

BOLETÍN N° 1



AÑO 2021



ÍNDICE

<u>Editorial</u>	<u>3</u>
<u>Variantes covid 19</u>	<u>4</u>
<u>Dra. Graciela Sadino</u>	
<u>Conceptos de siempre, pero actuales</u>	<u>10</u>
<u>Mgter. Nora Glatstein</u>	
<u>Pandemia y ancianidad</u>	<u>11</u>
<u>Dra. Eugenia Martínez Moro</u>	



EDITORIAL

La actual Comisión Directiva del Circulo Médico de Córdoba tiene el agrado de comunicarse con Ustedes a través de esta nuevo medio: "El Boletín". Por intermedio de los mismos además de publicar artículos de interés, informaremos actividades programadas.

El objetivo de la HCD es de que participemos todos los integrantes del Circulo, a través de las distintas Sociedades Científicas que componen el mismo, como también del Ministerio de Salud, Universidades, Academia de Medicina, Consejo de médicos , Caja de jubilaciones y otros.

Se publicarán artículos de actualización, novedades y temas de interés. Instamos a comunicar también resúmenes de cursos , congresos y otras actividades científicas realizadas por las distintas Sociedades.

Los boletines tendrán periodicidad , estarán cargados en la página Web de la entidad, por lo cual tendrán acceso los socios de la Institución.

Agradecemos a todos la participantes y en especial a las editoras Dras. Nora Glastein y Myriam Maldonado.

