

BOLETÍN DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA SELECCIONADA COVID-19

ÚLTIMA REVISION BIBLIOGRÁFICA DESDE EL 16 al 30 de septiembre

- Revisión sistemática sobre el riesgo de contraer infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes. De un total de más de 13.000 estudios, seleccionan los 32 trabajos que comparan niños y adolescentes (< 20 años) con adultos. En total, los estudios incluyen a 41.640 niños y adolescentes frente a 268.945 adultos. Los niños tiene menor riesgo de adquirir la enfermedad ante un contacto determinado que los adultos. El contagio profesor alumno o alumno-alumno es estudios de escuelas es escaso pero la calidad de la mayoría de los trabajos es pobre. Por tanto, parece posible que el riesgo de adquisición de COVID ante un contacto determinado sea menor en niños y adolescentes (1).
- Primeros datos de la vacuna heteróloga rusa que consta de dos componentes, un vector de adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y un vector de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5), ambos portadores del gen de la glicoproteína S causante del SDRA (rAd26-S y rAd5-S).
- Son dos estudios abiertos en fase 1/2 con vacuna congelada o liofilizada en voluntarios adultos sanos en dos hospitales rusos. Estudian en total a 76 participantes. Ambas formulaciones de la vacuna fueron seguras y bien toleradas. Los eventos adversos más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección (58%), fiebre (50%), cefalea (42%), astenia (28%), y artromialgias (24%). La mayoría de los eventos adversos fueron leves y no se detectaron eventos adversos graves. Por tanto, estas vacunas, por el momento, tienen un buen perfil de seguridad y son claramente inmunogénicas pero claramente hacen falta más datos (2).
- El riesgo de muerte prácticamente se duplica en una serie de pacientes ingleses co-infectados con COVID-19 y virus de la Gripe. Las probabilidades de muerte eran 2,27 veces más altas (intervalo de confianza del 95%: 1,23 a 4,19) que las de las personas con el SARS-CoV-2 solamente y eran 5,92 veces (3,21 a 10,91) mayores las probabilidades de las personas sin gripe ni SARS-CoV-2. (3).
- Estudio español sobre tratamiento con Tocilizumab. Estudian la asociación del uso de Tocilizumab y muerte o ingreso en UCI en una cohorte de enfermos ingresados. En un total de 1.229 enfermos, 261 pacientes (61 muertes) recibieron tocilizumab y 969 pacientes (120 muertes) fueron el grupo control. Con el modelo estadístico empleado, tocilizumab se asoció con disminución del riesgo de muerte (aHR 0.34, 95% CI 0.16-0.72, p=0.005) y el ingreso en la UCI entre pacientes con Proteína C Reactiva >150 pero no entre los que tenían cifras inferiores. Los datos sostienen el uso empírico de este fármaco hasta que se publiquen los ensayos clínicos en marcha (4).
- Un segundo trabajo investiga prospectivamente el uso de Tocilizumab en pacientes con Síndrome de tormenta de Citoquinas (CSS) asociado a CoVid-19, si un

tratamiento intensivo con glucocorticoides, con o sin tocilizumab, acelera la mejoría clínica, reduce la mortalidad y evita la ventilación mecánica invasiva. Se define CSS como un rápido deterioro respiratorio más al menos dos de tres biomarcadores con elevaciones importantes (proteína c-reactiva >100 mg/l; ferritina >900 µg/l; d-dímero >1500 µg/l). Los tratados recibieron metilprednisolona durante 5 días consecutivos (250 mg el día 1, seguido de 80 mg los días 2 a 5) y si la condición respiratoria no había mejorado lo suficiente (en el 43%), se añadió Tocilizumab (8 mg/kg de peso corporal, en una sola infusión) el día 2 o después. El grupo comparativo fue obtenido tomando controles históricos con CSS. Se compararon dos grupos de 86 enfermos. Los que recibieron Tocilizumab tuvieron un 79% más de probabilidad de alcanzar el resultado primario, un 65% menos de mortalidad y un 71% menos de ventilación mecánica invasiva (5).

