

## **OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMENTADAS**

### **REVISION BIBLIOGRÁFICA**

**desde el 1 al 31 de Enero de 2022**

**[1] Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. N Engl J Med. 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2116597](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116597)**

Antes de la aparición de la variante Delta, la vacunación reducía la capacidad de trasmisión de la infección desde los pacientes vacunados que adquirirían COVID, potencialmente por tener, los vacunados, una carga viral menor. Con la variante Delta, sin embargo, las cargas virales de los pacientes infectados parecen iguales en vacunados y no vacunados.

Los autores estudian el efecto de la vacunación en la reducción de la trasmisión de SARS-COV-2, antes y después de la aparición de la variante delta, haciendo, en Inglaterra, un estudio de cohorte observacional retrospectivo.

Entre los 146.243 contactos analizados de los 108.498 pacientes índice, 54.667 (37%) tenían un resultado positivo de la PCR para el SARS-CoV-2. En los pacientes índice que se infectaron con la variante alfa, dos vacunaciones con BNT162b2 o AZD1222, en comparación con la no vacunación, se asociaron de forma independiente con una menor positividad en la PCR.

En los infectados con la variante delta, la reducción de la trasmisión asociada a la vacuna fue menor de lo que ocurría anteriormente con la variante alfa. La variación de los valores del umbral de ciclo (Ct) (indicativo de la carga viral) en los pacientes índice explicó entre el 7 y el 23% de las reducciones de la trasmisión de las dos variantes asociadas a la vacuna.

La vacunación se asoció a una menor reducción de la trasmisión de la variante delta que de la variante alfa, y los efectos de la vacunación disminuyeron con el tiempo.

**[2].- Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *Jama*. 2022;327(1):80-2. DOI: 10.1001/jama.2021.21699**

Estos autores franceses se plantean reconsiderar la pregunta de si los pacientes mayores de 75 años sufren más infartos de miocardio, más accidentes cerebrovasculares o más embolias pulmonares tras la vacunación con BNT162b2, la vacuna de mRNA de Pfizer.

Llevan a cabo un estudio poblacional en Francia recogiendo todos los casos de pacientes ingresados con alguna de estas complicaciones. Hasta abril 2021, se habían vacunado en Francia más de 3,9 millones de personas mayores de 75 años, recibiendo una o dos dosis de la vacuna.

Los datos reafirman en que no hay evidencia de aumento alguno de estas complicaciones tras la vacunación en esta población de personas mayores. Esto refuerza los datos israelíes y de los EE.UU. en el mismo sentido.

**[3].- Kollias A, Kyriakoulis KG, Rapti V, Trontzas IP, Nitsotolis T, Syrigos K, et al. Prone Positioning in Patients With COVID-19: Analysis of Multicenter Registry Data and Meta-analysis of Aggregate Data. *In Vivo*. 2022;36(1):361-70. DOI: 10.21873/invivo.12711**

La evidencia sugiere un efecto beneficioso en la oxigenación de la posición en prono (PP) en la COVID-19 pero los datos son dispersos e inconcluyentes. Por ello, los autores llevan a cabo una recolección de datos entre 7 grupos de investigadores y un meta-análisis con datos de la literatura, buscando el impacto de la posición PP en la mejoría de la relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado ( $PO_2/FiO_2$ ) en pacientes con COVID-19.

De los datos proporcionados por los 7 grupos de investigación, con 121 pacientes (intubados y no intubados) la diferencia media de  $PO_2/FiO_2$  después y antes de la PP fue de una mediana de 50,4 y 64,3 mmHg, similar en pacientes despiertos (58,7 72,1 mmHg) frente a intubados (44,1 57,5 mmHg,  $p=NS$ ), e inversamente correlacionada con el índice de masa corporal.

Del meta-análisis, se extraen 547 pacientes de 23 estudios que mostraron también diferencias significativas.

En conclusión, la posición prono mejora la oxigenación en pacientes con COVID-19 tanto en pacientes despiertos como intubados, considerando los datos aportados, los del meta-análisis y los agregados.

**[4].- Unterberg M, Rahmel T, Rump K, Wolf A, Haberl H, von Busch A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on non-COVID induced sepsis survival. BMC Anesthesiol. 2022;22(1):12. DOI: 10.1186/s12871-021-01547-8**

El impacto de la pandemia en el manejo y pronóstico de otras enfermedades empieza a definirse. Este es el caso de este artículo donde los autores comparan la mortalidad de pacientes con sepsis antes y durante la pandemia.