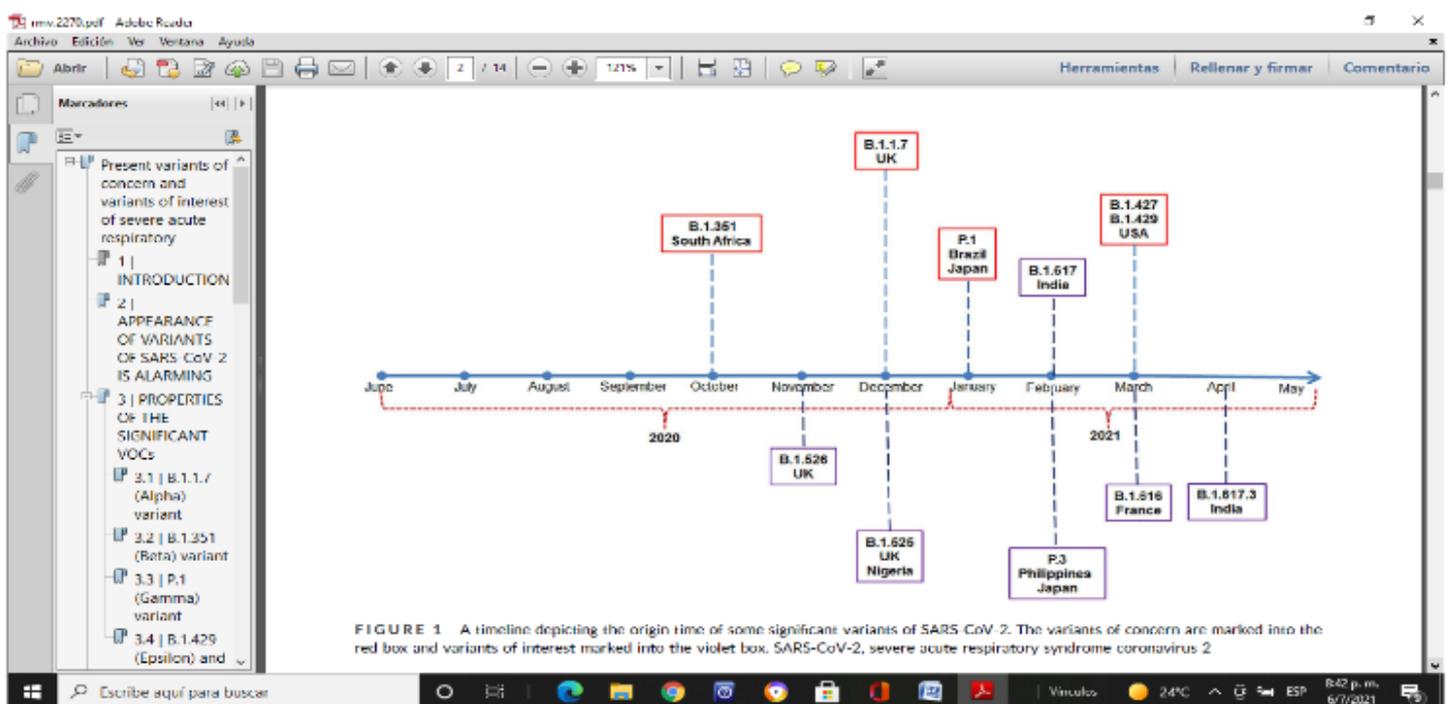
Dr. Luis Lezama

Presidente Circulo Médico de Córdoba

VARIANTES COVID-19

Dra. Graciela Sadino - Presidente de la Sociedad de Infectología de Córdoba

La emergencia de variantes es una amenaza a la salud pública global. Al mismo tiempo, hay un conocimiento limitado sobre las variantes del virus SARS Cov2. Durante la segunda mitad del 2020, se comenzó a observar la emergencia de variantes del virus en diferentes localizaciones geográficas, como consecuencia de la evolución genética. A los fines de profundizar en este conocimiento se consensuó en reportar el registro de cambios genéticos del virus en la base de datos Nexstrain y en la base de datos de la Influenza GSAID por sus siglas en ingles (global initiative of sharing all influenza data base) .Con la información de dichas bases de datos, los científicos están tratando de delinear los distintos factores vitales de las diferentes variantes: mutaciones, patogenicidad, virulencia, trasmisibilidad y antigenicidad que pudieran condicionar un comportamiento diferente a la cepa original. (figura 1)



Definiciones

Virus:

microorganismo de estructura muy sencilla, compuesto de proteínas y ácidos nucleicos y capaz de reproducirse en células vivas específicas, utilizando su metabolismo.

Cepa viral :

Grupo de microorganismos virales emparentados con ascendencia común conocida.

VARIANTES

SON CEPAS DEL VIRUS SARS COV2 QUE CONTIENEN UNA SERIE DE MUTACIONES QUE SE REPITEN EN DISTINTAS MUESTRAS AISLADAS DE PERSONAS INFECTADAS Y QUE A SU VEZ PUEDEN PREVALECER EN LA POBLACIÓN CON CARACTERÍSTICAS PROPIAS DIFERENTES A LA CEPA PARENTAL . SE GENERAN VARIANTES VIRALES O MUTANTES DE ESCAPE QUE PUEDEN EVOLUCIONAR Y COMPORTARSE DE MANERA DIFERENTE A SUS ANCESTROS .

Deben tener por lo menos varias mutaciones.

Los virus ARN tienen mayor tasa de mutaciones que los virus de ADN .

Todos los virus mutan, en particular aquellos con genoma con moléculas de ARN por la tasa de error al replicarse en células del huésped, asociado a diferentes enzimas con actividad de ARN polimerasa responsables del proceso . SARS Cov2, es un virus con 30.000 nucleótidos con la posibilidad de producir error al replicarse por lo que es predecible la aparición de mutaciones que generen variantes que prevalecen entre las ya circulantes.

Su tasa de mutación es inferior a otros virus ARN (HIV, gripe, etc) En los últimos meses vienen apareciendo variantes con un número significativo de mutaciones en distintos países Pueden ser irrelevantes, o conferir ventaja adaptativa que modifique: la tasa de transmisión, rango de hospedador, evasión del sistema inmune, virulencia, patogenicidad o reconocimiento antigénico poniendo en riesgo la salud pública y la eficacia de las medidas preventivas y terapéuticas.

