

1

2

del 1 al 30 de abril de 2022

[1].- Solera JT, Árbol BG, Alshahrani A, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, et al. Impact of Vaccination and Early Monoclonal Antibody Therapy on COVID-19 Outcomes in Organ Transplant Recipients During the Omicron Wave. Clin Infect Dis. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac324

La respuesta a la vacuna en trasplantados de órganos sólidos (TOS) es deficiente y esta población tiene un mayor riesgo de sufrir un COVID “de brecha” y de tener peor evolución con el mismo.

Los autores de este trabajo estudiaron la eficacia de administrar 3 dosis de vacuna ARNm y anticuerpos monoclonales (Sotrovimab) a una población de trasplantados, para protegerlos de la infección por la variante Omicron (B.1.1.529).

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo de receptores consecutivos de SOT con infección por SARS-CoV-2 8 remitidos a un centro de trasplantes que fueron seguidos durante al menos 30 días. El parámetro primario fue la necesidad de oxígeno terapia.

Se incluyeron 300 pacientes adultos receptores de trasplantes de órganos. Setenta y un pacientes (24,1%) fueron hospitalizados, 44(14,9%) requirieron oxígeno suplementario, 19(6,5%) fueron ingresados en la UCI, 15(5,1%) requirieron VM y 13(4,4%) fallecieron.

En el análisis multivariante, la edad y las comorbilidades múltiples fueron factores de riesgo para necesitar oxígeno terapia.

Tanto la recepción de 3 dosis de vacuna antes de la infección por SARS-CoV-2, como la recepción de Sotrovimab en los primeros 7 días del inicio de los síntomas, se asoció con una reducción de la necesidad de oxígeno suplementario. En el caso de sotrovimab, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar que un paciente precisara oxígeno fue de 6,64. Tanto el uso de sotrovimab como el hecho de haber recibido 3 o más dosis de la vacuna también se asociaron con una menor duración de la hospitalización.

**[2].- Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. N Engl J Med. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2119657**

Pese a que la eficacia del plasma de convaleciente como tratamiento precoz de la COVID-19 no ha logrado demostrarse, sorprende este nuevo artículo del New.Engl.J.Med volviendo sobre el tema.

Se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado. En él se evaluó la eficacia y seguridad del plasma convaleciente de COVID-19, en comparación con el plasma de control, en adultos sintomáticos ( $\geq 18$  años de edad) que habían dado positivo para SARS-CoV2, independientemente de sus factores de riesgo de progresión o el estado de vacunación. Se enrolaron pacientes con 8 días o menos de evolución y recibieron una transfusión en menos de 24 horas de plasma hiperinmune o plasma control. El parámetro primario de evaluación fue la necesidad de hospitalización relacionada con el COVID-19 en los 28 días siguientes a la transfusión.

El estudio terminó el 1 de octubre de 2021, con un total de 1.181 pacientes que recibieron una transfusión. El "end-point" primario se produjo en 17 de 592 participantes (2,9%) que recibieron plasma de convalecencia y en 37 de 589 (6,3%) que recibieron plasma control. Ello supuso una reducción del riesgo absoluto de 3,4 puntos porcentuales y una reducción del riesgo relativo del 54%. La evidencia de la eficacia en los participantes vacunados no puede inferirse de estos datos porque 53 de los 54 participantes con Covid-19 que fueron hospitalizados no estaban vacunados y 1 participante estaba parcialmente vacunado. Se produjo un total de 16 acontecimientos adversos de grado 3 ó 4 (7 en el grupo de plasma de convalecencia y 9 en el grupo de plasma de control).

Estos resultados en pacientes mayoritariamente no vacunados no pueden extrapolarse a población ya vacunada y deben interpretarse en ese contexto.

**[3].- Bruen C, Al-Saadi M, Michelson EA, Tanios M, Mendoza-Ayala R, Miller J, et al. Auxora vs. placebo for the treatment of patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized-controlled clinical trial. Crit Care. 2022;26(1):101. DOI: 10.1186/s13054-022-03964-8**

Los inhibidores de los canales de calcio activados por la liberación de calcio (CRAC) bloquean la liberación de citoquinas proinflamatorias, preservan la integridad endotelial y podrían contribuir a tratar eficazmente a los pacientes con neumonía grave por COVID-19.

Los autores de este trabajo (CARDEA) publican los resultados de un ensayo en fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la adición de Auxora, un inhibidor del canal CRAC, a los corticosteroides y al tratamiento estándar en adultos con neumonía grave por COVID-19.

Enrolaron a pacientes adultos con neumonía por COVID que precisaban oxigenoterapia mediante una cánula nasal de alto o bajo flujo con una  $PaO_2/FiO_2 > 75$  y  $\leq 300$  que no estaban con Ventilación Mecánica. El criterio de valoración primario fue el tiempo de recuperación hasta el día 60. El ensayo se detuvo antes de tiempo debido a la

disminución de las tasas de hospitalización de COVID-19 y a la utilización de medicamentos de atención estándar prohibidos por la normativa.

