

## BOLETÍN DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA SELECCIONADA COVID-19 ÚLTIMA

### REVISION BIBLIOGRÁFICA DESDE EL 1 al 15 de Octubre

- Ya es conocido que existe una respuesta inmunológica duradera de las células T de memoria al SARS-CoV-2 después de una infección respiratoria por COVID-19 que probablemente representa mejor la inmunidad protectora frente al virus que el nivel de anticuerpos. Los autores hacen un test de liberación de Interferón Gamma (IGRA) para demostrar infección pasada por SARS-COV-2. Estudian 82 pacientes adultos convalecientes de COVID-19 y 48 donantes de sangre adultos sanos, no infectados, con ELISA negativo para el SARS-CoV-2 IgG. El test en este primer experimento tendría una sensibilidad y especificidad del 90%. El test podrá todavía ser mejorado usando más péptidos estimulantes y puede ser un arma sencilla para evaluar la inmunidad celular de estos pacientes (1).
- En una carta al N.Eng.J.Med. los autores relatan su experiencia con la utilización de la saliva, en lugar del exudado nasofaríngeo como muestra para el diagnóstico de COVID. La saliva parece, al menos tan válida o superior y contiene una carga viral mayor y un Ct más bajo. Hacen falta más datos dado el limitado número de casos pero se establece una alternativa diagnóstica (2).
- En un trabajo basado en modelos matemáticos de seguimiento de epidemias en el Reino Unido, se viene a establecer la duda sobre el valor de los grandes confinamientos masivos y sobre el cierre de colegios. En la especulación que supone el modelo, las medidas muy estrictas en la primera ola favorecen la aparición de una segunda y un aumento de mortalidad. Entiendo que los autores favorecen modelos de mayor protección a la población vulnerable y mayor liberalidad con la población de bajo riesgo de mala evolución (3).
- Resultados del estudio RECOVERY sobre el uso de Lopinavir-Ritonavir en pacientes ingresados por COVID. En este estudio aleatorizado, el uso de Lopinavir/Ritonavir, no se asocia con disminución de la mala evolución o muerte y confirma estudios anteriores sobre su inutilidad en pacientes ingresados por COVID-19(4).
- Aunque ya se había anticipado este trabajo, salen publicados ahora los resultados del estudio RECOVERY sobre la eficacia de la hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19. En este ensayo aleatorio, controlado, de plataforma abierta, 1.561 pacientes recibieron hidroxiclороquina y 3.155 el tratamiento habitual. La mortalidad a los 28 días no fue significativamente diferente entre ambos grupos (5).

- En un artículo del Mayo Clin Proc, se revisan las más de 120 productos candidatos a convertirse en vacunas frente a la infección por SARS-COV-2 en todo el mundo. Incluyen la utilización de virus inactivados y atenuados, vectores virales replicativos y no replicativos, proteínas y péptidos, y ácidos nucleicos. El artículo, repasa los principales enfoques de la vacuna y los problemas pendientes de las mismas que deben resolverse antes de su incorporación al uso clínico (6).
- El American College of Rheumatology ha reunido un grupo de trabajo multidisciplinar que ha emitido unas Guías sobre el manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a la infección por Coronavirus (MIS-C). Se trata de un síndrome que se manifiesta con fiebre, inflamación y disfunción multiorgánica que ocurre en una muy baja proporción de casos pero que requiere ingreso hospitalario y frecuentemente tratamiento con corticosteroides, inmunomoduladores, agentes antiplaquetarios y anticoagulantes (7). Sobre este mismo tema, un grupo cooperativo de pediatras españoles publican una serie de 31 niños que cumplen criterios de MIS-C o de enfermedad de Kawasaki. Tenían una mediana de 7 años y en todos, menos uno, se demostró la infección por SARS-COV-2. La fiebre, el rash y la hipotensión fueron manifestaciones corrientes, así como la disfunción miocárdica. En total 20 niños (65%) precisaron ingreso en UCI y uno de ellos falleció. El paciente fallecido padecía leucemia y había recibido un trasplante medular (8).
- En este artículo se revisan las relaciones entre Gripe, COVID-19 y afecciones cardiacas y se especula sobre el papel protector que verosíblemente tendrá en el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares adversos, la vacunación antigripal. La enfermedad cardiovascular subyacente está asociada con un mayor riesgo de complicaciones tras infecciones respiratorias virales, incluido el aumento de la morbilidad y la mortalidad. Hay tres grandes ensayos en marcha par evaluar la protección de estos acontecimientos con la vacunación antigripal (9).
- Se publica en JAMA un articulo comparando las cifras de mortalidad por COVID en EE.UU.y en otros países. España, ocupa con otras varias naciones el grupo con tasas más elevadas de muerte con cifras por 100,000 habitantes como las siguientes: Holanda (36), Francia (47), Suecia (57), Italia (59), Reino Unido (63), España (65), Bélgica (87) y los EE.UU (60)(10).
- Un Meta-análisis revisa la asociación entre elevaciones del dímero D y mala evolución (mortalidad, ingreso en UCI, SDRA, etc). Hay sólo 6 estudios que cumplan las condiciones de inclusión en el análisis que incluyen un total de 1.329 enfermos y 434 (32.65%) pacientes que cumplen los criterios de mala evolución. El análisis confirma que la elevación del dímero D se asocia con mal pronóstico y que es un valor que puede utilizarse para tomar decisiones terapéuticas (11).
- Estudio unicéntrico de 101 neonatos de madres con COVID-19 perinatal. Sólo dos recién nacidos tuvieron resultados indeterminados de las pruebas y no se identificaron pruebas clínicas de transmisión vertical en ningún caso, pese al mantenimiento de la lactancia materna (12).
- La Sociedad Española de Quimioterapia publica un artículo con Recomendaciones para el uso de las pruebas de antígeno en el diagnóstico de