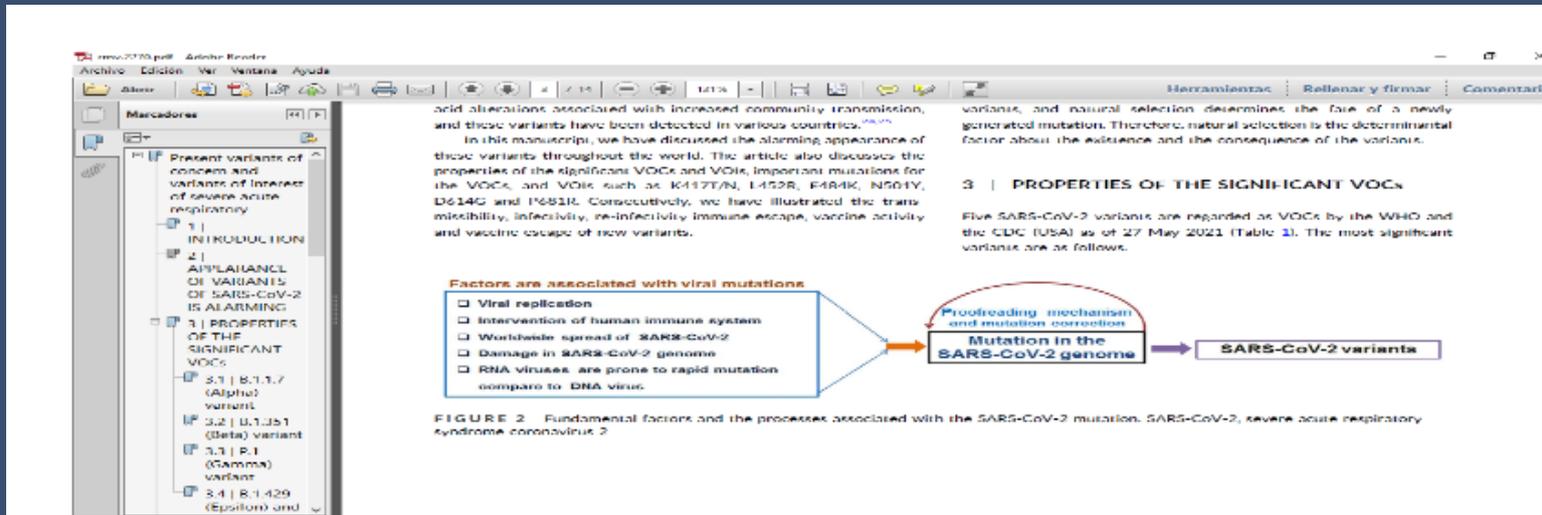
CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIANTES

- **Mayor transmisibilidad**
- **Mayor riesgo de mala evolución y hospitalización con la consiguiente sobrecarga del sistema sanitario**
- **Disminución de la eficacia de las vacunas**
- **Evasión del sistema inmune**
- **Disminución de los efectos de la inmunoterapia y los tratamientos**

IMPORTANCIA DE LAS VARIANTES

- Capacidad de diseminación más rápida
- Mayor capacidad de producir cuadros moderados o severos o en poblaciones no afectadas por la cepa original
- Capacidad de disminuir la eficacia de los métodos diagnósticos
- Capacidad de disminuir la sensibilidad del virus a los anticuerpos monoclonales, plasma y suero equino (inmunoterapia pasiva)
- Capacidad de evadir la inmunidad natural o mediada por la vacunación: a medida que aumenta la proporción de población parcialmente vacunada, puede haber presión inmunológica que pueda favorecer y acelerar la emergencia de variantes y la selección de mutantes de escape
- Capacidad de disminuir la respuesta a antivirales (Remdesivir)

FACTORES CONTRIBUYENTES A LA EMERGENCIA DE VARIANTE (FIG. 2)



MECANISMOS DE CAMBIOS ANTIGÉNICOS

La glicoproteína S (Spike) es un blanco importante para neutralizar anticuerpos. Hay distintos mecanismos alteran las propiedades antigénicas de la glicoproteína:

1. La sustitución de aminoácidos que alteran la epitope lo cual disminuye la unión de anticuerpos: ej, E484K que disminuye el efectos de anticuerpos monoclonales y el plasma de CONVALECIENTE
2. Aumento de la avidéz de el receptor de Unión a ACE2
3. Cambios en la glicosilación que alteran la unión a anticuerpos
4. Deleciones e inserciones, que altera N la epitope con disminución de la unión de anticuerpos
5. Efectos estructurales alostéricos: cambios de aminoácidos por fuera de la epitope que llevan a cambio de la conformación de la glicoproteína con la consiguiente alteración en la unión de anticuerpos.

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES (OMS):

Variantes de Interes (VOI): Variantes con múltiples mutaciones (>10) que conducen a cambios fenotípicos que causan transmisión comunitaria, múltiples casos o “clusters” o que se haya detectado en varios países

Variantes de Preocupación (VOC): Aquellas asociadas a aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID19, aumento de virulencia , disminución de la eficacia de medidas preventivas, de test diagnósticos, vacunas y terapias disponibles.

Variante de gran consecuencia (CDC): Clara evidencia de significativa disminución en la efectividad de medidas de prevención, falla en diagnósticos y tratamientos, con diseminación global . De momento no hay ninguna.

