

BOLETÍN DE ACTUALIDAD CIENTÍFICA SELECCIONADA COVID-19

ÚLTIMA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DESDE EL 16 al 31 de Octubre

- Nuevo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia de Tocilizumab en pacientes hospitalizados por COVID que no están recibiendo ventilación mecánica, tienen neumonía y precisan oxígeno terapia. Se distribuyen en una proporción de 2:1 para recibir Tocilizumab (8 mg/kg) o placebo. El estudio incluyó 243 pacientes. Tocilizumab no fue eficaz para prevenir la intubación o la muerte en estos pacientes. Este es el tercer ensayo clínico que comentamos con resultados negativos (1).
- La hipercoagulabilidad y el aumento del riesgo de trombosis son hechos documentados de los pacientes críticos con COVID-19. Se publica un estudio de cohorte, retrospectivo y observacional, de pacientes adultos admitidos con COVID-19 en múltiples hospitales en los Estados Unidos que evalúa la utilidad de la aspirina en estos enfermos. Se incluyeron 412 pacientes de los que 314 (76,3%) no recibieron aspirina, mientras que 98 (23,7%) la recibieron en los 7 días previos al ingreso o en las primeras 24 horas del mismo. Después de ajustar por 8 variables de confusión, la administración de aspirina se asoció independientemente con la disminución del riesgo de ventilación mecánica, ingreso en UCI y mortalidad intrahospitalaria. No hubo diferencias en la hemorragia grave o en la trombosis manifiesta entre ambos grupos. El estudio sugiere la necesidad de un ensayo clínico controlado y aleatorio con suficiente potencia para evaluar la eficacia de la aspirina en esta situación (2).
- Un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo estudia el valor de la administración de inmunoglobulinas IV (IVIg) en enfermos con infección grave por COVID que no respondieron a los tratamientos iniciales. Un grupo recibió IVIg (humana) - cuatro viales diarios durante 3 días (30 enfermos) mientras que el otro recibió un placebo (29 enfermos). La tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de IVIg en comparación con el grupo de control. El análisis de regresión multivariante demostró que la administración de la IVIg tiene un impacto significativo en la tasa de mortalidad. Obviamente, se necesitan estudios multicéntricos con mucho mayor tamaño muestral para confirmar la idoneidad de esta medicación como un tratamiento estándar (3).
- En un meta-análisis se estima el riesgo de muerte en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y COVID. Se seleccionan 34 estudios en adultos y 5 estudios pediátricos (3.377 pacientes) de 3 continentes. El riesgo de muerte entre los adultos fue de un 34% pero se trataba predominantemente de enfermos hospitalizados. La edad mayor de 60 años fue un claro factor de riesgo en este grupo. En niños la mortalidad por COVID fue del 4%. El haber recibido tratamiento antineoplásico recientemente no parecía aumentar el riesgo de muerte (4).
- Los autores de este estudio evalúan retrospectivamente la tolerancia al COVID de pacientes con y sin Insuficiencia Suprarenal (IS) en una cohorte en la región de

Lombardía en el que incluyen a 279 pacientes con IS primaria y secundaria y a 112 controles (pacientes con lesiones pituitarias benignas sin alteraciones hormonales). La prevalencia de COVID en febrero-abril de 2020, era similar entre los dos grupos (24% en el IA y 22,3% en los controles). Ningún paciente requirió hospitalización y no se informó de ninguna crisis suprarrenal. Por tanto, la Insuficiencia Suprarrenal bien tratada y controlada no supone un riesgo particular ante la epidemia de COVID (5).

