



BOLETÍN DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA SELECCIONADA COVID-19

ÚLTIMA REVISION BIBLIOGRÁFICA DESDE EL 22 de julio al 3 de agosto

- Los autores estudian las propiedades viricidas frente a SARS-CoV-2 de 8 enjuagues bucales antisépticos, disponibles en el mercado alemán. Las que fueron más eficazmente viricidas eran los que tenían como componente básico el cloruro de benzalkonio, la povidona iodada o el etanol (1).
- Estudio de las superficies de los camarotes del crucero Diamond Princess que sufrió un brote de infección COVID-19. Se tomaron 601 muestras de superficies de camarotes y 58 (10%) resultaron positivas. Fueron positivas sólo las muestras de superficie de camarotes ocupados por pacientes SARS-CoV-2 PCR positivos, pero nunca las de camarotes de no infectados. Ninguna muestra del ambiente fue positiva. No hubo diferencias significativas entre la positividad de PCR de las muestras de camarotes ocupados por infectados sintomáticos y asintomáticos. La positividad persistió entre 1 y 17 días. No hubo aislamientos virales en ningún caso (2).
- Guías y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre el uso de las pruebas de imagen torácicas en el diagnóstico y manejo de COVID 19. Son siete recomendaciones sobre eficacia diagnóstica y utilización de las pruebas de imagen en las decisiones clínicas (3).
- Estudio multicéntrico (43 instituciones) de las características clínica y evolución de 198 enfermos con Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) y COVID19. La edad media fue de 70,5 años y precisó ingreso hospitalario el 90% de los enfermos. Un 45% recibían tratamiento quimioterápico para la CLL al momento de la infección por COVID. La mortalidad, con una mediana de seguimiento de 16 días, fue del 33%, pero en ese momento seguían ingresados un 25% de los enfermos. No había diferencias de evolución entre los enfermos que estaban sin y con tratamiento quimioterápico. Se trata por tanto de una población de muy alto riesgo de muerte, esté o no en vigilancia sin tratamiento o con tratamiento (4)
- Éxito terapéutico en 5 pacientes con mala evolución y fracaso con otros tratamientos a los que se administra Anakinra en infusión continua. Se trata de un anticuerpo recombinante antagonista del receptor de la IL-1. Mejoran 4 de los 5 enfermos. Son datos anecdóticos pero existen varios ensayos clínicos registrados con este fármaco(5).
- Proyecto de protocolo de meta-análisis de los estudios randomizados sobre Favipiravir que se están llevando a cabo en el momento presente. A fecha 1 de agosto he contado 26 ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov sobre este fármaco, pero todavía no he encontrado resultados publicados con resultados concretos. Favipiravir es un análogo de las purinas, inhibidor de polimerasa, que fue

aprobado para el tratamiento de la gripe A en Japón en 2014 y entiendo que se ha aprobado en China para el tratamiento del COVID (6).

- Nuevo golpe para la Hidroxicloroquina. Se publica un estudio prospectivo, comparativo y randomizado, de tres brazos que compara, en pacientes con COVID que no precisan oxígeno o sólo oxigenoterapia a bajas concentraciones, el tratamiento estándar, la hidroxicloroquina o la hidroxicloroquina más azitromicina. No hay diferencias de evolución a los 15 días, pero los pacientes que reciben hidroxicloroquina sólo o combinada tienen con mayor frecuencia prolongación del QT o elevación de transaminasas (7).
- Estudio del momento en que los Estados de la Unión Americana declararon el cierre de las escuelas y la distancia social y su impacto en la mortalidad. Tras un estudio estadístico riguroso, el retraso en ambas decisiones se asoció con un aumento de la mortalidad (8).
- Otro estudio en JAMA encuentra los mismos resultados en lo referente específicamente al cierre de escuelas (9).
- Búsqueda sistemática de todos los episodios de obstrucción vascular en los pacientes con COVID19 confirmados en una red de 4 hospitales en Nueva York. De 3.394 hospitalizados consecutivos tuvieron uno o más episodios de obstrucción arterial o venosa un 16% de los pacientes (6% venosos y 11% arteriales). Los pacientes con obstrucción vascular tuvieron una mortalidad del 44%, tanto en los que sufrían trombosis venosas como arteriales (10).
- Dos parejas de hermanos, menores todos de 31 años, ingresan con COVID grave que requirió Cuidados Intensivos y uno de ellos falleció. Se hace un estudio genómico en los pacientes y familiares. Se descubre una mutación en el cromosoma X en ambas familias que se asocia a una menor producción de interferón gamma en respuesta al Imiquimod. Se certifica, por tanto, la predisposición genética a una mala evolución de COVID-19 en algunos enfermos jóvenes (11).
- Estudio de seroprevalencia frente a SARS-CoV-2 de la población de los Estados Unidos de América en 16.025 personas de distintas localizaciones. El estudio fue realizado entre el 23 de marzo y el 12 de mayo y la seropositividad frente a la proteína S varió entre el 1% en la Bahía de San Francisco y el 6.9% de las personas de Nueva York. Estiman que el número de infecciones reales es entre 6 y 24 veces mayor que los casos oficialmente comunicados (12).
- Trabajo comunicado al N.Engl.J.Med. como correspondencia que ratifica el descenso de anticuerpos frente a SARS-CoV-2, fundamentalmente en personas con enfermedad moderada. Pueden seguir en el tiempo a 34 voluntarios, previamente COVID19 positivos. Se produce una sustancial caída del nivel de anticuerpos en los

90-120 días tras el comienzo de la enfermedad (13).