COVID. La detección de antígeno permite un diagnóstico directo, prácticamente sin máquinas y a pie de cama, en unos pocos minutos y con un coste mucho más bajo que las pruebas moleculares. Su positividad es más baja y coincide con los momentos en los que la carga viral es más elevada, lo que los convertiría en tests más paralelos a la eliminación viral que la PCR. La sensibilidad es menor pero la especificidad es tan alta como la de la PCR. El documento revisa la situación de la epidemia en Madrid y las indicaciones de uso y valor de otras pruebas diagnósticas. Todo ello escrito en lengua española (13).

- Los enfermos de COVID-19 con enfermedad grave que precisan ingreso en el hospital o en UVI tienen elevaciones significativas del complemento, particularmente en los pacientes más graves y con más riesgo de mortalidad. Esto es lo que vienen a demostrar unos autores holandeses en una serie de 197 pacientes en los que determinan sistemáticamente C3a, C3c y TCC. Las cifras están elevadas en los pacientes frente a los controles y en los de peor pronóstico frente a los que no fallecen (14).
- Ensayo clínico sobre el uso de Tocilizumab en neumonía moderada severa por COVID que precisa oxigenoterapia pero no ventilación mecánica ni ingreso en UVI, llevado a cabo entre marzo y abril de este año en 9 hospitales franceses. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente entre aquellos que recibían 8 mg/kg de Tocilizumab IV en los días 1 y 3 (TCZ) junto con los cuidados habituales, frente a cuidados habituales (UC) exclusivamente, incluyendo los corticoides si eran precisos. El punto final era mantenerse en una escala de puntos, no precisar UVI ni ventilación mecánica ni fallecer.
- De los 131 enfermos enrolados, 64 pacientes eran de TCZ y 67 de UC. No se produjeron diferencias significativas a favor del Tocilizumab en ninguno de los puntos finales del estudio, ni bajó la tasa de intubación ni de ingreso en UCI ni la mortalidad (15).
- Malas noticias, de nuevo, para el tratamiento con Tocilizumab, ahora desde Italia. Ensayo clínico prospectivo en 24 hospitales sobre tratamiento con Tocilizumab (TCZ) frente a cuidados usuales (UC) para prevenir el empeoramiento clínico en pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2. Se exigía, además de la radiología, una PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> entre 200 y 300mmHg, fiebre y una PCR elevada.
- Se administró TCZ en las primeras 8 horas a razón de 8mg/kg hasta un máximo de 800mg, seguidos de una segunda dosis a las 12h. El punto final fue uno o más de los siguientes hechos: entrada en UCI, ventilación mecánica, muerte por cualquier causa o deterioro gasométrico (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 150mmHg).
- Se enrolaron 126 pacientes (60 TCZ y 66 UC). Se suspendió el estudio por futilidad al no encontrar diferencias significativas entre TCZ/UC: Empeoramiento (28.3%/27.0%), intubados (6/5), Muertos antes de los 30 días (2/1) (16).
- La autora de este trabajo revisa las razones por las que los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no tienen un mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 ni desarrollan una COVID-19 más grave. Muy particularmente, esto ocurre en los tratados con inmunomoduladores, biológicos e inhibidores de la Janus quinasa. La inmunoterapia puede amortiguar la tormenta de citoquinas y la inflamación asociada a COVID-19. Según las pruebas actuales, es aconsejable mantener la inmunoterapia, aparte de los corticosteroides, en los pacientes con EII para evitar una recaída (17).

