



## BOLETÍN DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA SELECCIONADA COVID-19

### ÚLTIMA REVISION BIBLIOGRÁFICA DESDE EL 4 al 15 de agosto

- Meta-análisis de 22 estudios sobre impacto del COVID19 en pacientes con cáncer (1018 pacientes). Tenían cáncer un 2.1% de los enfermos con COVID-19 (95% CI: 1.3–3. Su mortalidad fue del 21.1% (95% CI: 14.7–27.6), formas graves de COVID un 45.4% (95% CI: 37.4–53.3 y precisaron UCI un 14.5% (95% CI: 8.5–20.4) y Ventilación mecánica un 11.7% (95% CI: 5.5–18). El estudio demuestra que los pacientes con cancer tienen un riesgo mayor de complicaciones.(1).
- Un segundo meta-análisis publicado en esta misma semana sobre el tema de Cáncer y COVID, encuentra, comparando pacientes con y sin cáncer, un riesgo mayor de ingreso en UCI y un mayor riesgo de muerte, llegando a las mismas conclusiones, con distinta metodología, que en el artículo anterior (2)
- Siguiendo con otros grupos de población, se publica un meta-análisis sobre COVID en la edad pediátrica. Identifican 131 estudios en 26 naciones con un total de 7.780 niños con COVID. Un 19% de los niños incluidos estaban asintomáticos. Tenían infiltrados pulmonares parcheados un 21% o infiltrados en vidrio deslustrado en un 33%. El número de muertes en este estudio fue de 7 (0,09%) y cumplieron criterios de síndrome inflamatorio multisistémico un 0,14%. Las cifras ayudan a poner en perspectiva la gravedad del problema en niños (3)
- Se publica en New.Eng.J.Med una serie de 186 niños (menores de 21 años) de 26 Estados de la Unión Americana con Síndrome Inflamatorio Multisistémico. La mediana de edad fue de 8,3 años y 62% eran varones. Un 73% estaban totalmente sanos. UN 70% fueron PCR positivos para COVID o tenían anticuerpos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las gastrointestinales (92%) y las cardiovasculares (80%). Un 80% de los pacientes precisó ingreso en UCI y fallecieron 4 enfermos (2%). Un 40% tenían un cuadro compatible con Kawasaki (4).
- Meta-análisis sobre COVID en ancianos realizado por un grupo polaco. Seleccionan 20 artículos válidos con un total de 4.965 enfermos. Desarrollan insuficiencia renal un 26%. Globalmente un 71% de los ancianos publicados precisaron oxigenoterapia y una tercera parte ventilación mecánica. Falleció, al menos, un 20%, con los datos disponibles en los distintos estudios. En estos estudios hay, a mi juicio un sesgo claro de publicación (5).
- Siguiendo con ancianos, se publica un brote paradigmático, de la situación de una residencia de ancianos con 79 residentes, en la ciudad de Madrid. Tras el primer caso, a mediados de marzo pasado, fallecen en menos de tres semanas 27 residentes con COVID probado o altamente probable (34%). De los 52 supervivientes estudiados en el mes siguiente 30 (60%) eran todavía PCR-positivos y todos menos 4 de los ancianos tenían presencia de anticuerpos. Al mismo tiempo 20 de los 44 miembros de la plantilla,

tenían o habían tenido COVID. La realización de PCR y test de anticuerpos simultáneamente permitió una clasificación de pacientes y cuidadores que resultó funcional para el manejo de la residencia (6).

