Boletín de Actualidad Científica Seleccionada COVID-19

OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMENTADAS

REVISION BIBLIOGRÁFICA

desde el 16 de Noviembre, al 31 de Diciembre de 2021

[1] US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Actively Working to Investigate, Address Potential Impacts of Omicron Variant; Urges Vaccination and Boosters. Press Relase November 30, 2021 Statement From: Janet Woodcock, MD Acting Commissioner of Food and Drugs - Food and Drug Administration. 2021.

La FDA acaba de dejar una nota de prensa en la que afirma que al igual que con las anteriores variantes emergentes de COVID-19, está evaluando el posible impacto de la variante Omicron en la eficacia de las vacunas actualmente existentes, un trabajo que esperan completar en las próximas semanas.

En una revisión preliminar, la FDA cree que las pruebas de PCR y de antígeno (rápidas) muestran una baja probabilidad de que se vean afectadas y siguen funcionando bien.

En este momento, las vacunas actuales siguen siendo muy eficaces para prevenir el COVID-19 y su evolución a enfermedad grave, incluyendo la hospitalización y la muerte. Además, los datos actualmente disponibles sugieren la conveniencia de una dosis de refuerzo adicional tras la finalización de una pauta completa previa (seis meses para Pfizer-BioNTech y Moderna y dos meses para Janssen (Johnson & Johnson)) que proporciona una mayor protección contra la infección por COVID-19.

[2].- World Health Organisation. Update on Omicron. Press Relase 28 November 2021. 2021. DOI:

El 26 de noviembre de 2021, la OMS designó la variante B.1.1.529 como variante de preocupación, denominada Omicron, por consejo del Grupo Asesor Técnico de la OMS sobre la evolución de los virus. Esta decisión se basó en las pruebas presentadas de que Omicron tiene varias mutaciones que pueden influir en su comportamiento, por ejemplo, en su facilidad de propagación o en la gravedad de la enfermedad que provoca.

A día de hoy no está claro si Omicron es más transmisible que otras variantes (actualmente sin duda), incluida la Delta. Tampoco está claro si se trata de una cepa que

causa enfermedad más grave (parece que no es el caso) pero los datos preliminares sugieren que hay tasas crecientes de hospitalización en Sudáfrica, pero esto puede deberse a razones distintas de la presencia de Omicron.

Actualmente no hay información que sugiera que los síntomas asociados a Omicron sean diferentes de los de otras variantes. Las primeras infecciones notificadas se produjeron entre universitarios que son personas más jóvenes que tienden a tener una enfermedad más leve-, pero esto puede no ser así en otros grupos de población

Las pruebas preliminares sugieren que puede haber un mayor riesgo de reinfección con Omicron en comparación con otras variantes de interés, pero la información es limitada en este momento.

Los países deben seguir aplicando las medidas eficaces de salud pública para reducir la circulación de COVID-19 en general.

[3].- Dyer O. Covid-19: South Africa's surge in cases deepens alarm over omicron variant. Bmj. 2021;375:n3013. DOI: 10.1136/bmj.n3013

Dyer comenta en un editorial del British Medical Journal la situación de Africa del Sur y de la variante omicron. El número de nuevos casos entre personas con COVID previo sugiere que omicron es más capaz que las variantes anteriores para reinfectar. En la región de Pretoria y Johannesburgo, el 74% de las muestras secuenciadas en las últimas tres semanas de noviembre contenían la nueva variante. Según el modelo matemático del ECDC hay indicios de que omicron podría causar más de la mitad de las infecciones de SARS-CoV-2 en la UE en los próximos meses.

El número de nuevos casos diarios en Sudáfrica está duplicándose a un ritmo mucho más rápido que en cualquiera de las tres oleadas anteriores del país.

Los informes anecdóticos de los hospitales sudafricanos sugieren que los jóvenes ocupan un lugar destacado entre los nuevos casos, población con una tasa de vacunación muy baja.

Sobre la base de las mutaciones conocidas de omicron, los fabricantes de vacunas han expresado optimismo de que la inmunización seguirá protegiendo a los vacunados frente a esta variante.

[4].- Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Lustig Y, Cohen C, Rahav G, et al. Early Immunogenicity and safety of the third dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine among adults older than 60 years; real world experience. J Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiab584

El presente artículo informa de la inmunogenicidad producida en los habitantes del estado de Israel tras la tercera dosis vacunal que se puso en marcha a partir de julio 2021.

El estudio incluye 208 trabajadores sanitarios de más de 60 años. Se compararon los títulos de IgG y de anticuerpos neutralizantes antes y después de la segunda y/o tercera dosis. También se analizó la activación de las células T en una subpoblación de personas con baja respuesta a la segunda dosis.

Se observó una pronunciada respuesta inmune tras la tercera dosis, incluyendo un aumento de 33 y 51 veces en IgG y anticuerpos neutralizantes, respectivamente. Los niveles de anticuerpos neutralizantes tras la tercera dosis fueron 9,34 veces superiores a los de la segunda dosis. Nueve personas que anteriormente respondían poco, tuvieron un aumento significativo de anticuerpos después de la tercera dosis, y 7/9 mostraron un aumento de la activación de las células T. Además, los sueros obtenidos después de la tercera dosis neutralizaron en gran medida y de forma comparable las variantes de tipo salvaje, delta y lambda. De 1.056 personas que respondieron a la encuesta de eventos adversos, ninguna tuvo eventos graves.

[5].- Mahase E. Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. Bmj. 2021;375:n2860. DOI: 10.1136/bmj.n2860

El BMJ se hace eco de una comunicación de Astra-Zeneca sobre AZD7442 que son una combinación de dos anticuerpos de acción prolongada (LAAB), tixagevimab y cilgavimab, derivados de células B donadas por pacientes que se recuperaron de la infección por el SRAS-COV-2.

El fármaco se está probando actualmente en dos ensayos separados. El ensayo de fase III Provent examinó la seguridad y eficacia de una inyección de 300 mg de AZD7442 para la prevención de COVID-19 en personas no vacunadas que no tenían signos de infección previa por el SARS-CoV-2, en 87 centros de Estados Unidos, Reino Unido, España, Francia y Bélgica en 5.197 adultos. En otro ensayo de fase III, denominado Tackle, se evaluó la seguridad y eficacia de una única inyección de 600 mg de AZD7442 frente a placebo en adultos no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado que habían tenido síntomas durante menos de siete días. Se incluyeron 903 participantes y el análisis reveló que, en el día 29, AZD7442 redujo el riesgo de desarrollar COVID-19 grave o de morir en un 88%.

