

OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMENTADAS

REVISION BIBLIOGRÁFICA

desde el 30 de noviembre hasta el 31 de diciembre de 2020

1. **Wise J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. Bmj. 2020;371:m4857. DOI: 10.1136/bmj.m4857**

Se comunica la detección de una nueva variante del SARS-CoV-19 que representa entre el 3 y el 20% de los aislados obtenidos en el Sur de Inglaterra y que circula desde septiembre pasado. Se denomina VUI-202012/01 y tienen 17 mutaciones. La variante no implica necesariamente más agresividad de la cepa ni mayores dificultades para su control con las vacunas actuales, pero sí una más fácil trasmisibilidad.

2. **Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child. 2020. DOI: 10.1136/archdischild-2020-3203.**

Los autores revisan las hipótesis que justifican que los niños tienen síntomas menos graves cuando se infectan con el nuevo SARS-COV-2. Entre los factores propuestos para explicar la diferencia de gravedad de COVID-19 en niños y adultos se incluyen: un menor daño endotelial relacionado con la edad y cambios en la función de coagulación; una menor densidad, afinidad y diferente distribución de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 y de la proteasa serina transmembrana en los niños; presencia de anticuerpos preexistentes de coronavirus y de inmunidad medida por células T; niveles más bajos de inmunosenescencia y de co-morbilidades y niveles más elevados de vitamina D.

3. **Neufeld MY, Bauerle W, Eriksson E, Azar FK, Evans HL, Johnson M, et al. Where did the patients go? Changes in acute appendicitis presentation and severity of illness during the coronavirus disease 2019 pandemic: A retrospective cohort study. Surgery. 2020. DOI: 10.1016/j.surg.2020.10.035**

Los autores del presente trabajo se preguntan que ha ocurrido con la incidencia y tipo de apendicitis aguda durante la pandemia de COVID. Evalúan retrospectivamente las apendicitis agudas durante el COVID comparándolas con controles históricos. Hubo una disminución del 29% en la media de las presentaciones quincenales de apendicitis después de la declaración de la pandemia, con una diferencia significativa con relación al control

histórico. Sin embargo, disminuyeron sólo las apendicitis no complicadas, manteniéndose las cifras de apendicitis complicadas. Puede que el artículo de una medida de la alta proporción de apendicitis agudas que se resuelven solas.

4. An EUA for Bamlanivimab-A Monoclonal Antibody for COVID-19. Jama. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.24415.

La FDA ha concedido una licencia de uso emergente al anticuerpo monoclonal de Lilly "Bamlanivimab" para el tratamiento de pacientes con COVID leve de diagnóstico reciente pero con riesgo de mala evolución. Los enfermos no deben estar ingresados ni necesitar oxígeno. El anticuerpo se une al receptor de la proteína S bloqueando la unión con ACE-2 y en el ensayo funcionó sólo con una de las tres diferentes dosis en que se ha probado. La necesidad de recibir asistencia hasta el día 29 se produjo en el 1,6% de los receptores de anticuerpos y el 6,3% de los receptores de placebo.

El bamlanivimab está autorizado para su uso en dosis única, de administración casi inmediata, tras un resultado positivo en la prueba de SARS-CoV-2. Parece todo ello una indicación muy forzada y, a mi juicio, hay que esperar a ver resultados más sólidos de este estudio.

5. Kalil AC, Patterson TF Mehta, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi V, Ruiz-Palacios GM, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

Resultados de un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo, que compara la asociación de Baricitinib (un inhibidor de la Janus kinase) con Remdesivir (< 10 días), frente a Remdesivir solo en enfermos adultos hospitalizados por Covid-19. El objetivo principal fue el tiempo hasta la recuperación y secundariamente el status clínico a los 15 días. De un total de 1033 enfermos, 515 recibieron la combinación y 518 sólo Rendesivir. Los que recibieron Baricitinib tenían un tiempo medio de recuperación de 7 días, comparado con 8 días del grupo control. Las posibilidades de mejoría en el día 15 eran un 30% mejores con la combinación. Los enfermos con oxígeno a alto flujo o ventilación no invasora al comienzo tenían una media de recuperación de 10 días si recibían la combinación y 18 días si estaban en el grupo control. La mortalidad a los 28 días fue de un 5.1% con la combinación y un 7.8% en el grupo control.