- Existen todavía pocas publicaciones procedentes de España y en general casi ninguna ofrezcan una perspectiva evolutiva con un mínimo de tiempo. Se publican los primeros 100 casos consecutivos ingresados por COVID19 en un hospital de Madrid durante el mes de marzo con más de 60 días de seguimiento en todos los casos. La mediana de edad fue de 61,5 años (RIC=39,5-82,0). Sólo 5 pacientes (5%) estaban inmunodeprimidos. Tenían neumonía un 63% de los casos. El 30% fueron manejados en su domicilio y el 70% ingresados en el hospital. Trece pacientes ingresaron en la UCI con una mediana de 11 días de estancia en intensivos. La mortalidad, con un mínimo de 60 días de seguimiento, fue del 23%. La mediana de edad de los pacientes fallecidos fue de 85 años (RIC=79-93). (7).
- Los autores describen 4 casos de Tiroiditis subaguda en pacientes con COVID y alertan sobre una posible asociación. Todas eran mujeres jóvenes y tenían dolor en la cara anterior del cuello tras la resolución de un COVID19. Eran frecuentes la fiebre, la astenia y las palpitations. Los síntomas desaparecieron en unos pocos días tras la administración de prednisona o ibuprofeno. Dos de las pacientes quedaron con un hipotiroidismo subclínico (8).
- Los “Neutrophil Extracellular Traps” (NET) son un recientemente descrito mecanismo de acción antimicrobiana de los neutrófilos que se realiza mediante la emisión de una serie de filamentos fuera de las células capaces de atrapar e inactivar microorganismos. Los autores del presente estudio sugieren que en pacientes con COVID19 se activaría el complemento, aumentaría la producción de NETs y ello induciría los mecanismos trombóticos. Sugieren, por tanto, que un mecanismo de evitar la trombogénesis sería trabajar sobre la inhibición del complemento o de la NETogénesis (9).
- Estudio retrospectivo sobre un grupo de 163 pacientes dados de alta postCOVID19 sin anticoagulación. Ingresaron una mediana de 6 días y se siguieron al menos 30 días tras el alta. Un 26% pasó por UCI. Desarrollaron trombosis un 2,5%, embolización un 0,6% y hemorragias significativas un 0.7%. Las cifras no parecen hacer recomendable la anticoagulación sistemática en estos pacientes. Son necesarios ensayos clínicos (10).
- Estudio retrospectivo en la Ciudad de Nueva York de 116 pacientes que durante la epidemia de COVID activaron un código ictus y tenían un ictus isquémico confirmado por imagen. Los pacientes con COVID19 se asociaban significativamente a los ictus de vaso grande pero no había diferencias en los ictus de vaso pequeño entre pacientes con y sin COVID (11).
- Los autores, un grupo holandés, estudian específicamente la producción de anticuerpos frente a las proteínas S (Spike), frente a al “Receptor Binding Domain” (RBD) que neutralizan la capacidad del virus de infectar células y frente a la Nucleoproteína (N) que no son neutralizantes pero que indican exposición. Hacen un inmunoensayo con microesferas a las que se unen los tres anteriores antígenos que consideran altamente sensible y específico en grupos grandes de sueros de pacientes con infecciones bien documentadas, con y sin COVID. El test es muy preciso, permite la cuantificación y se hace en mínimos volúmenes de sangre. Pese a ello, un 10% de los casos COVID no muestran ninguna seroconversión (12).

- Autores chinos publican en JAMA un score predictor de mala evolución para aplicar al ingreso de los enfermos con COVID en 1.590 pacientes. Utiliza finalmente 10 variables: hallazgos en la RX de tórax, edad, hemoptisis, disnea, disminución del estado mental, número de comorbilidades, cáncer, proporción neutrófilos/linfocitos, LDH y bilirrubina directa. El área bajo la curva ROC fue de 0.88 (95% CI, 0.85-0.91) y se confirmó en una cohorte de validación. Se puede calcular electrónicamente en una calculadora disponible en <http://118.126.104.170/> (13).
- Meta-análisis sobre la disfunción del gusto y el olfato en los enfermos de COVID19. Globalmente seleccionan 24 estudios con un total de 8.438 enfermos. La proporción de enfermos con disfunción olfativa o gustativa fue respectivamente 41% y 38%. Estas manifestaciones fueron más frecuentes en personas de menor edad. La frecuencia es mayor si se busca activamente que si se espera al relato espontáneo del enfermo (14).
- Los autores hacen una evaluación de la Incidencia y Naturaleza de la Violencia Doméstica durante el COVID, desde un Departamento de Radiología. Comparan el número de víctimas, el tipo de lesiones y la raza de los violentos durante la pandemia y en el mismo periodo de los años anteriores. El número de víctimas fue 26 durante la pandemia de COVID en 2020, 20 en 2019, 7 en 2018 y 15 en 2017. La incidencia de casos fue 1,8 veces superior durante la pandemia, subió el número de lesiones viscerales. La proporción de agresiones causadas por blancos frente a otras razas se ha multiplicado por 3. Sin palabras (15).
- Gran artículo sobre el valor de trasfudir plasma hiperinmune a pacientes con COVID19. Estudio multicéntrico, abierto, realizado en 2.807 hospitales americanos. Se trasfunde al menos una unidad de plasma a 35.322 pacientes, en distintos momentos y con distintos niveles de gravedad (52.3% en UCI y 27,5% en ventilación mecánica). Las mortalidades a los 7 días fueron: 8.7% en los trasfundidos en los primeros 3 días frente a 11.9% en los trasfundidos más tarde ( $p < 0.001$ ). A los 30 días las mortalidades fueron (21.6% vs. 26.7%,  $p < 0.0001$ ). Los que recibieron sueros con mayor nivel de anticuerpos tuvieron menor mortalidad. Seguimos pacientes de los ensayos clínicos (16).
- Estudio sobre la protección para padecer COVID-19 de los enfermos con enfermedades reumáticas que recibían Cloroquina/ Hidroxicloroquina en una región de Italia. En una población de más de 4.000 enfermos no hay ninguna evidencia de que la población bajo este tratamiento tuviera ninguna protección frente a la infección por SARS-COV-2 y por tanto estos fármacos no parecen tener lugar en usos profilácticos (17).
- All residents treated with chloroquine/hydroxychloroquine (CQ/HCQ) from July through December 2019 and living in 3 provinces of Regione Emilia-Romagna were identified by drug prescription registries and matched with the registry containing all residents, living in the same areas, who have had swabs and positive swabs for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Results. 4,408 patients were identified. The prevalence of antimalarial users was 0.85/1000 in males and 3.3/1000 in females. The cumulative incidence of being tested during the study period was 2.7% in the general population and 3.8% in CQ/HCQ users, while the cumulative incidence of testing positive was 0.55% in the general population and 0.70% in users. Multivariate models showed that CQ/HCQ users had a slightly higher probability of being tested compared to general population (OR 1.09, 95%CI 0.94-1.28), the same probability of being diagnosed with COVID-19 (OR 0.94, 95%CI 0.66-1.34), and a slightly lower probability of being positive once tested (OR 0.83, 95%CI 0.56-1.23). All three differences were not statistically significant

