



COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 14, 6 Julio 2020.

CONTENIDOS.

- La historia natural de la enfermedad por coronavirus-19.
- Respuesta inmune mediada por células T en COVID-19.
- Tratamiento inmunomodulador en COVID-19: Parte 3.
- Figura de la semana: In memoriam a Dr. Miguel Saldaña.

LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS-19.

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

Resumen. Se ha escrito mucho sobre diversos elementos o fases de la historia natural de las infecciones por SARS-CoV-2, causante de la *coronavirus disease* 2019 (COVID-19). En este resumen se plantea dicha historia en secuencia cronológica, describiendo los procesos mejor comprendidos de exposición al virus, contagio, infección, patogenia y desenlaces clínicos.

Patogenia.

Aunque se trata originalmente de una zoonosis, a estas alturas de la pandemia COVID-19 el reservorio del SARS-CoV-2 son seres humanos infectados. Aunque hay varias vías posibles de transmisión, entre humanos la inhalación de gotitas respiratorias grandes es el mecanismo más plausible, seguido por procedimientos médicos que generan aerosoles y transmisión por contacto directo. El virus es transmisible tanto en pacientes sintomáticos como presintomáticos, también personas que cursan sin síntomas son fuente bien documentada de infecciones. Al entrar la pandemia en la fase III, con libre transmisión local del virus, ya no se pueden tomar en cuenta factores de riesgo epidemiológico para sospechar contagio, aunque se reconoce que el contacto físico cercano, especialmente cara a cara, prolongado, en espacios cerrados, sin uso de mascarillas o pantallas faciales, con una persona infectada (doméstico, social o en un escenario médico), favorece el intercambio secreciones cargadas de virus.

Una vez el virus entre en contacto con mucosas ocular, oral o respiratoria, dependerá del inóculo infectante, específicamente de la carga viral, la duración del período de incubación, que fluctúa entre 2 y 14 días, con una mediana de 4-5 días. Es de interés que las personas infectadas pueden transmitir el virus desde algunos días antes de presentar síntomas (**Figura 1**) o aún en total ausencia

de los mismos. La excreción viral pico coincide con la aparición de los síntomas y finaliza poco tiempo después, aunque tiende a prolongarse en casos de enfermedad severa o crítica; se ha planteado que, en general, a diez días del inicio de síntomas, se pierde la capacidad de infectar.

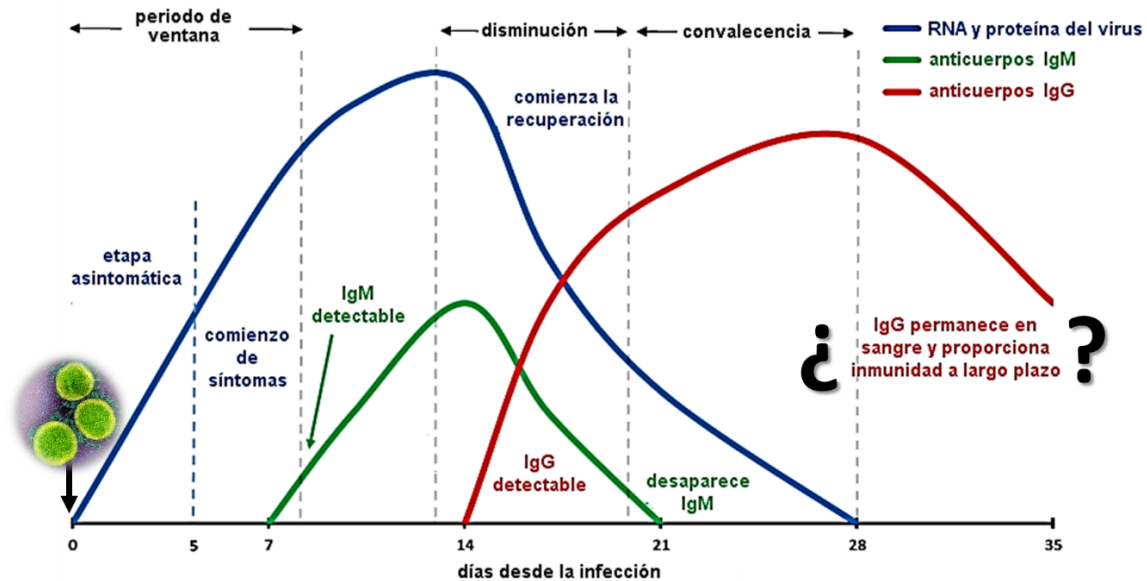


Figura 1: Curso temporal de COVID-19: Fases de la enfermedad y respuesta inmune.

