

LAS REINFECCIONES POR SARS-CoV-2 OCURREN, PERO EN UNA ESCASA PROPORCIÓN DE LA POBLACIÓN

La evolución de la pandemia y la amplia capacidad diagnóstica de algunos países han permitido el desarrollo de estudios a nivel poblacional que permiten ampliar el conocimiento sobre la epidemiología de la COVID-19. Como ejemplo se puede poner un trabajo desarrollado en Dinamarca (país donde las pruebas diagnósticas PCR son gratuitas y pueden acceder a ellas tanto ciudadanos sintomáticos como asintomáticos), el más amplio sobre el riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 realizado hasta la fecha. Se habían publicado previamente varios estudios, más pequeños y limitados, que apuntaban a tasas de reinfección menores al 1%. Esto se confirma ahora con una evidencia más robusta.

Los investigadores realizaron un estudio observacional retrospectivo con datos de aproximadamente 4 millones de individuos (casi el 70% de la población danesa) que durante 2020 habían sido sometidos a 10,6 millones de pruebas PCR, y analizaron la incidencia de infecciones durante la segunda ola de la epidemia en aquel país (entre los meses de septiembre y diciembre de 2020) para compararla con la proporción de ciudadanos con resultados PCR positivos y negativos durante la primera ola (de marzo a mayo de ese año); del análisis principal se excluyeron datos de personas con primoinfección entre ambos periodos y de fallecidos antes de la segunda ola. Adicionalmente, un análisis de cohortes alternativo comparó las tasas de infección durante el año entre ciudadanos con y sin confirmación de la infección en los 3 meses previos, investigando posibles dife-

rencias por edad, sexo o tiempo desde la infección.

Durante la primera ola se evaluó a 533.381 personas, de las cuales 11.727 (2,2%) tuvieron una PCR positiva; una gran proporción de ellos fueron elegibles para el seguimiento durante la segunda ola (525.339), de los cuales 11.068 (2,11%) habían sido positivos en la primera. Entre estos últimos, solo 72 pacientes (**0,65%**; $IC_{95\%}$ 0,51-0,82) tuvieron un nuevo resultado positivo durante la segunda ola en comparación con 16.819 positivos (3,27% de un total de 514.271 sujetos; $IC_{95\%}$ 3,22-3,32) que no se habían infectado –tuvieron PCR negativa– durante la primera ola (RR ajustada= 0,195; $IC_{95\%}$ 0,155-0,246). La protección contra la reinfección era del 80,5% ($IC_{95\%}$ 75,4-84,5) entre quienes habían tenido una PCR positiva en la primera ola. No se detectó ningún caso de triple infección. El análisis alternativo de cohortes arrojó unas estimaciones similares (RR ajustado= 0,212 y protección frente a la reinfección del 78,8%), si bien reveló que aquellos individuos de 65 años o mayores presentaban una protección frente a la reinfección más reducida, del 47,1% ($IC_{95\%}$ 24,7-62,8). No se observaron diferencias significativas, en cambio, en la protección frente a la reinfección en función del sexo (78,4% en hombres y 79,1% en mujeres) ni evidencia de una reducción de la protección según el tiempo desde la primoinfección, mantenida en torno al 80% al menos 6 meses (79,3% tras 3-6 meses de seguimiento vs. 77,7% tras ≥ 7 meses).

Estos hallazgos pueden contribuir a la priorización de determinados grupos poblacionales en la vacunación, incluyendo individuos previamente infectados, ya que prueban que la inmunidad “natural” por haber superado la infección no es del todo protectora, especialmente en personas mayores,

que tienen un mayor riesgo de volver a contagiarse. Además, confirman que las reinfecciones son posibles, pero poco frecuentes, no jugando un papel demasiado relevante en la epidemiología de la enfermedad.

Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021; 397(10280): 1204-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4.

LAS CÉLULAS DE LA MÉDULA ÓSEA PUEDEN REGENERAR EL CEREBRO TRAS UN ICTUS

Habida cuenta de que el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico u oclusivo –causado por la obstrucción de una arteria cerebral–, el tipo más común de ictus, es la segunda causa más común de muerte en el mundo y una fuente importante de discapacidad (sobre todo, para individuos ancianos), pues casi el 90% de los pacientes que lo sufren presenta debilidad o parálisis –transitoria o permanente– en un lado del cuerpo, resulta una necesidad apremiante encontrar terapias que puedan revertir al menos parcialmente las consecuencias neurológicas. A este respecto, previamente se había probado que las células mononucleares de médula ósea (CMN) atenúan la degeneración secundaria y mejoran la recuperación en modelos animales de ictus, siendo capaces de regenerar células neuroprogenitoras que pueden diferenciarse en neuronas y otras células del sistema nervioso.