En resumen, parece que Baricitinib mejora los resultados de Remdesivir en solitario en reducir el tiempo de recuperación en pacientes con COVID-19 particularmente en los que necesitan oxigenoterapia de alto flujo o ventilación no invasora.

6. Cezar-Junior AB, Faquini IV, Silva JLJ, de Carvalho Junior EV, Lemos L, Freire Filho JBM, et al. Subarachnoid hemorrhage and COVID-19: Association or coincidence? Medicine (Baltimore). 2020;99(51):e23862. DOI: 10.1097/md.00000000000023862

Estudio retrospectivo sobre la relación entre hemorragia subaracnoidea espontánea y COVID. Es un trabajo producido en Brasil que, con importantes limitaciones metodológicas, sugiere que existe dicha relación y que la hemorragia subaracnoidea espontánea debe añadirse a la lista de manifestaciones neurológicas del COVID. Los pacientes con la asociación tienen mal pronóstico e importantes secuelas neurológicas.

7. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol.* 2020; Publish Ahead of Print. DOI: [10.1097/aog.0000000000004290](https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004290)

Se produce un vacío de conocimiento a la hora de ofrecer vacunas frente a SARS-COV-2 a personas embarazadas ya que tradicionalmente estas personas no entran en los ensayos clínicos. Este trabajo, de colaboración entre asociaciones USA recomienda que las embarazadas sean incluidas en dichos ensayos en el futuro. Por el momento, no existe una contraindicación franca a vacunar a una embarazada frente a COVID con ninguna de las vacunas en el mercado y es una decisión que deben tomar la paciente y su médico.

8. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford).* 2020. DOI: [10.1093/rheumatology/keaa897](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa897).

Estudio poblacional en Dinamarca sobre el riesgo de hospitalización y mala evolución por COVID en pacientes con Enfermedades Reumáticas Inflamatorias (ERI). El estudio se llevó a cabo entre el 1 de marzo y el 12 de agosto de 2020. Los pacientes con ERI (n=58.052) tuvieron una mayor incidencia parcialmente ajustada de hospitalización por COVID-19 en comparación con los 4,5 millones de personas de la población general (CRI 1,46, IC 95% 1,15 a 1,86), particularmente los que sufrían Artritis Reumatoide o vasculitis. No hubo un aumento de la incidencia de hospitalización por COVID-19 asociado con el uso de inhibidores del TNF, hidroxicloroquina o glucocorticoides. Los pacientes ingresados por COVID-19 con AR podrían tener un mayor riesgo de mala evolución. La conclusión del estudio es que los pacientes con ERI no parecen constituir un grupo de muy elevado riesgo de COVID o de mala evolución del mismo.

9. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2034545](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545).

Gran cohorte de trabajadores sanitarios en los hospitales de Oxford a los que se realiza PCR y determinación de anticuerpos (anti-spike y anti nucleocápside IgG) y a los que se sigue durante 31 semanas. De un total de 12.541 trabajadores, 11.364 (90,6%) fueron inicialmente seronegativos y 1.265 (9,4%) seropositivos. De los seronegativos, 223 eran PCR positivos (1,09 por 10,000 días de exposición), 100 asintomáticos confirmados durante el despistaje inicial y 123 sintomáticos. No hubo infecciones sintomáticas, en los siguientes 6 meses, entre los trabajadores sanitarios que tenían anticuerpos de partida.

- 10. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, Cook G, Biran N, Yong K, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. Blood. 2020;136(26):3033-40. DOI: 10.1182/blood.2020008150.**

Estudio retrospectivo multicéntrico y multinacional que describe la evolución de una cohorte de 650 pacientes con Mieloma Múltiple (MM) y COVID-19. MM es una entidad en que, como es sabido, la infección es causa muy importante de morbi-mortalidad. La mediana de edad de esta cohorte era de 69 años. Un 36% eran MM de reciente diagnóstico y 54% recibían tratamiento de primera línea. Los factores univariantes asociados con la mortalidad fueron: estar en estadio 3 (ISS3), tener enfermedad de alto riesgo, insuficiencia renal, mal control del MM y la presencia de una o más comorbilidades. Ni la historia de trasplante ni la recepción de otros tratamientos anti-mieloma influyeron en el riesgo de muerte. En el análisis de multivariantes, la edad, el MM de alto riesgo, la insuficiencia renal y el mal control de la enfermedad persistían independientemente asociados al riesgo de muerte. Estos datos son esenciales para programar mejores acciones terapéuticas tanto frente al MM como frente al COVID en esta población.