Para entrar al citosol el virus utiliza como receptor al tipo 2 de enzima convertidora de angiotensina (ECA-2), uniéndose a través de la glicoproteína espicular de la envoltura viral (Figura 2A). Recientemente se ha detectado que las células hospederas generan protuberancias, llamadas filopodios, no muy comunes, pero que ya se han visto en otros virus, como el de Marburg; los usan tanto para salir de la célula afectada como para infectar las vecinas; hay "alta probabilidad" de que el Sars-CoV-2 también esté usando estos "tentáculos" para acelerar su propagación (Figura 2B).

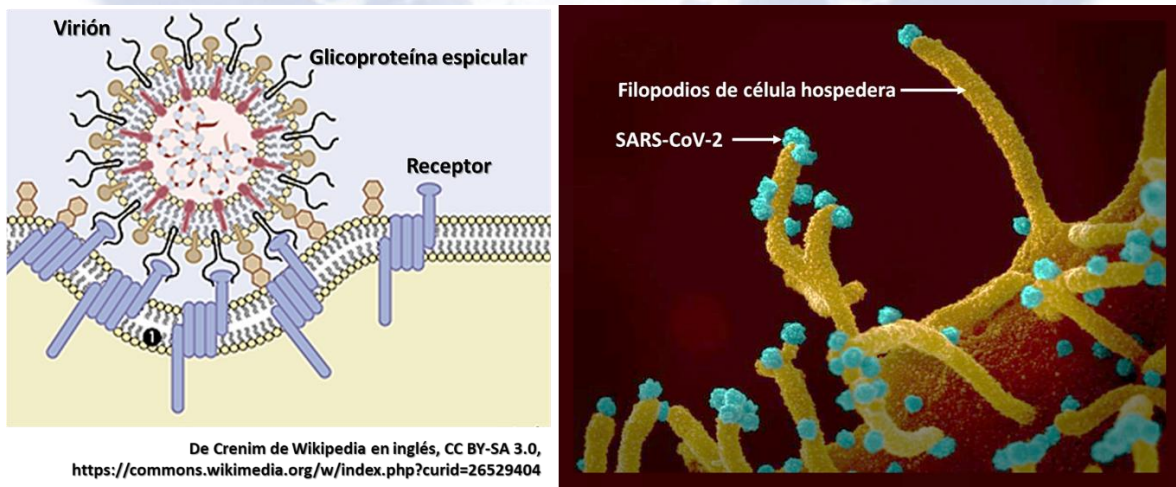


Figura 2A: SARS-CoV-2 interactuando con ECA-2; Figura 2B: Filopodios y SARS-CoV-2.

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/coronavirus-infected-cells-grow-filopodia-67679>

En respuesta a los antígenos virales las células inmunes liberan citocinas y quimiocinas proinflamatorias, lo que, en ciertos pacientes, puede producir una respuesta inflamatoria sistémica no controlada, con eventual desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los factores de riesgo para desarrollar infección grave frente a infección leve incluyen: edad (mayor de 50 años), raza (no caucásicos), enfermedad neurológica, obesidad, enfermedad pulmonar (no asma), nefropatía, diabetes, inmunosupresión y hepatopatía, como se evidencia en un estudio brasileño recientemente publicado en Lancet, valorando la mortalidad en un grupo de 99,557 pacientes afectados (**Figura 3**).

