

## **COVID-19 Task Force SV**

### **Boletín informativo Número 21, 25 Agosto 2020.**

#### **CONTENIDOS.**

- Editorial. Movimiento de apertura: El gambito COVID-19.
- Parte de prensa: Reinfección por SARS-CoV-2: análisis del primer caso confirmado.
- COVID-19: estratificación de una nueva enfermedad.
- Imagen de la semana: Endotelitis por COVID-19.

#### **EDITORIAL: MOVIMIENTO DE APERTURA: EL GAMBITO COVID-19.**

**Editor:** Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

En el juego del ajedrez, un gambito es una jugada que consiste en sacrificar una pieza al principio de la partida, generalmente un peón, para lograr una posición favorable, en espera de obtener ventajas posteriores. En el contexto de la pandemia por COVID-19 en El Salvador, el día 24 de agosto de este año se ha iniciado también un movimiento de apertura social y económica, sacrificando, en esta partida de tan alto riesgo, la posibilidad de mantener el descenso sostenido de la curva de nuevos casos de enfermedad: En este caso, por desgracia, el peón a ofrendar al contendiente es el grueso de la población económicamente activa, ahogada hasta la desesperación por la crisis financiera y de subsistencia, causada en parte por las cuarentenas superpuestas. Se ha apreciado, basándose en datos oficiales y en testimonios del personal de primera línea, un descenso muy marcado de contagios, tanto así que no se ha generado un aplanamiento de curva sino un sospechoso colapso de curva (ver Figura), aunado al rápido ascenso de casos recuperados, en ausencia de cuarentena. Aún pendiente de que la apertura sea controlada por las autoridades competentes, se parte de la idea que el momento podría parecer ideal, por los siguientes motivos:

- Descenso marcado de casos nuevos.
- No hubo pico de contagios a pesar de las fiestas tradicionales del mes de agosto, contra lo que se esperaba, a pesar de un intenso nivel de actividad del sector informal, no regulado.
- En caso de repunte post apertura (como al final de la cuarentena forzada, con medidas punitivas y cierre casi total de la actividad privada) se dispone de suficientes camas hospitalarias

destinadas a pacientes COVID, al haberse completado la Fase II del proyecto CIFCO, llamado "Hospital El Salvador".

- La mayoría de nuevos casos, de darse una segunda ola de contagios, se vería en población joven, con baja probabilidad de evolucionar a casos graves, requerir hospitalización o morir.
- El probable hecho que la inmunidad de los miles de pacientes recuperados permita reincorporarlos a vida social y económica sin alto riesgo de que enfermen y agraven en corto plazo, permitiendo una bocanada de aire fresco a las economías domésticas y estatal.

#### Curva de casos diarios de COVID-19 confirmados por RT-PCR, desde 18.03.2020 hasta 25.08.2020.



Fuente: <https://covid19.gob.sv/> Consultado el 25.08.2020, al cierre de la edición.

A esta visión optimista se oponen criterios de alto peso:

- Los datos oficiales no gozan de credibilidad para todos los científicos y planificadores.
- En muchos países con aplanamiento de curva la reapertura se ha complicado por una nueva explosión de contagios, especialmente en personas jóvenes y edad productiva.
- La actividad turística interna podría ser mucho mayor que la registrada en la primera semana de agosto, por múltiples razones, con el potencial riesgo de nuevos brotes de casos.
- El disponer de camas de hospital y ventiladores mecánicos no es garantía de un manejo médico óptimo: el personal destacado en el Hospital El Salvador tiene aún poca experiencia y no se dispone (ni nunca se ha dispuesto) de suficientes médicos entrenados en Cuidados Críticos.
- A pesar de que en teoría los pacientes menores de 60 años tienen menor probabilidad de COVID-19 grave, en El Salvador ha habido significativa cantidad de pacientes jóvenes fallecidos, por razones no siempre claras, en especial en el gremio de trabajadores de Salud.
- Ya se reportó en Hong Kong (23.08.2020) el primer caso de auténtica reinfección por COVID-19 (ver parte de prensa en este mismo Boletín): el estudio del genoma viral de ambos episodios no deja dudas, por lo que los "carnets de inmunidad" no darían ninguna garantía de seguridad a los pacientes recuperados. Este mismo día la prensa mundial reporta dos casos más ([https://twitter.com/dw\\_espanol/status/1298236522936832000](https://twitter.com/dw_espanol/status/1298236522936832000)), en Bélgica y Holanda.
- Finalmente, resultaría ingenuo esperar inmunidad a mediano plazo sin la implementación de campañas masivas de vacunación, algo que podría ser posible, con las gestiones oportunas y adecuadas, hasta el primer trimestre del 2021, siendo rabiosamente optimistas.