Se pudieron analizar 261 pacientes con una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ , con 130 y 131 en los grupos de Auxora y placebo, respectivamente. El tiempo de recuperación fue de 7 frente a 10 días ( $p = 0,0979$ ) para pacientes que recibieron Auxora frente a placebo, respectivamente. La tasa de mortalidad por todas las causas en el día 60 fue del 13,8% con Auxora frente al 20,6% con placebo ( $P = 0,1449$ ); la mortalidad por todas las causas en el día 30 fue del 7,7% y del 17,6%, respectivamente ( $P = 0,0165$ ).

Los acontecimientos adversos graves (EAS) fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con Auxora frente a placebo y se produjeron en 34 pacientes (24,1%) que recibieron Auxora y 49 (35,0%) que recibieron placebo ( $p = 0,0616$ ).

A juicio de los autores, estos resultados justifican la realización de más estudios sobre Auxora en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

**[4].- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.**

La combinación de anticuerpos monoclonales neutralizantes frente a SARS-CoV-2, tixagevimab y cilgavimab (AZD7442), tienen una vida media de unos 90 días y han demostrado tener efectos profilácticos y terapéuticos en modelos animales.

En este trabajo se publican los resultados de un ensayo de fase 3 en curso, en adultos con un mayor riesgo de una respuesta inadecuada a la vacunación contra COVID-19, un mayor riesgo de exposición al SARS-CoV-2, o ambos. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir una dosis única (dos inyecciones intramusculares consecutivas, una con tixagevimab y otra con cilgavimab) de 300 mg de AZD7442 o de un placebo salino. El criterio de valoración primario fue la aparición de efectos adversos o de COVID-19 sintomática durante un periodo de 183 días.

Un total de 5,197 participantes se sometieron a la aleatorización y recibieron una dosis de AZD7442 o placebo (3.460 en el grupo de AZD7442 y 1737 en el grupo de placebo). En total, 1.221 de 3.461 participantes (35,3%) en el grupo de AZD7442 y 593 de 1.736 participantes (34,2%) en el grupo de placebo informaron de que habían sufrido al menos un acontecimiento adverso, la mayoría de los cuales eran leves o moderados.

La COVID-19 sintomática se produjo en 8 de 3.441 participantes (0,2%) en el grupo de AZD7442 y en 17 de 1.731 participantes (1,0%) en el grupo de placebo (reducción del riesgo relativo, 76,7%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 46,0 a 90,0;  $P < 0,001$ ). El seguimiento ampliado a una mediana de 6 meses mostró una reducción del riesgo relativo del 82,8% (IC del 95%: 65,8 a 90,0). Se produjeron cinco casos de COVID-19 graves o críticos y dos muertes relacionadas con COVID-19, todas ellas en el grupo de placebo.

Por tanto, la combinación tixagevimab y cilgavimab protege de la adquisición de COVID-19 y de su letalidad durante un periodo de al menos 6 meses.

**[5].- Holubar M, Subramanian A, Purington N, Hedlin H, Bunning B, Walter KS, et al. Favipiravir for treatment of outpatients with asymptomatic or uncomplicated COVID-19: a double-blind randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Clin Infect Dis. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac312**

Favipiravir es un inhibidor oral de la ARN polimerasa dependiente del ARN con actividad in vitro contra el SARS-CoV2. A pesar de que los datos son limitados, favipiravir se administra a pacientes con COVID-19 en varios países.

Los autores del presente estudio comunican, desde California, los resultados de un ensayo ambulatorio doble ciego controlado y aleatorizado de fase 2 de favipiravir en adultos asintomáticos o ligeramente sintomáticos con PCR positiva para el SARS-CoV2 en las 72 horas previas. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo o favipiravir (1.800 mg bid el día 1, 800 mg bid los días 2-10).

El criterio primario de valoración fue el cese de la excreción de SARS-CoV-2 en una cohorte modificada por intención de tratar (mITT) .

Asignaron al azar, desde el 8 de julio de 2020 hasta el 23 de marzo de 2021, a 149 participantes con 116 incluidos en la cohorte mITT. La edad media de los participantes fue de 43 años y 57 (49%) eran mujeres. No se encontraron diferencias en el tiempo hasta el cese de la excreción por brazo de tratamiento en general o en los análisis de subgrupos (edad, sexo, comorbilidades de alto riesgo, seropositividad o duración de los síntomas en el momento de la inscripción). No se observaron diferencias en el tiempo hasta la resolución de los síntomas ni se detectaron diferencias en la acumulación de mutaciones de transición en el genoma viral durante el tratamiento.

Estos datos, por tanto, no apoyan el uso de favipiravir a las dosis comúnmente utilizadas en pacientes ambulatorios con COVID-19 sin complicaciones.