Se trata de un análisis post hoc del estudio SepsisDataNet.NRW, un estudio multicéntrico y prospectivo que incluye pacientes sépticos que cumplen los criterios SEPSIS-3. Dentro de este estudio, se comparó la mortalidad a 30 días y la gravedad de la enfermedad de los pacientes reclutados antes de la pandemia (reclutados desde marzo de 2018 hasta febrero de 2020) con los pacientes sépticos, no COVID, reclutados durante la pandemia (reclutados desde marzo de 2020 hasta diciembre de 2020).

Los autores, encuentran un aumento de la mortalidad bruta a los 30 días en los pacientes con sepsis reclutados durante la pandemia (33% frente al 52%,  $p = 0,004$ ). También encuentran una diferencia significativa en la gravedad de la enfermedad en el momento del reclutamiento (puntuación SOFA antes de la pandemia: 8 (5 - 11) y durante la pandemia: 10 (8 - 13);  $p < 0,001$ ). Cuando se ajustó por esto, las tasas de mortalidad a 30 días no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos (52% vs. 52% pre-pandemia y pandemia,  $p = 0,798$ ).

Por tanto, aumenta la mortalidad de los pacientes con sepsis durante la pandemia, pero ello es debido a que los pacientes llegan en situaciones más graves y no parece atribuible a un deterioro de la calidad asistencial durante la misma.

**[5].- Rivelli A, Fitzpatrick V, Blair C, Copeland K, Richards J. Incidence of COVID-19 reinfection among Midwestern healthcare employees. PLoS One. 2022;17(1):e0262164. DOI: 10.1371/journal.pone.0262164**

Es importante seguir evaluando el riesgo de reinfección en distintas poblaciones y saber la protección que confiere la primoinfección por SARS-COV-2. Los autores de este trabajo estudian la incidencia de reinfección entre los sanitarios del Midwestern healthcare system en EE.UU. que experimentaron una infección previa por COVID-19 durante un periodo de 10 meses. El periodo de tiempo del estudio se extendió entre el 1 de marzo de 2020 y el 10 de enero de 2021, es decir, antes de comenzarse con la vacunación.

De los 2.625 participantes que experimentaron al menos una infección por COVID-19 durante el periodo de estudio de 10 meses, 156 (5,94%) experimentaron una reinfección. La mediana de días del segundo episodio fue de 126,50 (105,50-171,00) para reinfección. La tasa de incidencia de reinfección por COVID-19 fue de 0,35 casos por cada 1.000 personas-día, y los participantes que trabajaban en unidades clínicas y de COVID experimentaron un riesgo de reinfección 3,77 y 3,57 veces mayor, respectivamente, en relación con los que trabajan en unidades no clínicas.

El estudio aporta también una serie de datos sobre lo que los autores llaman recurrencia que no he incluido intencionadamente porque me parece que no contribuyen a clarificar la situación.

Este estudio apoya el consenso de que la reinfección por COVID-19 definida como una infección posterior, 90 días después de la infección anterior, es rara, incluso entre una muestra de trabajadores sanitarios con exposición frecuente.

**[6].- Burki T. The origin of SARS-CoV-2 variants of concern. Lancet Infect Dis. 2022;22(2):174-5. DOI: 10.1016/s1473-3099(22)00015-9.**

Editorial del Lancet ID que resume muy bien las teorías sobre las variantes de preocupación de SARS-COV-2, particularmente el origen de la variante Omicron.

La primera teoría, sostiene que Omicron se cocinó a fuego lento durante meses en una población donde la secuenciación era escasa y los viajes muy restringidos como podría ser el caso de Surafrica. La interconexión del mundo actual y la extraordinaria transmisibilidad de la variante hace esta teoría poco probable.

La segunda teoría, estima que una población animal se infectó con SARS-COV-2 que el virus mutó en los animales y que se propagó de nuevo a los humanos. La transmisión de humanos a animales y viceversa está demostrada, particularmente con los visones. Muchos animales se infectan por este coronavirus, por lo que es muy difícil decir cuán común es la transmisión de ida y vuelta entre animales y humanos.

Finalmente, la teoría que ha ganado más adeptos sugiere que esta variante es consecuencia de las mutaciones sufridas durante una infección persistente durante largo plazo por SARS-CoV-2 en un inmunodeprimido. El sistema inmunitario de estas personas tendría dificultades para generar una respuesta inmunitaria lo suficientemente potente como para erradicar el virus, que mutaría hacia formas más transmisibles, aunque menos patógenas. Esto pudo haber ocurrido entre pacientes VIH positivos mal controlados en Surafrica.