- Este trabajo evalúa el riesgo de ingresar en el hospital por COVID en trabajadores sanitarios y sus familias en una cohorte nacional escocesa de 158.445 trabajadores, de los cuáles 90.733 tenían contacto directo con pacientes, y 229.905 eran familiares. De todos los ingresos hospitalarios por COVID el 17% eran de sanitarios o sus familias. El riesgo de ingreso entre sanitarios sin contacto directo con pacientes y familiares fue, tras los ajustes oportunos, igual que el de la población general. Por el contrario, el riesgo de ingreso hospitalario de los trabajadores sanitarios con contacto directo con pacientes fue, al menos, tres veces mayor y también el de sus contactos familiares (6).
- En una cohorte de observación retrospectiva de 108 unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) de adultos Inglesas ingresan entre marzo y junio de 2020, 21.082 pacientes. Los pacientes se dividían entre Unidades de alta dependencia y UCIs. La supervivencia comparativa en los meses de marzo y abril y de mayo y junio fue respectivamente: Unidades de alta dependencia (71.6% frente a 92,7%) y en UCIs (58.0% frente a 80,4%). Los autores concluyen que ha habido una mejoría sustancial en la supervivencia entre los ingresados en Unidades de alta dependencia y UCIs por COVID-19 en los primeros meses de la pandemia que no puede atribuirse a cambios temporales en la edad, el sexo, la raza, o la carga de comorbilidad de los pacientes (7).
- Este trabajo examina las tasas de mortalidad entre adultos que reciben Ventilación Mecánica (VM) por COVID. Se trata de un meta-análisis llevado a cabo por autores australianos en el que se incluyeron 69 estudios que describían 57.420 pacientes. Globalmente las tasas de mortalidad entre pacientes con COVID que precisaron ventilación mecánica fue del 45%. En los estudios que estratificaban por grupos de edad, la mortalidad oscilaba entre el 47,9% (IC del 95%: 46,4-49,4%) en pacientes más jóvenes (edad ≤ 40) y 84,4% (95% CI 83,3-85,4) en pacientes mayores (edad > 80). Pese a la heterogeneidad de los estudios estos datos proporcionan un referente pronóstico para enfermos que precisan ventilación mecánica (8).
- El trabajo compara el estado de la opinión pública de Suecia y Noruega en relación a las medidas frente a la pandemia. Son dos naciones muy paralelas en cultura, ubicación geográfica, sistemas de salud y actitudes sociales, en las que los gobiernos han adoptado actitudes muy diferentes con respecto al COVID. Noruega ha sido estricta, ha cerrado las escuelas y ha impuesto un confinamiento más estricto y Suecia ha hecho lo contrario. En este momento el número de casos/100.000 habitantes es de 7,3 en Noruega y 19 en Suecia. Los autores del trabajo envían una encuesta a 3.508 individuos (Noruega 3000; Suecia 508), la mayoría de entre 30 y 49 años. Están de acuerdo en que el cierre de las escuelas es una buena medida un 66% de los noruegos y un 18% de los suecos. En general tanto la población de una como de otra nación piensa como lo hizo su gobierno y está de acuerdo y apoya sus respectivas medidas. Los noruegos se quejan de una peor calidad de vida durante la pandemia (9).