**[6].- Flaxman AD, Issema R, Barnabas RV, Ross JM. Estimated Health Outcomes and Costs of COVID-19 Prophylaxis With Monoclonal Antibodies Among Unvaccinated Household Contacts in the US. JAMA Netw Open. 2022;5(4):e228632. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8632**

Los autores de este trabajo hacen un modelo analítico de decisión referente a la eficacia y evaluación económica de la administración de casirivimab con imdevimab administrado como inyecciones subcutáneas a contactos domésticos no vacunados y negativos para el SARS-CoV-2 de personas con COVID-19 confirmado. Recaban datos complementarios sobre la estructura demográfica de los hogares, la cobertura vacunal y los casos confirmados de COVID-19 de datos reales estadounidenses de mayo de 2021 para una población simulada de individuos de todas las edades dentro de los escenarios de baja o alta transmisión.

Tratan de estimar tasas de infección sintomática, hospitalización, muerte y coste neto para el pagador.

La estimación es la siguiente: En un mes con una intensidad de transmisión similar a la de mayo de 2021, un programa de PPE con mAb que llegue al 50% de los miembros

del hogar expuestos y no vacunados de 50 años o más, evitaría 1.820 casos sintomáticos, 528 hospitalizaciones y 84 muertes en un escenario de baja transmisión y 4.834 infecciones sintomáticas, 1.404 hospitalizaciones y 223 muertes en un escenario de alta transmisión. Sin mAb PEP, el coste estimado de hospitalizaciones debidas a infecciones por COVID-19 por exposición doméstica en el escenario de baja transmisión sería de 149 millones de dólares, mientras que el coste estimado de las hospitalizaciones en el escenario de mayor transmisión sería de 400 millones de dólares.

El modelo estima que sólo habría un ahorro de costes para contactos elegibles de 80 años o más en el modelo de baja transmisión y también para edades menores en el de alta transmisión.

El trabajo no deja de ser un modelo loable pero no necesariamente extrapolable al mundo real.

**[7].- Rahmani A, Dini G, Leso V, Montecucco A, Kuznir Vitturi B, Iavicoli I, et al. Duration of SARS-CoV-2 shedding and infectivity in the working age population: a systematic review and meta-analysis. Med Lav. 2022;113(2):e2022014. DOI: 10.23749/mdl.v113i2.12724**

Tras la adquisición de infección por SARS-CoV-2, la persistencia de la positividad del test de PCR, la eliminación viral real, el riesgo de transmisión y el retorno a la actividad laboral, han sido motivos de constante preocupación. Este grupo de autores italianos, realizan un meta-análisis sobre los datos existentes a este respecto en pacientes en edad laboral.

Realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis, buscando en las principales bases de datos científicas, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, con el fin de sintetizar la evidencia disponible respecto a la duración media y máxima de la infectividad en comparación con la duración media y máxima de la eliminación del ARN viral. Se realizó un análisis de subgrupos de los estudios según el estado inmunitario inmunocompetente o inmunocomprometido de la mayoría de los individuos inscritos.

Se incluyeron veinte estudios en el análisis cualitativo y cuantitativo final (866 individuos). En general, se encontró una duración media de la positividad de la RT-PCR tras el inicio de los síntomas igual a 27,9 días, mientras que la duración media del aislamiento del virus competente para la replicación fue de 7,3 días. La duración media de la excreción del SRAS-CoV-2 fue de 26,5 días y 36,3 días, y la duración media de la infectividad del SRAS-CoV-2 fue de 6,3 días y 29,5 días para individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos respectivamente.

La duración máxima de la infectividad entre los sujetos inmunocompetentes se registró después de 18 días desde el inicio de los síntomas, mientras que en los individuos inmunocomprometidos duró hasta 112 días.

Estos resultados sugieren que la estrategia basada en la prueba PCR antes de la reincorporación al trabajo podría no estar justificada después de 21 días entre los individuos inmunocompetentes en edad de trabajar, y podría mantener a muchos

trabajadores fuera de la ocupación, reduciendo su productividad. La recomendación del CDC es todavía inferior.

**[8].- Yan H, Ding Y, Guo W. Epidemiological, Radiographical, and Laboratorial Characteristics of Chinese Asymptomatic Cases With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health. 2022;10:808471. DOI: 10.3389/fpubh.2022.808471**

Los autores realizan un meta-análisis con artículos relevantes procedentes de cuatro bases de datos electrónicas desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 8 de febrero de 2022 sobre enfermos con infección asintomática pro SARS-CoV-2.

Se incluyeron un total de 45 estudios con 2.655 pacientes sin síntomas en el momento del cribado. Los resultados agrupados mostraron que en China, el 65% de los pacientes sin síntomas iniciales de COVID-19 no presentaron ningún síntoma relacionado con COVID-19 durante el seguimiento o al final del curso de la enfermedad (infecciones asintomáticas). Sin embargo, altas proporciones de pacientes iniciales sin síntomas de COVID-19 (76%) y de pacientes con infección asintomática (55%) tenían alteraciones en el TC en el punto de cribado.