- 11. Mahase E. Covid-19: What have we learnt about the new variant in the UK? Bmj. 2020;371:m4944. DOI: 10.1136/bmj.m4944**

En un trabajo muy reciente del BMJ se resumen los conocimientos fundamentales que a 23 de diciembre se tienen de la nueva cepa de Coronavirus detectada originalmente en Inglaterra. Se trata de una cepa denominada B.1.1.7 o VUI 202012/01 (variant under investigation, year 2020, month 12, variant 01), que originalmente descubierta en octubre ha comenzado a llamar la atención en diciembre. Esta variante se define por 14 mutaciones que resultan en cambios de bases y en 3 deleciones que podrían hacer la cepa más transmisible (un 71% más transmisible):

Una de las mutaciones sobre el gen S, hace que con frecuencia la detección de este gen sea negativa en las pruebas de PCR, mientras que persiste el resultado positivo de los otros genes. Esto es lo que actualmente levanta la sospecha en las pruebas de laboratorio de la presencia de esta cepa, que debe ser confirmada con el estudio de genoma completo.

La cepa ha sido ya detectada en distintos países de la Unión Europea, incluido en España, aunque esta información no figura en el artículo del BMJ.

No parece que estas mutaciones puedan modificar la efectividad de la vacuna

- 12. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2033130**

Ensayo clínico randomizado y doble ciego sobre el valor de la administración de un anticuerpo monoclonal de Lilly (LY-CoV555) en pacientes hospitalizados con COVID. La proporción, monoclonal/placebo fue de 1/1. Los pacientes recibieron tratamiento estándar con Remdesivir, oxígeno y corticoides cuando estaban indicados.

El estudio se para en octubre de 2020, tras un examen de los primeros 314 enfermos (163 con LY-CoV555 y 151 con placebo) en que no se demuestra beneficio alguno de la administración del monoclonal

Por tanto, el anticuerpo monoclonal LY-CoV555 no demostró mejorar los resultados del tratamiento estandar (incluyendo Remdesivir) en pacientes hospitalizados por COVID.

13. Marlais M, Wlodkowski T, Al-Akash S, Ananin P, Bandi VK, Baudouin V, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases. Arch Dis Child. 2020. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320616

No se conoce bien el impacto de la inmunosupresión en el COVID en niños. Los autores de este trabajo describen el curso clínico de COVID-19 en niños con enfermedades renales que toman medicamentos inmunosupresores. El estudio incluyó 113 niños con enfermedades renales recibiendo inmunosupresores que padecían COVID-19. Las razones del tratamiento inmunosupresor fueron: trasplante de riñón (47%), síndrome nefrótico (27%), lupus eritematoso sistémico (10%). Los medicamentos inmunosupresores utilizados incluyeron: glucocorticoides (76%), micofenolato mofetil (MMF) (54%), tacrolimus/ciclosporina A (58%), rituximab/ ofatumumab (11%). El 78% de los niños no precisó apoyo respiratorio durante el COVID-19, el 5% requirió presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias o ventilación mecánica. Murieron cuatro niños; todas las muertes notificadas procedían de países de bajos ingresos y además con comorbilidades asociadas. No hubo diferencias significativas en la gravedad de COVID-19 en función del sexo, el estado de la diálisis, la afección renal subyacente y el tipo o número de medicamentos inmunosupresores.

Este estudio muestra que la mayoría de los niños con una enfermedad renal que toman medicamentos inmunosupresores y se infectan por COVID tienen una enfermedad leve. Por tanto, los niños en terapia inmunosupresora no deben ser más estrictamente aislados que los niños que no están en terapia inmunosupresora.