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido recomendaciones sobre los tests antigénicos y su uso clínico. Son de interés por la notoria falta de publicaciones en revistas ordinarias sobre la utilidad, momento y significado de estos tests. Hablamos de pruebas que en principio indicarían actividad viral en la fase precoz de la enfermedad y potencial transmisibilidad. Son de fácil realización a pie de obra y no requieren aparataje específico (6).
- Artículo procedente de Italia que describe, 10 pacientes diagnosticados de COVID en el postoperatorio de cirugía cardíaca, una mediana de 7 días tras el acto quirúrgico. Presentaron hipoxia severa, requiriendo ventilación no invasiva avanzada. Todos los pacientes fueron tratados con hidroxiclороquina, azitromicina y heparina de bajo peso molecular en dosis anticoagulantes. La mortalidad general en el hospital fue del 10% (1/10), alcanzando un máximo del 25% en los pacientes que desarrollaron neumonía por COVID inmediatamente después de la cirugía. El resto de los pacientes, con infección tardía, fueron dados de alta sin apoyo de oxígeno, con una mediana de 25 días después de la aparición de los síntomas (7).
- Evaluación de los pacientes sometidos a endoscopia digestiva durante la pandemia de COVID-19. Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo de endoscopias en adultos en seis hospitales académicos de Nueva York entre el 16 de marzo y el 30 de abril de 2020. Se realizaron 665 endoscopias en 545 pacientes durante el período de estudio. De ellas 84 (13,9%), 255 (42,2%) y 266 (44,0%) se hicieron en enfermos COVID positivo, negativo y sin evaluar, respectivamente. Los pacientes con COVID tuvieron un aumento en la duración de la estancia, el ingreso en UCI y la tasa de intubación. De los 521 pacientes sin pruebas de COVID o con pruebas negativas antes de la endoscopia, un 5,2% fueron posteriormente positivos, con una mediana de 13,5 días después del procedimiento. Probablemente estamos hablando de COVID de adquisición nosocomial en esta población. Los autores inciden en la necesidad de hacer pruebas de despistaje antes de la endoscopia (8).
- El impacto de las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARB) en la gravedad y la recuperación de la COVID-19 es desconocido. Los autores de este trabajo estudiaron retrospectivamente dicha asociación en pacientes que habían recibido cualquiera de esos fármacos durante el mes anterior al ingreso en el hospital. Incluía 170 hospitalizados por COVID-19 y 5.281 controles, COVID-negativo. El uso de estatinas durante los 30 días previos al ingreso por COVID-19 se asoció con un menor riesgo de desarrollar enfermedad grave y a un tiempo más corto de recuperación (9).
- Trabajo retrospectivo para determinar si los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en circulación están asociados con las tasas de positividad del

coronavirus 2. Se incluyeron más de 190.000 pacientes de los distintos estados de la Unión Americana. La tasa de positividad del SARS-CoV-2 fue del 9,3% y la media ajustada estacionalmente del 25(OH)D fue del 31,7 (SD 11,7). La tasa de positividad del SARS-CoV-2 fue mayor en los 39.190 pacientes con valores "definitivos" de 25(OH)D (<20 ng/mL) (12,5%, C.I. del 95% 12,2-12,8%) que en los 27.870 pacientes con valores "adecuados" (30-34 ng/mL) (8,1%, C.I. del 95% 7,8-8,4%) y los 12.321 pacientes con valores altos (>55 ng/mL (5,9%, C.I. del 95% 5,5-6,4%).