AstraZeneca ha presentado una solicitud para el AZD7442 como tratamiento profiláctico para la COVID-19.

[6].- Lin DY, Zeng D, Gilbert PB. Evaluating the Long-term Efficacy of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1927-39. DOI: 10.1093/cid/ciab226

Los autores de este trabajo son un grupo de bioestadística de una universidad americana que diseñan modelos matemáticos para determinar la eficacia de las vacunas basándose en los títulos de anticuerpos y la detección por PCR de genoma viral en mustras nasales en los intervalos variables que se han utilizado tras los ensayos clínicos.

Demuestran la utilidad de los métodos propuestos mediante estudios numéricos que imitan el ensayo de fase 3 BNT162b2 y el estudio Prevent COVID U. Además, evaluan cómo el cruce y la frecuencia de las pruebas diagnósticas afectan a la precisión de las estimaciones de eficacia vacunal.

[7].- Oskotsky T, Maric I, Tang A, Oskotsky B, Wong RJ, Aghaeepour N, et al. Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133090. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33090

El uso de antidepresivos se ha asociado con una producción reducida de citoquinas en pacientes con COVID-19, particularmente en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRIs). En particular fluoxetina y fluvoxamina podrian reducir la mortalidad de acuerdo a estudios recientes.

El objetivo del presente estudio ha sido investigar dicha asociación haciendo un estudio retrospectivo de importantes bases de datos electrónicas y utilizando la metodología del “propensity score”. Se comparan pacientes tratados y no tratados con SSRIs, casados por características demográficas en una base de 83.584 pacientes con COVID-19 sufrido entre enero y septiembre de 2020, con una duración de seguimiento de 8 meses en 87 centros de los EE.UU.

Estudian un grupo con fluoxetina, otro con fluvoxamina, y otro con otros SSRS (es decir, no fluoxetina ni fluvoxamina).

De un total de 3.401 pacientes adultos con COVID-19 a los que se les prescribió SSRI con una edad media de 63,8 años, 470 recibieron sólo fluoxetina, 481 recibieron fluoxetina o fluvoxamina y 2.898 recibían otros SSRI. Cuando se comparó con pacientes de control, la mortalidad se redujo entre los pacientes a los que se les prescribió cualquier SSRS (14,6% frente a 16,6%; RR, 0,92 [IC del 95%, 0,85-0,99]; p ajustado = 0,03); fluoxetina ([9,8% frente a 13,3%; RR, 0,72 [IC 95%, 0,54-0,97]; P ajustado P = 0,03); y fluoxetina o fluvoxamina (10,0% frente a 13,3%; RR, 0,74 [IC 95%, 0,55-0,99]; P ajustado = 0,04). La asociación entre recibir cualquier SSRI que no sea fluoxetina o fluvoxamina y el riesgo de muerte no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados apoyan la evidencia de que los SSRI pueden estar asociados con la reducción de la gravedad de la COVID-19 reflejada en la reducción del RR de mortalidad. Se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos aleatorios para dilucidar el efecto de estos fármacos en general, o más específicamente de fluoxetina y fluvoxamina, sobre la gravedad de los resultados de la COVID-19.

[8].- Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1882-6. DOI 10.1093/cid/ciab234

Se conoce mal el riego de reinfección por Coronavirus entre personas previamente infectadas por dicho virus. Por ello, los autores de este trabajo llevan a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en un sistema de salud que atiende a 150.325 pacientes que habían sido sometidos a pruebas de infección por COVID-19 mediante PCR desde el 12 de marzo de 2020 hasta el 30 de agosto de 2020. Se incluyeron las pruebas realizadas posteriormente en esa población hasta el 24 de febrero de 2021.

Un total de 8.845 personas (5,9%) fueron positivas por PCR. De ellos, 1.278 (14,4%) pacientes positivos volvieron a someterse a la prueba después de 90 días, y 62 tenían una posible reinfección (0,7% del total de infectados previamente). De ellos, 31 (50%) eran sintomáticos.

De los que tenían pruebas iniciales negativas, 5.449 (3,9%) fueron posteriormente positivos y 3.191 de ellos (58,5%) estaban sintomáticos. La protección ofrecida contra la infección previa fue del 81,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 76,6-85,8) y la protección frente a la infección sintomática de la infección previa fue del 84,5% (IC del 95%,77.9-89.1).

Datos como estos son necesarios con una perspectiva más larga en el tiempo.

[9].- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Ahead of print ClinInfectDis. 2021;Last updated November 18, 2021 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines**.**

La IDSA que comenzó emitiendo sus primeras recomendaciones de tratamiento de COVID el 11 de abril de 2020, y que ha ido revisando periódicamente, ofrece ahora una actualización a finales de noviembre de este año. En ellas quiero destacar lo siguiente:

a.- La recomendación explícita de no utilizar hidroxicloroquina, cloroquina. azitromicina, lopinavir-ritonavir, plasma de convalecientes, famotidina, bamlanivimab en monoterapia o ivermectina (fuera de ensayos clínicos).

b.- La recomendación de utilizar dexametasona solo en pacientes en situación crítica. Si no están disponible las dosis diarias totales equivalentes de glucocorticoides alternativos a la dexametasona (6 mg diarios) son metilprednisolona 32 mg y prednisona 40 mg.

c.- En los adultos hospitalizados en situación crítica o grave con marcadores elevados de inflamación sistémica, se sugiere la administración de Tocilizumab. Alternativamente podría utilizarse Sarilumab. Incluyen también a Baricitinib.

d.- Remdesivir (5 días) se recomienda en hospìtalizados en fases precoces con lo que se considera un grado moderado de evidencia. Siempre que necesiten oxígeno suplementario. No se recomienda en pacientes con enfermedad avanzada o ventilados mecánicamente.

e.- En personas expuestas a COVID-19 con alto riesgo de mala evoluciòn se recomienda la asociación de anticuerpos monoclonales tales como casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab, o sotrovimab como recomendación condicional y pese a la evidencia moderada.

[10].- García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Hernández-Sampelayo T, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. Rev Esp Quimioter. 2021. DOI: 10.37201/req/158.2021

En la misma línea del documento anterior, los lectores pueden bajarse ya de PubMed un documento de opinión sobre el tratamiento farmacológico del COVID actualizado al momento presente que vió la luz antes del de la IDSA. Los autores, miembros del Comité Científico sobre COVID del Ilustre Colegio de Médicos de Madrid (ICOMEM) hacen una revisión extensa del armamentario de fármacos ya disponbiles para el tratamiento de esta enfermedad y que, a veces, el peso de la información sobre la vacunación ensombrece un poco.

