

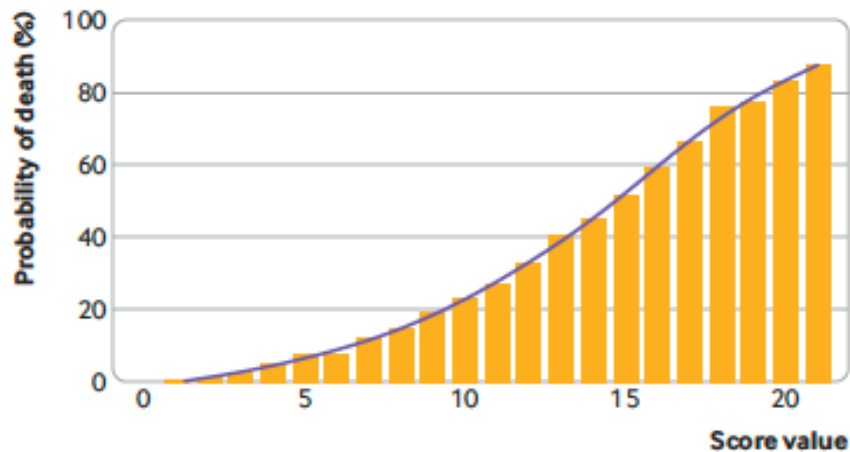
BOLETÍN DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA SELECCIONADA COVID-19

ÚLTIMA REVISION BIBLIOGRÁFICA DESDE EL 1 al 15 de septiembre

- Los autores de este trabajo comparan la replicación de SARS-CoV y SARS-CoV-2 en tejido pulmonar humano. La replicación de SARS-CoV-2 en pulmón humano es por lo menos tres veces más eficiente que la del histórico SARS-CoV y ambos invaden neumocitos y macrófagos. A pesar de ello, SARS-CoV-2 no induce la producción de interferones 1, 2 o 3 y su capacidad de inducir la producción de citoquinas es menor que la del SARS-CoV ya que aumenta sólo la producción de 5 de los 13 mediadores inflamatorios que estudian. Esto probablemente explica porqué el histórico SARS se presentaba casi siempre con fiebre, seguido de neumonía rápidamente progresiva, fracaso respiratorio y muerte en el 10% de los casos frente a SARS-CoV-2 actual que globalmente produce formas graves en menos del 16% de los casos y tiene una mortalidad menor del 5% (1).
- Estudio inmunológico en 20 pacientes con COVID-19. Detectaron una expansión de células secretoras de Anticuerpos específicas de la proteína de la nucleocápside en los 20 pacientes, de los cuáles 16 habían desarrollado anticuerpos neutralizantes. Los niveles de anticuerpos generales reflejan los títulos de anticuerpos neutralizantes durante la fase aguda de la infección. Los autores demuestran que los niveles de IL-6 y PCRreactiva fueron más altas en los pacientes que estuvieron hospitalizados durante más tiempo, lo que apoya su uso como marcadores de la gravedad de la COVID-19 (2).
- Disponer de un “score” de riesgo de muerte fiable (Score 4C), con parámetros fáciles de obtener al ingreso hospitalario ha sido uno de los deseos desde el comienzo de la pandemia. Se publica ahora el trabajo del International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) y la OMS basado en una cohorte de derivación de 35.463 pacientes (tasa de mortalidad 32,2%) y 22.361 enfermos en la cohorte de validación (tasa de mortalidad 30,1%).
El score por puntos se hace de la siguiente manera:
Edad: 50-59 (+2), 60-69 (+4), 70-79 (+6), ≥80 (+7)
Sexo: Femenino (0), Masculino (+1)
Número de comorbilidades: 0 (0), 1 (+1), ≥2 (+2)
Frecuencia respiratoria: <20 (0), 21-29 (+1), ≥ 30 (+2)
Saturación de O₂: ≥ 92 (0), < 92 (+2)
Escala de Coma de Glasgow: 15 (0), <15 (+2)
Urea (mMol/L): <7 (0), 7-14 (+1), >14 (+3)
Proteína C Reactiva: <50 (0), 50-99 (+1), ≥ 100 (+2)

La puntuación final 4C mostró una alta discriminación para la mortalidad (cohorte de derivación: área bajo la curva característica de funcionamiento del receptor 0,79, intervalo de confianza del 95% de 0,78 a 0,79; cohorte de validación: 0,77, 0,76 a 0,77) con una excelente calibración. Aquellos con puntuación de 15 o más (n=4158, 19%) tuvieron una mortalidad del 62% en comparación con el 1% de mortalidad para aquellos con una puntuación de 3 o menos (3).

La gráfica que os adjunto permite hacer una valoración del riesgo tras la estratificación.