- Analizan los ECG de los enfermos ingresados con COVID19 que reciben la combinación Hidroxicloroquina y Azitromicina. En 50 enfermos consecutivos se hacen ECGs los días antes del tratamiento, 3 y 5 durante el tratamiento y antes del alta. La mediana de edad de los pacientes fue 68 años. Un 36% eran hipertensos y 16% diabéticos. Un 76% de los enfermos alargaron su QTC (>30 ms). Se decidió suspender el tratamiento en 6 (12%). En este grupo no hubo arritmias ni otras consecuencias clínicas. En enfermos con la combinación Hidroxicloroquina-Azitromicina está indicada la monitorización con ECG (18).
- Comparan las manifestaciones en CT torácico de pacientes con neumonías probadas por SARS-COV-2 (52 enfermos) con las causadas por Virus Gripal (45 enfermos). Aunque las lesiones causadas por SARS están más periféricas y pegadas a la pleura y las de la gripe tienen más impactos mucoides y más derrame pleural, en una visión regular, ambas entidades son difíciles de diferenciar por CT (19).
- Resultados preliminares de estudios en Fase I y II de una vacuna con virus inactivados estudiada en China, publicado en JAMA. En total es solo un grupo de 320 pacientes que reciben sólo excipiente, vacuna en dosis baja, dosis media y dosis alta. Las reacciones adversas fueron, respectivamente 12.5%, 20.8%, 16.7% y 25.0%, Generalmente fiebre o molestias locales autolimitadas. La media geométrica de anticuerpos neutralizantes, 14 días después de la tercera dosis fue respectivamente 0, 316 y 297. Por tanto, datos prometedores pero muy lejanos de una realidad terapéutica (20)

## REFERENCIAS

1. ElGohary GM, Hashmi S, Styczynski J, Kharfan-Dabaja MA, Alblooshi RM, de la Cámara R, et al. The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020.
2. Salunke AA, Nandy K, Pathak SK, Shah J, Kamani M, Kottakota V, et al. Impact of COVID -19 in cancer patients on severity of disease and fatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):1431-7.
3. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100433.
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-46.
5. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis.* 2020;11(4):988-1008.
6. Bouza E, Pérez-Granda MJ, Escribano P, Fernández-Del-Rey R, Pastor I, Moure Z, et al. Outbreak of COVID-19 in a nursing home in Madrid. *J Infect.* 2020.
7. Muñoz P, Galar A, Catalán P, Valerio M, Aldamiz-Echevarría T, Cólliga C, et al. The first 100 cases of COVID-19 in a Hospital in Madrid with a 2-month follow-up. *Rev Esp Quimioter.* 2020.
8. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020.
9. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest.* 2020.
10. Patell R, Bogue T, Koshy AG, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020.

11. Kihira S, Schefflein J, Mahmoudi K, Rigney B, B ND, Mocco J, et al. Association of Coronavirus Disease (COVID-19) With Large Vessel Occlusion Strokes: A Case-Control Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-6.
12. den Hartog G, Schepp RM, Kuijjer M, GeurtsvanKessel C, van Beek J, Rots N, et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection for sero-epidemiology: a multiplex analysis approach accounting for accurate seroprevalence. *J Infect Dis*. 2020.
13. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020.
14. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1621-31.
15. Gosangi B, Park H, Thomas R, Gujrathi R, Bay CP, Raja AS, et al. Exacerbation of Physical Intimate Partner Violence during COVID-19 Lockdown. *Radiology*. 2020:202866.
16. Joyner MJ, Senefeld1 JW, Klassen1 SA, al e. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three- Month Experience. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020081220169359> this version posted August 12, 2020. 2020.
17. Salvarani C, Mancuso P, Gradellini F, Viani N, Pandolfi P, Reta M, et al. Susceptibility to COVID-19 in patients treated with antimalarials: a population based study in Emilia-Romagna, Northern Italy. *Arthritis Rheumatol*. 2020.
18. Voisin O, Lorc'h EL, Mahé A, Azria P, Borie MF, Hubert S, et al. Acute QT Interval Modifications During Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment in the Context of COVID-19 Infection. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1696-700.
19. Lin L, Fu G, Chen S, Tao J, Qian A, Yang Y, et al. CT Manifestations of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Influenza Virus Pneumonia: A Comparative Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-9.
20. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *Jama*. 2020.

**REGRESE AL BOLETÍN**