El documento dividido en 10 apartados, comienza por citar un grupo de agentes de los cuáles ya se ha acopiado evidencia para no recomendar su uso. Tiene un apartado dedicado a fármacos con otras indicaciones y que han sido probados frente a COVID de los cuáles el único prometedor parece la fluvoxamina, uno de los inhibidores de la recaptación de la serotonina.

El apartado de antivirales discute, además del remdesivir, fármacos como el molnupiravir y el inhibidor de la proteasa de Pfizer.

El tratamiento con monoclonales está dividido en monoclonales de uso combinado y de uso monoterápico y está también muy bien tratado el capítulo del uso de corticosteroides.

El uso de fármacos reguladores de la inmunidad y utilizables en pacientes con respuesta inflamatoria disregulada está también muy bien tratado y se aporta una tabla a mi juicio muy clarificadora.

El trabajo contiene también apartados sobre la utilización de los fármacos mencionados en pacientes pediátricos y mujeres embarazadas y veisa finalmente la situación del registro de dichos medicamentos en España.

[11].- Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2065-72. DOI 10.1093/cid/ciab381.

Los autores realizan un estudio de cohortes de personas vacunadas que dividen en dos grupos de edad: los menores de 60 años (jovenes) y los mayores de 80 años (ancianos) para comparar la respuesta inmunitaria a la segunda dosis de vacuna BNT162b2.

Aunque la mayoría de los participantes de ambos grupos produjeron títulos de anticuerpos específicos de inmunoglobulina G contra la proteína S del SARS-CoV-2, los títulos fueron significativamente más bajos entre los ancianos.

Después de la segunda dosis, el 31,3% de los ancianos no tenían anticuerpos neutralizantes detectables, en contraste con el grupo más joven, en el que sólo el 2,2% de los participantes carecían de una respuesta de anticuerpos neutralizantes.

Este es uno de los trabajos que se ha utilizado en la recomendación de una terecera dosis comenzando por incluir en ella en primer lugar a los mayores.

[12].- Herishanu Y, Rahav G, Levi S, Braester A, Itchaki G, Bairey O, et al. Efficacy of a Third BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Dose in Patients with CLL who Failed Standard Two-dose Vaccination. Blood. 2021. DOI: 10.1182/blood.2021014085

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) tienen una respuesta de anticuerpos alterada a la vacunación frente a SARS-COV-2. Los autores de este trabajo evalúan la respuesta de anticuerpos a una tercera dosis de vacuna de ARNm BNT162b2 en pacientes con LLC/linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) que no lograron una respuesta humoral después del régimen de vacunación estándar de dos dosis. Se midieron las IgG antiS y los anticuerposy neutralizantes 3 semanas después de la administración de la tercera dosis.

En 172 pacientes con LLC la tasa de respuesta de anticuerpos a la tercdera dosis fue del 23,8%. La tasa de respuesta entre los pacientes con tratamiento activo (12,0%, n=12/100) fue menor en comparación con los pacientes sin tratamiento (40,0%, n=16/40; OR=4,9, IC del 95%: 1,9-12,9; p<0,001). En los pacientes tratados activamente con inhibidores de BTK o venetoclax ± anticuerpos anti-CD_{20}, las tasas de respuesta fueron extremadamente bajas (15,3%, n=9/59 y 7,7%, n=3/39, respectivamente). Sólo uno de los 28 pacientes (3,6%) tratados con anticuerpos anti-CD_{20} en los 12 meses previos a la vacunación respondió. Los niveles de anticuerpos anti-S se correlacionaron linealmente con los títulos de anticuerpos neutralizantes.

En conclusión, en los pacientes con LLC/SLL que no lograron una respuesta humoral tras el régimen de vacunación estándar con dos dosis de ARNm BNT162b2, solamente una cuarta parte respondió a la tercera dosis de la vacuna.

[13].- Papayanni PG, Chasiotis D, Koukoulias K, Georgakopoulou A, Iatrou A, Gavriilaki E, et al. Vaccinated and Convalescent Donor-Derived Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific T Cells as Adoptive Immunotherapy for High-Risk Coronavirus Disease 2019 Patients. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2073-82. DOI: 10.1093/cid/ciab371

Los autores de este trabajo exploran las posibilidades de una terapia con células T específicas expandidas en pacientes con COVID. Para ello prueban la inmunidad y la expansión de las células T específicas del SARS-CoV-2 (CoV-2-ST) en donantes no expuestos, individuos infectados por el COVID-19 (convalecientes), sujetos asintomáticos con PCR positiva, individuos vacunados, pacientes hospitalizados en la UCI y pacientes de la UCI que se recuperaron y fueron dados de alta (UCI recuperada) o tuvieron una estancia prolongada y/o murieron (UCI crítica). Se generaron CoV-2-ST de todos los tipos de donantes y se sometieron a una evaluación fenotípica y funcional.

En primer lugar, los autores demostraron una relación de causalidad entre la capacidad de expansión de los CoV-2-ST endógenas y la evoluciòn de la enfermedad; una expansión insuficiente de las células T específicas circulantes identificó a los pacientes hospitalizados con alto riesgo de un resultado adverso. Las CoV-2-ST con un perfil funcional similar y no aloreactivo, aunque altamente citotóxico, contra el SARS-CoV-2

pudieron expandirse a partir de donantes tanto convalecientes como vacunados, generando productos de células T específicos del SARS-CoV-2 a escala clínica con actividad funcional tanto contra el virus no mutado como contra sus variantes B.1.1.7 y B.1.351. Por el contrario, en pacientes de COVID-19 en situación crítica y con mala evolución las células T no se expandieron, reproduciendo la situación de fracaso clínico en el congtrol de la infección. Las CoV-2-STs generadas a partir de individuos asintomáticos y positivos a la PCR sólo presentaron respuestas débiles, mientras que sus homólogas originadas por sujetos expuestos a otros coronavirus estacionales no lograron eliminar el virus, lo que desmiente la hipótesis de la inmunidad cruzada protectora.

Por tanto, los autores aportan pruebas sobre la estratificación del riesgo de los pacientes hospitalizados por COVID-19 mediante la determinación de la capacidad de expansión de células T específicas y la viabilidad de generar potentes productos de CoV-2-ST a partir de donantes convalecientes y vacunados como una inmunoterapia de células T "lista para usar" para pacientes de alto riesgo.

