

# BIBLIOGRAFIA INVESTIGACION COVID 19 #5

1<sup>ER</sup> AVRIL 2020

REDIGEE PAR LE PR ANNE-CLAUDE CREMIEUX HOPITAL SAINT LOUIS

JOURNAL AUTOR	TITULO	PRINCIPAL PREGUNTA A RESPONDER	PUNTOS CLAVE
Clinical Infectious Diseases Mars 26 (Chan J F-Woo)	Simulation of the clinical and pathological manifestations of COVID-19 in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility	Crear un modelo de pequeños animales que permita realizar estudios fisiopatológicos y terapéuticos del Covid19 (existe un modelo de macacos utilizado para ensayos de vacunas)	Estos investigadores de Hong-Kong <b>lograron desarrollar un modelo muy interesante de COVID-19 en el hámster</b> que tiene receptores celulares ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) para el RBD (dominio de unión al receptor) de la proteína Spike del virus. Los hámsters <b>desarrollan una neumonía que se cura espontáneamente en 14 días con una carga viral significativa a nivel nasal, pulmonar e intestinal y desarrollan Ac neutralizantes a partir del D7</b> . A señalar una <b>afectación histológica del miocardio sin presencia del virus</b> . Transmisión a hámsters sanos de la misma jaula. Quedamos esperando la continuación (estudios terapéuticos ++).
Clin Infect Dis 28 march 2020	Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019	Interés de la serología asociada con la PCR para mejorar el diagnóstico de Covid-19 (Ac contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína Spike; kits ELISA comercial)	Estudio en 173 pacientes que muestra que <b>los anticuerpos totales (en 93% ptes), de las IgM (en 82 % ptes) y de las IgG (en 64 % ptes) aparecen con una media de 11, 12 y 14 días respectivamente</b> . Mientras tanto, la carga viral (CV) cae del 66% antes de D7 al 46% entre D15 y D39. <b>Según los autores, la asociación PCR + Serología permitirá un diagnóstico más sensible que la PCR sola</b> . Acá también se señala la persistencia viral durante bastante tiempo en el árbol respiratorio. Los títulos elevados de Ac están asociados con los cuadros más severos. <b>Tener en cuenta que el siguiente estudio es menos entusiasta sobre el interés diagnóstico de la serología en la fase aguda (¿técnicas diferentes?)</b>

medRxiv preprint  
March 24, 2020  
(Tan, W)

Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19 (Chongqing, Chine)

Evolución de la carga viral (CV) en las muestras nasofaríngeas (NF), esputo (E), heces (H) y de los AC antinucleo-cápside (NC)

(Estudio prospectivo en 67 pts PCR +, de los cuales 29 pts (43%) eran graves y 67% requiriendo O<sub>2</sub>

Varias confirmaciones y nuevos mensajes ++

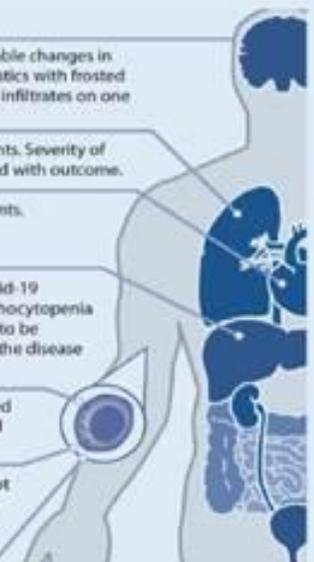
- 1- **Concentración viral máxima la primera semana de los síntomas**
  - 2- **Presencia viral media/ y persistencia máxima son más prolongadas en esputo (19 días / 37d) y en heces (18 días / 26d) que en NP (12 días /38d).**
  - 3- **Presencia viral más prolongada en pacientes con cuadros graves (23d frente a 20d)**
  - 4- **Por otro lado, la orina y la sangre rara vez + (<20% de los pacientes) y de manera puntual.**
  - 5- **Los Anticuerpos IgM e IgG (NC) aparecen tardíamente (18 a 21 días) y de manera inconstante. Las tasas más altas se observan en pacientes graves (presencia viral + prolongada)**
- En la práctica, **otro estudio que recuerda que la presencia viral excede los 14 días en particular en el esputo, las heces y en los pacientes graves. El anticuerpo anti NC no sería útil para el diagnóstico en la fase aguda. Si hay test negativos de los Ac anti NC y una fuerte sospecha clínica, pensar en analizar esputo y heces por PCR.**