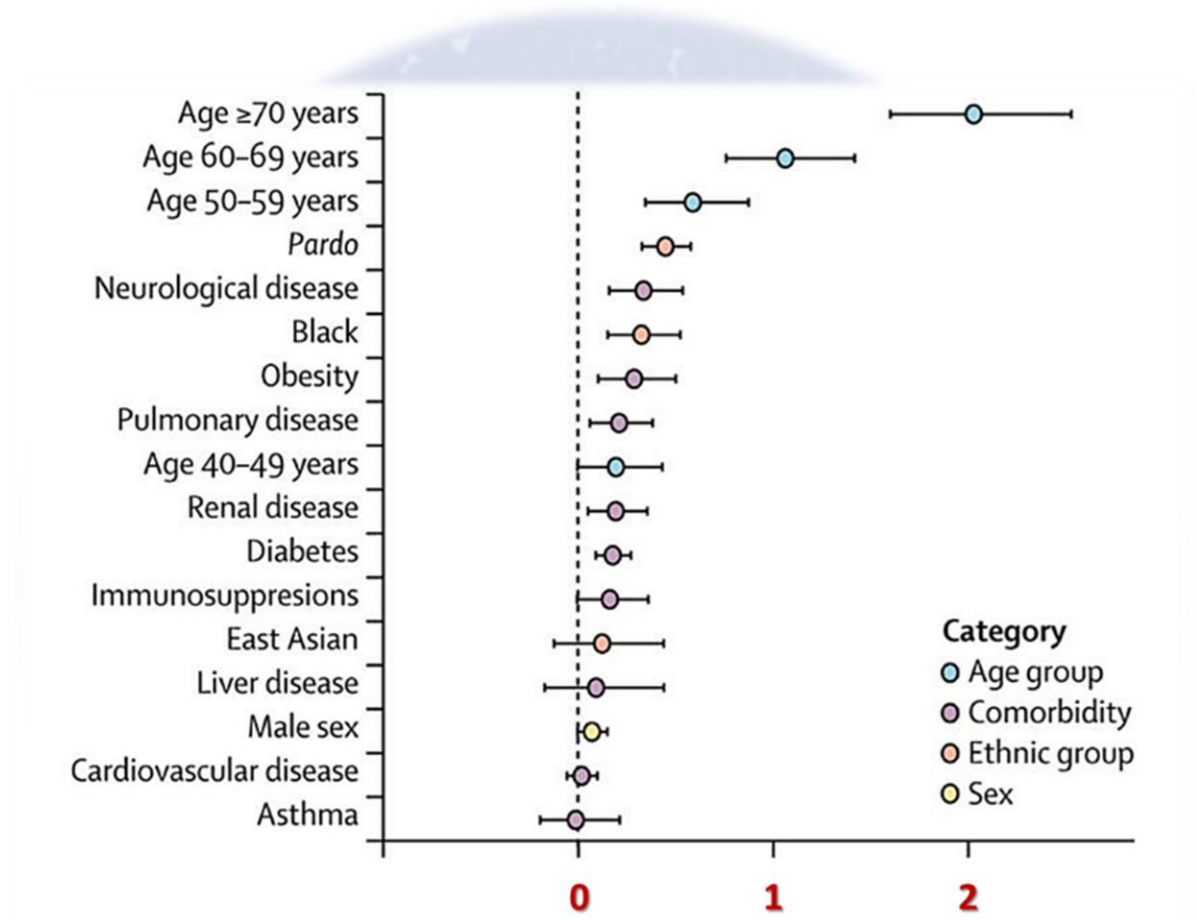


Figura 3: Odds Ratio de mortalidad por COVID-19 en Brasil. Explicación en el texto (Pardo: “raza mixta”).

Se ha reportado que el tipo sanguíneo A, el hábito de fumar, la hipertensión arterial y la presencia de cardiopatía son también predictores de curso clínico complicado.

Cuadro clínico.

El cuadro clínico puede variar desde una infección asintomática o subclínica hasta una neumonía fatal con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). Los escenarios clínicos más frecuentemente observados son:

- **Infección asintomática**, en al menos el 50% de pacientes con una prueba molecular (transcriptasa reversa de la reacción en cadena de polimerasa, RT-PCR).