- Un estudio psicológico llevado a cabo en España trata de evaluar como se han enfrentado a las primeras etapas de la pandemia las distintas generaciones. Se realizó una encuesta online en la población adulta de España durante la cuarentena. El estado mental se estudió a través del DASS-21 (Depression, Anxiety and Stress Scale) y el impacto psicológico a través del IES-R (Impact of Event Scale-Revised). Participaron 3.524 personas. Los participantes entre 18 y 33 años se mostraban más hiperactivados, evitativos, ansiosos, deprimidos y estresados. Este grupo dormía peor, presentaba más claustrofobia y somatizaciones y mayores dificultades para mantener rutinas. Los mayores presentaban mejores respuestas psicológicas a la pandemia (10).
- Este estudio evalúa el uso de plasma hiperinmune en pacientes con COVID-19 moderado en la India. Se trata de un estudio randomizado, abierto y controlado con un punto final que es la progresión a enfermedad grave o la muerte a los 28 días. Los tratados reciben dos inyecciones de 200 mL de suero hiperinmune en 24 horas frente a tratamiento estándar solamente. No hay diferencias significativas en la progresión a enfermedad grave o muerte lo que ocurrió en el 19% de los tratados con plasma hiperinmune y en el 18% de los controles (11).
- Los autores de este trabajo comparan la incidencia de infección por *C. difficile* de adquisición hospitalaria en los años anteriores al COVID y durante este año de pandemia, en un hospital de Roma. La incidencia se mantuvo estable entre 2017 y 2019 pero descendió significativamente durante los meses de COVID, probablemente como consecuencia de las mejores medidas de control adoptadas para prevenir la transmisión de microorganismos (12).
- En España, el grupo de Cobo y colaboradores, del hospital Ramón y Cajal, han examinado también el problema de la infección por *C. difficile* (CDI) en la era COVID. Comparan retrospectivamente la densidad de incidencia (casos por 10.000 días de estancia/paciente) de la CDI asociada a la asistencia sanitaria durante la máxima incidencia de COVID-19 (11 de marzo a 11 de mayo de 2020) con el mismo período del año anterior (período de control). Incluyen el uso agregado de antibióticos en el hospital y la movilidad de los pacientes durante ambos períodos. La densidad de incidencia de CDI durante el periodo COVID fue 2,68 por 10.000 días, mientras que durante el período control fue de 8,54 por 10.000 días. Esa disminución ocurrió pese a que el consumo de antibióticos fue ligeramente superior durante el período COVID-19. La movilidad de los pacientes fue menor. Todo ello recalca la importancia de reducir la transmisión nosocomial por parte de los trabajadores de la salud y los pacientes colonizados asintomáticos, reforzando el proceso de limpieza y reduciendo la movilidad de los enfermos en el control de la CDI (13).
- Se publica en Science que la gran mayoría de los pacientes con un COVID moderado o leve desarrollan una importante respuesta de anticuerpos IgG frente a la proteína S. Los títulos de anticuerpos son estables al menos durante 5 meses y se correlacionan bien con una adecuada capacidad neutralizante (14).
- Preocupan extraordinariamente los brotes hospitalarios de adquisición nosocomial de COVID-19. Para controlarlos, se ha recomendado la realización de tests PCR de despistaje periódicamente pero se ignora la frecuencia adecuada. Los autores de este trabajo realizan modelos matemáticos para averiguar la eficacia del método y la frecuencia necesaria para optimizarlo. El método es eficaz en el despistaje precoz y en la limitación de los brotes pero podría ser necesaria la realización de pruebas dos veces por semana. En un hospital de gran dimensión este volumen de

trabajo puede ser sencillamente inviable y por tanto sólo cabe seleccionar áreas de alto riesgo(15).