Anaesthetist  
(english version)  
On line 24 march  
20  
(Thomas-Rüddel  
D)

COVID-19 update for anesthesiologists and intensivists  
March 2020  
<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00758-x>

Revisión de síntesis (lindos esquemas)

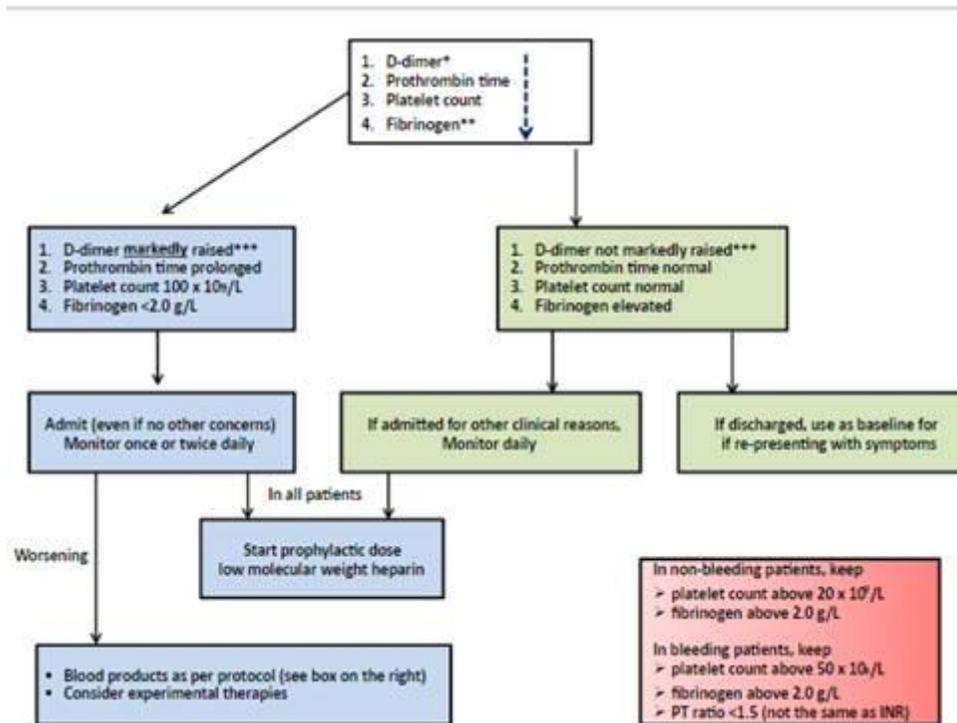
Findings	Frequency	Comment
Imaging – lungs		In thoracic X-ray no detectable changes in 40% of patients. CT-diagnostics with frosted glass-like changes, but also infiltrates on one or both sides.
Hypersensitive troponin	Increase in up to 12% of cases	More frequent in ICU patients. Severity of myocardial injury associated with outcome.
ASAT/ALAT (aspartate or alanine amino-transferase)	Increase in 22–38% of cases	More frequent in ICU patients. Significance unclear.
Lymphocytopenia	In 32–83% of cases	Occurs frequently with Covid-19 infections. Severity of lymphocytopenia and lacking recovery seem to be associated with severity of the disease and outcome.
Lactate dehydrogenase (LDH)	Increase in 21–76% of cases	Level seems to be associated with severity of disease and outcome.
Procalcitonin (PCT)	Relevant increase in less than 10% of cases	PCT-increase apparently not obligatory in COVID. Might hint at co-infection.