- Trabajo de 3 UCIs francesas y una española. Evalúan el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en pacientes con SDRA y COVID-19. De 211 enfermos que cumplen los criterios de enrolamiento, 55 (26%) desarrollaron IRA y esta situación se asoció a un claro aumento de la mortalidad medida en el día 28 (56% de mortalidad) (4).
- Se publica esta quincena en CID, el relato del efecto del confinamiento en la ciudad china de Huangshi con datos que sugieren la eficacia del mismo. No clarifican qué parámetro debe determinar el comienzo del confinamiento ni su final (5).
- Revisión sistemática y meta-análisis de COVID-19 en mujeres embarazadas y recién paridas. Se incluyeron 77 estudios con un total de 11.432 mujeres embarazadas. Las manifestaciones clínicas más comunes de covid 19 en el embarazo fueron la fiebre (40%) y tos (39%). Fallecieron 73 mujeres (0,1%). Los factores de riesgo asociados a enfermedad grave fueron: un alto índice de masa corporal, historia de hipertensión arterial y diabetes mellitus. La tasa de nacimientos prematuros espontáneos fue del 6% en mujeres con covid-19 (6).
- Un estudio realizado a 2.455 internos y personal de residencias de ancianos en Londres demostró una prevalencia puntual de la infección por SARS-CoV-2 fue del 6,5%, con una tasa más alta en los residentes (9,0%) que en el personal (4,7%). La proporción de infección asintomática fue del 69% en el personal y del 51% en los residentes 51%. Sugiere que este modelo de evaluación, que nosotros ya habíamos seguido en las residencias de Madrid es el adecuado para poder tomar medidas rápidas de prevención y control de la infección (7).
- Un estudio multicéntrico, randomizado, llevado a cabo en Brasil, demuestra que no existe beneficio en añadir azitromicina al tratamiento estándar de pacientes ingresados con COVID-19 con enfermedad grave. Se estudiaron 397 pacientes, de los cuales 214 fueron asignados al grupo de la azitromicina y 183 al grupo de control (8).
- Revisión de los métodos diagnósticos y las indicaciones de utilización de los tests para COVID-19 (9).

- Salen los resultados de un estudio randomizado sobre el efecto de dexametasona en pacientes con SDRA en Brasil. Se evaluaron 299 pacientes y se administraron 5 mg diarios durante 10 días. El trabajo se interrumpió prematuramente ante los resultados del trabajo del N.Engl.J.Med. La dexametasona confirma aquellos resultados y disminuye los días en ventilación mecánica (10).
- Ana Copaescu y sus colegas han producido una revisión estupenda, con magníficas ilustraciones de los mecanismos inflamatorios desencadenados en pacientes con COVID-19 y particularmente de IL-6. Disecan estupendamente el papel de IL-6 y otras interleucinas y el papel de algunos fármacos en su control. Revisión de lectura muy recomendable (11).
- Han irrumpido en el arsenal diagnóstico los tests antigénicos que detectan, no los genes del virus, sino sus proteínas ya formadas. Son tests que frecuentemente no requieren aparataje de laboratorio y pueden hacerse a pie de cama. Se hacen en muestras nasales o nasofaríngeas y su tiempo de ejecución es más corto (10-30 minutos). La eliminación nasal de estos antígenos es corta y verosíblemente va paralela a la viabilidad viral por lo que el test es positivo en un periodo corto tras la infección. La Organización Mundial de la Salud ha emitido esta recomendación sobre tests diagnósticos que actualiza la de abril pasado (12).
- Estudio realizado en China y publicado en JAMA Ophthalmol que sugiere una cierta protección frente a infección por COVID-19 de las personas que llevan gafas durante la mayor parte del día (> de 8 horas) (13).
- La OMS publica una Guía “viva” de tratamiento del COVID-19 en la que este número está dedicado al uso de corticosteroides que se recomiendan sólo para pacientes graves. Trae unos esquemas muy claros y recomendables para docencia (14).
- La linfopenia es común en COVID-19 y se correlaciona con malos resultados clínicos. Los autores de este ensayo clínico abierto, multicéntrico y aleatorio en 3 centros participantes en China comparan rhG-CSF con tratamiento estándar. Eligieron pacientes con neumonía y un recuento de linfocitos en sangre de < 800 por μL en personas sin comorbilidades. El punto final fue la mejora de al menos 1 punto en la puntuación de la gravedad de la enfermedad de 7 categorías.
- Enrolan 200 enfermos y el tiempo hasta la mejoría clínica fue similar entre los grupos rhG-CSF (mediana de 12 días) vs cuidado habitual (mediana de 13 días). La sepsis o el shock séptico fue menor en el grupo rhG-CSF. A los 21 días, 2 pacientes (2%) habían muerto en el grupo de rhG-CSF en comparación con 10 pacientes (10%) en el grupo de atención habitual. El estudio no tiene potencia suficiente para aclarar algunas cosas pero sugiere hacer nuevos estudios por si el rhG-CSF pudiera limitar algunas complicaciones sépticas en la evolución de los COVID graves (15).
- Meta-análisis de la situación de COVID-19 en neonatos. Se incluyeron 26 estudios de observación con 44 recién nacidos con infección confirmada de SARS-CoV-2. Los estudios fueron principalmente de China e Italia. La mitad de los recién nacidos tuvieron un contacto documentado con la madre infectada. La mayoría 2 eran asintomáticos o presentaban síntomas leves y tuvieron un buen pronóstico tras una mediana de 10 días de hospitalización (16)
- Un grupo francés hace un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en pacientes con COVID-19 confirmado. Se realizó un inmunofenotipado de leucocitos en sangre entera en pacientes ingresados en la sala de hospital o en la unidad de