A una alta proporción de pacientes con infección asintomática se les había detectado Ig G(+) (72%) y/o Ig M(+) (57%) en el punto de cribado.

No refieren en el trabajo si estos pacientes inicialmente asintomáticos son o no candidatos a sufrir cuadros post-COVID-19.

**[9].- Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, Hassan W, Khatri M, Asghar MS, et al. Safety and efficacy of colchicine in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. PLoS One. 2022;17(4):e0266245. DOI: 10.1371/journal.pone.0266245**

Se han realizado diversos estudios para evaluar la eficacia de la colchicina en el control del proceso inflamatorio de pacientes con COVID-19. Su efecto inhibitor de las interleucinas la hacía prometedora.

El objetivo de este meta-análisis fue evaluar el perfil de seguridad de la colchicina en los pacientes de COVID-19 utilizando los ensayos de control aleatorio de referencia. Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos electrónicas Pubmed, Google Scholar y Cochrane, hasta junio de 2021.

Los resultados de interés incluyeron la mortalidad por todas las causas, la gravedad de la COVID-19, la necesidad de ventilación mecánica, la proteína C reactiva y los niveles de dímero D.

Se incluyó en el análisis una población total de 16.048 personas procedentes de cinco ensayos clínicos aleatorizados. De ellos, 7.957 fueron asignados al azar a la colchicina y 8.091 recibieron la atención estándar, con una edad media de 60,67 años. Se observó que la colchicina reducía significativamente la gravedad de la COVID-19 y los niveles de PCR. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de dímero

D, la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad de cualquier causa entre los pacientes que recibieron colchicina o atención estándar.

No puede considerarse por tanto a la colchicina como un fármaco a incluir en el armamentario terapéutico de la COVID-19 con los datos disponibles hasta el momento.

**[10].- Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(4):e226269. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6269**

Los autores del presente trabajo realizan un meta-análisis sobre la eficacia de Fluvoxamina en el tratamiento del COVID-19, seleccionando ensayos clínicos aleatorios que comparaban la eficacia de este fármaco con placebo. La medida principal fue la hospitalización por cualquier causa.

Reúnen 3 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron 2.196 participantes. Los RR para la hospitalización fueron de 0,78 (IC del 95%, 0,58-1,08) para el método bayesiano débilmente neutral, 0,73 para la prioridad bayesiana moderadamente optimista, y 0,75 para el análisis frecuentista. Dependiendo de la hipótesis, la probabilidad de cualquier asociación de la asociación con la reducción de la hospitalización osciló entre el 94,1% y el 98,6%, y la probabilidad de una asociación moderada osciló entre el 81,6% y el 91,8%.

Por tanto, fluvoxamina mostró una alta probabilidad de estar asociada con reducción del riesgo de hospitalización en pacientes ambulatorios con COVID-19.

Es necesario conocer los resultados de los ensayos aleatorios en curso en este momento. Podría ser un fármaco que por su accesibilidad y bajo precio tuviera un espacio en entornos con recursos limitados sin acceso a la terapia con anticuerpos monoclonales.

**[11].- Ravichandran R, Mohan SK, Sukumaran SK, Kamaraj D, Daivasuga SS, Ravi S, et al. An open label randomized clinical trial of Indomethacin for mild and moderate hospitalised Covid-19 patients. Sci Rep. 2022;12(1):6413. DOI: 10.1038/s41598-022-10370-1**

La indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tiene actividad antiviral “in vitro” de amplio espectro.

Este trabajo presenta los resultados de un ensayo clínico aleatorio en un entorno hospitalario que evaluó la eficacia y seguridad de Indometacina en pacientes con COVID-19.

En total se enrolaron 210 pacientes que fueron asignados al brazo de control o al de caso, mediante una aleatorización en bloque. El brazo de control recibió el tratamiento estándar, que incluía paracetamol ivermectina y otras terapias adyuvantes. Los pacientes del brazo de casos recibieron indometacina en lugar de paracetamol, y se mantuvieron los demás medicamentos. El criterio de valoración principal fue el desarrollo de

hipoxia/desaturación con SpO<sub>2</sub> ≤ 93, mientras que el tiempo hasta la desaparición de la fiebre y el tiempo para la desaparición de la tos y la mialgia fueron criterios de valoración secundarios.

Se dispuso de los resultados de 210 pacientes, con 103 y 107 pacientes en los brazos de indometacina y paracetamol, respectivamente. En el grupo de la indometacina, ninguno de los 103 pacientes desarrolló desaturación. Por el contrario, 20 de los 107 pacientes del brazo de paracetamol desarrollaron desaturación. Los pacientes que recibieron indometacina también experimentaron un alivio sintomático más rápido que los del brazo del paracetamol, desapareciendo la mayoría de los síntomas en la mitad de tiempo. Además, 56 de 107 en el grupo del paracetamol tenían fiebre al séptimo día, mientras que ningún paciente del grupo de la indometacina tuvo fiebre. Ninguno de los dos brazos informó de ningún acontecimiento adverso grave.