**[7].- Burki TK. The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med. 2022. DOI: 10.1016/s2213-2600(22)00011-x**

Editorial del Lancet Respir Med. sobre el tratamiento antiviral del COVID donde se incluyen algunos datos, como los precios que pueden llegar a tener algunos fármacos, que yo no había logrado encontrar en otros lugares.

El 22 de diciembre de 2021, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia para el antiviral COVID-19 de Pfizer, Paxlovid, ante los resultados de los ensayos publicados por el fabricante que indican que el fármaco reduce el riesgo de hospitalización o muerte para los pacientes de alto riesgo de progresión en un 88%, en comparación con el placebo, si se administra en los 5 días siguientes a la aparición de los síntomas.

Al día siguiente, Molnupiravir de MSD fue autorizado también por la FDA tras un estudio de fase 3 con 1.433 pacientes con COVID-19 de leve a moderada y al menos un factor de riesgo de progresión a enfermedad grave.

Estos fármacos son administrables por vía oral y ambos vienen a competir con Remdesivir que ya estaba en el mercado pero que tiene que administrarse por vía Intravenosa.

Pfizer y MSD han llegado a acuerdos que van a permitir a docenas de países de renta baja y media adquirir estos fármacos a precios asequibles. El Gobierno estadounidense ha acordado pagar unos 530 dólares por ciclo de Paxlovid y 700 dólares por ciclo de Molnupiravir pero Molnupiravir va a poder ser producido con carácter genérico de modo inmediato por otras compañías a precios por debajo de 20 \$ por tratamiento.

Molnupiravir es fácil de fabricar, por lo que, al menos durante un tiempo, es probable que sea el antiviral más disponible para la COVID-19. Paxlovid es un producto más complicado. Se trata de una combinación de dos fármacos: ritonavir y el nuevo inhibidor de la proteasa PF-07321332. Los dos fármacos actúan de forma diferente. El Molnupiravir provoca una acumulación de errores en la replicación del virus, hasta que éste ya no puede sobrevivir. Paxlovid bloquea una proteasa necesaria para el proceso de replicación. Los resultados de Paxlovid son más prometedores que los del Molnupiravir, aunque todavía no se han publicado en la prensa científica.

Estos tratamientos, junto a los anticuerpos monoclonales y los fármacos inmunomoduladores aumentan las expectativas de un control final de la pandemia, por supuesto en asociación con las vacunas.

**[8].- Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. Jama. 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.0470**

Los autores de este trabajo tratan de estimar la protección de dos o tres dosis de vacuna mRNA para adquirir una infección sintomática por SARS-COV-2, estratificada por variante (Omicron y Delta).

Entre el 10 de diciembre de 2021 y el 1 de enero de 2022 realizan un estudio de casos y controles entre adultos de 18 años o más que se sometieron a pruebas de COVID entre el 10 de diciembre de 2021 y el 1 de enero de 2022, mediante un programa nacional en Estados Unidos.

Comparan la probabilidad de haber recibido 3 dosis, dos dosis o no haber sido vacunados en pacientes con COVID sintomático y en controles.

En total, se incluyeron 23.391 casos (13.098 Omicron y 10. 293 Delta) y 46.764 controles. El 18,6% de los casos Omicron, el 6,6% de los casos Delta y el 39,7% de los controles informaron de la recepción previa de 3 dosis de vacuna ARNm. En lo referente a dos dosis las habían recibido el 55,3% de los Omicron, el 44,4% de los Delta y el 41,6% de los controles, respectivamente. Declararon no estar vacunados el 26,0% de los infectados por Omicron, el 49,0% de los infectados por Delta y el 18,6% de los no infectados.

Estos hallazgos sugieren que la recepción de 3 dosis de la vacuna de ARNm, en relación con la no vacunación y con la recepción de 2 dosis, se asoció con la protección contra las variantes Omicron y Delta, aunque los mayores cocientes de probabilidades para Omicron sugieren menos protección para Omicron que para Delta.

**[9].- Berger JS, Kornblith LZ, Gong MN, Reynolds HR, Cushman M, Cheng Y, et al. Effect of P2Y12 Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non-Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2022;327(3):227-36. DOI: 10.1001/jama.2021.23605**

Las plaquetas representan un objetivo terapéutico potencial para mejorar los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19.

Los autores de este ensayo clínico evalúan los riesgos de añadir un inhibidor de P2Y12 (Ticagrelor o Clopidogrel) al tratamiento anticoagulante entre los pacientes no críticos hospitalizados por COVID-19.