- **Infección sintomática no complicada:** fiebre leve, rinorrea o congestión nasal, tos seca, malestar general, mialgias, dolor de garganta, cefalea, diarrea, conjuntivitis y anosmia; entre asintomáticos y casos leves se abarca a cerca del 80% de todos los casos de COVID-19. Los pacientes suelen tener leucopenia y linfopenia, pero también puede presentarse leucocitosis. Los niveles de procalcitonina suelen ser normales, pero pueden ser elevados en los pacientes que requieren ingreso en la UCI. Los niveles séricos de aminotransferasas y ferritina pueden ser elevados. Trombocitopenia y niveles de dímero D correlacionan con la gravedad.
- **Neumonía leve:** hay infiltrados pulmonares pero no síntomas de neumonía grave.
- **Neumonía grave:** Requiere de hospitalización, por lo general en cerca del 15% del total de casos. Además de todo lo descrito se agregan disnea (puede estar ausente), taquipnea >30/minuto o saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina (medida con oxímetro, SatO₂) <90% en aire ambiente. Las anomalías radiográficas pueden detectarse antes de los síntomas clínicos de neumonía, suelen ser bilaterales, periféricas, y con más frecuencia en lóbulos inferiores. Hay extensas opacidades en vidrio esmerilado, sobre todo en la segunda semana de la enfermedad, que luego progresa hacia un patrón mixto sobre la tercera o cuarta semana. Para más detalles acerca de los hallazgos tomográficos véase nuestro Boletín #4, del 11 de mayo 2020.
- **Estado crítico:** 5 % de pacientes diagnosticados caen en estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda, shock, complicaciones tromboembólicas y disfunción multiorgánica por respuesta hiperinflamatoria. Se ha descrito miocarditis fulminante (ver nuestro Boletín #4). SDRA: 15% de todos los casos que requieren hospitalización. Se asocia frecuentemente a sepsis y shock séptico: la incidencia fluctúa entre 2 % y el 20 % de pacientes ingresados. La tasa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 en estado crítico llega al 50 %.

Adultos mayores y niños pueden presentar cuadros clínicos complejos y bizarros, por lo que ya hemos descrito a la COVID-19 como la nueva “gran simuladora” (Boletín #5, 16 de mayo 2020).

Complicaciones tardías de COVID-19 y/o de su tratamiento.

- **Neurológicas:** Estado confusional, astenia, fatiga crónica, depresión, accidente cerebrovascular, polineuropatía (por antirretrovirales, por ejemplo).
- **Músculo-esqueléticas:** sarcopenia, atrofia muscular.
- **Dermatológicas.**
- **Broncopulmonares:** Fibrosis pulmonar, tromboembolia, microangiopatía trombótica pulmonar, neumopatía restrictiva.
- **Cardiovasculares:** infarto miocárdico, síndrome de takotsubo, arritmias cardíacas, perimiocarditis fulminante.
- **Endocrinológicas:** Insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus (debut o agravamiento).
- **Renales:** Falla renal aguda.
- Reactivación de infecciones virales (herpes zóster)... ¿Micobacterianas? ¿Fúngicas?
- ¿Reactivación de neoplasias?

Otras referencias.

Loeb M, Alhazzani W, Mertz D, Singhal N, Chagla Z, Jaeschke R, Rymer W, Wroczynska A. *Coronavirus Disease 2019. McMaster Textbook of Internal Medicine.* <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.18.1.12>.

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR CÉLULAS T EN COVID-19

Colaboración: Dr. Gabriel Alejandro Benítez Torres, médico en año social.

Resumen. El mundo cambió drásticamente en diciembre de 2019, cuando se descubrió un virus emergente perteneciente a la familia de los coronavirus, ahora nombrado SARS-CoV-2, que causa gran variedad de síndromes clínicos que, colectivamente, se han denominado “*coronavirus disease 2019*”: COVID-19. A más de siete meses de pandemia urgen diversas interrogantes acerca de las características de la respuesta inmune generada durante y después de la infección: ¿Qué mecanismos subyacen a dicha respuesta? ¿Es protectora la respuesta inmune posterior a la infección por SARS-CoV-2? Esfuerzos globales y nuevas investigaciones comienzan a aclarar el panorama, pero no sin dando lugar nuevos cuestionamientos.

Evidencia disponible.

Chandrashekar et al¹ han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 genera protección temprana contra recaídas en macacos *Rhesus* y, aunque la evidencia es limitada, la respuesta inmune ha sido similar en humanos previamente infectados con COVID-19, según los datos proporcionados por Kirkcaldy et al². Se requieren más estudios que definan los mecanismos subyacentes a la reacción inmune y la durabilidad de la respuesta protectora posterior a infección primaria por SARS-CoV-2.

Múltiples ensayos correlativos se han enfocado en la respuesta inmune protectora generada por los anticuerpos neutralizantes. Se han documentado, no obstante, casos en los que no se detectaron títulos de anticuerpos, en COVID-19 confirmada por pruebas moleculares (RT-PCR), principalmente en individuos que sufrieron enfermedad con curso leve o asintomático^{3,4,5}.

Una nueva investigación proveniente del Karolinska *Institutet* y Karolinska University Hospital, demostraron que muchas personas con infección asintomática por SARS-CoV-2 y COVID-19 con síntomas leves desencadenaron, en fase convaleciente, una respuesta inmune mediada por células T, aunque sus pruebas de anticuerpos hallan resultado negativas⁶.