<p>Circulation epub March 2020 (Vardeny O)</p>	<p>Applying the Lessons of Influenza to Coronavirus During a Time of Uncertainty</p> <p>(Pr C Spaulding, HEGP)</p>	<p>Revisión breve y bien hecha de las interacciones entre COVID y el sistema cardiovascular</p>	<p><u>Aumento de la mortalidad por COVID</u> si antecedentes de HTA o enfermedad cardiovascular. ¿Mecanismo? Probable disminución de la inmunidad en pacientes CV. Atención con los tratamientos que aumentan el intervalo QT (<u>cloroquina / HCQ y azitromicina</u>): riesgo de muerte súbita. Continuar los tratamientos de prevención secundaria. Limitar las hospitalizaciones de pacientes CV para reducir el riesgo de infección.</p>
<p>New England J Med March 30, 2020 (Vaduganathan M.)</p>	<p>Renin–Angiotensin– Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19</p> <p>(Pr M. Azizi, HEGP)</p>	<p>Revisión de síntesis sobre los inhibidores del sistema renina- angiotensina y el Covid19</p>	<p>Aunque la edad es el principal predictor de deceso, la hipertensión podría ser un FDR independiente. La ECA2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) degrada la angiotensina 2 (y la 1) en angiotensina que actúa como un inhibidor del SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) y es un receptor para la entrada de SARS-CoV. El efecto de los inhibidores de la enzima (IEC) y los anti angiotensina (ARA2) en la expresión de la ECA2 parece no ser uniforme. En este momento, <b>aunque existe cierta incertidumbre, el autor y las sociedades científicas de los EE. UU. recomiendan no detener estos TT en pacientes en riesgo o sospechosos de Covid-19.</b> (Id. Revisión N ° 3 de Patel en JAMA); <b>El mismo mensaje aparece</b> en la revista Hypertensión: 2020; 75: 00-00 (Danser AJH) y en cartas al editor de Lancet Respir Med del 26 de marzo (Lo KB, Tignanelli C) en respuesta al artículo de Fang (Lancet Respir Med 11 de marzo) quien había sugerido que los IEC y ARAII podían ser un factor agravante para la infección por Covid-19)</p>

J Thromb Hemost. 2020 (Jecko Thachil)

ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 (Pr D. Smadja, HGEP)



Los niveles elevados de dímeros D ( $\geq 500$  ng / ml), así como los test TP y TCA alterados al ingreso, parecen ser factores asociados con el deceso de los pacientes COVID+. Los autores proponen el **tratamiento con Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis preventivas en todos los pacientes que requieren hospitalización por infección de COVID-19 (incluidos los pacientes no críticos), en ausencia de contraindicación.**

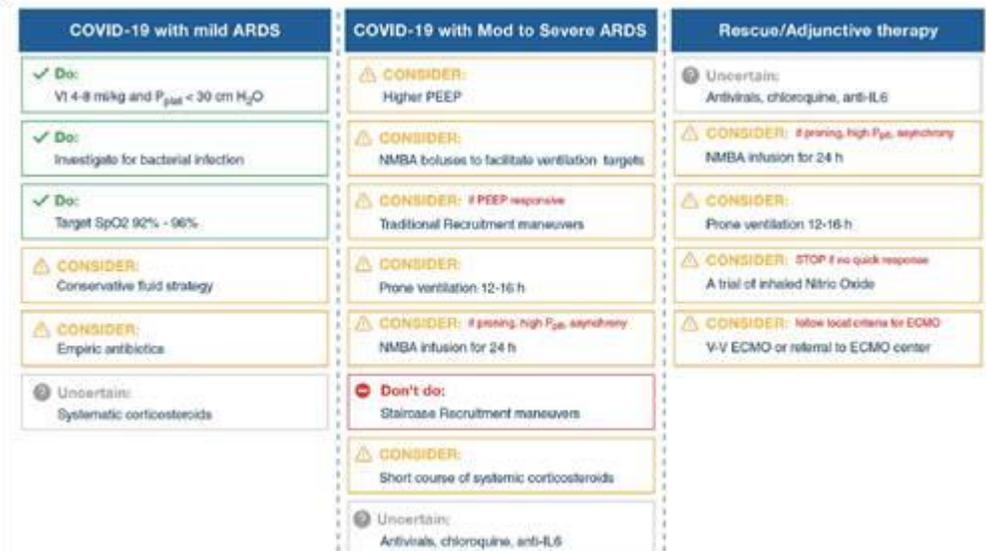
Société Espagnole de pathologie digestive (SEPD) Et Association espagnole de gastroentérologie (AEG) March 2020 (Perez et al)

Recommendations by the SEPD and AEG, both in general and on the operation of gastrointestinal endoscopy and gastroenterology units, concerning the current SARS-CoV-2 pandemic (Dr C Cellier, HEGP)

¿Cómo proteger a los pacientes y profesionales de la salud del riesgo de infección y mantener la actividad en la endoscopia digestiva?

- Posponer todas las endoscopias que no sean de emergencia
- Mantener la endoscopia si hay un alto riesgo de cáncer, o si es urgente.
- Posponer por 30 días las endoscopias que no sean de emergencia en pacientes con fiebre o síntomas de infección respiratoria
- Si paciente con infección SARS-CoV2 sospechada o confirmada: endoscopia solo si es urgente
- Minimizar el número de personal en las salas de endoscopia.
- Idealmente, una sala solo para los pacientes SARS-CoV2 +
- Procedimiento de desinfección convencional para endoscopios.
- Desinfección de todas las superficies y materiales en contacto con el paciente después de cada endoscopia.