Entre febrero de 2021 y junio de 2021 se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, abierto, bayesiano y adaptativo que incluyó a 562 pacientes no críticos hospitalizados por COVID-19 en 60 hospitales de Brasil, Italia, España y Estados Unidos. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis terapéutica de heparina más un inhibidor de P2Y12 (n = 293) o a una dosis terapéutica de heparina solamente (atención habitual) (n = 269) en una proporción de 1:1 durante 14 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurriera antes.

El enrolamiento se interrumpió cuando se cumplió el criterio preespecificado de inutilidad. El uso de un inhibidor de P2Y12 además de una dosis terapéutica de heparina, en comparación con una dosis terapéutica de heparina solamente, no dio lugar a un aumento de las probabilidades de mejora en los días libres de soporte de órganos dentro de los 21 días durante la hospitalización.

**[10].- Sugand K, Aframian A, Park C, Sarraf KM. Impact of COVID-19 on acute trauma and orthopaedic referrals and surgery in the UK during the first wave of the pandemic: a multicentre observational study from the COVID Emergency-Related Trauma and Orthopaedics (COVERT) Collaborative. BMJ Open. 2022;12(1):e054919. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054919**

Este es el primer estudio multicéntrico británico que observa el impacto de la pandemia de COVID-19 en la actividad de la traumatología y ortopedia. Es un estudio retrospectivo, multicéntrico, de cohorte, durante el pico de la pandemia (las 6 semanas de la primera ola del 17 de marzo de 2020) en comparación con el mismo periodo de 2019.

Se llevó a cabo en seis grandes ciudades del Reino Unido, incluyendo Londres. Se realizaron 4.668 encuentros clínicos

Durante el periodo de COVID-19 se produjo una reducción del 34% en las derivaciones por traumatismos agudos en comparación con el año 2019 (1792 a 1183 derivaciones), y una reducción del 29,5% de las intervenciones quirúrgicas.

Sin embargo, la tasa de mortalidad se duplicó para todas las derivaciones (1,3% frente a 3,8%,  $p=0,0005$ ) y para las que se sometieron a una intervención quirúrgica (2,2% frente a 4,9%,  $p=0,004$ ). Casi un 30% de todos los fallecidos eran positivos para COVID.

**[11].- Bulfoni M, Sozio E, Marcon B, De Martino M, Cesselli D, De Carlo C, et al. Validation of a Saliva-Based Test for the Molecular Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. Dis Markers. 2022;2022:6478434. DOI: 10.1155/2022/6478434**

La muestra estándar para el diagnóstico de infección por SARS-COV-2 es el hisopado nasofaríngeo que siendo una prueba atraumática no deja de ser molesta. La alternativa es la muestra tomada en saliva que ofrece ventajas claras.

Este estudio se propuso validar un método de detección molecular intra-laboratorio para el SARS-CoV-2 en muestras de saliva recogidas en una nueva solución salina de almacenamiento, comparando los resultados con los de las muestras tomadas con hisopos nasofaríngeos.

Se estudiaron 156 pacientes (casos) y 1005 sujetos asintomáticos (controles) que se sometieron simultáneamente al diagnóstico con ambas muestras

La identificación del SARS-CoV-2 realizada en muestras de saliva mostró una sensibilidad clínica del 95,1% y una especificidad del 97,8% en comparación con los hisopos nasofaríngeos. El valor predictivo positivo (VPP) fue del 81%, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) fue del 99,5%. La concordancia de la prueba fue del 97,6% (Kappa de Cohen = 0,86; IC del 95%: 0,81-0,91). El límite bajo de detección de la prueba fue de 5 copias virales para ambas muestras. En conclusión, las muestras de saliva para detección de SARS-COV-2 parecen válidas para el cribado y el diagnóstico de la población.



**[12].- Leistner R, Schroeter L, Adam T, Poddubnyy D, Stegemann M, Siegmund B, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. Crit Care. 2022;26(1):30. DOI: 10.1186/s13054-022-03902-8**

Los corticosteroides, en particular la dexametasona, son una de las principales opciones de tratamiento para los pacientes con COVID-19 en estado crítico. Sin embargo, hay un número creciente de casos de aspergilosis pulmonar invasora asociada a la COVID-19 (CAPA), y no está claro si la dexametasona representa realmente un factor de riesgo para la CAPA. Los autores de este trabajo estudian dicha relación.