- La positividad del SARS-CoV-2 se asocia fuerte e inversamente con los niveles de 25(OH)D circulante, una relación que persiste a través de las latitudes, razas/etnias, ambos sexos y rangos de edad. Los autores invitan a explorar el papel de los suplementos de vitamina D en la reducción del riesgo de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19. Un grupo de los autores de este trabajo están pagados por Quest diagnostics, Abbott o Hyatt Pharmaceutical industries (10).
- Se publica este artículo prospectivo de cohortes de COVID-19 en niños del Reino Unido. Incluye datos de 260 hospitales en Inglaterra, Gales y Escocia entre el 17 de enero y el 3 de julio de 2020, con un tiempo mínimo de seguimiento de dos semanas. Incluyen 651 niños y jóvenes menores de 19 años. La edad media fue de 4,6 años, el 35% tenía menos de 12 meses y el 56% eran varones. El 57% eran blancos, el 12% del sur de Asia, y el 10% negros. El 42% tenía al menos una comorbilidad registrada. El 18% (116/632) de los niños fueron ingresados en cuidados intensivos. Seis (1%) de 627 pacientes murieron en el hospital, todos ellos con grave comorbilidad. El 11% (52/456) cumplió con los criterios del Síndrome Inflamatorio Muntisistémico (MIS-C) de la OMS. Los niños que cumplían los criterios del MIS-C eran mayores y más propensos a ser de etnia no blanca. Los niños con MIS-C tenían cinco veces más probabilidades de precisar ingreso en cuidados intensivos (73% (38/52). El trabajo da una dimensión más clara del problema en niños (11).
- No está claro si los otros coronavirus que circulan estacionalmente inducen anticuerpos reactivos cruzados, potencialmente incluso neutralizantes cruzados, a la nueva especie SARS-COV-2 en los humanos. En este estudio se evalúa la presencia de anticuerpos frente a SARS-COV-2 en sueros extraídos con anterioridad a 2020. Ensayan 54 lotes de inmunoglobulinas para uso IV que deberían contener anticuerpos neutralizantes contra los patógenos de su entorno. No se confirmó la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 en ninguno de los lotes de inmunoglobulinas extraídos antes del año 2020 a pesar de que hay anticuerpos frente a otros Coronavirus (12).
- El artículo de Nowill y Pedro de Campos en Journal of Immunology comparando la respuesta inmunitaria en la sepsis con la del COVID y sugiriendo probar en esta última enfermedad algunas de las estrategias de la primera me parece magnífica. El potencial uso de vacunas como la BCG y otros medios de resetear la inmunidad en esta enfermedad me parecen estimulantes y muy originales (13).
- Estudian el valor del Dímero-D en 72 pacientes con COVID-19 ingresados en UCI en la predicción de la Trombosis Venosa Profunda (TVP). Se busca con eco-doppler sistemáticamente la TVP. Se encuentran TVP en 12 casos (16,7%). La mediana de Dímero D en pacientes con TVP fue 12.858 ng/ml (RIQ, 3.176-30.770 ng/ml) y los que no la tenían, 2.087 ng/ml (RIQI, 638-3.735 ng/ml). Con un valor de corte de Dímero D de 3.000 ng/ml, la sensibilidad fue del 100%, la especificidad del 51,1%, el valor predictivo positivo del 21,8% y el valor predictivo negativo del 100%.00-00) (14).