14. Christie F, Quasim T, Cowan R, King K, McPeake J. Meralgia paraesthetica in intensive care unit survivors of COVID-19. Anaesthesia. 2020. DOI:10.1111/anae.15355

Los autores del presente estudio refieren una mononeuropatía con dolor y parestesia en el territorio del nervio cutáneo lateral del muslo (meralgia parestésica) en un 33% de los enfermos ingresados en UVI que sobrevivieron y pudieron ser dados de alta del hospital. El cuadro fue bilateral y no guardó relación ni con una diabetes mellitus ni con la obesidad ni con el uso más o menos intenso de la posición prono en estos pacientes. Los autores creen que debe ser incorporado a las manifestaciones neurológicas del COVID. No aportan datos evolutivos ni pronósticos de este cuadro.

15. Asch DA, Sheils NE, Islam MN, Chen Y, Werner RM, Buresh J, et al. Variation in US Hospital Mortality Rates for Patients Admitted With COVID-19 During the

First 6 Months of the Pandemic. JAMA Intern Med. 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.8193

Cohorte de 27.801 adultos ingresados con COVID-19 en 398 hospitales de EE.UU. desde el 1 de enero de 2020 hasta el 30 de junio de ese mismo año. Sólo seleccionan hospitales que han tratado al menos a 10 pacientes.

Dividen el estudio en dos periodos (enero-abril y mayo-junio 2020). Comparan las características de los hospitales, su tamaño, el número de camas de UCI, el carácter académico o privado de la institución y los casos regionales. Estudian el RSER (hospital's risk-standardized event rate) a los 30 días, la mortalidad hospitalaria, el envío a residencias y otros parámetros.

La edad media de los enfermos fue de 70 años. La mediana de RSERs bajó de 16.6% a 9.3% entre ambos periodos y bajó también la tasa de envío a residencias (2.1%). Durante los primeros meses de la pandemia, la mortalidad de COVID-19 de hospitales de EE.UU. disminuyó. A los hospitales les fue mejor cuando la prevalencia de COVID-19 en sus comunidades circundantes era menor.

16. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

Se publicó en N.Engl.J.Med, el resultado de un ensayo clínico en fase 3 sobre la eficacia de la vacuna mRNA-1273 frente a placebo. La vacuna contiene mRNA mensajero para la síntesis de las proteínas del "spike" que se administra dentro de nanopartículas lipídicas.

El ensayo se ha llevado a cabo en 99 centros de los EE.UU. incluyendo a personas con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2 o sus complicaciones. El punto final medible fue la prevención de la enfermedad al menos, 14 días tras la segunda inyección en participantes que no habían sido infectados previamente por el SARS-CoV-2.

Se enrolaron 30.420 voluntarios que fueron asignados a vacuna o placebo (15.210 participantes en cada grupo). Más del 96% de los participantes recibieron ambas inyecciones, y solo el 2,2% tenía evidencia (serológica, virológica o ambas) de infección por SARS-CoV-2 al comienzo del estudio. Se confirmó un Covid sintomático en 185 participantes del grupo de placebo (56,5 por 1000 personas-año; intervalo de confianza del 95%, 48,7 a 65,3) y en 11 participantes del grupo de ARNm- 1273 (3,3 por 1000 personas-año; IC del 95%, 1,7 a 6,0). Por tanto, la eficacia de la vacuna fue del 94,1%. Los 30 participantes con COVID mortal estaban todos los grupos de placebo. La reactividad moderada y transitoria después de la vacunación se produjo con mayor frecuencia en el grupo del ARNm-1273.

La vacuna mRNA-1273, por tanto, mostró una eficacia del 94,1% en la prevención de la enfermedad de Covid-19, incluida la enfermedad grave. Aparte de las reacciones locales y sistémicas transitorias, no se identificaron problemas de seguridad.