Se han divulgado recientemente los resultados de un ensayo clínico no aleatorizado en el que se analizaron las imágenes cerebrales de 37 pacientes de entre 18 y 80 años con antecedente de accidente cerebrovas-

cular obtenidas mediante resonancia magnética a los meses 1, 3 y 12 desde el ictus. De ellos, 17 pacientes habían recibido, además del tratamiento estándar para el ictus, una inyección de CMN de médula ósea (grupo de tratamiento), y otros 20 pacientes, que conformaron el grupo control, solo recibieron la terapia estándar (no tratados); todos ellos también recibieron el habitual seguimiento de rehabilitación posterior. Se obtuvieron imágenes tridimensionales anatómicas y del tensor de difusión, y se evaluó la integridad del tracto corticoespinal midiendo la anisotropía fraccional absoluta y relativa (AF) y la difusividad media (DM) en la protuberancia rostral (PR), la extremidad posterior de la cápsula interna y la corona radiada. Es preciso indicar que el volumen del infarto y la gravedad del accidente cerebrovascular, medidos por la escala específica del Instituto Nacional de Salud estadounidense (NIH Stroke Scale, NIHSS), fueron más altos en el grupo de tratamiento en comparación el grupo control, lo que constituye una limitación importante para extraer conclusiones sólidas.

Los resultados revelan que, de forma general, la AF relativa de los pacientes no tratados mostraba una reducción continua desde el mes 1 al 12, junto con un aumento en la DM relativa en ese periodo, indicativos de daño microestructural y degeneración axonal progresivos. Por el contrario, a pesar incluso del mayor tamaño y gravedad de los infartos, los pacientes tratados con CMN de médula ósea mostraron un aumento en la AF relativa desde los 3 a los 12 meses post-ictus, con ningún cambio reseñable en la DM relativa. A diferencia del grupo control, la AF relativa de los pacientes tratados se correlacionó significativamente ($p < 0,05$) con la puntuación de la escala NIHSS en la protuberancia rostral

en todos los puntos temporales y con la DM relativa en los dos últimos temporales (3 y 12 meses). En definitiva, la disminución en la integridad de su lesión en el tracto corticoespinal evidenciada en las resonancias magnéticas a los 12 meses desde el ictus sugiere que la administración de células mononucleares de médula ósea es un tratamiento muy promotor que merece futuras investigaciones más precisas en fase avanzadas de la investigación clínica.

Haque ME, Hasan KM, George S, Sittin C, Boren S, Arevalo OD et al. Longitudinal neuroimaging evaluation of the corticospinal tract in patients with stroke treated with autologous bone marrow cells. *Stem Cells Transl Med.* 2021. DOI: 10.1002/sctm.20-0369.

LA TESTOSTERONA COMO FACTOR DE GRAVEDAD EN LA COVID-19

Habiéndose estudiado en mayor medida la influencia de la edad y de la presencia de comorbilidades, una de las incógnitas que permanecen al respecto de las complicaciones de la COVID-19 es dilucidar los motivos por los cuales los hombres sufren cuadros más severos de la enfermedad que las mujeres. Una reciente investigación internacional con participación de investigadores españoles ha arrojado luz sobre esta cuestión, sugiriendo que, efectivamente, la variabilidad en el grado de severidad de la infección por SARS-CoV-2 puede explicarse en parte por diferencias en el genoma del hospedador.

Para ello, los autores compararon la secuencia de repeticiones aminoácidas (datos obtenidos a través de WES¹) en pacientes afectados por COVID-19 grave con la de aquellos pacientes infectados por SARS-CoV-2 asintomáticos. Mediante el estudio de

muestras sanguíneas en una cohorte de 638 hombres y mujeres de Italia observaron que una variante genética definida por la presencia de alelos con poliQ más cortas (< 22 repeticiones del aminoácido glutamina) en el gen del receptor de andrógenos (RA) confería cierto grado de protección frente a una mayor severidad de la enfermedad. En cambio, la presencia de alelos con poliQ más largas (≥ 23 repeticiones del aminoácido glutamina) se asoció significativamente con una mayor gravedad ($p = 0,024$), lo cual también se corroboró de modo independiente en una cohorte de 158 hombres –117 con sintomatología grave y 41 asintomáticos o leves– menores de 60 años en España ($p = 0,014$). Los niveles de testosterona fueron superiores en aquellos sujetos con alelos con poliQ largas en el gen RA, indicando posiblemente una resistencia a su actividad a nivel del receptor ($p = 0,042$). Además, identificaron que los niveles séricos inapropiadamente bajos de dicha hormona entre los portadores de alelos con poliQ largas ($p = 0,0004$) constituían un factor predictor de la necesidad de cuidados intensivos en hombres con COVID-19. Así, de acuerdo con la conocida actividad antiinflamatoria de la testosterona, los pacientes con alelos con poliQ largas y edad ≥ 60 años tenían niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva ($p = 0,018$).

Se trata de la primera identificación sólida de un polimorfismo genético que parece predisponer a los hombres a padecer una patología más grave: el fallo del sistema de retroalimentación endocrino durante la infección para superar los defectos en la vía de señalización del receptor androgénico lleva a que los alelos con poliQ largas predominen sobre los niveles séricos de testosterona y determinen el resultado clínico. Dado que la testosterona

1 La secuenciación completa de los exomas, conocida como WES (por sus siglas en inglés de *whole exome sequencing*), es una técnica genómica de inteligencia artificial para la secuenciación de todas las regiones genéticas codificantes de proteínas en un genoma (conocida como exoma), que consta de dos pasos: el primero implica la selección exclusiva de la muestra de ADN que codifica para proteínas (los exones: unos 180.000 en humanos, esto es, unos 30 millones de pares de bases que constituyen en torno al 1% del genoma), y el segundo consiste en la secuenciación de ese ADN exónico a través de cualquier tecnología de secuenciación de ADN de alto rendimiento.