[14].- Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helleberg M, Holm C, et al. Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2031-6. DOI: 10.1093/cid/ciab536

La eficacia de remdesivir sigue siendo, en alguna medida, cuestionada y el grupo de pacientes que deben recibirlo también está en discusión. Por eso es bienvenido este estudio realizado en Dinamarca en que se comparan los individuos con COVID moderado a grave que recibieron tratamiento estandar o tratamiento estandar más Remdesivir y Dexametasona.

Se estudiaron dos cohortes nacionales basadas en la población de individuos hospitalizados con COVID-19 durante febrero a diciembre de 2020. Se comparó la muerte a los 30 días y la necesidad de ventilación mecánica (VM) .

La mortalidad a los 30 días de 1.694 individuos tratados con remdesivir y dexametasona además de los cuidados base fue de 12,6% en comparación con el 19,7% de los 1.053 individuos que recibieron sólo los cuidados base. Esto corresponde a una OR ponderada de mortalidad a 30 días de 0,47 (IC del 95%: 0,38- 0,57) para los pacientes tratados con remdesivir y dexametasona en comparación con los pacientes que sólo recibieron tratamiento estandar. Del mismo modo, la progresión a la ventilación mecánica se redujo (OR 0,36; IC del 95%: 0,29- 0,46).

[15].- Bierle DM, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S, Hanson SN, Arndt LL, Wilker CG, et al. Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities. J Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiab570

La COVID-19 de brecha puede ocurrir en personas totalmente vacunadas. En esta cohorte de 1.395 personas (edad media, 54,3 años; 60% mujeres; índice de masa corporal medio, 30,7) que desarrollaron COVID-19 de brecha, hubo 107 (7,7%) que requirieron hospitalización en los 28 días siguientes. La hospitalización se asoció significativamente con el número de comorbilidades médicas.

Los autores comunican que el tratamiento con anticuerpos monoclonales antipéptidos se asoció significativamente con un menor riesgo de hospitalización (Odds Ratio: 0,227; intervalo de confianza del 95%, 0,128 - 0,403; p<0,001). El número necesario de pacientes a tratar con monoclonales para prevenir una hospitalización fue de 225 entre el grupo de pacientes de menor riesgo, comparado con 4 entre aquellos con mayor número de comorbilidades médicas.

Se trata de la experiencia de la Clínica Mayo revisada con carácter retrospectivo en que se utilizaron tanto bamlanivimab, bamlanivimab-etesevimab o casirivimab-imdevimab en infusión única entre enero y agosto de 2021.

[16].- Brown LK, Moran E, Goodman A, Baxendale H, Bermingham W, Buckland M, et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2021. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.031

Algunos pacientes con inmunodeficiencia pueden sufrir formas crónicas o recidivantes de COVID-19, cuyo tratamiento óptimo se desconoce.

El objetivo de estos autores fue recolectar una cohorte de pacientes inmunodeficientes con enfermedad crónica (manifestaciones clínicas de más de 21 días) o recidivante (2 o más episodios) por COVID-19 y registrar la respuesta al tratamiento, mediante una encuesta enviada a médicos del Reino Unido.

Logran identificar a 31 pacientes (mediana de edad de 49 años). Su inmunodeficiencia subyacente se caracterizaba en la mayoría de los casos por déficit de anticuerpos con niveles de células B periféricas ausentes o muy reducidas, tratamiento previo con medicamenteos anti-CD20 y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

Las manifestaciones clínicas de la COVID en esta situación fueron similares a las de la población general, pero la duración media de la enfermedad sintomática fue de 64 días (máximo 300 días) y los pacientes individuales experimentaron hasta 5 episodios de enfermedad. La monoterapia con remdesivir (incluso prolpongado a 20 días) se asoció a un aclaramiento viral sostenido en 7 de 23 enfermos (30,4%), mientras que la combinación

de remdesivir con plasma de convaleciente ó anticuerpos monoclonales dio lugar a un aclaramiento viral en 13 de 14 episodios (92,8%) en los que se utilizó. Los pacientes que no recibieron ningún tratamiento no eliminaron el SARS-CoV-2.

Estaríamos, por tanto, ante una nueva indicación de los anticuerpos monoclonales.

[17] Hirschtick JL, Titus AR, Slocum E, Power LE, Hirschtick RE, Elliott MR, et al. Population-Based Estimates of Post-acute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (PASC) Prevalence and Characteristics. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2055-64. DOI: 10.1093/cid/ciab408

Encuesta realizada en Michigan sobre la persistencia de manifestaciones clínicas Post-COVID tanto a los 30 como a los 60 días del episodio. Se trataba de 2.000 adultos no institucionalizados de los que contestaron la encuesta 629.

Se trataba de una población con ligero predominios de mujeres (56,1%), generalmente de edad ≥45 años (68,2%), y de raza blanca (46,3%) o negra (34,8%). La incidencia de síndrome post-COVID a los 30 y 60 días fue respectivamente del 52,5% y 35,0%.

Las manifestacione clínicas más frecuentes en orden descendiente de frecuencia fueron: cansancio (53%), disnea (44%), alteraciones del gusto o del sabor (19%), mialgia (18%). Los hospitalizados por COVID tuvieron una incidencia mayor a los 30 y a los 60 días.

EL estudio, dado que se trata de una encuesta, no incluye datos de la objetivización de trastornos en esta poblaciones.

[18].-Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e3606-e14. DOI: 10.1093/cid/ciaa1065

El grupo italiano de Pierluigi Viale evalúa la incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva entre los pacientes intubados con COVID-19 crítico, considerando diferentes definiciones, en un estuio prospectivo y multicéntrico en pacientes adultos con COVID-19 confirmada microbiológicamente que reciben ventilación mecánica.

Todos los participantes incluidos se sometieron a un protocolo de cribado de aspergilosis pulmonar invasiva con lavado broncoalveolar y cultivos realizados al ingreso, a los 7 días, y en caso de deterioro clínico. Los casos se clasificaron como aspergilosis pulmonar asociada a coronavirus (CAPA) según las definiciones de consenso anteriores. La nueva definición se comparó con la de aspergilosis pulmonar invasiva putativa (PIPA).