El seguimiento a los catorce días reveló que los pacientes del brazo del paracetamol habían sufrido varias molestias; los del brazo de la indometacina se quejaban principalmente sólo de cansancio. La indometacina parece un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con COVID-19 leve y moderado.

**[12].- Reis G, Silva E, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2115869**

Los autores de este trabajo publican los resultados de un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con plataforma adaptativa en adultos sintomáticos con SARS-CoV-2 reclutados en 12 clínicas de salud pública de Brasil. Enrolaban pacientes con un máximo de 7 días de síntomas y, al menos, un factor de riesgo de progresión de la enfermedad que fueron asignados aleatoriamente a recibir ivermectina (400 µg por kilo de peso corporal) una vez al día durante 3 días o placebo. El objetivo primero fue el impacto en la hospitalización debida a COVID-19 dentro de los 28 días después de la aleatorización o la necesidad de visitar al servicio de urgencias debido a un empeoramiento clínico.

Enrolaron un total de 3.515 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ivermectina (679 pacientes), placebo (679), u otra intervención (2.157). En general, 100 pacientes (14,7%) del grupo de ivermectina tuvieron un evento de resultado primario, en comparación con 111 (16,3%) en el grupo de placebo. De los 211 eventos de resultado primario, 171 (81,0%) fueron ingresos hospitalarios.

Los resultados fueron similares a los del análisis primario en un análisis por intención de tratar modificado que incluyó sólo a los pacientes que recibieron al menos una dosis de ivermectina o placebo y en un análisis por protocolo que incluyó sólo a los pacientes que declararon una adherencia del 100% al régimen.

No hubo efectos significativos del uso de ivermectina en los resultados secundarios o en los eventos adversos.

Por tanto, el tratamiento con ivermectina no dio lugar a una menor incidencia de ingresos médicos debido a la progresión de COVID-19 o menor necesidad de acudir a urgencias.



**[13].- Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. J Infect. 2020;80(6):646-55. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.035**

Los niveles de amiloide sérico A (SAA) son un índice que se ha utilizado clínicamente en los últimos años como marcador de infección. Un SAA elevado se observa principalmente en las infecciones virales, enfermedades cardiovasculares, rechazo de trasplantes, etc. El SAA es una proteína reactiva de fase aguda, que puede aumentar rápidamente unas 1.000 veces en la fase aguda de una infección y disminuye rápidamente a su nivel normal después de que el microorganismo se erradica. Su evolución en descenso es, por tanto, un buen marcador de recuperación de la infección.

Los estudios sobre los niveles de SAA en pacientes con COVID-19 han sido contradictorios.

Los autores de este trabajo hacen un meta-análisis para evaluar la relación entre los niveles de amiloide sérico A (ASA) y la gravedad y el pronóstico de los pacientes con neumonía por SARS-CoV2 (COVID-19).

Realizaron búsquedas en PubMed, Cochrane Library, Excerpta Medica Database y Web of Science de artículos originales que arrojaron 10 artículos válidos. Los resultados mostraron que los niveles de SAA eran significativamente más altos en los casos graves frente a los más leves. Tres de los trabajos mostraron también una predicción de mayor mortalidad en pacientes con niveles séricos elevados de ASA.

Por tanto los niveles de SAA pueden ser considerados como biomarcadores para predecir la gravedad y el pronóstico de la COVID-19. Pueden servir también para monitorizar el proceso de recuperación, lo que tiene un importante valor clínico.

**[14].- López Montesinos I, Arrieta-Aldea I, Dicastillo A, Zuccarino F, Sorli L, Guerri-Fernández R, et al. Comparison of hospitalized COVID-19 and influenza patients requiring supplemental oxygen in a cohort study: clinical impact and resource consumption. Clin Infect Dis. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac314**

Este grupo español, compara las características clínicas, los resultados y el consumo de recursos de los pacientes con COVID-19 y gripe estacional que requieren oxígeno suplementario.

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un hospital terciario de Barcelona. Se compararon los pacientes ingresados por gripe estacional entre 2017 y 2019, con los de COVID-19 entre marzo y mayo de 2020 que requirieron oxígeno suplementario. El objetivo primario fue la mortalidad a los 30 días y los secundarios incluyeron: la mortalidad a 90 días y los costes de hospitalización

Los casos de COVID-19 eran más jóvenes y tenían con más frecuencia sobrepeso, mientras que los casos de gripe tenían más hipertensión, inmunosupresión y enfermedades cardíacas, respiratorias y renales crónicas. En comparación con la gripe, los casos de COVID-19 tenían más neumonía (98% frente a 60%, <0,001), puntuaciones

MEWS y CURB-65 más altas y tenían más probabilidades de mostrar una peor evolución en la escala ordinal de la OMS (33% frente a 4%;  $p < 0,001$ ). La tasa de mortalidad a los 30 días fue mayor en el caso de la COVID-19 que en el de la gripe: 15% frente a 5% ( $p = 0,001$ ). La mediana de edad de los casos que no sobrevivieron fue de 81 y 77,5 años respectivamente. La COVID-19 se asoció de forma independiente con la mortalidad a 30 días. Los análisis de sensibilidad y de subgrupos, incluyendo un subgrupo que consideraba sólo a los pacientes con neumonía, no mostraron tendencias diferentes. En cuanto al consumo de recursos, los pacientes del COVID-19 tuvieron estancias hospitalarias más largas y mayores costes de cuidados críticos, farmacia y pruebas complementarias.