- El impacto global del COVID en las Unidades de Cuidados Intensivos es inmenso. En este meta-análisis se proporcionan algunos datos. Se incluyeron 45 estudios con 16.561 pacientes de 17 países de cuatro continentes. La edad media de los ingresados en UCI fue de 62,6 años. Las comorbilidades comunes incluían la hipertensión (49,5%) y la diabetes (26,6%). Más de tres cuartas partes desarrollaron SDRA (76,1%). Se requirió ventilación mecánica invasiva en el 67,7%, apoyo vasopresor en el 65,9%, terapia de reemplazo renal en el 16,9% y ECMO en el 6,4%. La duración del ingreso en la UCI y en el hospital fue de 10,8 y de 19,1 días respectivamente. La mortalidad hospitalaria fue del 28,1% (18).
- Los autores abordan en modelos experimentales murinos y humanos, la situación de los pacientes con EPOC en cuando a la susceptibilidad o protección frente a COVID-19. Los corticosteroides inhalados disminuyen la presencia de receptores ACE-2 por un mecanismo mediado por la disminución de Interferón I y podrían ejercer un mecanismo protector frente a la adquisición de infección por SARS-COV-2 (19)
- La ivermectina ha demostrado ser activa in vitro frente a SARS-COV-2 lo que ha conducido a un uso de la misma, no incluido en ficha técnica, en pacientes con COVID.
- Los autores de este trabajo recogen la experiencia con Ivermectina en 4 hospitales de Florida entre marzo y mayo de 2020. Se recogen 280 pacientes y se comparan los 173 tratados con ivermectina con los 107 que no la recibieron. El análisis univariado mostró una menor mortalidad en el grupo de ivermectina (15,0% frente a 25,2%, O 0,52, CI 0,29-0,96, P=0,03). Las diferencias de mortalidad son muy importantes entre los que tienen enfermedad pulmonar grave y se mantienen tras un estudio multivariable que ajusta por variables de confusión. Hacen falta ensayos clínicos que puedan obviar los muchos sesgos de este estudio (20).

## REFERENCIAS

1. Murugesan K, Jagannathan P, Pham TD, Pandey S, Bonilla HF, Jacobson K, et al. Interferon-gamma release assay for accurate detection of SARS-CoV-2 T cell response. *Clin Infect Dis*. 2020.
2. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1283-6.
3. Rice K, Wynne B, Martin V, Ackland GJ. Effect of school closures on mortality from coronavirus disease 2019: old and new predictions. *Bmj*. 2020;371:m3588.
4. Group. RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020.
5. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
6. Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, Kennedy RB. SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(10):2172-88.

7. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020.
8. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020.
9. Behrouzi B, Araujo Campoverde MV, Liang K, Talbot HK, Bogoch, II, McGeer A, et al. Influenza Vaccination to Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(15):1777-94.
10. Bilinski A, Emanuel EJ. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 18 Comparison Countries. *Jama*. 2020.
11. Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP, et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2020.
12. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr*. 2020.
13. Candel FJ, Barreiro P, San Román J, Abanades JC, Barba R, Barberán J, et al. Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. *Rev Esp Quimioter*. 2020.
14. de Nooijer AH, Grondman I, Janssen NAF, Netea MG, Willems L, van de Veerdonk FL, et al. Complement activation in the disease course of COVID-19 and its effects on clinical outcomes. *J Infect Dis*. 2020.
15. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020.
16. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020.
17. Scribano ML. Why Do Immunosuppressed Patients with Inflammatory Bowel Disease Not Seem to Be at a Higher Risk of COVID-19? *Dig Dis Sci*. 2020:1-10.
18. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global impact of COVID-19 infection requiring admission to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020.
19. Finney LJ, Glanville N, Farne H, Aniscenko J, Fenwick P, Kemp SV, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.

20. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). Chest. 2020.

[REGRESE AL BOLETÍN](#)