Se incluyeron 108 pacientes en el estudio de los que 30 fueron diagnosticados de probable (27,7%), tras una mediana de 4 (2-8) días desde el ingreso en UCI. Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una tasa de mortalidad a 30 días del ingreso en la UCI significativamente mayor entre los pacientes con CAPA (44% frente a 19%, p = 0,002) o PIPA (74% frente a 26%, p < 0,001) en comparación con los pacientes que no cumplían los criterios de aspergilosis.

Entre los pacientes con CAPA que recibieron tratamiento con voriconazol (13 pacientes; 43%) se observó una tendencia a una menor mortalidad (46% frente a 59%; p = 0,30) y a la reducción del índice de galactomananos en muestras consecutivas.

La incidencia de CAPA entre los pacientes críticos de COVID-19 es muy elevada y su aparición parece cambiar el curso natural de la enfermedad.

Es muy recomendable leer el editorial que Brüggemann, van de Veerdonk y Verweij dedican a este trabajo en el mismo número de la revista.

[19].- Mahase E. Covid-19: UK approves monoclonal antibody sotrovimab for over 12s at high risk. Bmj. 2021;375:n2990. DOI: 10.1136/bmj.n2990

El organismo regulador de los medicamentos del Reino Unido ha aprobado un segundo anticuerpo monoclonal, el sotrovimab, para el tratamiento de personas mayores de 12 años con COVID-19 leve o moderada que presenten un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

La decisión de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios se basó en los datos de un ensayo clínico (ya comentado previamente en estas páginas) que mostraba que una dosis única de sotrovimab, administrado en infusión intravenosa durante 30 minutos, reduce el riesgo de ingreso hospitalario y muerte en un 79% en adultos de alto riesgo de mala evolución con COVID-19 sintomático.

El ensayo mostraba que el sotrovimab es más eficaz cuando se administra en las primeras fases de la infección, por lo que se recomienda su administración dentro de los cinco días siguientes al inicio de los síntomas.

En agosto, el Reino Unido aprobó Renopravew, su primer tratamiento con anticuerpos monoclonales para el COVID-19, una combinación de casirivimab e imdevimab, después de que los datos del ensayo de fase III informaran de que el tratamiento reducía el riesgo de hospitalización o muerte en un 70% en pacientes de alto riesgo que no habían sido hospitalizados.

El sotrovimab es un anticuerpo monoclonal único que actúa uniéndose a la proteína de la espiga del SARS-CoV-2, impidiendo así que el virus se adhiera a las células humanas y entre en ellas.

El sotrovimab ha sido autorizado para su uso en personas con al menos un factor de riesgo de desarrollar enfermedad grave, como la obesidad, la edad superior a 60 años, la diabetes mellitus y las enfermedades cardíacas.

[20].- Agency EM. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11. Comunicado el 25 de noviembre de 2021.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha recomendado que se amplíe la indicación de la vacuna COVID-19 Comirnaty (Pfizer) para incluir su uso en niños de 5 a 11 años. La dosis en niños será de 10 µg frente a los 30 µg administrados a adultos. El resto de la pauta de vacunación será igual.

Los efectos secundarios más comunes en los niños de 5 a 11 años son similares a los de los mayores de 12 años e incluyen dolor en el lugar de la inyección, cansancio, dolor de cabeza, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, mialgia y escalofríos. Generalmente las molestias en niños son de baja intensidad y corta duración.

[21] Otunla A, Rees K, Dennison P, Hobbs R, Suklan J, Schofield E, et al. Risks of infection, hospital and ICU admission, and death from COVID-19 in people with asthma: systematic review and meta-analyses. BMJ Evid Based Med. 2021. DOI 10.1136/bmjebm-2021-111788

Este trabajo es un meta-análisis sobre COVID en pacientes con asma. Se incluyeron 30 estudios con un total de 112.420 enfermos. De ellos, 12 fueron considerados de alta calidad, 15 de media y 3 de baja calidad.

Pocos estudios proporcionaron indicaciones sobre la gravedad del asma y las estimaciones puntuales indicaron una reducción de los riesgos en las personas con asma sin clara evidencia de mayor gravedad o mayor riesgo de muerte.

En algunos estudios, los corticosteroides se asociaron con mayor riesgo, pero esto puede reflejar un mayor riesgo en personas con asma más grave.

A pesar de la pobreza de la evidencia, estos datos sugieren que los riesgos de COVID-19 en personas con asma,en su conjunto, pueden ser menores de lo previsto originalmente.

[22].- Yamamoto S, Maeda K, Matsuda K, Tanaka A, Horii K, Okudera K, et al. COVID-19 breakthrough infection and post-vaccination neutralizing antibody among healthcare workers in a referral hospital in Tokyo: a case-control matching study. Clin Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab1048.

Este artículo, aceptado para publicación en Clinical Infectious Diseases estudia la incidencia de COVID en una población de sanitarios de un hospital en Tokio.

Siguen sistemáticamente a 2.415 trabajadores totalmente vacunados (BNT162b2) para detectar COVID y emparejan los casos con tres controles. Se midieron los anticuerpos neutralizantes post-vacunación contra las cepas de tipo salvaje, Alfa (B.1.1.7) y Delta (B.1.617.2) utilizando virus vivos y anticuerpos anti-S mediante ensayos cuantitativos.

No se produjo ningún caso de COVID-19 en los primeros 2 meses después del programa de vacunación, durante la cuarta ola epidémica en Japón, dominada por la variante Alfa. Por el contrario, detectaron 22 casos en los meses 3 y 4, durante la quinta ola, dominada por la variante Delta.

En la cohorte vacunada, los 17 casos de infección de brecha fueron leves o asintomáticos y se reincorporaron pronto al trabajo. No hubo diferencias apreciables entre los casos y los controles en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el tipo salvaje, Alfa y Delta, ni en los títulos de anticuerpos contra la proteína S, mientras que los títulos neutralizantes contra las variantes fueron considerablemente inferiores a los del tipo salvaje.

Por tanto, los títulos de anticuerpos neutralizantes post-vacunación no disminuyeron entre los pacientes con infección de brecha en relación a sus controles bajo la variante Delta.

[23].- Lu L, Mok BW, Chen LL, Chan JM, Tsang OT, Lam BH, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients. Clin Infect Dis. 2021. DOI:10.1093/cid/ciab104

Se sabe que la variante Omicron del SARS-CoV-2, tiene numerosas mutaciones del genoma que codifica la proteína S del virus que se sabe que pueden evadir los anticuerpos neutralizantes provocados por las vacunas frente a COVID-19.