Se trata de un estudio basado en una cohorte de pacientes COVID-19 tratados en 2020 en 13 unidades de cuidados intensivos de la Charité Universitätsmedizin en Berlín. Utilizan los criterios ECMM/ISHM para el diagnóstico de CAPA y realizan análisis uni y multivariados de los parámetros clínicos para identificar los factores de riesgo que podrían dar lugar a un diagnóstico de CAPA.

En total, entre los 522 pacientes de cuidados intensivos analizados, 47 (9%) pacientes desarrollaron CAPA. Los pacientes con CAPA tenían una mayor puntuación de (SAPS) (64 frente a 53,  $p < 0,001$ ) y mayores niveles de IL-6 (1.005 frente a 461,  $p < 0,008$ ). Con más frecuencia desarrollaron un síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) grave (60% frente a 41%,  $p = 0,024$ ), requirieron con más frecuencia procedimientos de diálisis (60% frente a 41%,  $p = 0,024$ ), y tuvieron mortalidad mayor (64% frente a 48%,  $p = 0,049$ ) que los que no tenían Aspergilosis. El análisis multivariable mostró que la dexametasona (OR 3,110; CI95 1,112-8,697) y el SAPS (OR 1,063; CI95 1,028-1,098) era un factor de riesgo independiente para la CAPA. Por tanto, en este estudio y como era lógico y esperable, el tratamiento con dexametasona, tal y como se recomienda en la COVID-19, se asoció con un aumento significativo del riesgo de Aspergilosis Pulmonar Invasora. Esto llama a la prudencia a la hora de prescribir corticosteroides a pacientes con COVID en situación menos crítica o durante periodos más prolongados que los recomendados.

**[13].- Bechman K, Yates M, Mann K, Nagra D, Smith LJ, Rutherford AI, et al. Inpatient COVID-19 mortality has reduced over time: Results from an observational cohort. PLoS One. 2022;17(1):e0261142. DOI: 10.1371/journal.pone.0261142**

Evalúan, en el Reino Unido, la mortalidad de la primera y segunda oleada de COVID en pacientes hospitalizados. La primera comenzó en marzo de 2020 y la segunda a finales de octubre de 2020. Valoran en este hospital londinense de 1.500 camas entre marzo de 2020 y marzo de 2021 a todos los ingresados que dieron positivo a COVID-19 por PCR en los 3 días posteriores al ingreso. El resultado primario fue la muerte dentro de los 28 días del ingreso.

Compararon el riesgo de mortalidad entre el ciclo 1 y el ciclo 2. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con ajuste de puntuación de propensión para comparar la mortalidad en los pacientes a los que se les prescribió remdesivir y dexametasona.



Hubo 3.949 ingresos en COVID-19, 3.195 altas hospitalarias y 733 muertes. Hubo diferencias notables en cuanto a la edad, el origen étnico, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad al ingreso entre el ciclo 1 y el ciclo 2. La mortalidad a los 28 días fue mayor durante el ciclo 1 (26,1% frente a 13,1%). El riesgo de mortalidad ajustado por las covariables fue significativamente menor en el ciclo 2 en comparación con el ciclo 1. El análisis del impacto del tratamiento no mostró efectos estadísticamente diferentes de remdesivir [HR 0,84 (IC95% 0,65, 1,08),  $p = 0,17$ ] o de dexametasona [HR 0,97 (IC95% 0,70, 1,35)  $p = 0,87$ ].

Aun tras los pertinentes ajustes, ha habido mejoras sustanciales en la mortalidad de COVID-19 en la segunda ola. Ni la dexametasona ni el remdesivir, con esta metodología, parecen haber sido factores explicativos clave de estas diferencias.

**[14].- Khateeb D, Gabrieli T, Sofer B, Hattar A, Cordela S, Chaouat A, et al. SARS-CoV-2 variants with reduced infectivity and varied sensitivity to the BNT162b2 vaccine are developed during the course of infection. PLoS Pathog. 2022;18(1):e1010242. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010242**

El análisis en profundidad de las cuasiespecies del SARS-CoV-2 es fundamental para comprender a fondo su evolución durante la infección. El reciente despliegue de las vacunas COVID-19, que provocan anticuerpos protectores ha puesto de relieve la importancia de descubrir y caracterizar las variantes del SARS-CoV-2 que se producen en el propio paciente durante la fase aguda de la enfermedad en los genes de la espiga.