- Se revisan los pacientes de 16 años o más con COVID-19 confirmado que recibieron apoyo de ECMO (oxigenación extracorpórea) en 213 hospitales de 36 países. Se incluyeron 1.035 pacientes, de los cuáles, 67 (6%) permanecieron hospitalizados, 311 (30%) fueron dados de alta en su domicilio o en un centro de rehabilitación de casos agudos, 101 (10%) fueron dados de alta en un centro de cuidados agudos a largo plazo o en un lugar no especificado, 176 (17%) fueron dados de alta en otro hospital y 380 (37%) murieron. Los datos son mas positivos de los esperado (15).
- Anticuerpos frente a SARS-COV-2 en pacientes en diálisis en los Estados Unidos. Estudian muestras de 28.503 pacientes de 1300 centros de diálisis. La seroprevalencia del SARS-CoV-2 fue de 8-0% (95% CI 7-7-8-4) en la muestra, 8-3% (8-0-8-6) cuando se estandarizó con la población de diálisis de los EE.UU., y 9-3% (8-8-9-9) cuando se estandarizó con la población adulta de los EE.UU. La seroprevalencia fue mayor en residentes de áreas habitadas por personas de raza no blanca y en los barrios de mayor densidad de población. En residentes de barrios que redujeron la movilidad a principios de marzo de 2020, hubo menores probabilidades de seropositividad en julio de 2020. Los esfuerzos de salud pública para limitar la propagación del SARS-CoV-2 deben dirigirse especialmente a las minorías raciales y étnicas y a las comunidades densamente pobladas (16).
- En un estudio multinacional, se revisa la evolución del COVID-19 en enfermos con inmunodeficiencias congénitas en individuos con errores raros, innatos de la inmunidad (IEI). Se trata de un estudio retrospectivo en 94 pacientes. Los síndromes iban desde deficiencias primarias de la producción de anticuerpos, síndromes de disregulación inmunológica, defectos de la fagocitosis, inmunodeficiencia combinada y otros trastornos. De los 94 pacientes, 10 fueron asintomáticos, 25 fueron tratados ambulatoriamente, 28 requirieron ingreso en cuidados intensivos y 13 precisaron ventilación no invasiva u oxígeno. Murieron 9 pacientes. El estudio demuestra que más del 30% de los pacientes con IEI tenían COVID19 leve (17).
- Lecciones aprendidas al reducir las restricciones en la pandemia de COVID: un análisis de países en la Región Asia Pacífico y en Europa. El trabajo en Lancet, compara las políticas de restricción y control que se han hecho en distintas naciones desarrolladas de Asia y Europa. A mi juicio, el trabajo, muy prometedor, se limita a describir los hechos, sin sacar las claras conclusiones que el título promete. Lo más evidente es que el levantamiento precoz de las medidas de control y la falta de una infraestructura epidemiológica fuerte cuando las medidas se relajan parecen factores importantes del descontrol(18).
- Serie de un hospital de Madrid que estudia la tasa de co-infección en pacientes con COVID-19. Al ingreso, la prevalencia de co-infección bacteriana fue sólo del 8,4% y ningún paciente fue diagnosticado en el momento del ingreso con ningún otro virus que no fuera el SARS-CoV-2. Las bacterias aisladas fueron: *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* y *S. aureus*. La mortalidad de los coinfectados fue del 57% frente al 21,1% en los pacientes sin co-infección.. Por el contrario, la incidencia de la infección adquirida en la UCI fue del 51%. El tracto respiratorio fue el sitio más común de co-infección. La mortalidad en la UCI fue significativamente diferente para los pacientes con o sin infección adquirida en la UCI (75% vs 44%) (19)

REFERENCIAS

1. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez-Torres GJ, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020.
2. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020.
3. Iacobucci G. Covid-19: Risk of death more than doubled in people who also had flu, English data show. *Bmj.* 2020;370:m3720.
4. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
5. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Dormans T, Buijs J, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1143-51.
6. Organization WH. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays
Interim guidance. September 2020. 2020;WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1.
7. Garatti A, Castelvechio S, Daprati A, Molfetta R, Volpe M, De Vincentiis C, et al. Clinical Course of COVID-19 Infection in Patients Urgently Operated of Cardiac Surgical Procedures. *Ann Surg.* 2020;272(4):e275-e9.
8. Blackett JW, Kumta NA, Dixon RE, David Y, Nagula S, DiMaio CJ, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Endoscopy During the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Study from New York City. *Dig Dis Sci.* 2020.
9. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020.
10. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239252.
11. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *Bmj.* 2020;370:m3249.
12. Schwaiger J, Karbiener M, Aberham C, Farcet MR, Kreil TR. No SARS-CoV-2 neutralization by intravenous immunoglobulins produced from plasma collected before the 2020 pandemic. *J Infect Dis.* 2020.
13. Nowill AE, de Campos-Lima PO. Immune Response Resetting as a Novel Strategy to Overcome SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm. *J Immunol.* 2020.
14. Gibson CJ, Alqunaibit D, Smith KE, Bronstein M, Eachempati SR, Kelly AG, et al. Probative Value of the D-Dimer Assay for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis in the Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *Crit Care Med.* 2020.
15. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet.* 2020.
16. Anand S, Montez-Rath M, Han J, Bozeman J, Kerschmann R, Beyer P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet.* 2020.

17. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus Disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
18. Han E, Tan MMJ, Turk E, Sridhar D, Leung GM, Shibuya K, et al. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. *Lancet*. 2020.
19. Soriano MC, Vaquero C, Ortiz-Fernández A, Caballero A, Blandino-Ortiz A, Pablo R. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020.

[REGRESE AL BOLETÍN](#)