Por tanto, los casos de COVID-19 que requirieron oxígeno suplementario al ingreso hospitalario tuvieron peores resultados clínicos y económicos que los pacientes con gripe.

**[15].- Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2201688**

Este trabajo evalúa los resultados de una cuarta dosis de vacuna antiCOVID-19 de ARNm utilizando la base de datos de la mayor organización sanitaria del estado de Israel, entre el 3 de enero y el 18 de febrero de 2022. Se evalúa la eficacia relativa de una cuarta dosis de la vacuna en comparación con la de una tercera dosis administrada al menos 4 meses antes entre personas de 60 años o más.

El análisis primario incluyó 182.122 pares de pacientes. La eficacia relativa de la vacuna en los días 7 a 30 después de la cuarta dosis se estimó en un 45% de protección frente a la infección por SARSCoV-2, 55% frente a COVID-19 sintomático, 68% de disminución de la hospitalización relacionada con COVID-19, 62% de reducción del COVID-19 grave, y el 74% frente a la muerte relacionada con el COVID-19.

Las estimaciones correspondientes a los días 14 a 30 después de la cuarta dosis fueron 52%, 61%, 72%, 64% y 76% (IC del 95%: 48 a 91). En los días 7 a 30 después de una cuarta dosis de vacuna, la diferencia en el riesgo absoluto fue de 180,1 casos por cada 100.000 personas de hospitalización relacionada con COVID-19 y 68,8 casos por cada 100.000 personas para COVID-19 grave.

Por tanto, una cuarta dosis de la vacuna BNT162b2 fue eficaz para reducir el riesgo a corto plazo de problemas relacionados con COVID-19 entre las personas que habían recibido una tercera dosis al menos 4 meses antes

**[16].- Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. Lancet. 2022;399(10335):1618-24. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00327-0**

La variante omicron, parece ser menos grave que la delta y el objetivo de estos autores. ha sido cuantificar las diferencias en la prevalencia de los síntomas, el riesgo de

ingreso hospitalario y la duración del cuadro entre la población vacunada con una u otra variante.

Se trata de un estudio observacional longitudinal prospectivo, que recopila datos de los participantes que se autoinformaban de los resultados de las pruebas y de los síntomas en la aplicación ZOE COVID. Los participantes elegibles tenían entre 16 y 99 años, residían en el Reino Unido, tenían un índice de masa corporal de entre 15 y 55 kg/m<sup>2</sup>, habían recibido al menos dos dosis de cualquier vacuna contra el SARS-CoV-2, eran sintomáticos y registraban un resultado positivo de PCR o de flujo lateral para el SARS-CoV-2 durante el periodo de estudio.

El objetivo primario del estudio fue la probabilidad de desarrollar un síntoma determinado o el ingreso en el hospital dentro de los 7 días anteriores o posteriores a la prueba positiva en los participantes infectados durante la prevalencia de omicrón en comparación con los infectados durante la prevalencia de delta.

Entre el 1 de junio de 2021 y el 17 de enero de 2022, se identifican 63.002 participantes. Estos pacientes fueron emparejados 1:1 en cuanto a edad, sexo y dosis de vacunación, a lo largo de dos periodos (del 1 de junio al 27 de noviembre de 2021, prevalencia delta >70%; n=4990,) y del 20 de diciembre de 2021 al 17 de enero de 2022, prevalencia omicron >70%; n=4990). La pérdida de olfato fue menos común en los participantes infectados durante la prevalencia omicron que durante la prevalencia delta (16-7% vs 52-7%). El dolor de garganta fue más común durante la prevalencia omicron que durante la prevalencia delta (70-5% vs 60-8%, 1-55; 1-43-1-69, p<0-001). Hubo una menor tasa de ingresos hospitalarios durante la prevalencia omicron que durante la prevalencia delta (1-9% vs 2-6%, OR 0-75; IC 95% 0-57-0-98, p=0-03).

La prevalencia de los síntomas que caracterizan una infección ómicron difiere de los de la variante delta del SARS-CoV-2, aparentemente con una menor afectación de las vías respiratorias inferiores y una menor probabilidad de ingreso hospitalario. Los datos indican un periodo más corto de enfermedad y potencialmente de infectividad que debería repercutir en las políticas de salud laboral y en los consejos de salud pública.

