

Monodosis

LA INMUNIDAD DE GRUPO FRENTE AL SARS-CoV-2 PARECE LEJANA, Y LAS REINFECCIONES, POSIBLES

A principios del mes de julio de 2020 se publicaba el amplio Estudio Nacional de Seroprevalencia ENE-COVID, desarrollado por el Ministerio de Sanidad para conocer de forma más detallada la verdadera difusión del virus en España y contrarrestar las deficiencias diagnósticas de los primeros meses de la pandemia (muchas personas que padecieron clínica compatible con COVID-19 no fueron evaluados vía PCR). Con muestras de más de 61.000 ciudadanos, el estudio concluyó que el 5,2% de la población española –esto es, casi 2,5 millones de personas– había sufrido hasta ese momento la infección por el virus y presentaba anticuerpos IgG; o sea, que casi el 95% de la población es aún susceptible de infectarse. A pesar que los resultados permiten inferir un número de contagios mucho mayor de los diagnosticados, es evidente que se puede descartar por ahora la posibilidad de inmunidad de grupo (o *inmunidad de rebaño*) frente al coronavirus, según la cual se frenaría de forma natural la propagación del virus y que diversos autores cifran en porcentajes de prevalencia de anticuerpos variables entre el 60 y el 70% de la población.

Entre otros resultados interesantes que ha arrojado dicho estudio se puede subrayar que al menos un tercio (22-36%) de las infecciones detectadas por serología fueron asintomáticas. Destaca también la prevalencia más elevada de anticuerpos en personas que habían padecido anosmia y/o disgeusia (> 40%), entre personal sanitario (10%), en trabajadores en residencias y centros sociosanitarios (7,7%), o en personas que habían convivido con un paciente confirmado (31%) o con per-

sonas con síntomas compatibles con la enfermedad (15%). Se encontraron igualmente variaciones según criterios geográficos: desde la máxima prevalencia en la provincia de Soria (14,4%) hasta la mínima en Huelva (1,2%), pasando por un 11,7% en Madrid o un 7,3% en Barcelona. Sin embargo, los resultados no pueden tomarse como definitivos sobre la protección frente a la infección, puesto que, aunque sí se conoce que el SARS-CoV-2 activa el sistema inmunitario induciendo la generación de altos títulos de anticuerpos neutralizantes, en la mayor parte de los casos aún no está clara la duración de la inmunidad, que algunos trabajos sugieren que podría empezar a reducirse a partir de los 2-3 meses, ni la implicación en ésta de la respuesta de linfocitos T. De hecho, el estudio de seroprevalencia demostró que el 14% de los contagiados había perdido la positividad para los anticuerpos en 2 meses, siendo más frecuente esa seronegativización en personas que no habían tenido ningún síntoma (11%) y menor en quienes habían sido positivos en una PCR.

Para arrojar más incertidumbre sobre el carácter protector de la presencia de anticuerpos, recientemente se ha publicado un estudio que documenta el primer caso de un adulto joven (de 33 años y natural de Hong Kong) aparentemente inmunocompetente que, a pesar de haber superado una infección inicial sintomática por SARS-CoV-2, ha vuelto a reinfectarse (a su regreso de España) en menos de 4 meses por el virus, en esta ocasión de forma asintomática. Para confirmar que no era una infección persistente, los autores demostraron por técnicas genómicas que se trataba de una cepa filogenéticamente distinta a la primera. Al menos otros dos casos similares de reinfección se han descrito en Bélgica y Holanda. Todo ello sugiere que el virus podría circular entre personas

incluso a pesar de la inmunidad de grupo alcanzada bien por infección natural o por vacunación. La noticia positiva deriva de la mayor levedad de las segundas infecciones descritas.

En resumen, se requieren futuros estudios para conocer con detalle la frecuencia de las reinfecciones e implicación de estos hallazgos en el desarrollo de las vacunas (especialmente si esas reinfecciones se deben a la caída de la inmunidad con el tiempo), planteándose la necesidad de que los enfermos recuperados de un episodio de COVID-19 sigan cumpliendo rigurosamente las medidas preventivas ante el riesgo de una reinfección, e incluso tengan que vacunarse cuando haya una vacuna disponible.

Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020; DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5).
To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan W, Tam AR *et al.* COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*. 2020; ciae1275. DOI: 10.1093/cid/ciae1275.

¿ES LA ANTICOAGULACIÓN SINÓNIMO DE MAYOR SUPERVIVENCIA A LA COVID-19?

Según avanzamos en esta misma sección de PAM 433, diversos grupos de investigación continúan profundizando en el papel del estatus de coagulabilidad de la sangre como un marcador determinante de la mortalidad por la COVID-19, habida cuenta de que la generación de eventos tromboembólicos (ictus o infartos) se asume ya como uno de los procesos fisiopatológicos que en mayor medida complica el manejo clínico y el estado de los pacientes. Se acaban de publicar a este

respecto los resultados de un análisis retrospectivo de la asociación de la anticoagulación con la tasa de mortalidad, de intubación y de hemorragias mayores. Los autores evaluaron, además, el efecto de la anticoagulación terapéutica o profiláctica (en función de la dosis) administrada en las primeras 48 h desde el ingreso hospitalario. Para ello, emplearon los datos clínicos de 4.389 pacientes (44% mujeres, media de edad 65 años) con diagnóstico de COVID-19 que habían ingresado en 5 hospitales de Nueva York entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, quienes podían haber sido tratados con uno de hasta 6 regímenes distintos (anticoagulantes orales, o heparina subcutánea o intravenosa).