Descripción del estudio.

Se usó un enfoque sistemático para mapear las respuestas inmunes celular y humoral contra SARS-CoV-2 en: a) Sujetos con COVID-19 moderada a severa; b) Individuos en fase convaleciente posterior a COVID-19 asintomático, leve y severo, y; c) Familiares expuestos e individuos sanos que donaron sangre antes y durante la pandemia.

Resultados.

- Individuos que sufrieron infección asintomática o leve por SARS-CoV-2 presentaron células T de memoria meses después, aún en ausencia de anticuerpos específicos.
- Las células T específicas de SARS-CoV-2 adquirieron una temprano memoria diferenciada.
- Las células T específicas de SARS-CoV-2 expresaron HLA-DR, Ki-67 y PD-1, lo que indica un fenotipo de expresión de CD38 correlacionado con la gravedad de la enfermedad.
- Las células T específicas de SARS-CoV-2 generaron respuestas anamnésicas a antígenos afines en la fase convaleciente, con extensa proliferación y polifuncionalidad.
- Casi el doble de familiares expuestos e individuos sanos que donaron sangre durante la pandemia generaron respuestas de células T de memoria respecto a la de anticuerpos.

Conclusiones:

- La investigación sugiere una mayor protección de la que se había demostrado previamente, lo que resulta esperanzador por la actual falta de una vacuna contra el virus SARS-CoV-2.

- La ausencia de anticuerpos neutralizantes en individuos en fase convaleciente, como indicador de protección, podría haber subestimado el alcance de la inmunidad contra SARS-CoV-2.
- Falta por determinar si una respuesta sólida de células T de memoria en ausencia de anticuerpos neutralizantes circulantes detectables pueden proteger contra el SARS-CoV-2.

Referencias.

1. <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7243369&blobtype=pdf>
2. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766097>
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555424/>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313159/>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502334/>
6. Sekine et al, bioRxiv. 2020; Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1>

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN COVID-19: PARTE 3.

Un extracto del documento: “Posición de la Asociación Salvadoreña de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (ASAAIC)”. Última revisión: 6 de junio 2020.

Colaboradores: Dr. Mauricio Flores, médico alergólogo pediatra; Dr. Héctor Guidos, médico alergólogo pediatra e inmunólogo clínico; Dr. Eduardo Arévalo, médico internista inmunólogo; Dr. César Urquiza, médico internista inmunólogo.

Edición y *addendums* para este Boletín: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Resumen. Como se explicó en los Boletines #11, 12 y 13 de nuestro Task Force, la máxima respuesta inflamatoria en COVID-19 se da en la fase pulmonar, con detrimento del cuadro clínico: esta podría ser la ventana inmunopatológica más importante para intervenir farmacológicamente. En el presente boletín se da continuidad al tema de las terapias inmunomoduladoras para manejo de la hiperinflamación de casos que evolucionan a estadio II: Se analizará el rol del plasma convaleciente, considerando requisitos ideales para la selección del plasma y el momento óptimo para a transfusión.

Plasma convaleciente.

Este tratamiento se refiere a la transfusión de plasma cargado de anticuerpos a partir de individuos recuperados de una infección por un patógeno en específico. El mecanismo de acción es por medio de la unión de anticuerpos contra el patógeno; resultando en citotoxicidad celular, fagocitosis o neutralización directa del patógeno.

El uso de plasma convaleciente en enfermedades infectocontagiosas no es novedoso, existen recientes experiencias de uso en las epidemias de ébola en 2014 y MERS en 2015, así como reportes de su uso para otras enfermedades, como influenza y SARS-CoV. En pacientes con infección por influenza A (H1N1) el 2009 se reportó que el uso de plasma convaleciente se asoció a reducción de la carga viral a nivel respiratorio, disminución de respuesta inflamatoria y mortalidad. Se ha descrito, en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 con síndrome de distrés respiratorio del adulto, disminución del cuadro inflamatorio (reducción de PCR, procalcitonina e IL-6), asociado a mejoría de lesiones pulmonares radiográficas y aumento de anticuerpos neutralizantes.

Los protocolos incorporan plasma convaleciente DE donadores previamente diagnosticados con COVID-19 y que, subsecuentemente, fueron evaluados para SARS-CoV-2, resultando negativos.