cuidados intensivos y en controles sanos (n=25). Los marcadores discriminaron entre infectados y no infectados y entre pacientes graves y leves. El aumento de los recuentos de neutrófilos CD15+CD16+, la disminución de la expresión granulocítica de la integrina CD11b y la disminución de la CRTH2 relacionada con Th2 en eosinófilos y basófilos establecieron una firma de COVID-19. La gravedad se asoció con la aparición de la expresión del punto de control PDL1 en basófilos y eosinófilos. Ignoro si esto es técnicamente sencillo o no (17).

- Artículo con varios modelos para estimar el riesgo de muerte por COVID en ancianos empleando modelos de simulación. La edad es un factor incuestionable de muerte y la obesidad. La hipertensión parece aumentar menos el riesgo. Es sorprendente la necesidad de modelos sofisticados para demostrar lo obvio (18).
- Estudio interesante de la transmisión de COVID-19 en dos autobuses en China en la provincia de Zhejiang. El 19 de enero de 2020, 128 personas tomaron 2 autobuses (60 [46,9%] del autobús 1 y 68 [53,1%] del autobús 2) en un viaje de ida y vuelta de 100 minutos para asistir a un evento de culto de 150 minutos. En el autobús 2 iba una persona infectada por COVID. Se compara la adquisición de COVID en los pasajeros de los dos autobuses y en lo que llegaron a la reunión por otros medios. En el autobús 2, 24 de los 68 individuos (35,3%) fueron diagnosticados de COVID-19 después del evento. Mientras tanto, ninguno de los 60 individuos del autobús 1 sufrió la enfermedad. Entre los otros 172 individuos en el evento de culto, 7 (4,1%) tuvieron COVID-19 posteriormente. Los individuos del autobús 2 tuvieron un riesgo 34,3% (IC 95%, 5,1-25,4) más alto de contraer COVID-19 comparado con los del autobús 1 y tenían 11,4 veces más probabilidades de tener COVID-19 comparado con todos los demás individuos que asistieron al evento de culto. Dentro del autobús 2, la proximidad al sujeto índice no marco una clara diferencia de riesgo. Parece claro que se trata de un caso de propagación aérea elegantemente demostrado (19).
- Estudio de COVID en receptores de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (alo) y autólogas (auto) y de terapia de células T receptoras de antígenos quiméricos dirigidos por CD19 (CAR-T) en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. En 77 enfermos la supervivencia global a los 30 días fue del 78%(20).

REFERENCIAS

1. Chu H, Chan JF, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
2. Varnaité R, García M, Glans H, Maleki KT, Sandberg JT, Tynell J, et al. Expansion of SARS-CoV-2-Specific Antibody-Secreting Cells and Generation of Neutralizing Antibodies in Hospitalized COVID-19 Patients. *J Immunol*. 2020.
3. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *Bmj*. 2020;370:m3339.
4. Chaïbi K, Dao M, Pham T, Gumucio-Sanguino VD, Di Paolo FA, Pavot A, et al. Severe Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
5. Ji T, Chen HL, Xu J, Wu LN, Li JJ, Chen K, et al. Lockdown contained the spread of 2019 novel coronavirus disease in Huangshi city, China: Early epidemiological findings. *Clin Infect Dis*. 2020.

6. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2020;370:m3320.
7. Marossy A, Rakowicz S, Bhan A, Noon S, Rees A, Virk M, et al. A study of universal SARS-CoV-2 RNA testing of residents and staff in a large group of care homes in South London. *J Infect Dis*. 2020.
8. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020.
9. McFee RB. COVID-19 Testing. *Dis Mon*. 2020:101059.
10. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020.
11. Copaescu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):518-34.e1.
12. Organization WH. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance. September 2020. 2020;WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1.
13. Zeng W, Wang X, Li J, Yang Y, Qiu X, Song P, et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020.
14. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*. 2020;370:m3379.
15. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, Zhang NF, Lei CL, Hu Y, et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020.
16. Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgaro S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020.
17. Vitte J, Diallo AB, Boumaza A, Lopez A, Michel M, Allardet-Servent J, et al. A granulocytic signature identifies COVID-19 and its severity. *J Infect Dis*. 2020.
18. Sharma A. Estimating older adult mortality from COVID-19. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020.
19. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020.
20. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, Tamari R, Dahi PB, Lavery JA, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020.