Los resultados revelan que, en comparación con aquellos pacientes que no recibieron ningún fármaco anticoagulante (N= 1.530, 34,9%), quienes fueron tratados en cualquier momento con dosis terapéuticas (N= 900, 20,5%) y profilácticas (N= 1.959; 44,6%) de anticoagulantes presentaban una mortalidad intrahospitalaria reducida, con un riesgo de muerte un 47% (HR: 0,53; IC_{95%} 0,45-0,62) y un 50% menor (HR: 0,50; IC_{95%} 0,45-0,57), respectivamente. También presentaban una menor tasa de intubación, con una reducción del riesgo del 31% (HR: 0,69; IC_{95%} 0,51-0,94) y del 29% (HR: 0,72; IC_{95%} 0,58-0,89), respectivamente. Cuando el tratamiento anticoagulante se iniciaba en las primeras 48 h tras el ingreso, no había diferencias estadísticamente significativas entre las dosis terapéuticas y profilácticas, aunque las cifras de supervivencia eran numéricamente favorables a las dosis terapéuticas. Adicionalmente, los autores observaron que el riesgo de hemorragias no difería excesivamente en base al uso de anticoagulantes: se verificaron hemorragias severas en 27 pacientes (3%) del grupo de dosis terapéuticas de anticoagulantes, 33 (1,7%) del grupo de dosis profilácticas y 29 (1,9%) del grupo de los pacientes no anticoagulados.

Si bien aún se requieren ensayos clínicos prospectivos y controlados

que aporten una evidencia sólida para la anticoagulación sistemática en el manejo de pacientes con COVID-19, la asociación de tal estrategia con una menor mortalidad y tasa de intubación en pacientes hospitalizados defiende que puede ser una opción muy eficaz. Entre los regímenes posológicos de anticoagulantes, parece que pueden ser preferibles las dosis terapéuticas, y que, específicamente, los regímenes más eficaces serían las dosis terapéuticas de apixabán oral y las terapéuticas y profilácticas de heparinas de bajo peso molecular por vía subcutánea, aunque esto también debe confirmarse. Además, el ligero mayor riesgo de hemorragias con dosis terapéuticas de anticoagulantes sugiere que se debe evaluar el balance beneficio-riesgo de forma individualizada en cada paciente.

Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, Pujadas E *et al.* Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-19: A Single Health System Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; S0735-1097(20)36408-1. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041.

SE CONFIRMA LA CAÍDA DE HIDROXICLOROQUINA COMO TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS

Habiéndose comentado ampliamente en números anteriores de PAM los resultados clínicos que se han ido divulgando para la hidroxiclороquina en el tratamiento de la COVID-19, se puede destacar ahora la reciente publicación de una revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia disponible al respecto.

Para este trabajo, los autores recopilaron todos los artículos publicados (e incluso aquellos pre-publicados, no aceptados aún en revistas científicas tras revisión por pares) hasta el 8 de junio de 2020. Seleccionaron y revisaron un total de 12 estudios observacionales y 3 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyeron datos de 10.659 pacientes,

de los cuales 5.713 recibieron tratamiento con cloroquina/hidroxiclороquina y 4.966 recibieron tratamiento de soporte estándar. Evaluaron los resultados de eficacia y seguridad de los distintos estudios mediante el enfoque del riesgo de sesgos de la Cochrane y la Escala de Newcastle Ottawa, definiendo la calidad de la evidencia en base al sistema GRADE.

Los resultados les permiten concluir que la eficacia de la hidroxiclороquina no fue consistente entre los distintos estudios, y que dicho fármaco no mejora los resultados clínicos. El meta-análisis de los datos apunta a que no hubo una reducción significativa de la mortalidad con el uso de hidroxiclороquina en pacientes ingresados, en comparación con el tratamiento estándar (riesgo relativo o RR= 0,98; IC_{95%} 0,66-1,46); tampoco en el tiempo hasta la resolución de la fiebre (diferencia media: -0,54 días; IC_{95%} -1,19-0,11) o en la variable de deterioro clínico o desarrollo de síndrome de distrés respiratorio (RR: 0,90; IC_{95%} 0,47-1,71). Además, se confirma un mayor riesgo de anomalías en el electrocardiograma o arritmias con el uso del fármaco (RR: 1,46; IC_{95%} 1,04-2,06).

A pesar de que la calidad de la evidencia se consideró baja para los mencionados resultados, estas conclusiones –unidas a las del ensayo clínico RECOVERY (ver PAM 435)– confirman que la hidroxiclороquina no es eficaz como tratamiento de la COVID-19, si bien aún queda por determinar si ejerce un beneficio en el contexto de prevención de la infección. También es necesario elucidar su papel en el tratamiento de la infección leve-moderada.

Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N *et al.* Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020; 10.1007/s11606-020-06146-w. DOI: 10.1007/s11606-020-06146-w.