Las mutaciones en los virus obtenidos en distintos momentos del individuo infectado, durante la infección natural, son prácticamente constantes tanto en el genoma S como en el N. Estas variantes intra-individuales tienen capacidad de infectividad y muestran una variabilidad importante en cuanto a la sensibilidad a la neutralización por el plasma convaleciente y al plasma de individuos vacunados. En particular, la mutación L1197I en la subunidad S2 de la espiga puede afectar a la actividad de neutralización del plasma. En conjunto, estos resultados sugieren que las variantes intrahospitalarias del SARS-CoV-2 deben analizarse más a fondo para una caracterización de las posibles variantes circulantes.

**[15].- Santamarina MG, Beddings I, Lomakin FM, Boisier Riscal D, Gutiérrez Claveria M, Vidal Marambio J, et al. Sildenafil for treating patients with COVID-19 and perfusion mismatch: a pilot randomized trial. Crit Care. 2022;26(1):1. DOI: 10.1186/s13054-021-03885-y**

El SARS-CoV-2 parece afectar a la regulación de la perfusión pulmonar. La hipoperfusión en zonas de parénquima pulmonar bien aireado da lugar a un desajuste ventilación-perfusión que puede caracterizarse mediante angiografía por tomografía de

sustracción (sCTA). Este estudio pretende evaluar la eficacia del sildenafil oral en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que presentan anomalías de perfusión en la sCTA.

Se llevó a cabo un ensayo clínico triple ciego, aleatorizado y controlado en un hospital de Chile en 82 adultos ingresados en el servicio de urgencias con una infección por SARS-COV-2 que dentro de las 24 horas del ingreso tenían anomalías de perfusión en áreas de parénquima pulmonar bien aireado. Se excluyeron 42 pacientes por distintas razones y se aleatorizaron los 40 restantes.

El grupo de intervención activa recibió sildenafil (25 mg por vía oral tres veces al día durante siete días), y el grupo de control recibió placebo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de oxigenación.

**[16].- Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2022;17(1):e0260733. DOI: 10.1371/journal.pone.0260733**

Este trabajo revisa la eficacia y seguridad de las vacunas frente a la COVID´19, mediante el meta-análisis de todos los ensayos clínicos aleatorios actualmente disponibles.

Los resultados primarios incluyeron la mortalidad por todas las causas, la eficacia de la vacuna y los eventos adversos graves. Se evaluó la certeza de la evidencia con GRADE. Se identificaron 35 ensayos que asignaron al azar a 219.864 participantes. Las vacunas de ARNm tuvieron una eficacia del 95% en 71.514 participantes en 3 ensayos. Las vacunas inactivadas con 48.029 participantes tuvieron una eficacia del 61% y las vacunas de subunidades proteicas tuvieron una eficacia del 77% en 17.737 participantes en 2 ensayos. Finalmente, las vacunas de vectores virales mostraron una eficacia protectora del 68% en 71.401 participantes

Ninguna de las vacunas mostró evidencia de una diferencia en los eventos adversos graves, pero la evidencia observacional sugirió eventos adversos graves poco frecuentes. Todas las vacunas aumentaron el riesgo de acontecimientos adversos no graves.

Por tanto, el estudio sugiere que todas las vacunas incluidas son eficaces para prevenir la COVID-19. Las vacunas de ARNm parecen más eficaces que las demás pero las vacunas de vectores virales parecen más eficaces para reducir la mortalidad.

**[17].- Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. AIDS Res Ther. 2022;19(1):3. DOI: 10.1186/s12981-021-00427-y**

Ha sido discutida la importancia de la asociación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con resultados adversos en pacientes con COVID-19, con conclusiones contradictorias. Los autores, realizan este meta-análisis sobre el riesgo de hospitalización, enfermedad grave y muerte atribuible al VIH en pacientes con COVID-19.

Se incluyeron 44 estudios que informaron de 38.971.065 pacientes con COVID-19. La prevalencia conjunta del VIH entre los pacientes con COVID-19 fue de 26,9 ‰ (IC del 95%: 22,7-31,3) y fue significativamente mayor en los estudios realizados en África en comparación con los realizados en otros lugares.

Los individuos seropositivos tenían más probabilidades de ser ingresados en el hospital. En los análisis ajustados (por edad y sexo), el VIH se asoció a un mayor riesgo de muerte. Sin embargo, el VIH no se asoció con la gravedad de la enfermedad ni con la muerte en los pacientes con COVID-19 en el meta-análisis de las odds ratio no ajustadas.