DESCRIPCIÓN DE VARIANTES: (TABLA 1)

TABLE 2 SARS-CoV-2 variant of interest and their mutations in RBD and S-protein (other than RBD region)

Sl no.	Variant name (Pango lineage)	Country of origin	Clade (as described by Nextstrain)	Variants name provided by WHO	Mutations S-protein (other than RBD region)	RBD
1.	B.1.525	UK/Nigeria	20A/S.464K	Eta	A67V, 69del, 70del, 144del, D614G, Q677H, F888L	E484K
2.	B.1.526	USA	20C	Iota	L5F, T95I, D253G, D614G, A701V	S477N, E484K
3.	B.1.526.1	USA	20C	-	D80C, 144del, F157S, D614G, T791I, T859N, D950H	L452R
4.	B.1.617	India	20A	-	D614G, P681R	L452R, E484Q
5.	B.1.617.1	India	20A/S.154K	Kappa	T95I, G142D, E154K, D614G, P681R, Q1077H	L452R, E484Q
6.	B.1.617.2	India	20A/S.478K	Delta	T19R, G142D, 156del, 157del, R158G, D614G, P681R, D950N	L452R, T478K
7.	B.1.617.3	India	20A	-	T19R, G142D, D614G, P681R, D950N	L452R, E484Q
8.	P.2	Brazil	20J	Zeta	F565L, D614G, V1176F	E484K
9.	P.3	Philippines/Japan	-	Theta	I41I/I43del, D614G, P681H, E1092K, H1101Y, V1176F	E484K, N501Y
10.	B.1.616	France	20C	-	H66D, G142V, 144del, D215G, D614G, H655Y, G669S, Q949R, N1187D	V483A
11.	B.1.427	USA	20C/S.452R	Epsilon	S13, W152C, D614G	L452R

Abbreviations: RBD, receptor-binding domain; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; WHO, World Health Organization.

VARIANTES DE PREOCUPACIÓN(VOC):

- **Alfa:** B.1.17, 20I/501Y.V1 (Nexstrain database) o GR/501.V1 (GISAID) Se identificó por primera vez en Setiembre de 2020 en el Reino Unido, generando aumento de infecciones con rápida diseminación, mayor transmisibilidad, mayor afectación en personas jóvenes y mayor mortalidad. Mutaciones significativas: En el RBD (Receptor Binding protein por sus siglas en inglés) E484K, S494I, N501Y, y en la glicoproteína S : 69-70 del, D614G, 144 del, A570D, S982A, P681H, D1118A, T716I y K119N. Todas estas mutaciones generan resistencia a la neutralización por parte de los anticuerpos neutralizantes.
- **Beta:** B.1.351, 20H/501Y.V2 (Nexstrain Database) GH/501Y.V2 (GISAID database) Se identificó por primera vez en Diciembre de 2020 en Sudáfrica. Mutaciones significativas: En RBD: K417N, E484K, N501Y, y en glicoproteína S: D80A, D218G 241del, 242del, D614G, A701V. Generan mayor afinidad por el Receptor ACE2, mayor infectividad , mas reinfecciones y escape de anticuerpos neutralizantes de infección natural y vacunas
- **Gamma:** P.1. B.1.128.1, 20J/501.V3 (Nexstrain Database) GR/501Y.V3. Mutaciones significativas: En RBD: E484K, K417T, N501Y y en glicoproteína S: ORF1ab, ORF3b y N, T20N, R190S, D614G, P26S, D138Y, H655Y, L18F, T1027I Generaron un gran número de reinfecciones en Brasil (Manaus y San Pablo) , mayor infectividad y resistencia a anticuerpos
- **Delta:** B.1.617.2 LG/452R.V3 (GISAID) . Primera identificación en Maharashtra en la India, en Diciembre 2020. Mutaciones significativas: En RBD, L452R, E484K, T478K y en glicoproteína S: D614G, P681R, T19K, 156del, 157del, R158G. Generan mayor infectividad, mayor transmisibilidad, mayor morbilidad y mortalidad, resistencia a anticuerpos neutralizantes.