- 17. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32661-1.**

Este estudio incluye datos de seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (Astra-Oxford) de un conjunto de 4 ensayos clínicos en los que se hace un análisis anticipado. Son estudios llevados a cabo en el Reino Unido, Brasil y África del Sur. Se aleatorizaron en proporción 1:1 a pacientes mayores de 18 años, para recibir la vacuna Astra-Oxford o una vacuna-placebo anti meningocócica. Todos recibieron una segunda dosis estándar pero una cuarta parte de la población recibió la mitad de la primera dosis. El punto de análisis son los 14 días después de la segunda dosis de la vacuna. Se enrolaron 23.848 participantes y 11.636 participantes se incluyen en el análisis anticipado.

En participantes que recibieron dos dosis plenas, la eficacia de la vacuna fue del 62% mientras que en los que recibieron una primera media dosis, seguida por una dosis estándar la eficacia fue del 90%. Todos los casos hospitalizados por COVID tras los 21 días de la primera dosis pertenecían al grupo control, dos estaban graves y uno falleció.

Hubo en las 74.341 personas/mes, 175 efectos adversos severos en 168 participantes, 84 entre los de la vacuna y 91 en el grupo control. Solo 3 se clasificaron como posiblemente relacionados con la vacuna, distribuidos en ambos grupos.

Esta vacuna, por tanto, parece eficaz y tiene un perfil de seguridad aceptable en este análisis provisional. Queda por resolver el tema de la dosis adecuada en la primera inyección.

- 18. Desai A, Gupta R, Advani S, Ouellette L, Kuderer NM, Lyman GH, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer. 2020. DOI: 10.1002/cncr.33386**

Los datos sobre el impacto del COVID-19 en pacientes con cáncer son heterogéneos. Los autores de este estudio aportan una revisión sistemática de estudios que evaluaron la mortalidad y las características de los pacientes con cáncer que fueron diagnosticados de COVID-19. En 13 estudios recolectan 2.922 pacientes hospitalizados con COVID-19 y cáncer. La tasa de mortalidad combinada a 30 días fue del 30%. La tasa en 5 de los estudios (624 pacientes) que incluyeron una mezcla de pacientes hospitalizados y ambulatorios fue del 15%. El subtipo de cáncer (hematológico vs. sólido), la edad avanzada, el sexo masculino y la reciente terapia activa contra el cáncer explicaron parcialmente la heterogeneidad de los informes de mortalidad. Se siguen necesitando estudios comunitarios específicos para ayudar a evaluar la mortalidad general por COVID-19 en la población general de pacientes con cáncer.

19. Kuo BJ, Lai YK, Tan MML, Goh CX. Utility of Screening Chest Radiographs in Patients with Asymptomatic or Minimally Symptomatic COVID-19 in Singapore. Radiology. 2020:203496. DOI: 10.1148/radiol.2020203496

Siguen existiendo dudas sobre el papel de la radiología simple de tórax en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos con COVID activo. Este grupo de Singapur realiza un estudio retrospectivo en pacientes con COVID-19 confirmado por PCR. Son pacientes (1.964) con una edad media de 37 años a los que se hizo una RX de tórax que fue informada como normal en el 98.0% de los casos (1,925/1,964). Solo 0,2% tenían signos de infección pulmonar (todos estaban sintomáticos) y requirieron oxigenoterapia e ingreso. Ninguno de los asintomáticos precisó oxigenoterapia.

Los autores ratifican la recomendación de la Fleischner Society que no recomienda la realización de RX de tórax a pacientes con COVID-19 con edades comprendidas entre los 17 y 60 años que estén asintomáticos u oligosintomáticos.

20. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

La OMS recomendó ensayos clínicos de mortalidad con fármacos que tenían otras indicaciones al comienzo de la pandemia: remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferon beta-1a en enfermos hospitalizados con Covid-19.

Se realizaron estudios en 405 hospitales de 30 naciones y 11.330 adultos fueron randomizados; 2.750 a remdesivir, 954 a hidroxicloroquina, 1.411 a lopinavir (sin interferon), 2.063 a interferon (incluyendo 651 con interferon mas lopinavir), y 4.088 controles. En total hubo 1.253 muertes (mortalidad a los 28 días del 11.8%). No hubo reducción significativa de la mortalidad con ninguno de estos fármacos, ni en la necesidad de iniciar ventilación mecánica ni en la duración de la estancia hospitalaria.

REGRESE AL BOLETÍN