En El Salvador, el Ministerio de Salud ha destacado las **características de los donantes de plasma convaleciente**:

- El donante debe firmar un consentimiento informado para donación de hemoderivados.
- El donante debe acudir de manera voluntaria y altruista.
- Condiciones de infección por COVID-19:
 - RT-PCR inicial positiva o haber presentado cuadro clínico leve a moderado.
 - Dos pruebas RT-PCR negativas al final de la convalecencia, solo si es posible, ya sea por hisopado o muestra sanguínea.
 - Prueba para detección cualitativa de IgG e IgM (*rapid test* kit IgG positiva e IgM negativo).
 - Idealmente medir títulos de anticuerpos IgG e IgM: al haber disponibilidad en el mercado.
- Que haya cumplido criterios de alta.
- Asintomático por lo menos o 14 días o asintomático con RT-PCR negativa.
- Edad entre 18 y 60 años, de preferencia masculinos y sin antecedentes de transfusión.
- Control adecuado de enfermedades crónicas no transmisibles.
- En caso de donantes femeninas, sin historia gestacional o abortos previos.
- Temperatura dentro de parámetros normales, sin medicamentos durante las últimas 72 horas.
- Peso mínimo de 50 kg.
- Adecuado acceso venoso en ambos brazos.
- Tipo sanguíneo y rastreo de anticuerpos irregulares negativos.
- Hemoglobina: Hombres, 13.5-15.5 g/dl o HCT >40%; mujeres, 12.5-15.0 g/dl o HCT >38%.
- Proteínas séricas con valor mayor o igual a 6.0 g/dL.
- Contar con serología no reactiva para hepatitis B, hepatitis C, VIH 1 y 2, sífilis, Chagas.
- Dejar en seroteca muestra para futura titulación.

Procedimientos (Ver **Figura 1**).

- Donación mediante aféresis, obtener entre 400-1000 ml (máximo 15% del volumen sanguíneo total). El volumen plasmático máximo extraído por sesión no deberá exceder los 1000 ml, excluyendo el volumen del anticoagulante, con reposición volumétrica (solución salina normal o albúmina, si el volumen obtenido es mayor a 1000 ml).

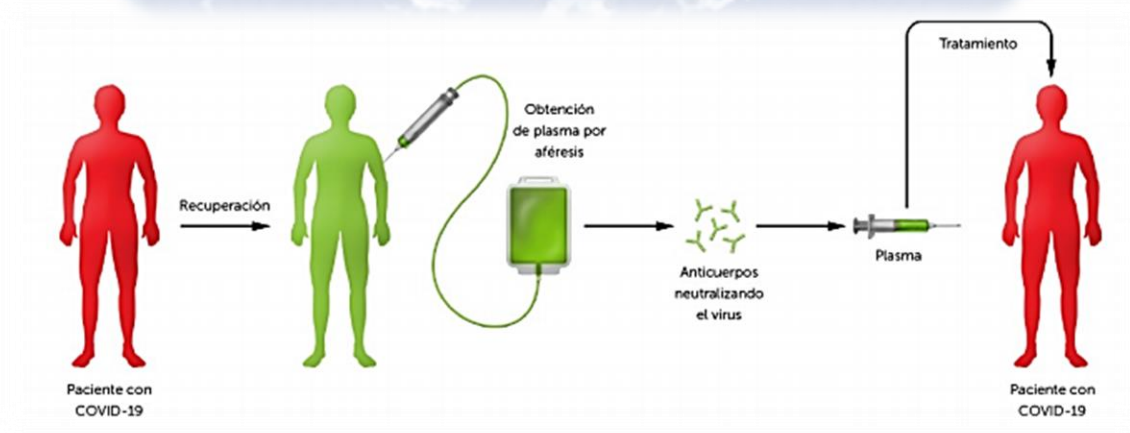


Figura 1: Procedimientos de transfusión de plasma convaleciente.

Fuente: modificado de J Clin Invest. 2020; 130(4):1545-1548.<https://doi.org/10.1172/JCI1380003>.

- Administrar en la reposición volumétrica una ampolla de gluconato de calcio para reducir las reacciones causadas por el anticoagulante a base de citrato.
- Se debe transfundir según hemotipo, según sistema ABO y Rh.
- Se podrá administrar al receptor el mismo día o se procederá a la congelación.