- Ruxolitinib es un inhibidor de la Janus-Kinasa. Se acaba de publicar un estudio randomizado procedente de China sobre la utilización de Ruxolitinib en 43 enfermos asignados a este fármaco o sencillamente a tratamiento estándar (22/21). Ruxolitinib asociado a tratamiento estándar no fue estadísticamente superior al tratamiento convencional exclusivo. Sin embargo, la mejoría radiológica fue más rápida con Ruxolitinib y la mortalidad en el grupo del fármaco fue 0 mientras que

hubo 3 muertes en el grupo control. Parece un fármaco que merece ser probado en estudios de mayor alcance (14).

- Una alta proporción (34%) de la población tiene linfocitos T CD4 reactivos a la proteína S del SARS-CoV-2 lo que sugiere que hay una inmunidad cruzada procedente de la exposición a otros coronavirus más comunes causantes de infecciones respiratorias altas de poca importancia. Esto explicaría la buena tolerancia a COVID19 de una importante parte de la población y el papel que probablemente tenga la inmunidad celular en el manejo de este virus (15).
- Sarilumab es un inhibidor de la IL-6 del que hay, en este momento, varios ensayos clínicos en marcha. Della-Torre y colaboradores publican un estudio preliminar con tratamiento con Sarilumab en 28 enfermos tratados frente a controles no randomizados. Aunque las diferencias en mortalidad no son estadísticamente significativas, son de un 7% en el grupo del fármaco y de un 18% en el grupo control. El tiempo de recuperación también parece más rápido con Sarilumab pero hay que esperar los ensayos clínicos más sólidos (16).
- A fecha de hoy, 1 de agosto de 2020, se registran en clinicaltrials.gov 64 estudios en marcha sobre la eficacia de Tocilizumab en pacientes con COVID. Ningún ensayo clínico randomizado ha visto todavía la luz, pero hace unos días se ha publicado una serie de 100 pacientes tratados en la ciudad de Brescia con este fármaco, a dosis de 8mg/kg cada 12 horas durante un solo día. Respondió y pudo ser dado de alta un 77% de los casos. La respuesta a Tocilizumab fue rápida y sostenida (17).
- Estudio randomizado y doble ciego, en fase 2 de una vacuna desarrollada en China, con vehículo de Adenovirus no replicante, administrada por vía IM. Participaron 508 voluntarios divididos entre placebo, dosis baja y dosis alta de la vacuna. Seroconvirtieron 96 y 97% de los que recibieron una o dos dosis. Con la dosis más alta hubo un 9% de reacciones adversas graves, mientras que sólo fue del 1% con la más baja (18).
- Estudio en fase 1/2 de una vacuna con Vector de Adenovirus (ChAdOx1 nCoV-19) probada en el Reino Unido. En total 543 recibieron la vacuna de coronavirus y 534 recibieron una vacuna meningocócica y actuaron como controles. Se produjeron buenas respuestas humorales y celulares en el día 28 en la práctica totalidad de los participantes (19).
- Artículo que especula sobre el potencial papel del tratamiento con estatinas en pacientes con COVID19. Las estatinas tienen efectos anti-inflamatorios, antitrombóticos e inmunomoduladores. En opinión del autor, tienen el potencial de actuar como medicación complementaria para mitigar la disfunción endotelial. Hay que demostrarlo (20).

REFERENCIAS

1. Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, Conzelmann C, Müller JA, Groß R, et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against SARS-CoV-2. *J Infect Dis.* 2020.
2. Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, Kakimoto K, Kamiya H, Okamoto K, et al. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship. *J Infect Dis.* 2020.

3. Akl EA, Blazic I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology*. 2020;203173.
4. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, Allan J, Leslie LA, Pagel JM, et al. Outcomes of COVID-19 in Patients with CLL: A Multicenter, International Experience. *Blood*. 2020.
5. Adam Monteagudo L, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020.
6. Arab-Zozani M, Hassanipour S, Ghoddoosi-Nejad D. Favipiravir for treating patients with novel coronavirus (COVID-19): protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2020;10(7):e039730.
7. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
8. Yehya N, Venkataramani A, Harhay MO. Statewide Interventions and Covid-19 Mortality in the United States: An Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2020.
9. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, Hall M, Warniment A, et al. Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA*. 2020;Published online July 29, 2020. doi:10.1001/jama.2020.14348.
10. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *Jama*. 2020.
11. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *Jama*. 2020.
12. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med*. 2020.
13. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
14. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137-46.e3.
15. Braun J, Loyal L, Frensch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020.
16. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020.
17. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102568.
18. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020.
19. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020.
20. Lee KCH, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;96:615-7.