Los autores de este trabajo determinan la susceptibilidad a la neutralización del virus de la variante salvaje (Alfa) y de las variante Beta, Delta y Omicron de los sueros de 25 receptores de la vacuna BNT162b2 y 25 de la vacuna Coronavac mediante un ensayo de microneutralización de virus vivos.

Sólo el 20% y el 24% de los receptores de BNT162b2 tenían anticuerpos neutralizantes detectables contra la variante HKU691 y HKU344-R346K de Omicron, respectivamente, mientras que ninguno de los receptores de Coronavac tenía títulos de anticuerpos neutralizantes detectables contra cualquiera de las cepas de Omicron. En el caso de los receptores de BNT162b2, la media geométrica de los títulos de anticuerpos de neutralización (GMT) de los aislados de la variante Omicron fue 35,7-39,9 veces menor que la del virus ancestral (229,4), y los GMT de ambos aislados de la variante Omicron fueron significativamente menores que los de las variantes Beta y Delta. No hubo diferencias significativas en el GMT entre HKU691 y HKU344-R346K.

Por tanto, la variante Omicron escapa a los anticuerpos neutralizantes provocados por BNT162b2 o Coronavac y puede estar asociada a una menor eficacia de la vacuna COVID-19.

[24].- Muhsen K, Maimon N, Mizrahi A, Varticovschi B, Bodenheimer O, Gelbshtein U, et al. Effects of BNT162b2 Covid-19 Vaccine Booster in Long-Term Care Facilities in Israel. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2117385

Carta al editor de un grupo israelí referente al impacto de la tercera dosis vacunal (mRNA). Ante el aumento de casos de brecha en la población de mayores vacunados en junio de 2021, se puso en marcha, a continuación, la administración de una tercera dosis para las personas mayores de 60 años que luego se amplió a personas de menor edad.

Esta aprobación dio lugar a una campaña nacional de 3 semanas de duración de la administración de una dosis de refuerzo de la BNT162b2 entre el 1 de agosto y el 22 de agosto de 2021.

Se evaluaron los cambios en la incidencia de COVID-19 entre dichos residentes durante las 5 semanas antes y 6 semanas después del inicio de esta campaña y se compararon los resultados con los de la población general.

Esto incluyó datos de 41.623 residentes de centros de ancianos mayores de 60 años y de 1.521.340 personas del mismo grupo de edad en la población general, 4.515.314 personas de entre 20 y 59 años y 3.299.121 personas menores de 20 años.

Durante el periodo prebooster, las incidencias de infección por SARS-CoV-2 y de hospitalización por Covid-19 grave aumentaron en todos los grupos del estudio.

Durante el periodo postbooster la dinámica de COVID-19 fue diferente de unos a otros grupos. Entre los residentes de los centros de cuidados de larga duración las tasas de infección por SARS-CoV-2 y de hospitalización por Covid-19 disminuyeron respectivamente 71% y 80%.

En personas de 60 años o más, de la población general, el descenso tras la vacunación de refuerzo fue de menor magnitud y no se observó durante las semanas 35 y 36 un descenso significativo del riesgo de hospitalización por enfermedad grave.

Entre personas menores de 60 años no se observaron disminuciones significativas en la incidencia de la infección o de la hospitalización durante el periodo de estudio.

Por tanto, tras el inicio de una campaña intensiva de refuerzo de la BNT162b2 con una alta aceptación de la vacuna, los autores encuentran una reducción significativa, rápida y consistente en la carga de Covid-19 entre las personas del mismo grupo de edad que viven en centros de atención a largo plazo. La reducción en la incidencia de la infección por COVID-19 fue más tardía y de menor magnitud entre personas del mismo grupo de edad en la población general durante el periodo de refuerzo. Entre los grupos de edad más jóvenes, no se observaron disminuciones significativas.

[25].- Rakislova N, Rodrigo-Calvo MT, Marimon L, Ribera-Cortada I, Ismail MR, Carrilho C, et al. Minimally Invasive Tissue Sampling Findings in 12 Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2021;73(Suppl_5):S454-s64. DOI: 10.1093/cid/ciab812

La autopsia ralizada sin apertura del cadáver, mediante biopsias guiadas ecográficamente postmortem (MITS por sus siglas en inglés), es una técnica conocida que se compara bien con los resultados de la autopsia convencional (CA).

Este grupo de Barcelona compara los resultados de MITS y CA en 12 adultos que fallecieron siendo positivos para COVID-19. Pretende también ratificar la seguridad del procedimiento.

Las tomas de biopsia se hicieron en una salas de autopsias bien ventilada y con las debidas medidas de precaución.

En 9 casos, se realizó una CA después de la MITS. Se realizó una evaluación histológica exhaustiva y se evaluó la presencia del SARS-COV-2 mediante PCR e inmunohistoquímica.

Los diagnósticos proporcionados por MITS y CA coincidieron casi perfectamente. En 9 pacientes, COVID-19 estaba en la cadena de eventos que conducen a la muerte,

siendo responsable del daño alveolar difuso y de la respuesta inflamatoria de las células T mononucleares en los pulmones. No se identificaron características específicas de COVID-19.

Todo el personal implicado en la MITS dio repetidamente negativo en las pruebas de COVID-19.

[26].- Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, Kurgansky KE, Ferolito BR, Figueroa Muñiz MJ, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2115463

Las vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm) BNT162b2 (Pfizer) y ARNm-1273 (Moderna) tienen una eficacia superior al 90% contra a COVID-19. Sin embargo, se desconoce su eficacia comparativa para una serie de resultados en diversas poblaciones.

Los autores de este estudio, pertenecientes al sistema asistencial de los Veteranos de EE.UU. utilizan sus datos electrónicos para comparar la eficacia de ambas vacunas en la población que fue vacunada entre el 4 de enero y el 14 de mayo de 2021, durante los periodos en que predominaron las variantes Beta y posteriormente Delta. Se hicieron dos grupos iguales y emparejados de 219.842 personas, cada uno.

A lo largo de 24 semanas de seguimiento en un periodo marcado por el predominio de la variante alfa, el riesgo estimado de infección documentada por SARS-COV-2-fue de 5,75 eventos por 1.000 personas en el grupo BNT162b2 y de 4,52 eventos por 1.000 personas en el grupo mRNA-1273. El exceso de eventos por 1.000 personas para BNT162b2 en comparación con mRNA-1273 fue de 1,23 (IC del 95%, 0,72 a 1,81) para la infección documentada, 0,44 para COVID-19 sintomático, 0. 55 para la hospitalización por COVID-19, 0,10 para el ingreso en la UCI por esta causa y 0,02 (IC del 95%, -0,06 a 0,12) para la muerte por COVID-19. El exceso de riesgo correspondiente (BNT162b2 frente a ARNm-1273) de infección documentada a lo largo de 12 semanas de seguimiento en un periodo marcado por el predominio de la variante Delta fue de 6,54 eventos por cada 1.000 personas.