Criterios para diferir donación:

- Leucocitosis (mayor de 11,500/mm³): diferir por 10 días.
- Leucopenia (menor de 4,000/mm³): diferir por 10 días.
- Proteínas séricas ≤ 6.0 g/dL.
- Elevación de temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$.
- Vacunación en últimos 30 días.
- Procedimientos odontológicos en los últimos 30 días.
- Ingesta de analgésicos tipo AINE (72 horas), aspirina (72 horas), antibióticos (15 días).

Criterios de exclusión.

- Haber presentado cuadro clínico de COVID 19 severo.
- Transfusiones sanguíneas durante su enfermedad activa.
- Mujeres con embarazo o abortos recientes.
- Serología reactiva para cualquiera de los estudios de donación que se realicen.
- Enfermedades crónicas no transmisibles con inadecuado control.
- Enfermedades oncológicas, hematológicas, en terapia de inmunosupresión.
- Pacientes con diagnóstico de alergias, atopia o asma.
- Donaciones previas de plasma o plaquetas en los últimos 7 días.
- Donaciones previas de sangre completa en los últimos 90 días.
- Antecedentes de enfermedades cardíacas isquémicas, o insuficiencia cardíaca.

Evidencia disponible.

Se ha considerado que para la utilización eficaz de esta terapéutica es necesaria la medición de anticuerpos neutralizantes para garantizar efectividad; en los protocolos con plasma convaleciente las titulaciones por ELISA deberían ser de al menos 1:160. El uso de plasma convaleciente aún forma parte de protocolos de investigación; no hay aún reportes en pacientes pediátricos COVID-19, pero sí reportes favorables en otras infecciones, como en la epidemia de Ébola de 2016.

- **Grievsen et al:** en Ébola el plasma no fue efectivo en mejorar la sobrevivencia de ciertos pacientes, probablemente porque no se contaban con datos de titulación de anticuerpos neutralizantes.
- **Robbiani et al** midieron niveles de anticuerpos plasmáticos de pacientes recuperados de COVID-19 y su capacidad de neutralización; la mayoría de las muestras de plasma de pacientes no hospitalizados no contenían altos niveles de actividad neutralizante contra SARS-CoV-2.
- **Ni et al** evaluaron la respuesta humoral específica contra SARS-CoV-2: la producción de anticuerpos neutralizantes en pacientes recuperados es muy variable, reportándose un caso en el que no se pudieron determinar títulos de anticuerpos neutralizantes.
- En 3 reportes de uso de plasma convaleciente en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 se ha observado aclaramiento de carga viral y mejoría de evaluaciones de laboratorio:
 - Aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes de los pacientes;
 - Aumento de recuento linfocitario;
 - Disminución de proteína C reactiva;
 - Disminución de valores de SOFA en Cuidados Intensivos;

- Disminución de la necesidad de oxígeno durante destete de ventilación mecánica.
- Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios asociados.
- **Joyner et al** confirman que en 5,000 adultos con enfermedad severa por COVID-19, con 66% de pacientes en Cuidados Intensivos, la incidencia de efectos adversos en las primeras 4 horas post transfusión fue menor del 1%, concluyéndose que es una intervención segura.
- **Organización Panamericana de la Salud (OPS):** La terapia inmunológica pasiva generalmente es más efectiva cuando se administra tempranamente, y se podrían requerir menos dosis que las necesarias para el tratamiento de la enfermedad establecida; estudios empíricos sugieren que en pacientes recientemente hospitalizados pueden generar mejor respuesta clínica.
- Al cierre de la edición de este Boletín se dispone de los resultados de un estudio recientemente suspendido por sus investigadores: **Convalescent Plasma for COVID-19 A randomized clinical trial** (medRxiv 2020.07.01.20139857; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>). Se comparó la terapia con 300 ml de plasma con títulos de anticuerpos de al menos 1:80, versus cuidado estándar en pacientes hospitalizados por COVID-19 (relación 1:1). El objetivo primario fue mortalidad a 60 días, los secundarios fueron estancia hospitalaria y la escala de severidad de la OMS de 8 puntos, a los 15 días. El ensayo se suspendió prematuramente con 86 pacientes enrolados; los títulos de anticuerpos neutralizantes eran semejantes en ambos grupos, por lo que el comité de seguridad indicó suspender el estudio, diferencias en ninguno de los objetivos (ver **Figura 2**).