- Este estudio lleva a cabo un seguimiento día a día de la transmisión domiciliar en 101 pacientes índices con 191 contactos domiciliarios que están asintomáticos en el momento del comienzo del estudio. Se trata de un estudio en marcha del CDC del que se ofrecen resultados preliminares. De los 191 contactos, 102 acaban siendo positivos para SARS-CoV-2, demostrando una tasa de infección secundaria del 53%. El 75% de las infecciones fueron detectadas en los primeros 5 días desde el caso índice. Si se excluyen los contactos familiares que ya resultaron positivos en la toma inicial, entonces la proporción de casos secundarios fue del 35%. Fueron sintomáticos sólo el 67% de los contactos familiares. Las cifras sugieren la necesidad de aislamiento inmediato de los convivientes ante un caso índice, con uso de mascarilla y habitación y baño individuales, si es posible (16)
- Se realiza un estudio nacional, multicéntrico y retrospectivo de pacientes con COVID de edad igual o superior a los 80 años en 150 hospitales españoles. El objetivo principal es conocer la mortalidad hospitalaria. En un total de 2.772 pacientes consecutivos la mortalidad fue del 46.9% y aumentó con la edad, el sexo masculino y la mala situación funcional previa al ingreso (17).
- COVID-19 se caracteriza por la activación de la coagulación y la disfunción endotelial. Los autores realizan un meta-análisis de los factores de riesgo de tromboembolias entre hospitalizados por COVID.
- Se incluyen un total de 19 estudios con 2.520 pacientes COVID. La prevalencia de eventos trombóticos fue del 33% con un alto grado de heterogeneidad entre los estudios. El dímero D elevado y la ventilación mecánica fueron los factores más frecuentemente asociados con eventos trombóticos (18).
- Se estudian las variaciones en la mortalidad por COVID en 200 países considerando factores como la edad, sexo, obesidad, temperatura, grado de urbanización, tabaquismo, confinamientos y utilización de mascarillas con modelos estadísticos multivariados. En el análisis multivariable de 196 países la duración del brote y la proporción de población mayor de 60 años se asociaban claramente con el aumento de la mortalidad, mientras que el tiempo de utilización de mascarillas se asociaba con la disminución de la misma. Los confinamientos se asociaban con una reducción de la mortalidad del 2,4% que no era significativa ni tampoco la trazabilidad de contactos (19)
- Se compara la producción de citoquinas en pacientes con COVID y en enfermos con otros cuadros en los que igualmente se produce una tormenta de citoquinas. Se incluyen en el análisis 1.245 pacientes con COVID y como comparadores varios ensayos en sepsis (2,767 pacientes).
- Los niveles medios de IL-6 en COVID son de 36.7 pg/mL mientras que en los pacientes con sepsis son de 3110,5 pg/mL, 27 veces mayor. Los autores cuestionan con estos datos las teorías sobre la tormenta de citoquinas en la disfunción orgánica en el COVID-19 y con ello el potencial papel de los inhibidores de las mismas (20).

REFERENCIAS

1. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
2. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesth Analg*. 2020.
3. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ, Sadat-Ebrahimi SR, Hajizadeh R. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):786.
4. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020.
5. Carosi G, Morelli V, Del Sindaco G, Serban AL, Cremaschi A, Frigerio S, et al. Adrenal insufficiency at the time of COVID-19: a retrospective study in patients referring to a tertiary centre. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020.
6. Shah ASV, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *Bmj*. 2020;371:m3582.
7. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med*. 2020.
8. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for COVID-19 Patients Requiring Invasive Mechanical Ventilation: A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
9. Helsingen LM, Refsum E, Gjøstein DK, Løberg M, Bretthauer M, Kalager M, et al. The COVID-19 pandemic in Norway and Sweden - threats, trust, and impact on daily life: a comparative survey. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1597.
10. Justo-Alonso A, García-Dantas A, González-Vázquez AI, Sánchez-Martín M, Del Río-Casanova L. How did Different Generations Cope with the COVID-19 Pandemic? Early Stages of the Pandemic in Spain. *Psicothema*. 2020;32(4):490-500.
11. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *Bmj*. 2020;371:m3939.

12. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2020.
13. Ponce-Alonso M, Sáez de la Fuente J, Rincón-Carlavilla A, Moreno-Nunez P, Martínez-García L, Escudero-Sánchez R, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020:1-5.
14. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020.
15. Chin ET, Lo NC, Huynh BQ, Murrill M, Basu S. Frequency of routine testing for SARS-CoV-2 to reduce transmission among workers. *medRxiv*. 2020.
16. Grijalva CG, Rolfes MA, Y. Z, McLean HQ, Hanson KE, Belongia EA, et al. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households — Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(October 30. Early Release).
17. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020.
18. Kefale B, Tegegne GT, Degu A, Tadege M, Tesfa D. Prevalence and Risk Factors of Thromboembolism among Patients With Coronavirus Disease-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620967083.
19. Leffler CT, Ing E, Lykins JD, Hogan MC, McKeown CA, Grzybowski A. Association of Country-wide Coronavirus Mortality with Demographics, Testing, Lockdowns, and Public Wearing of Masks. *Am J Trop Med Hyg*. 2020.
20. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020.

[REGRESE AL BOLETÍN](#)