<p>Diseases of the Colon &amp; Rectum March 2020 View point (Pellino et al)</p>	<p>How COVID-19 Outbreak Is Impacting Colorectal Cancer Patients in Italy: A Long Shadow Beyond Infection (Dr C Cellier, HEGP)</p>	<p>Daño colateral de la pandemia en pacientes con cáncer colorrectal</p>	<p>La esperanza de vida en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) es menor si el tratamiento comienza más de 90 días después del diagnóstico. El autor advierte sobre el riesgo de retraso diagnóstico y terapéutico, en particular el tiempo de espera para la cirugía en pacientes operables.</p>
<p>Journal Microb Immunol Infection March 2020 (Wu D)</p>	<p>TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib (Pr E Tartour, HEGP)</p>	<p>¿Rol de la IL-17 en la fisiopatología de las lesiones pulmonares de SARS-Cov2?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se encontró una gran cantidad de TH17 (una subpoblación de células T CD4 +) en pacientes COVID-19 graves</li> <li>- Los TH17 producen IL-17, GM-CSF e inducen G-CSF (quienes reclutan neutrófilos) y citocinas proinflamatorias (IL-6, TNFa, IL-1b).</li> <li>- La IL-17 puede causar daño pulmonar como se observa para el H1N1 (Li C Cell Res 2012)</li> <li>- Un inhibidor de Jak 2 (Fedratinib utilizado para la Leucemia mieloide) bloquea la inducción de IL-17 y GM-CSF: ¿un blanco terapéutico potencial?</li> </ul>
<p>Clin Inf Dis March 12, 2020 (Qin C)</p>	<p>Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China (Pr E Tartour, HEGP)</p>	<p>Perfil inmune y perfil celular de 452 pacientes (286 pts graves, mediana de edad 58 años) infectados por COVID-19 (Wuhan)</p>	<p>Los pacientes graves tienen una proporción neutrófilos/linfocitos, una Proteína C Reactiva y unas citocinas inflamatorias (IL-2Ra soluble, IL-6, IL-8, IL-10, TNFa) más elevadas que los otros pacientes. Los linfocitos, las células T (CD4 y CD8), las células T reguladoras, los monocitos, los eosinófilos y los basófilos están más disminuidos en los casos graves. Límite del estudio: posibilidad de coinfección bacteriana no eliminada. Conclusión: la inmunidad innata (neutrófilos, citocinas, etc.) se exacerbaría y la inmunidad adaptativa (Tcells), que normalmente controla la replicación viral y la inflamación, se reduciría considerablemente. La estrategia terapéutica actual apunta a la inmunidad innata (anti-citocinas). ¿Qué pasaría con tratamientos para reactivar y amplificar la respuesta antiviral de LT (anti-PD-1?)</p>
<p>Morbidity and Mortality Weekly Report (Moriarty LF)</p>	<p>Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020 (W Dab, Pr émerite au Cnam)</p>	<p>El estudio de la propagación del virus en los cruceros es una oportunidad para comprender</p>	<p>En este informe de los CDC sobre la epidemia de Covid-19 en los barcos cruceros Diamond Princess y Grand Princess, podemos encontrar tres datos interesantes en lo que debería considerarse situaciones cuasiexperimentales. I) El porcentaje de formas graves es del 9,7% y la tasa de mortalidad es del 1,3%.</p>