El riesgo de COVID y de sus complicaciones durante las 24 semanas siguientes a la vacunación fue bajo con ambas vacunas aunque los riesgos fueron menores con ARNm-1273 (Moderna) que con BNT162b2 (Pfizer). Este patrón fue consistente a lo largo de los períodos marcados por el predominio de las variantes alfa y delta.

[27].- Agrawal S, Goel AD, Gupta N, Gonuguntla HK, Colt H. A systematic review and metanalysis of diagnostic yield of BAL for detection of SARS-CoV-2. Heart Lung. 2021;52:95-105. DOI:10.1016/j.hrtlng.2021.11.011

El criterio de referencia para el diagnóstico de la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) es la confirmación microbiológica mediante (RT-PCR) que se realiza con mayor frecuencia con hisopos orofaríngeos (OP) y nasofaríngeos (NP).

Sin embargo se conoce mal el valor diagnóstico de otras muestras y particularmente de muestras del Tractoi Respiratorio Inferior (TRI) como es el caso del lavado Bronco Alveolar (BAL), particularmente en pacientes con las muestras del Tracto Respiratorio Superior (TRS) negativas o dudosas. Este es el aspecto que revisan estos autores.

Se identificaron 911 publicaciones en al búsqueda inicial de las que finalmente fueron válidos 19 estudios en la revisión sistemática, y 17 se incluyeron en el meta-análisis. La estimación conjunta de la positividad del SARS-CoV-2 en el BAL fue del 11% (IC del 95%: 0,01-0,24). Un análisis de sensibilidad también mostró que los resultados parecen ser robustos y con un riesgo mínimo de sesgo entre los estudios.

Por tanto, en pacientes con evidencia de infección del TRI en que se realice un BAL para establecer el diagnóstico, se recomienda hacer PCR para SARS-COV-2 en dicha muestra aunque las muestras del TRS hayan sido negativas.

[28].- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044

Se necesitan nuevos tratamientos para reducir el riesgo de progresión de la COVID-19. El molnupiravir es un profármaco antiviral oral de molécula pequeña que es activo contra el SARS-CoV-2.

Este artículo recoge el resultado de un ensayo clínico en fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con molnupiravir iniciado en adultos dentro de los 5 días siguientes a la aparición de los signos o síntomas en enfermos que no requieren hospitalización y que no están vacunados, con, al menos, un factor de riesgo de evolución a enfermedad grave por Covid-19. Los participantes en el ensayo fueron asignados aleatoriamente a recibir 800 mg de molnupiravir o placebo dos veces al día, durante 5 días. La variable principal de eficacia fue la incidencia de hospitalización o muerte en el día 29; la incidencia de acontecimientos adversos fue la variable principal de seguridad.

Un total de 1.433 participantes fueron aleatorizados; 716 fueron asignados a recibir molnupiravir y 717 a recibir placebo.

La superioridad de molnupiravir quedó demostrada en el análisis intermedio ya que el riesgo de hospitalización por cualquier causa o de muerte hasta el día 29 fue menor con molnupiravir (7,3%) que con placebo (14,1%) (diferencia, -6,8 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, -11,3 a -2,4; P = 0,001). En el análisis de todos los participantes, las diferencias siguieron siendo significativas pero no tanto como en el análisis intermedio (6,8% vs 9,7% ; diferencia, -3,0 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, -5,9 a -0,1).

Los resultados de los análisis de subgrupos fueron en gran medida consistentes con estos resultados generales; pero en algunos subgrupos, como los pacientes con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, los que tenían una carga viral inicial baja y los que tenían diabetes, la estimación puntual de la diferencia favoreció al placebo. Se notificó una muerte en el grupo de molnupiravir y 9 en el grupo de placebo hasta el día 29. Se notificaron acontecimientos adversos en 216 de 710 participantes (30,4%) del grupo de molnupiravir y en 231 de 701 (33,0%) del grupo de placebo.

Por tanto, parece que el tratamiento temprano con molnupiravir reduce el riesgo de hospitalización o muerte en adultos no vacunados con COVID-19 y factores de riesgo de mala evolución.

[29].- Shafiq A, Salameh MA, Laswi I, Mohammed I, Mhaimeed O, Mhaimeed N, et al. Neurological Immune Related Adverse Events Post-COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. J Clin Pharmacol. 2021. DOI:10.1002/jcph.2017

Los autores de este trabajo recogen y analizan la bibliografía existente sobre efectos adversos neurológicos, distintos de los hematológicos, supuestamente relacionados con la vacunación.

Realizaron una búsqueda sistemática en la literatura que dió como resultado 18 estudios que cumplían los criterios. Estos estudios incluyeron 78 pacientes que habían recibido las vacunas COVID-19 y experimentaron al menos un efecto adverso neurológico. El evento neurológico más común fue la parálisis del nervio facial (62,3% de todos los eventos). Otros acontecimientos notificados con menor frecuencia fueron la reactivación de herpes zóster, síndrome de Guillain-Barré, otras enfermedades desmielinizantes y la neuropatía. La hipótesis es que el mecanismo subyacente está relacionado con la producción de interferón de tipo 1 inducida por la vacuna, que conduce a una disminución de la tolerancia de los antígenos de la vaina de mielina. Otras hipótesis incluyen la linfopenia transitoria inducida por la vacuna y la desregulación inmunitaria. La mayoría de los eventos reportados fueron limitados en el tiempo y se resolvieron espontáneamente.

Dada la rareza de los acontecimientos neurológicos notificados en comparación con el número total de vacunas administradas, y la similitud en la incidencia de los acontecimientos entre las vacunas COVID-19 y otras vacunas más comunes, hay pocas pruebas para apoyar una relación causal entre las vacunas COVID-19 y acontecimientos neurológicos adversos.

[30].- Strutner J, Ramchandar N, Dubey S, Gamboa M, Vanderpool MK, Mueller T, et al. Comparison of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values From Respiratory Specimens in Symptomatic and Asymptomatic Children With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1790-4. DOI: 10.1093/cid/ciab120

El impacto de la carga viral en los niños infectados asintomáticos es importante para comprender el potencial de transmisión. En este estudio se buscó determinar si los niños considerados asintomáticos tenían una diferencia en el valor del umbral de ciclo (Ct) de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las muestras respiratorias en comparación con los niños sintomáticos con COVID-19.