En conclusión, este gambito puede ser sufrimiento y muerte para muchos salvadoreños, pero también es un movimiento necesario para la sobrevivencia del país. Podría funcionar si hay un estricto apego a las reglas de apertura, con la ilusión de que el rival sea peor ajedrecista que nosotros... Y eso es algo que no se apega a la realidad que hemos observado en estos últimos seis meses.

## PARTE DE PRENSA:

### REINFECCIÓN POR SARS-COV-2: ANÁLISIS DEL PRIMER CASO CONFIRMADO.

Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Resumen, traducción y adaptación de un texto original de la Profesora Akiko Iwasaki, inmunóloga de la Universidad de Yale, posteo en Twitter el día 24.08.2020.

Un primer caso de reinfección por COVID-19 ha sido reportado en Hong Kong (ver **Figura 1**) en un paciente masculino de 33 años, sin comorbilidades. Las infecciones estuvieron separadas por un intervalo de 142 días y fueron causadas por cepas diferentes de SARS-CoV-2, identificadas por sus secuencias genómicas (diferencias notables en 9 proteínas, 24 cambios de nucleótidos). A pesar del revuelo generado por este reporte, la inmunóloga Akiko Iwasaki (Universidad de Yale) aclara que estos eventos, lejos de provocar alarma, son, en realidad, un ejemplo digno de “libro de texto” de cómo debe funcionar la respuesta inmune:

1. La segunda infección fue asintomática. Aunque la inmunidad adquirida no fue capaz de bloquear la reinfección, protegió al paciente del desarrollo de los síntomas de la enfermedad. Esto se detalla gráficamente en el recuadro, esquina inferior derecha de la **Figura 1**.

 LKS Faculty of Medicine  
Department of Microbiology  
香港大學微生物學系  
24 August 2020

#### HKU Department of Microbiology Documented the World's First Case of COVID-19 Re-infection

Researchers from Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong (HKU), have proven the first instance of human re-infection by SARS-CoV-2 by using the next generation sequencing. The team showed that the genome sequence of the virus strain in the first episode of COVID-19 infection is clearly different from the genome sequence of the virus strain found during second episode of infection. This is the world's first documentation of a patient who recovered from COVID-19 but got another episode of COVID-19 afterwards. The work has been accepted by the international medical journal *Clinical Infectious Diseases* on 24 August 2020.

#### Background

Before this report, many believe that recovered COVID-19 patients have immunity against re-infection because most developed a serum neutralizing antibody response. However there is evidence that some patients have waning antibody level after few months. Moreover there are also reports that the virus RNA can wax and wane in the respiratory secretions of convalescent patients for up to 3 months. It is unclear whether these patients are prolonged virus shedders or have re-infection by another strain of SARS-CoV-2 as no viral genome sequencing is performed to differentiate these two possibilities.