		<p>mejor las características epidemiológicas.</p>	<p>II) El 46.5% de los pacientes que dieron positivo eran asintomáticos al momento de la detección sistemática de los pasajeros y el 17.9% nunca desarrolló síntomas</p> <p>III) El virus se encontró en varias superficies en las cabinas hasta 17 días después de la evacuación de las embarcaciones (antes de su limpieza).</p>
<p>Imperial College COVID-19 Response Team 30 March 2020 (Flaxman S)</p>	<p>Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries</p>	<p>Impacto de las medidas de confinamiento implementadas en Europa</p>	<p>Modelización del impacto de las medidas de confinamiento basada en la evolución de los decesos que permite, mediante un retro-cálculo posterior, estimar el número "real" de contaminaciones (subestimado por las declaraciones debido a las formas asintomáticas y la falta de test). Resultados al <u>31/03/2020</u>: impacto sustancial ++ en Italia (primer país "confinado" el 11 de marzo), el R0 habría pasado de &gt; 3 a ≈ 1 (¡que es lo que observaron los epidemiologistas italianos!); El 10% de la población estaría infectada y se habrían evitado 38,000 [13,000 - 84,000] decesos. En los 11 países europeos analizados, se habrían evitado 59,000 [21,000 - 120,000] decesos. En resumen, hay que aguantar +++, el confinamiento funciona tanto en las modelizaciones como en las observaciones de campo.</p>
<p>Intensive Care Med 28/03/2020 (Alhazzani W)</p>	<p>Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (Pr M Wolff, Hôpital St Anne)</p>	<p>54 « statements » sobre el manejo de pacientes Covid + en cuidados intensivos, de acuerdo con el enfoque GRADE (higiene, ventilación, ap. circulatorio, tratamientos ...) Ejemplo: tabla ARDS</p>	 <p><b>COVID-19 with mild ARDS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Do: Vt 4-8 ml/kg and P<sub>plat</sub> &lt; 30 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>✓ Do: Investigate for bacterial infection</li> <li>✓ Do: Target SpO<sub>2</sub> 92% - 96%</li> <li>⚠ Consider: Conservative fluid strategy</li> <li>⚠ Consider: Empiric antibiotics</li> <li>⊕ Uncertain: Systematic corticosteroids</li> </ul> <p><b>COVID-19 with Mod to Severe ARDS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⚠ Consider: Higher PEEP</li> <li>⚠ Consider: NMBA boluses to facilitate ventilation targets</li> <li>⚠ Consider: if PEEP responsive: Traditional Recruitment maneuvers</li> <li>⚠ Consider: Prone Ventilation: 12-16 h</li> <li>⚠ Consider: if prone, high P<sub>plat</sub>, asynchrony: NMBA infusion for 24 h</li> <li>⊖ Don't do: Staircase Recruitment maneuvers</li> <li>⚠ Consider: Short course of systemic corticosteroids</li> <li>⊕ Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6</li> </ul> <p><b>Rescue/Adjunctive therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Uncertain: Antivirals, chloroquine, anti-IL6</li> <li>⚠ Consider: if prone, high P<sub>plat</sub>, asynchrony: NMBA infusion for 24 h</li> <li>⚠ Consider: Prone ventilation 12-16 h</li> <li>⚠ Consider: STOP if no quick response: A trial of inhaled Nitric Oxide</li> <li>⚠ Consider: follow local criteria for ECMO: V-V ECMO or referral to ECMO center</li> </ul> <p>Fig. 3 Summary of recommendations on the management of patients with COVID-19 and ARDS</p>

<p>Am J Resp Dis and Crit Care Med Gattinoni L</p>	<p>Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome" (Pr M Wolff, Hôpital St Anne)</p>	<p>Un SDRA si pero...</p>	<p>Luciano Gattinoni explica, a partir de la experiencia italiana, las peculiaridades del SDRA durante la infección por Covid-19, a saber, una disociación entre una compliance relativamente conservada y una hipoxemia intensa, una observación casi única en su tipo durante el SDRA. Hay una hiperperfusión importante de áreas no ventiladas. La presión espiratoria positiva (PEP) alta se acompaña a menudo de efectos hemodinámicos perjudiciales y la posición en decúbito ventral (DV) a menudo tiene un efecto modesto. <b>La conclusión: recomendación de una PEP lo más baja posible, una ventilación "suave" y ... paciencia</b></p>
<p>Diffusion AP-HP du 31/03 M. Schmidt</p>	<p>Registre REVA – Étude COVID-ICU (Pr M Wolff, Hôpital St Anne)</p>	<p>Primeros datos preliminares (aún no publicados) de las unidades de cuidados intensivos en Francia</p>	<p>857 pacientes, asistidos en 63 centros, 76% hombres, edad promedio 62 años, peso: 88 kg ± 21, altura 171 cm ± 1, Comorbilidades: cardiovasculares: 62%, diabetes: 24%, respiratorias: 21%, muy pocos pacientes inmunodeprimidos Fecha de los primeros síntomas antes del ingreso a cuidados intensivos: 8 días ± 4 Score IGS2: 41 ± 19 Score SOFA: 6 ± 4 Ventilación no invasiva: 5%; Ventilación mecánica invasiva: 80%; ECMO: 10%, Decúbito ventral: 52%, catecolaminas: 47%, diálisis: 17% De los 85 que dejaron las UCI, el 54% fue porque fallecieron.</p>