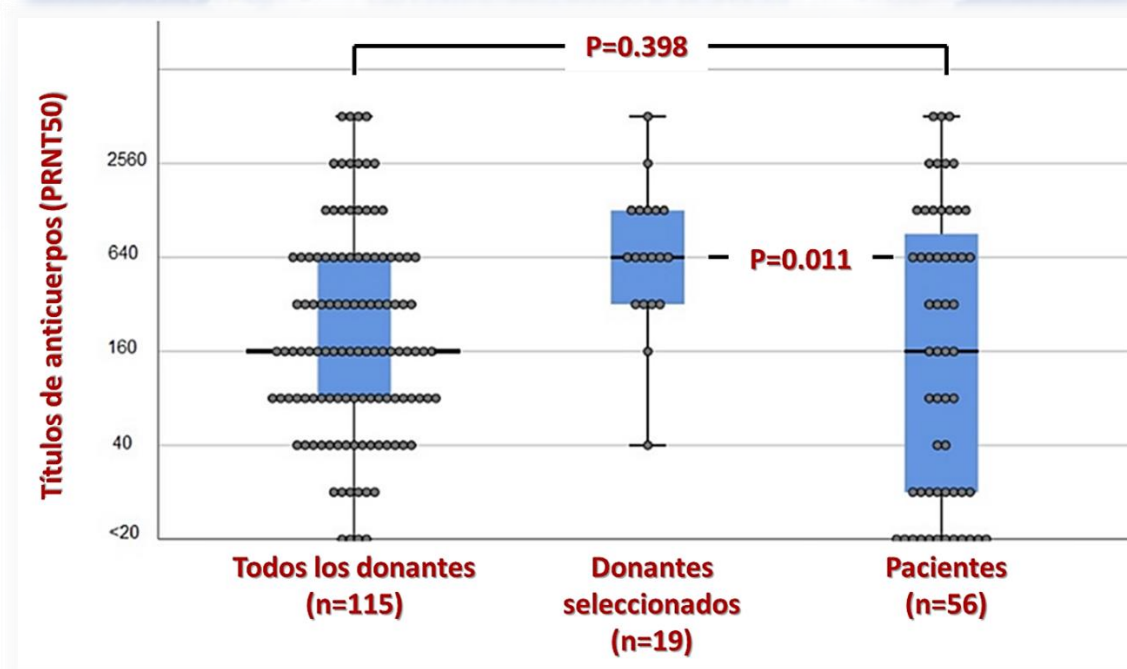



Figura 2: No hay diferencias significativas entre los títulos de anticuerpos en plasma de donantes de los del plasma de pacientes con COVID-19. Ver explicación y referencia en el texto.

Conclusión: La evidencia más reciente sugiere que el testeo para medir títulos de anticuerpos en los pacientes COVID-19 y priorizar las transfusiones para pacientes de grupos de riesgo con inicio reciente de síntomas resultaría clave para identificar pacientes que podrían beneficiarse de transfusiones de plasma convaleciente, administrado tempranamente en pacientes que requieran hospitalización.

FIGURA DE LA SEMANA:

Reconociendo el legado de dos grandes médicos nefrólogos.

Descansen en paz y lejos del dolor del mundo, distinguidos profesores. Sus aportes a la Medicina quedan grabados, indelebles, en la historia nacional y en las mentes y corazones de los que fuimos sus alumnos, colegas y pacientes. Gracias por todo, amigos, hasta siempre.





La Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador

lamenta el sensible fallecimiento de
Dr. José Miguel Saldaña Arévalo
Q.D.D.G.
Padre de la Nefrología y Trasplante Renal en El Salvador

Hacemos extensivas nuestras condolencias a su apreciable esposa doña Rosa María de Saldaña y sus hijos Miguel Fabio, Alejandro y Lili

Rogamos a Dios le de resignación a su familia y eterno descanso a su alma

San Salvador 30 de junio 2020



GRACIAS POR TODO AMIGO

DR. SERGIO COTO

EL PAÍS Y LA NEFROLOGIA DE EL SALVADOR
PIERDE UN GRAN ELEMENTO

—

UN LUCHADOR INCANSABLE QUE SIEMPRE
ESTUVO APOYANDO EN LA TRINCHERA DEL
HOSPITAL ROSALES. MUY DISPUESTO A
COLABORAR SIEMPRE

**San Salvador, lunes
6 de Julio 2020**

Muchas bendiciones a todos los médicos de todas las latitudes del mundo.