#### Study method and findings

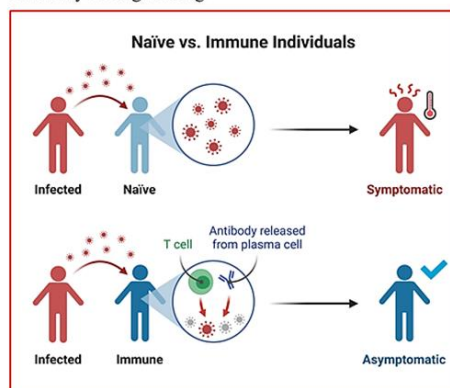
An apparently young and healthy patient had a second episode of COVID-19 infection which was diagnosed 4.5 months after the first episode. Viral genomes from first and second episodes belong to different clades/lineages. A total of 24 nucleotides were different between the viruses from the first and second episode. Amino acid differences can be found in 9 proteins, including a 58-amino acid truncation of ORF8 protein that was present only in the virus from the first infection.

#### Research implications

This case illustrates that re-infection can occur just after a few months of recovery from the first infection. Our findings suggest that SARS-CoV-2 may persist in the global human population as is the case for other common-cold associated human coronaviruses, even if patients have acquired immunity via natural infection. Since the immunity can be short lasting after natural infection, vaccination should also be considered for those with one episode of infection. Patients with previous COVID-19 infection should also comply with epidemiological control measures such as universal masking and social distancing.

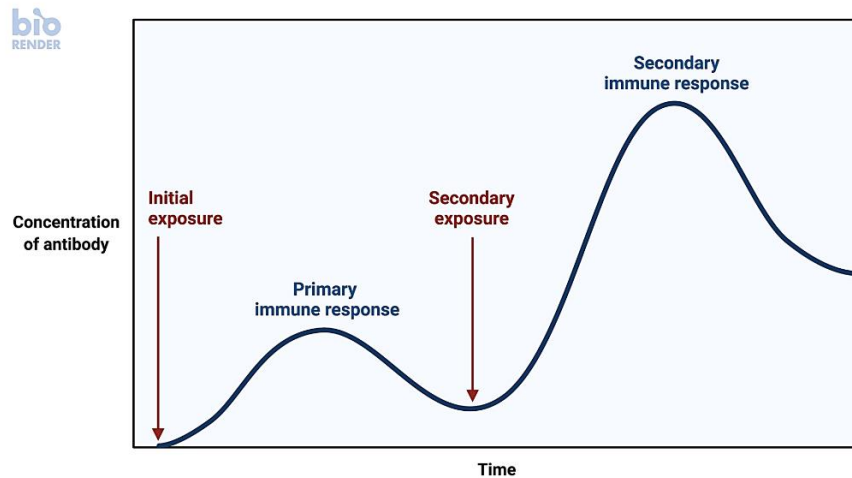
#### About the research team

- Dr. Kelvin Kai-Wang To, Clinical Associate Professor, Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, HKU
- Professor Ivan Fan-Ngai Hung, Clinical Professor, Department of Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, HKU
- Professor Kwok-Yung Yuen, Henry Fok Professor in Infectious Diseases, Chair Professor of Department of Microbiology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, HKU, Co-Director of the State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases and Academician of the Chinese Academy of Engineering