VARIANTES DE INTERES:

- Delta +: B.1.617.3 Origen en India con mayor contagiosidad que delta. Mutaciones significativas: En RBD: L452R y E484K y en glicoproteína ST19K, G142D, D614G, P681R, D950N
- Kappa: B.1.617.1. Origen en India. Mutaciones significativas: En RBD: E484K y L452R. En glicoproteína S: T95I, D614G, E154K, P681R, G142D, Q1071H
- Eta: B.1.525. Origen en Nigeria. 20A/S484K (Nextstrain) G/484K.V3 (GISAID). Mutaciones significativas: En RBD: E484K. En glicoproteína S: A67V, 69del, 70 del, 144 del, D614G, Q677H, F888L
- Epsilon: B.1.427 y B.1.429. 20C/452R (Nextstrain). Mutaciones significativas: En RBD : L452R, en glicoproteína S: D614G, S13I, W152L. Genera escape a anticuerpos.
- Zeta: P.2 o B.1.128.2. Origen en Brasil en Abril del 2020. 20B/S484K (Nextstrain). Mutaciones significativas: En RBD: E484K, en glicoproteína S: F565L, D614G, V1176F
- Theta: P.3 . B.128.3. Origen en Filipinas en febrero de 2021. Mutaciones significativas: En RBD: E484K, N501Y y en glicoproteína S: 141-143del, D614G, P681H, H1101Y, V1176F. Generan inmunoevasión
- B.1.616. Origen en Francia en Enero 2021. 20C (Nextstrain) Mutaciones significativas: En RBD: E484K y N501Y y en glicoproteína S: 141/143del, D614G, P681H, e1092K,

IMPLICANCIAS DE LAS DIFERENTES MUTACIONES

- K417T/N: (en RBD) la T está presente en variante P.1 y la N en la variante b.1.351. Se asocia con cambio conformacional en la proteína S responsable del escape de anticuerpos y mayor afinidad al Receptor hACE2 que genera mayor infectividad.
- L452R: (en RBD) Presente en B.1.429 y B.1.427 y en B.617.1/2/3. Se asocia a mayor infectividad, mayor transmisibilidad y disminución de neutralización por anticuerpos específicos por vacunas y plasma
- E484K: (En RBD) Presente en B.1.17,B.1.351, P.1 y en P.2, P.3, B.1.525, B.1.526 y en B.1.617.1/2/3. Se asocia a escape a anticuerpos monoclonales, disminución de la neutralización, y a reinfecciones
- D614G: (en glicoproteína S). Presente en P.1, B.427, B.1.429, B.1.351 (VOC) y en B.1.525, B.1.526.1, B.1.617.1/2/3, P.2, P.3, B.1.616 y B.1.427.Se asocia a mayor transmisibilidad, cambios conformacionales de la glicoproteína S que disminuye la neutralización
- N501Y: (En RBD) En B.1.17, B.1.351 , P.1 y P.3. Se asocia a mayor mortalidad, mayor unión a receptor hACE2 y mayor transmisibilidad e infectividad.
- P681R: (en glicoproteína S) en B.1.617.1/2/3. Se asocia a mayor infectividad.

Especial consideración a la variante Delta, que está generando una gran cantidad de casos en todo el mundo, tornándose dominante frente a otras variantes, tanto en Europa como en EEUU, ya que es posible que también genere importante cantidad de casos en nuestro país.

Cabe resaltar que esta variante es mucho más transmisible que las precedentes, por generar una alta cantidad de carga viral en las vías aéreas superiores de los infectados, tornándola más contagiosa. Se está observando un período de incubación más corto con formas clínicas más graves especialmente en personas no vacunadas y escape a los anticuerpos generados por infecciones previas además de menor eficacia que las variantes previas frente a vacunados con vacunas con una sola dosis o con las 2 dosis de todas las vacunas disponibles en nuestro medio, pero que , en general no es significativa .

CONCEPTOS DE SIEMPRE, PERO ACTUALES.

Mgter. Nora Glatstein Presidente de la Sociedad de Salud Pública de Córdoba

Desde la Salud Pública, se trabaja para mejorar la calidad de vida de las comunidades, lográndose, en los últimos años, avances tecnológicos y científicos en el ámbito de la medicina. A lo largo de la historia se produjo una “transición demoepidemiológica”, determinada por un descenso de la mortalidad en primer momento (por avances de la medicina), luego bajo la tasa de natalidad (por cambios socioculturales), marcando una brecha demográfica importante, determinando poblaciones con más expectativa de vida, más adultos y adultos mayores y menor natalidad. También se produjo cambios en lo económico, social, cultural, educacional, político, etc., todo lo cual también influye en la carga de morbimortalidad en el mundo, en el continente e inclusive en nuestro medio, determinando endemias, epidemias, pandemias e inclusive sindemias.