**[18].- Soltani S, Zandi M, Ahmadi SE, Zarandi B, Hosseini Z, Akhavan Rezayat S, et al. Pooled Prevalence Estimate of Ocular Manifestations in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Med Sci. 2022;47(1):2-14. DOI: 10.30476/ijms.2021.89475.2026**

Varios estudios han demostrado la existencia de manifestaciones oculares en pacientes con COVID-19. Los autores realizan una búsqueda sistemática sobre este tema desde diciembre de 2019 hasta abril de 2021.

De los 412 artículos recuperados, se analizaron 23 estudios con un total de 3.650 pacientes con COVID-19. La prevalencia de cualquier manifestación ocular fue del 23,77%. El síntoma más prevalente fue la sequedad ocular, con una PPE del 13,66% (IC del 95%: 5,01-25,51). La EPP con un IC del 95% para la hiperemia conjuntival, la congestión conjuntival/conjuntivitis y el dolor ocular fue del 13,41%, 9,14% y 10,34%, respectivamente. Sólo dos estudios informaron de molestias oculares y diplopía. Los resultados del análisis de meta regresión mostraron que la edad y el tamaño de la muestra no tuvieron un efecto significativo en la prevalencia de ninguna manifestación ocular.

**[19].- Ahmed A, Alderazi SA, Aslam R, Barkat B, Barker BL, Bhat R, et al. Utility of severity assessment tools in COVID-19 pneumonia: a multicentre observational study. Clin Med (Lond). 2022;22(1):63-70. DOI: 10.7861/clinmed.2020-1107**

Las puntuaciones de gravedad en la neumonía y la sepsis se están aplicando a la infección por SARS-CoV-2. El objetivo es evaluar si estas puntuaciones de gravedad son predictores precisos de resultados adversos tempranos en pacientes con COVID-19.

Este estudio es un trabajo observacional, multicéntrico, de la infección por SARS-CoV-2 hospitalizada. Se evaluaron las puntuaciones de riesgo (CURB65, qSOFA, Lac-CURB65, MuLBSTA y NEWS2) en relación con el ingreso en cuidados intensivos o la muerte en los 7 días después del ingreso, definidos como eventos adversos graves tempranos (ESAE). También se evaluó la puntuación de mortalidad 4C en una subcohorte de pacientes.

En 2.387 participantes, la mortalidad global fue del 18%. En todas las puntuaciones examinadas, el aumento de la puntuación se asoció a un mayor riesgo de ESAE. El área bajo la curva (AUC) para predecir la ESAE para CURB65, qSOFA, Lac-CURB65, MuLBSTA y NEWS2 fue de 0,61, 0,62, 0,59, 0,59 y 0,68, respectivamente. El AUC para predecir la ESAE fue de 0,60 con la puntuación de mortalidad ISARIC 4C.

Por tanto, ninguna de las puntuaciones examinadas predijo con exactitud la ESAE en la infección por SARS-CoV-2. Las puntuaciones no validadas no deben utilizarse para informar la toma de decisiones clínicas en COVID-19.

**[20].- Bravo L, Smolenov I, Han HH, Li P, Hosain R, Rockhold F, et al. Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID-19 vaccine, SCB-2019: a phase 2 and 3 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2022;399(10323):461-72. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00055-1**

Este estudio hace públicos los datos de seguridad y la eficacia de la vacuna contra el COVID-19, SCB-2019.

Es un ensayo en fase 2-3, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en adultos con buena salud o con alguna enfermedad crónica estable, en 31 centros de cinco países (Bélgica, Brasil, Colombia, Filipinas y Sudáfrica). Los participantes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir dos dosis intramusculares de 0,5 ml de SCB-2019 (30 µg, adyuvado con 1 50 mg de CpG-1018 y 0 75 mg de alumbre) o placebo con un intervalo de 21 días.

Globalmente participaron en el estudio 30.128 personas que recibieron la vacuna (n=15 064) o un placebo (n=15 064). La población por protocolo consistió en 12 355 participantes iniciales sin SARS-CoV-2 y la mayoría de las exclusiones (13 389 [44%]) se debieron a la seropositividad al inicio del estudio. Hubo 207 casos confirmados por protocolo de COVID-19 a los 14 días de la segunda dosis, 52 vacunados frente a 155 receptores de placebo, y una eficacia global de la vacuna contra la COVID-19 de cualquier gravedad del 67% (95 72% CI 54 3-76 8), del 83% contra las formas moderadas y del 100% contra la COVID-19 grave y severa.

No surgieron problemas de seguridad en el periodo de seguimiento y la vacuna provocó mayores tasas de dolor en el lugar de la inyección, principalmente de leve a moderado, que el placebo.