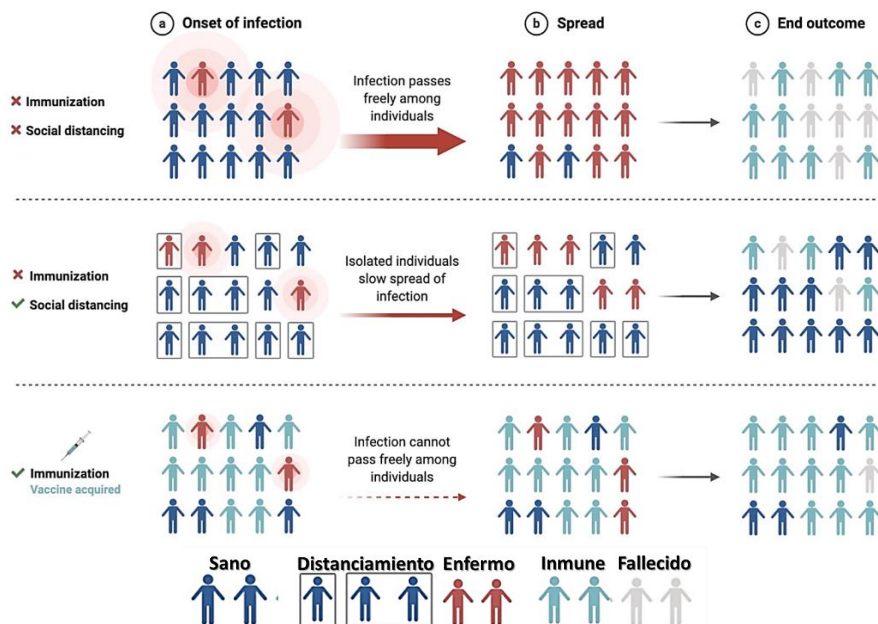
**Figura 1.** Reporte de prensa original del equipo investigador de la LKS Faculty of Medicine de UHK. Recuadro inferior derecho posteo por Akiko Iwasaki (<https://twitter.com/VirusesImmunity/status/1297890426024800272>).

2. A pesar de que el paciente no tenía anticuerpos detectables anti-SARS-CoV-2 al momento de la reinfección, sí generó anticuerpos después de la reinfección; la experta califica este fenómeno como “alentador” (ver **Figura 2**).



**Figura 2.** La exposición a segunda infección generó una respuesta inmune secundaria con títulos de anticuerpos, que no fueron detectables después de la primera exposición.

Como puede haber reinfecciones es muy improbable que se logre una “inmunidad de rebaño” por infección natural y que se pueda de ese modo interrumpir la transmisión del SARS-CoV-2. La única estrategia segura y efectiva de lograr inmunidad es por medio de vacunación masiva (ver **Figura 3**).



**Figura 3.** Principios de la inmunidad de rebaño, por distanciamiento social y vacunas. La transmisión libre del virus genera más mortalidad, los sobrevivientes tendrán inmunidad natural temporal. Si se limita el contagio con distanciamiento social hay impacto favorable en la tasa de fatalidades, pero habrá pocos sujetos inmunes, que podrían fácilmente infectarse en una segunda oleada. Si hay inmunización pasiva (vacunas) periódica se lograría una alta tasa de personas inmunes, con un mínimo de muertes.

Aunque este es un buen ejemplo de cómo una infección primaria puede prevenir el desarrollo de enfermedad al reinfectarse, se requiere de más investigación para comprender el posible rango de respuestas resultantes ante este escenario. Existe inmunidad temporal contra las 4 cepas de coronavirus humanos responsables del resfriado común, aun cuando los pacientes tengan anticuerpos circulantes, por lo que sería válido proponer que los pacientes ya recuperados deben también vacunarse; quizás se requiera de vacunas periódicas para lograr frenar con éxito los eventuales brotes de cepas mutantes que se esperan a futuro.

## **COVID-19: ESTRATIFICACIÓN DE UNA NUEVA ENFERMEDAD.**

**Colaboradores:**

**Autora:** Dra. Mariela Grijalva De Zeledón, médica internista.

**Edición:** Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Es imperativo un abordaje estructurado al fenotipo clínico para distinguir la fase en donde la patogenicidad viral es dominante, frente a la respuesta inflamatoria del huésped. Siddiqui HK y colaboradores proponen un sistema de estadificación clínica para establecer una nomenclatura estandarizada para la evaluación uniforme y la notificación de la COVID-19, para facilitar la aplicación terapéutica y evaluar la respuesta. La propuesta consiste en el uso de un sistema de clasificación de 3 etapas, reconociendo que la COVID-19 exhibe también tres grados de gravedad creciente, que se corresponden con hallazgos clínicos, respuesta y resultados a la terapia diferentes. El autor principal está afiliado al Departamento de Medicina Interna del Brigham and Women's Hospital en Harvard Medical School, Boston, MA.