Endemia: cuando una enfermedad se produce en una población concreta con carácter permanente, sin necesidad de que se introduzcan nuevos agentes biológicos (causantes), en esa población. Puede producirse constantemente o solo en épocas concretas (como el invierno o verano). Es decir, una endemia se refiere a la presencia de casos habituales de una enfermedad en una población concreta.

Epidemia: cuando una enfermedad (cualquier enfermedad, no solo infecciosa) afecta a un grupo humano determinado con mayor frecuencia de la esperable en un período de tiempo. La definición de la Real Academia Española es:

“Enfermedad que se propaga durante algún tiempo por un país, acometiendo simultáneamente a gran número de personas”.

Brote epidémico: se refiere a 2 o más casos que tienen relación en tiempo, lugar y persona. Es limitada en espacio y tiempo.

Pandemia: es cuando una epidemia pasa los límites de un país o de un continente, es una epidemia global o que afecta a un gran número de personas o a un área muy extensa (todo un continente o incluso a todo el planeta).

Sindemia o Epidemia Sinérgica: se presentan dos o más epidemias que en forma simultánea o consecutiva en una población, y así resalta las desigualdades económicas, culturales, sociales, estilos de vida, etc.

Este término se había aplicado a problemas no infecciosos, como ser desnutrición, obesidad, hipertensión arterial. Pero, desde la aparición del coronavirus, se propuso mirar esta situación con la teoría de la sindemia, ya que todos los países se enfrentan a esta pandemia y tienen que afrontar problemas sanitarios estructurales que ya determinan otras epidemias simultáneas o consecutivas, tanto locales como regionales, traccionando al sistema de salud.

PANDEMIA Y ANCIANIDAD

Dra. Eugenia Martinez Moro - Presidente de la Sociedad de Geriátría de Córdoba

**Esta pandemia se convirtió en un problema que nos puso en una misma sintonía con el mundo.
¿La pandemia nos encontró inestables, indecisos para tomar decisiones?
Sin recursos; ¿o simplemente ignorantes de resolver y enfrentar el problema?**

Las Naciones tomaron caminos diferentes, algunos fueron por lo económico, otras con medidas represoras; políticas eugénicas de hacer firmar a las personas mayores cartas de no resucitación, otras plantearon de no admitir personas mayores de 80 años en terapia intensiva.

En América “no hacer nada para que se muera el que tenga que morir” expresiones de un conocido presidente. En este contexto de crisis hay un grupo etario que el mundo dictaminó que son el grupo de pacientes más afectados por la enfermedad de COVID 19. Y son los que menos posibilidades tienen de “vivir el encierro”.

Hemos vivido, situaciones, realidades, muy dispares, hacer o no hacer nada.

La pandemia puso en relieve el concepto de vulnerabilidad en los ancianos.

Los derechos de las personas ancianas, pasan de “grupo vulnerable”, razón que habilita a protección y no de derechos.

Los mayores de 80 años fueron los más afectados por Covid19 en la primera ola, en términos de mortalidad. Mientras que los de 60-69 años fue la que se produjeron mas fallecidos entre mayo - junio del corriente año.

El 83% de fallecidos en Argentina tiene más de 60 años. Edad promedio de 73 años.

La letalidad del virus es del 1,9% y en mayores de 60 años es del 10,5% En agosto 2020 hubo 206.743 casos de Covid 19. El 14,3% correspondía a mayores de 60 años. Sin embargo, de los 3813 fallecidos notificados en esa fecha el 81,9 % eran adultos mayores. Entre los más longevos se registraron 314 ancianos mayores de 100 años fallecidos por Covid 19.

Predominó el sexo masculino en el 57% y el femenino en el 41%. Esta diferencia está vinculada al sistema inmunológico, en el sexo femenino es más robusto que el masculino.

Con la vacunación quedo comprobado de la eficacia de la misma sobre este grupo etario. Por la estadística consultada no evita el contagio, pero si la mortalidad.

Los adultos mayores fueron los primeros en sufrir el impacto del Covid19, con un índice alto de mortalidad.

Luego de la vacunación se apreció un marcado cambio de la situación sanitaria en los ancianos. Que esto sea válido para seguir vacunando a los grupos etarios menores, especialmente jóvenes y niños