Hicieron un estudio transversal retrospectivo en que se analizaron 728 niños que dieron positivo para el SARS-CoV-2 por PCR en una muestra respiratoria durante un período de 4 meses. En general, el 71,2% de los niños infectados eran sintomáticos. El valor medio de Ct para los pacientes sintomáticos (media de Ct, 19,9 [desviación estándar, 6,3]) fue significativamente menor que para los pacientes asintomáticos (media de Ct, 23,5 [desviación estándar, 6,9]) (P < 0,001; intervalo de confianza del 95%, 2,6-4,6). El valor medio de Ct de la PCR fue más bajo en los niños <5 años de edad.

El estudio indica que los niños sintomáticos y los niños más pequeños infectados por el SARS-CoV-2 pueden tener una mayor carga viral en la nasofaringe en comparación con los niños asintomáticos.

REFERENCIAS

1. US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Actively Working to Investigate, Address Potential Impacts of Omicron Variant; Urges Vaccination and Boosters. Press Relase November 30, 2021 Statement From: Janet Woodcock, MD Acting Commissioner of Food and Drugs - Food and Drug Administration. 2021. DOI:
2. World Health Organisation. Update on Omicron. Press Relase 28 November 2021. 2021. DOI:
3. Dyer O. Covid-19: South Africa's surge in cases deepens alarm over omicron variant. Bmj. 2021;375:n3013. DOI: 10.1136/bmj.n3013
4. Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Lustig Y, Cohen C, Rahav G, et al. Early Immunogenicity and safety of the third dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine

among adults older than 60 years; real world experience. J Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiab584
5. Mahase E. Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. Bmj. 2021;375:n2860. DOI: 10.1136/bmj.n2860
6. Lin DY, Zeng D, Gilbert PB. Evaluating the Long-term Efficacy of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1927-39. DOI: 10.1093/cid/ciab226
7. Oskotsky T, Maric I, Tang A, Oskotsky B, Wong RJ, Aghaeepour N, et al. Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133090. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33090
8. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1882-6. DOI: 10.1093/cid/ciab234
9. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung Cheng V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Ahead of print ClinInfectDis. 2021;Last updated November 18, 2021 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. DOI:
10. García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Hernández-Sampelayo T, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. Rev Esp Quimioter. 2021. DOI: 10.37201/req/158.2021
11. Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2065-72. DOI: 10.1093/cid/ciab381
12. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, Braester A, Itchaki G, Bairey O, et al. Efficacy of a Third BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine Dose in Patients with CLL who Failed Standard Two-dose Vaccination. Blood. 2021. DOI: 10.1182/blood.2021014085
13. Papayanni PG, Chasiotis D, Koukoulias K, Georgakopoulou A, Iatrou A, Gavriilaki E, et al. Vaccinated and Convalescent Donor-Derived Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific T Cells as Adoptive Immunotherapy for High-Risk Coronavirus Disease 2019 Patients. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2073-82. DOI: 10.1093/cid/ciab371
14. Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, Harboe ZB, Helleberg M, Holm C, et al. Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2031-6. DOI: 10.1093/cid/ciab536
15. Bierle DM, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S, Hanson SN, Arndt LL, Wilker CG, et al. Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities. J Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiab570
16. Brown LK, Moran E, Goodman A, Baxendale H, Bermingham W, Buckland M, et al. Treatment of chronic or relapsing COVID-19 in immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2021. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.031
17. Hirschtick JL, Titus AR, Slocum E, Power LE, Hirschtick RE, Elliott MR, et al. Population-Based Estimates of Post-acute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (PASC) Prevalence and Characteristics. Clin Infect Dis. 2021;73(11):2055-64. DOI: 10.1093/cid/ciab408
18. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e3606-e14. DOI: 10.1093/cid/ciaa1065

19. Mahase E. Covid-19: UK approves monoclonal antibody sotrovimab for over 12s at high risk. Bmj. 2021;375:n2990. DOI: 10.1136/bmj.n2990
20. Agency EM. Comirnaty COVID-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11. Comunicado el 25 de noviembre de 2021. 2021. DOI:
21. Otunla A, Rees K, Dennison P, Hobbs R, Suklan J, Schofield E, et al. Risks of infection, hospital and ICU admission, and death from COVID-19 in people with asthma: systematic review and meta-analyses. BMJ Evid Based Med. 2021. DOI: 10.1136/bmjebm-2021-111788
22. Yamamoto S, Maeda K, Matsuda K, Tanaka A, Horii K, Okudera K, et al. COVID-19 breakthrough infection and post-vaccination neutralizing antibody among healthcare workers in a referral hospital in Tokyo: a case-control matching study. Clin Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab1048
23. Lu L, Mok BW, Chen LL, Chan JM, Tsang OT, Lam BH, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients. Clin Infect Dis. 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab1041
24. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi A, Varticovschi B, Bodenheimer O, Gelbshtein U, et al. Effects of BNT162b2 Covid-19 Vaccine Booster in Long-Term Care Facilities in Israel. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2117385
25. Rakislova N, Rodrigo-Calvo MT, Marimon L, Ribera-Cortada I, Ismail MR, Carrilho C, et al. Minimally Invasive Tissue Sampling Findings in 12 Patients With Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2021;73(Suppl_5):S454-s64. DOI: 10.1093/cid/ciab812
26. Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, Kurgansky KE, Ferolito BR, Figueroa Muñiz MJ, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2115463
27. Agrawal S, Goel AD, Gupta N, Gonuguntla HK, Colt H. A systematic review and metanalysis of diagnostic yield of BAL for detection of SARS-CoV-2. Heart Lung. 2021;52:95-105. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.11.011
28. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
29. Shafiq A, Salameh MA, Laswi I, Mohammed I, Mhaimeed O, Mhaimeed N, et al. Neurological Immune Related Adverse Events Post-COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. J Clin Pharmacol. 2021. DOI: 10.1002/jcph.2017
30. Strutner J, Ramchandar N, Dubey S, Gamboa M, Vanderpool MK, Mueller T, et al. Comparison of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values From Respiratory Specimens in Symptomatic and Asymptomatic Children With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1790-4. DOI: 10.1093/cid/ciab120

REGRESE AL BOLETÍN