico de sangre y la cuantificación de citocinas en 50 pacientes con Covid19 con diversos espectros de gravedad de la enfermedad. Se observó una respuesta altamente deteriorada de interferón tipo I caracterizada por una baja producción y actividad de interferón, con la consiguiente disminución de los genes estimulados con interferón en pacientes con una carga persistente de virus en la sangre y una respuesta inflamatoria exacerbada que fue parcialmente impulsada por el factor transcripcional NFκB. Pacientes con mayor carga viral también presentaron mayor TNF-α e IL -6. De este modo, el análisis de las firmas transcripcionales de citoquinas en muestras de sangre de pacientes con COVID-19 mostraron que los casos leves a moderados presentan signos de una respuesta de interferón tipo I más fuerte que los pacientes graves. Los autores proponen que la deficiencia de IFN tipo I en la sangre es un sello distintivo de Covid-19 grave y podría identificar y definir una población de alto riesgo.

Para investigar las firmas transcripcionales inmunológicas que caracterizan la gravedad de la enfermedad, 594 genes relacionados con los estados y respuesta inmunológica en las células sanguíneas fueron evaluados. Los pacientes con síntomas leves a moderados presentan una alta



respuesta de IFN mientras que esta se reduce en pacientes con síntomas más severos. Los datos sugieren que un aumento de la gravedad de la enfermedad es dependiente del grado de activación de las vías innatas e inflamatorias. Este estudio proporciona una justificación para probar la administración de IFN combinada con terapia antiinflamatoria adaptada dirigida a IL-6 o TNF- $\alpha$  en la mayoría de los pacientes graves.

### **Comentario**

Tener evidencia observacional y preclínica robusta para genera ensayos clínicos que puedan tener un impacto significativo en el tratamiento del COVID-19 es prioritario. Por lo tanto, es fundamental tomar decisiones sobre el uso medicamentos existentes para el tratamiento de la nueva amenaza viral basado en evidencia robusta, replicada, evitando estudios pequeños y no controlados. Sería importante reflexionar que de acuerdo a los datos recientemente publicados en diversos estudios el tiempo y severidad de la infección es un factor importante a considerar, y por tanto no todos los pacientes con SARS-COV-2 deberán ser tratados por igual.

Por ejemplo, basado en una series de evidencias, ensayos aleatorizados están actualmente evaluando los beneficios de la terapia dirigida a IL-6. Esta semana Sanofi y Regeneron comunicaron que reenfocarán el ensayo de fase 2/3 de sarilumab exclusivamente a pacientes clasificados como críticos (aquellos que necesitan ventilación mecánica u oxigenación de alto flujo o tratamiento requerido en una unidad de cuidados intensivos), excluyendo a los pacientes con COVID-19 clasificados como severos (aquellos que no requieren suplemento de oxigenación mecánica o de alto flujo). Este debido a que pacientes con enfermedad severa bajo dosis de 200 mg o 400 mg de sarilumab (Kevzara) no tuvieron un beneficio notable en los resultados clínicos versus placebo. Incluso, hubo tendencias negativas para la mayoría de los resultados en el grupo severo, mientras que hubo tendencias positivas para todos los pacientes en el grupo crítico.

Según lo anteriormente presentado en este comentario la deficiencia de interferón tipo I es un sello distintivo de Covid-19 grave, y por tanto se puede sugerir que los pacientes graves y críticos de Covid-19 podrían ser potencialmente aliviados a través de la administración de IFN y del control de la inflamación exacerbada por un anti-inflamatorio adaptado con terapias dirigidas a IL-6 o TNF- $\alpha$ .

Estos datos también generan preocupación por la utilización de medicamentos que interfieren con la vía interferón, dado que la inhibición de la producción de interferón podría ser perjudicial en estos pacientes, por lo que los agentes, como los corticosteroides, anticuerpos anti-interferón, inhibidores de JAK1/Tyk2 o la cloroquina, deben considerarse con gran precaución.

Autora: Dra. Sandra Romero Córdoba, Departamento de Bioquímica.