Referencia: [https://els-ibs-prod-cdn.literatunonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/healun/Article\\_2-1584647583070.pdf](https://els-ibs-prod-cdn.literatunonline.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/healun/Article_2-1584647583070.pdf).

### **ESTADIO I.**

La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye RT-PCR de muestra respiratoria, pruebas de suero para anticuerpos IgG e IgM de SARS-CoV-2, junto con imágenes de tórax, recuento sanguíneo completo y pruebas de función hepática. La analítica puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anormalidades significativas.

### **ESTADIO II.**

Durante esta etapa, los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una  $PaO_2/FiO_2$  (Kirby)  $<300$  mmHg). Las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. El análisis de sangre revela un aumento de la linfopenia, junto con el aumento de transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. La procalcitonina sérica es baja a normal en la mayoría de los casos de neumonía por COVID-19. Es en esta etapa cuando la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercano. Subtipos:

- **Etapa IIa** (sin hipoxia).
- **Etapa IIb** (con hipoxia).

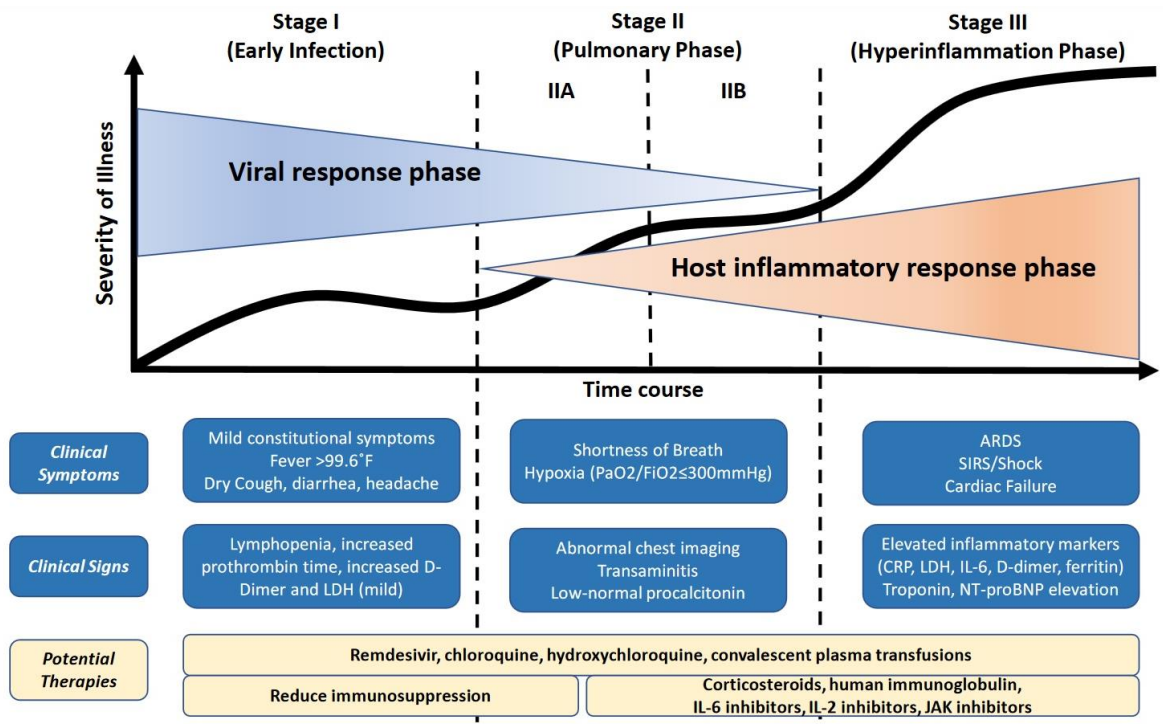
**ESTADIO III.**

La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares (*helper*), supresoras y reguladoras. Varios estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como interleucinas (IL-2, IL-6, IL-7), factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , proteína C reactiva, ferritina y dímero-D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) también puede estar elevado. Un síndrome similar a la linfocitopenia hemofagocítica puede ocurrir en los pacientes en esta etapa avanzada de la enfermedad. Se pueden presentar shock, espasmos vasculares, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación de los órganos sistémicos, incluso la miocarditis, se manifestaría durante esta etapa.

