

Monodosis

EL REGISTRO SEMI-COVID COMIENZA A DIVULGAR RESULTADOS INTERESANTES

En las últimas semanas se van conociendo algunas revelaciones importantes del Registro clínico a escala nacional SEMI-COVID-19, liderado por la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), con datos de más de 17.000 pacientes con confirmación de infección por SARS-CoV-2 y que fueron atendidos por casi 900 médicos internistas en 214 hospitales de todo el país. Con los datos de este registro se desarrollan actualmente más de 70 investigaciones que persiguen comprender en profundidad la clínica de la patología.

Uno de los artículos publicados (Rodilla *et al.*, 2020) confirma que la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con COVID-19 grave y que se asocia en ellos a un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, independientemente de otras comorbilidades, sexo y edad. Los autores desarrollaron un estudio retrospectivo, observacional, transversal y multicéntrico, en que analizaron los datos clínicos de 12.226 pacientes (media de edad de 67,5 años, 42,6% mujeres) que fueron ingresados en 150 hospitales españoles, comparando las características clínicas de los que sobrevivieron frente a las de aquellos que fallecieron ($N=2.630$, 21,5%) por la enfermedad. Observaron que la hipertensión era la comorbilidad más común (50,9% de los casos) seguida de diabetes (19,1%) y de fibrilación atrial (11,2%). Un análisis multivariable demostró, tras un ajuste por género, edad e índices de riesgo por comorbilidades, que la hipertensión se muestra como un factor significativamente predictivo de todas las causas de mortalidad, con independencia de que fuera tratada previamente con fármacos del

tipo IECA o ARA-II (los más ampliamente usados) u otros medicamentos. Destaca el hallazgo, además, de que los pacientes tratados con ARA-II antes de su ingreso presentaban el menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con otros antihipertensivos, con una tendencia a mejorar la supervivencia a partir de la segunda semana de estancia hospitalaria. Esto descarta definitivamente las hipótesis planteadas por algunos trabajos al inicio de la pandemia, que sugerían que sería conveniente interrumpir el tratamiento con este tipo de fármacos por el riesgo de potenciar la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19.

Otro estudio retrospectivo del SEMI-COVID (Carrasco-Sánchez *et al.*, 2020), en este caso con datos de 11.312 pacientes hospitalizados no críticos, ha demostrado que la hiperglucemia es un fuerte predictor de mortalidad al ingreso hospitalario, con independencia de los antecedentes de diabetes. Del total de pacientes, solo 2.128 (18,9%) tenían diabetes y 2.289 (20,4%) fallecieron durante la hospitalización, situándose la tasa de mortalidad en el 15,7% en el subgrupo de pacientes que presentaban una glucemia de <140 mg/dl al ingreso, en el 33,7% para aquellos con 140-180 mg/dl, y en el 41,1% para pacientes con >180 mg/dl de glucosa en sangre. Tras un ajuste por edad, diabetes, hipertensión y otros factores de confusión, los resultados indican que la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de mortalidad (en pacientes con >180 mg/dl de glucemia basal vs. normoglucémicos \rightarrow HR: 1,50; IC_{95%} 1,31-1,73), que también se asocia con mayor necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UCI por COVID-19. Esto sugiere que la determinación de la glucemia y el tratamiento temprano de la hiperglucemia, en su caso, serán recomendables en el manejo de todos los pacientes que sean hospitalizados.

En relación con lo anterior, cabe mencionar brevemente los resultados de otro estudio retrospectivo (Yu *et al.*, 2020) con datos clínicos de 689 pacientes con COVID-19 y diabetes tipo 2 como comorbilidad, procedentes de una cohorte de 3.305 pacientes de la ciudad de Wuhan (China). Los autores concluyen que, de forma inesperada, los pacientes diabéticos tratados con insulina tienen una tasa de mortalidad por COVID-19 notablemente mayor (27,2% vs. 3,5%; HR ajustado= 5,38; IC_{95%} 2,75-10,54). Adicionalmente, observaron que el tratamiento con insulina se asociaba a una potenciación de la inflamación sistémica y el agravamiento del daño en diversos órganos vitales, por lo que parece prudente extremar las precauciones cuando los pacientes diabéticos con COVID-19 sean tratados con insulina.

Por último, se puede destacar un tercer estudio (Rubio-Rivas *et al.*, 2020) del SEMI-COVID, derivado de los datos de una cohorte de 12.066 pacientes (58,5% hombres, edad media de 67 años, media de 6,7 días desde el inicio de los síntomas), que plantea que pueden establecerse cuatro grandes grupos fenotípicos de pacientes que ingresan con neumonía por COVID-19, en base a sus características clínicas y sintomatología. Todos ellos comparten la triada de manifestaciones compuesta por fiebre, tos y disnea. El fenotipo más numeroso (8.737 pacientes, 72,4%) era el de pacientes que solo presentaban esa triada; éstos, junto a quienes, además, tenían vómitos, diarrea y dolor abdominal (1.253 pacientes, 10,4%) son los de peor pronóstico y mayor mortalidad, con tasas de mortalidad del 24,1% y el 18,6%, respectivamente. En cambio, los pacientes que presentan síntomas como los de un resfriado común –artromialgias, cefalea, dolor de garganta– (880 pacientes, 7,3%) o con clara pérdida de olfato y gusto (1.196 pacientes, 7,3%) son los de mejor

pronóstico (tasas de mortalidad de 4,3% y 14,7%, respectivamente). Estos hallazgos pueden permitir a los clínicos identificar, en base a los síntomas presentes en el momento de la hospitalización, los subgrupos de pacientes con peor pronóstico, e instaurar las medidas de tratamiento más apropiadas en cada caso, profundizando en la idea de una medicina de precisión.

Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2020; 53(1): 103-16. DOI: 10.1080/07853890.2020.1836566.

Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, Fidalgo-Montero MDP et al. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020; 9(10): 3136. DOI: 10.3390/jcm9103136.

Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19J. *Clin. Med.* 2020; 9(11): 3488. <https://doi.org/10.3390/jcm9113488>.

Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020; S1550-4131(20)30647-1. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.014.

¿LOS ENJUAGUES BUCALES IMPIDEN LA TRANSMISIÓN DEL SARS-CoV-2?

A raíz de la publicación de algunos artículos especulativos (por ejemplo, el de Meister *et al.*, 2020) y algunas evidencias clínicas previas con otros tipos de virus respiratorios, desde el inicio de la pandemia se comenzó a plantear en diversos medios la posi-

bilidad de que los enjuagues bucales con ciertos colutorios –con compuestos con actividad antiséptica como cloruro de cetilpiridinio¹– podrían ser una medida preventiva eficaz frente al contagio por el SARS-CoV-2; se sugirió que permitiría reducir la carga viral en la cavidad oral a corto plazo y podría ser interesante en situaciones como la asistencia odontológica o médica en pacientes con COVID-19. No obstante, la realidad es que la evidencia disponible es muy limitada y no se pueden extraer conclusiones al respecto.

Recientemente se publicaba un artículo (Meister *et al.*, 2020) que trataba de arrojar luz sobre el asunto. Investigadores de la universidad estatal de Pensilvania (EE.UU.) evaluaron diversos productos comerciales para el enjuague nasal y bucal de composición diversa (por ejemplo, Listerine®, champú de bebés de Johnson & Johnson, Betadine® 5%, etc.), a los que se puede acceder sin prescripción médica; en concreto, estudiaron su capacidad de inactivar los coronavirus humanos en ensayos *in vitro* con células Huh7 infectadas, un tipo de línea celular derivada de hígado humano. Dichas células fueron expuestas en placas de cultivo a una solución de los colutorios durante periodos de 30 segundos, y 1 y 2 minutos, tras lo cual se midió nuevamente la infectividad del virus. Los principales resultados sugieren que una solución al 1% de champú de bebés para enjuague nasal inactivó más del 99,9% de las partículas virales con un tiempo de contacto de 2 minutos; de igual modo, varios de los colutorios para enjuague de la cavidad bucal, como Listerine® y similares, fueron altamente eficaces en la supresión de la infectividad del virus en más del 99,9% (y hasta del 99,99%) incluso con tiempos de exposición de 30 segundos. Los autores sugieren que esa actividad

puede deberse a la inclusión en los diversos productos evaluados de compuestos con actividad antimicrobiana, tales como peróxido de hidrógeno al 1,5%, cloruro de cetilpiridinio, eucaliptol, mentol, metilsalicilato, timol o povidona iodada, entre otros.

Conviene subrayar que dicho artículo presenta grandes limitaciones como para respaldar afirmaciones en el sentido de que *los enjuagues bucales/nasales pueden ser eficaces para reducir la transmisión del SARS-CoV-2*. La primera y principal se refiere a la propia naturaleza del estudio: un ensayo bioquímico *in vitro*, que difícilmente puede simular con fiabilidad las condiciones de la mucosa nasal o bucal de los seres humanos. Además, el virus empleado no es el SARS-CoV-2 sino el coronavirus HCoV-229E, causante de resfriado común en humanos, que, si bien pertenece a la misma familia que el primero y puede compartir caracteres genéticos y anatómicos, no permite extrapolar los resultados relativos a su inactivación. Hay que tener en consideración, por último, que el uso excesivamente frecuente o abundante de colutorios puede dañar o irritar la mucosa oral, especialmente aquellos que contienen cierta cantidad de alcohol.

En definitiva, parece evidente que aún se requieren ensayos clínicos prospectivos bien diseñados que demuestren o refuten el papel real que el uso de colutorios y enjuagues nasales y bucales puede tener en la reducción de la carga viral en cavidades que son una potencial fuente emisora o vía de entrada de partículas virales del SARS-CoV-2. Si se confirmara su eficacia, y mientras se espera la inmunización con la vacuna, podría ser una medida profiláctica más (de especial interés en pacientes con COVID-19 activa o en

1 El cloruro de cetilpiridinio es un agente antiséptico comúnmente incluido en colutorios, pastas de dientes e incluso aerosoles, que tiene un amplio margen de seguridad a las concentraciones en que suele presentarse. Ha demostrado una actividad antimicrobiana de amplio espectro, incluyendo bacterias, hongos y ciertos virus (hepatitis B, influenza); algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado su actividad frente a cepas de coronavirus distintos al SARS-CoV-2, sugiriendo que su efecto se media por la inducción de alteraciones en la membrana lipídica exterior del virus, provocando su ruptura e inactivación.