Por tanto, dos dosis de la vacuna SCB-2019 proporcionan una notable protección contra la COVID-19 en todas sus formas.

## REFERENCIAS

1. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116597
2. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *Jama*. 2022;327(1):80-2. DOI: 10.1001/jama.2021.21699
3. Kollias A, Kyriakoulis KG, Rapti V, Trontzas IP, Nitsotolis T, Syrigos K, et al. Prone Positioning in Patients With COVID-19: Analysis of Multicenter Registry Data and Meta-analysis of Aggregate Data. *In Vivo*. 2022;36(1):361-70. DOI: 10.21873/invivo.12711
4. Unterberg M, Rahmel T, Rump K, Wolf A, Haberl H, von Busch A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on non-COVID induced sepsis survival. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):12. DOI: 10.1186/s12871-021-01547-8
5. Rivelli A, Fitzpatrick V, Blair C, Copeland K, Richards J. Incidence of COVID-19 reinfection among Midwestern healthcare employees. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262164. DOI: 10.1371/journal.pone.0262164
6. Burki T. The origin of SARS-CoV-2 variants of concern. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):174-5. DOI: 10.1016/s1473-3099(22)00015-9
7. Burki TK. The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2022. DOI: 10.1016/s2213-2600(22)00011-x
8. Accorsi EK, Britton A, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Shang N, Derado G, et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *Jama*. 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.0470
9. Berger JS, Kornblith LZ, Gong MN, Reynolds HR, Cushman M, Cheng Y, et al. Effect of P2Y12 Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non-Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(3):227-36. DOI: 10.1001/jama.2021.23605
10. Sugand K, Aframian A, Park C, Sarraf KM. Impact of COVID-19 on acute trauma and orthopaedic referrals and surgery in the UK during the first wave of the pandemic: a multicentre observational study from the COVID Emergency-Related Trauma and orthopaedics (COVERT) Collaborative. *BMJ Open*. 2022;12(1):e054919. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054919
11. Bulfoni M, Sozio E, Marcon B, De Martino M, Cesselli D, De Carlo C, et al. Validation of a Saliva-Based Test for the Molecular Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. *Dis Markers*. 2022;2022:6478434. DOI: 10.1155/2022/6478434
12. Leistner R, Schroeter L, Adam T, Poddubnyy D, Stegemann M, Siegmund B, et al. Corticosteroids as risk factor for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in intensive care patients. *Crit Care*. 2022;26(1):30. DOI: 10.1186/s13054-022-03902-8

13. Bechman K, Yates M, Mann K, Nagra D, Smith LJ, Rutherford AI, et al. Inpatient COVID-19 mortality has reduced over time: Results from an observational cohort. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261142. DOI: 10.1371/journal.pone.0261142
14. Khateeb D, Gabrieli T, Sofer B, Hattar A, Cordela S, Chaouat A, et al. SARS-CoV-2 variants with reduced infectivity and varied sensitivity to the BNT162b2 vaccine are developed during the course of infection. *PLoS Pathog*. 2022;18(1):e1010242. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010242
15. Santamarina MG, Beddings I, Lomakin FM, Boisier Riscal D, Gutiérrez Claveria M, Vidal Marambio J, et al. Sildenafil for treating patients with COVID-19 and perfusion mismatch: a pilot randomized trial. *Crit Care*. 2022;26(1):1. DOI: 10.1186/s13054-021-03885-y
16. Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2022;17(1):e0260733. DOI: 10.1371/journal.pone.0260733
17. Danwang C, Noubiap JJ, Robert A, Yombi JC. Outcomes of patients with HIV and COVID-19 co-infection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Ther*. 2022;19(1):3. DOI: 10.1186/s12981-021-00427-y
18. Soltani S, Zandi M, Ahmadi SE, Zarandi B, Hosseini Z, Akhavan Rezayat S, et al. Pooled Prevalence Estimate of Ocular Manifestations in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2022;47(1):2-14. DOI: 10.30476/ijms.2021.89475.2026
19. Ahmed A, Alderazi SA, Aslam R, Barkat B, Barker BL, Bhat R, et al. Utility of severity assessment tools in COVID-19 pneumonia: a multicentre observational study. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(1):63-70. DOI: 10.7861/clinmed.2020-1107
20. Bravo L, Smolenov I, Han HH, Li P, Hosain R, Rockhold F, et al. Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID-19 vaccine, SCB-2019: a phase 2 and 3 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10323):461-72. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00055-1

**REGRESE AL BOLETÍN**