**[17].- Liu M, Mei K, Tan Z, Huang S, Liu F, Deng C, et al. Liver Fibrosis Scores and Hospitalization, Mechanical Ventilation, Severity, and Death in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022;2022:7235860. DOI: 10.1155/2022/7235860**

No se conoce bien la relación entre los “scores” de fibrosis hepática y la evolución del COVID-19.

Los autores llevan a cabo un meta-análisis identificando estudios de cohorte relevantes que evaluaron la relación entre las puntuaciones de fibrosis hepática y el índice de relación entre GOT, las plaquetas (APRI) y el pronóstico.

Se incluyeron 16 estudios con 8.736 pacientes hospitalizados con COVID-19. Un punto de aumento del FIB-4 se asoció significativamente con un aumento de la ventilación mecánica, COVID-19 grave y muerte, más que con la hospitalización. Además, existe una relación lineal positiva y significativa entre el FIB-4 y el COVID-19 grave y la mortalidad.

En cuanto a otras puntuaciones hepáticas, una unidad de elevación en el APRI aumentó el riesgo de muerte en un 178%. Una mayor NFS ( $\geq 1,5$ ) y el índice de Forns se asociaron a un mayor riesgo de muerte grave por COVID-19.

Este meta-análisis sugiere que las puntuaciones de fibrosis hepática elevadas se asocian a un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19. Para los pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso, especialmente en aquellos con enfermedades hepáticas crónicas coexistentes, la evaluación de las puntuaciones de fibrosis hepática podría ser útil para identificar el alto riesgo de desarrollar casos graves de COVID-19 y peores resultados.

**[18].- Molodtsov IA, Kegeles E, Mitin AN, Mityaeva O, Musatova OE, Panova AE, et al. SARS-CoV-2-specific T cells and antibodies in COVID-19 protection: a prospective study. Clin Infect Dis. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac278**

No se conoce bien cuáles son los niveles de respuesta de las células T y de los anticuerpos necesarios para proteger de la re-infección por SARS-CoV2.

Los autores de este trabajo estudian en 5.340 residentes de Moscú, los títulos de IgM/IgG anti-SARS-CoV-2 y las células T específicas para las proteínas de la membrana, la nucleocápside y la espiga del SARS-CoV-2, utilizando el ensayo IFN $\gamma$  ELISpot. Además, evalúan las fracciones de células T CD4+ y CD8+ específicas del virus mediante tinción intracelular de IFN $\gamma$  e IL2, seguida de citometría de flujo. Analizan las tasas de COVID-19 en función de las respuestas de anticuerpos y células T, utilizando el método del estimador de Kaplan-Meier, hasta 300 días después de la inclusión.

Las respuestas de las células T y de los anticuerpos están estrechamente interconectadas y se inducen a la vez. Las magnitudes de ambas respuestas están inversamente correlacionadas con la probabilidad de infección. Los individuos positivos a ambas respuestas demostraron los niveles más altos de protección contra la infección por SARS-CoV-2. Se encontró un nivel de protección comparable en los individuos con respuesta de anticuerpos únicamente, mientras que la respuesta de células T por sí sola sólo otorgó una protección intermedia.

Los autores sugieren que la contribución de los anticuerpos específicos del virus a la protección contra la infección por el SRAS-CoV-2 es más pronunciada que la de las células T. Los datos sobre los títulos de IgG específicos del virus pueden ser instructivos para la toma de decisiones en la atención sanitaria personalizada y las políticas públicas contra el CoV-19.

**[19].- Modica G, Bianco M, Sollazzo F, Di Murro E, Monti R, Cammarano M, et al. Myocarditis in Athletes Recovering from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(7). DOI: 10.3390/ijerph19074279**

Este grupo italiano realiza un meta-análisis sobre el riesgo de miocarditis en atletas que se han recuperado del COVID-19.

Hacen una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que informaran sobre hallazgos anormales de RMC en atletas que se recuperaron de COVID-19. Se realizaron análisis secundarios teniendo en cuenta el aumento de los niveles séricos de troponina de alta sensibilidad (hs-Tn) en suero y las anomalías electrocardiográficas (ECG) y ecocardiográficas (ECO).

En total, se incluyeron en el análisis 7.988 atletas de 15 estudios. La tasa conjunta de eventos de miocarditis fue del 1% (IC 1-2%), alcanzando el 4% en el análisis de subgrupos.

Las tasas agrupadas de eventos de niveles séricos elevados de hs-Tn, ECG anormal y hallazgos de ECO fueron del 2% (IC 1-5%), 3% (IC 1-10%) y 2% (IC 1-6%), respectivamente. Las anomalías del ECG, el ECO y el nivel sérico de hs-Tn sérica no mostraron ninguna correlación con la miocarditis.

Por tanto, la prevalencia de la miocarditis relacionada con la COVID-19 en la población de atletas oscila entre el 1 y el 4%.

**[20].- Margalit I, Yelin D, Sagi M, Rahat MM, Sheena L, Mizrahi N, et al. Risk factors and multidimensional assessment of long COVID fatigue: a nested case-control study. Clin Infect Dis. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac283**

La fatiga es el síntoma más prevalente y debilitante del COVID largo, sin embargo, los factores de riesgo y la fisiopatología de esta condición siguen siendo desconocidos.