La terapia personalizada Estadio III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que el paciente termine en disfunción multiorgánica. En esta fase, el uso de corticosteroides puede justificarse en concierto con el uso de inhibidores de citoquinas como tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1). La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también puede desempeñar un papel en la modulación de un sistema inmune que se encuentra en un estado hiperinflamatorio.

En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia podría tener mejor rendimiento.

En la Figura anexa (original del artículo citado), que se ha vuelto muy popular y que está ampliamente difundida, se esquematizan las etapas con las respectivas propuestas terapéuticas:



\*Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012

### Nota del Editor.

Esta propuesta ha gozado de amplia aceptación internacional y de ahí la importancia de revisar este artículo, originalmente postado en marzo 2020\*. Los autores creían que este sistema de clasificación de 3 etapas propuesto serviría para desarrollar un andamio uniforme, con el objetivo de diseñar una experiencia terapéutica estructurada a medida que los sistemas de salud a nivel mundial están asediados por esta crisis. De hecho, la estadificación se ha incorporado exitosamente al abordaje cotidiano de casos de COVID-19.

Debe aclararse que a la fecha de publicación de este Boletín ya no se considera un tratamiento adecuado la hidroxiclороquina, que hay tres ensayos con remdesivir sin impacto sobre mortalidad y que el tocilizumab no goza ya del respaldo de laboratorios Roche (fabricante original) para su empleo en neumonía grave. Los inhibidores JAK (de janus-quinasa) no tienen indicación de FDA para el tratamiento de COVID-19, aunque están incluidos en diversos protocolos alrededor del mundo, en especial anakinra.

Como un bono para este Boletín, la autora principal de esta revisión breve propone que, en adición a la estadificación descrita, resulta relevante consultar predictores de pronóstico en caso de compromiso pulmonar, tema que ya ha sido evaluado en ediciones previas de este Boletín. El MuLBSTA score puede emplearse para predecir mortalidad por neumonía viral a 90 días (ver Cuadro anexo), desarrollado por Guo L. (Departamento de Medicina Respiratoria y Crítica del Hospital Ruijin y de la Escuela de Medicina Jiao Tong de Shanghai) y colegas.

Debe aclararse que este score no ha sido diseñado basándose en pacientes con neumonía COVID-19 sino que en casuística de otras etiologías de neumonía viral. Resultaría de sumo interés hacer estudios de validación externa en El Salvador y/o demás países de América Latina en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

<b>MuLBSTA Score</b>		
<b>Para predicción de mortalidad por neumonía viral</b>		
<b>Variable clínica</b>	<b>Puntaje</b>	<b>Odds ratio medio</b>
<b>Infiltrado multilobar</b>	<b>5</b>	<b>5.20</b>
<b>Conteo linfocitario total &lt;800/mm<sup>3</sup></b>	<b>4</b>	<b>4.53</b>
<b>Infección bacteriana concurrente</b>	<b>4</b>	<b>3.71</b>
<b>Tabaquismo activo</b>	<b>3</b>	<b>3.19</b>
<b>Ex tabaquismo</b>	<b>2</b>	<b>2.18</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	<b>2</b>	<b>2.39</b>
<b>Edad &gt; 60 años</b>	<b>2</b>	<b>2.14</b>
<b>Interpretación:</b>		
<b>Score 8-11 puntos: Mortalidad 5-11%</b>		
<b>Score &gt;12 puntos: Mortalidad 15.9%</b>		

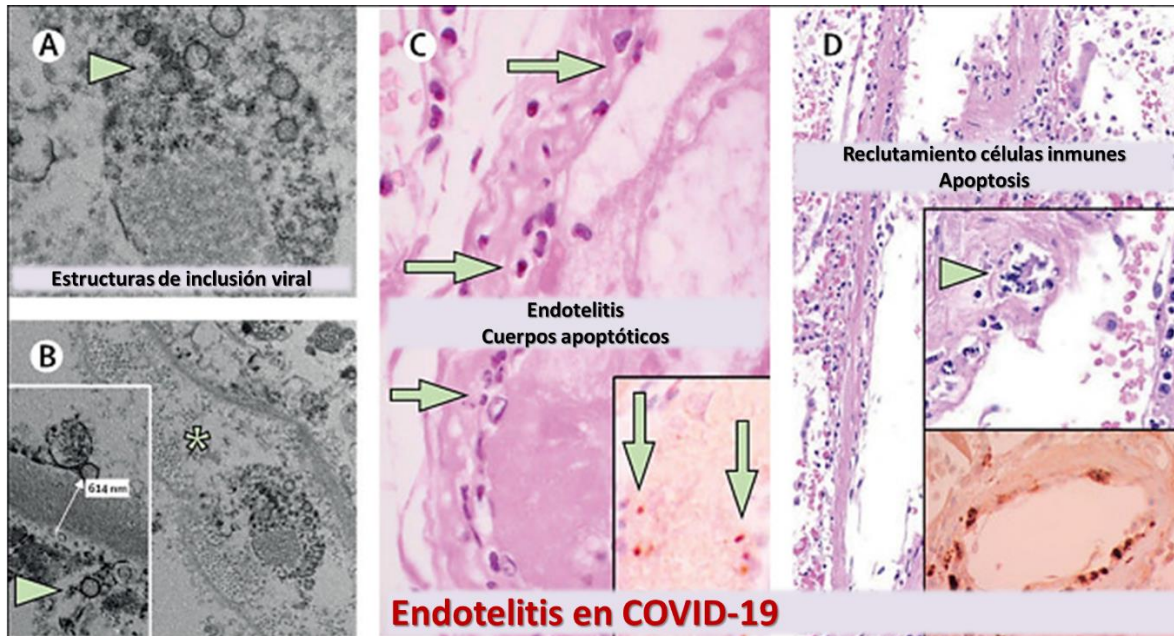
Referencia: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02752/full>

## IMAGEN DE LA SEMANA: ENDOTELITIS POR COVID-19.

Colaborador: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Adaptado de Varga Z et al, *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext)



**Paneles A, B:** Microscopía electrónica de tejido renal de un paciente con COVID-19, mostrando cuerpos virales de inclusión en un espacio peritubular y partículas virales en el endotelio de las asas capilares glomerulares. Agregados de partículas virales (flecha) lucen con superficie circular densa y centro lúcido. El asterisco en el panel B señala el espacio peritubular que contiene partículas virales. El recuadro del panel B muestra la membrana basal glomerular con una célula endotelial y una partícula viral (flecha, aproximadamente 150 nm de diámetro).

**Panel C:** Espécimen resecado de intestino delgado, teñido con hematoxilina-eosina, paciente con COVID-19; las flechas señalan infiltrados celulares predominantemente mononucleares dentro de la capa íntima, a lo largo del lumen de muchos vasos. El recuadro del panel C muestra tinción inmunohistoquímica de caspasa 3 en especímenes de intestino delgado. Los patrones de tinción son consistentes con apoptosis de células endoteliales y mononucleares.

**Panel D:** Espécimen de tejido pulmonar *postmortem* de paciente con neumonía por COVID-19, teñido con hematoxilina y eosina mostrando engrosamiento de los septum; hay un vaso arterial con infiltrado mononuclear y neutrofílico (flecha en recuadro superior); el recuadro inferior muestra tinción inmunohistoquímica de caspasa 3 en ese mismo tejido pulmonar. Esto es consistente con apoptosis de células endoteliales y mononucleares.