Los autores de este trabajo evalúan en Israel los factores de riesgo para la fatiga del COVID largo y exploran su posible fisiopatología.

Hacen un estudio anidado de casos y controles en una clínica de recuperación de COVID, incluyendo individuos con (casos) y sin (controles) fatiga significativa.

Se incluyó a un total de 141 individuos. La edad media fue de 47 (SD 13) años; 115 (82%) se estaban recuperando de COVID-19 leve. El tiempo medio de evaluación fue de 8 meses después de la COVID-19. Sesenta y seis (47%) individuos fueron diagnosticados de fatiga COVID larga significativa. Tenían un número significativamente mayor de hijos, menor proporción de hipotiroidismo, mayor proporción de dolor de garganta durante la enfermedad aguda y síntomas de COVID larga, y de limitación física en las actividades diarias. Los individuos con fatiga tenían peor calidad de sueño y mayor grado de depresión.

Los dos factores de riesgo independientes para la fatiga identificados en el análisis multivariable fueron la frecuencia cardíaca máxima en el ejercicio y el deterioro de la memoria.

Por tanto, la fatiga del “COVID largo” puede estar relacionada con la disfunción autonómica, el deterioro cognitivo y la disminución del estado de ánimo. Todo ello sugiere la presencia de alteraciones límbico-vagales.

## REFERENCIAS

1. Solera JT, Árbol BG, Alshahrani A, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, et al. Impact of Vaccination and Early Monoclonal Antibody Therapy on COVID-19 Outcomes in Organ Transplant Recipients During the Omicron Wave. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac324
2. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2119657
3. Bruen C, Al-Saadi M, Michelson EA, Tanios M, Mendoza-Ayala R, Miller J, et al. Auxora vs. placebo for the treatment of patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized-controlled clinical trial. *Crit Care*. 2022;26(1):101. DOI: 10.1186/s13054-022-03964-8
4. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620
5. Holubar M, Subramanian A, Purington N, Hedlin H, Bunning B, Walter KS, et al. Favipiravir for treatment of outpatients with asymptomatic or uncomplicated COVID-19: a double-blind randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac312
6. Flaxman AD, Issema R, Barnabas RV, Ross JM. Estimated Health Outcomes and Costs of COVID-19 Prophylaxis With Monoclonal Antibodies Among Unvaccinated Household Contacts in the US. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e228632. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8632
7. Rahmani A, Dini G, Leso V, Montecucco A, Kuszniur Vitturi B, Iavicoli I, et al. Duration of SARS-CoV-2 shedding and infectivity in the working age population: a systematic review and meta-analysis. *Med Lav*. 2022;113(2):e2022014. DOI: 10.23749/mdl.v113i2.12724
8. Yan H, Ding Y, Guo W. Epidemiological, Radiographical, and Laboratorial Characteristics of Chinese Asymptomatic Cases With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:808471. DOI: 10.3389/fpubh.2022.808471
9. Yasmin F, Najeeb H, Moeed A, Hassan W, Khatri M, Asghar MS, et al. Safety and efficacy of colchicine in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266245. DOI: 10.1371/journal.pone.0266245
10. Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ, et al. Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e226269. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6269
11. Ravichandran R, Mohan SK, Sukumaran SK, Kamaraj D, Daivasuga SS, Ravi S, et al. An open label randomized clinical trial of Indomethacin for mild and moderate hospitalised Covid-19 patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):6413. DOI: 10.1038/s41598-022-10370-1

12. Reis G, Silva E, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2115869
13. Li H, Xiang X, Ren H, Xu L, Zhao L, Chen X, et al. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020;80(6):646-55. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.035
14. López Montesinos I, Arrieta-Aldea I, Dicastillo A, Zuccarino F, Sorli L, Guerri-Fernández R, et al. Comparison of hospitalized COVID-19 and influenza patients requiring supplemental oxygen in a cohort study: clinical impact and resource consumption. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac314
15. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2201688
16. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00327-0
17. Liu M, Mei K, Tan Z, Huang S, Liu F, Deng C, et al. Liver Fibrosis Scores and Hospitalization, Mechanical Ventilation, Severity, and Death in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:7235860. DOI: 10.1155/2022/7235860
18. Molodtsov IA, Kegeles E, Mitin AN, Mityaeva O, Musatova OE, Panova AE, et al. SARS-CoV-2-specific T cells and antibodies in COVID-19 protection: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac278
19. Modica G, Bianco M, Sollazzo F, Di Murro E, Monti R, Cammarano M, et al. Myocarditis in Athletes Recovering from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7). DOI: 10.3390/ijerph19074279
20. Margalit I, Yelin D, Sagi M, Rahat MM, Sheena L, Mizrahi N, et al. Risk factors and multidimensional assessment of long COVID fatigue: a nested case-control study. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac283