

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 33

Número 4

Agosto 2020

Páginas: 226-295



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en
Science Citation Index
Expanded (SCI),
Index Medicus (MEDLINE),
Excerpta Medica/EMBASE,
Índice Médico Español (IME),
Índice Bibliográfico en Ciencias
de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
revista@seq.es
Disponible en Internet:
www.seq.es

© Copyright 2020
Sociedad Española de
Quimioterapia

Reservados todos los derechos.
Queda rigurosamente prohibida,
sin la autorización escrita del
editor, la reproducción parcial
o total de esta publicación
por cualquier medio o
procedimiento, comprendidos la
reprografía y el tratamiento
informático, y la distribución de
ejemplares mediante alquiler o
préstamo públicos, bajo las
sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de
soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
Vic+DreamStudio

Impresión
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

LOPD
Informamos a los lectores que, según lo previsto
en el Reglamento General de Protección
de Datos (RGPD) 2016/679 del Parlamento
Europeo, sus datos personales forman parte de
la base de datos de la Sociedad Española de
Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o
cancelación de los mismos, deberá enviar una
solicitud por e-mail a la Sociedad Española de
Quimioterapia (info@seq.es)

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Oviedo)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
F. Cobo (Granada)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
N. Cobos (Madrid)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
C. De la Calle (Barcelona)
M. Domínguez-Gil (Valladolid)
J. Eiros (Valladolid)
P. Escribano (Madrid)
A. Estella (Cádiz)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)

J. Fortún (Madrid)
J. J. Gamazo (Vizcaya)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
E. Maseda (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
V. Navarro (Alicante)

M. Ortega (Barcelona)
J. Oteo (Madrid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avial (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE **Quimioterapia**

Volumen 33
Número 4
Agosto 2020

Revisión	Vacuna antigripal trivalente de alta dosis. Eficacia y efectividad 226 Ángel Gil de Miguel, Esther Redondo Marguello, Javier Díez Domingo, Raúl Ortiz de Lejarazu, Federico Martínón Torres
Revisión Sistemática	¿Es coste-efectivo realizar el cribado poblacional para la hepatitis C? Revisión sistemática de la evidencia farmacoeconómica 240 Francisco Ledesma, María Buti, Raquel Domínguez-Hernández, Miguel Ángel Casado, Rafael Esteban
Originales	Síndrome hemofagocítico en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: un estudio en 15 pacientes consecutivos 249 Laura Suárez-Hormiga, María-Nieves Jaén-Sánchez, Edwin-Andrés Verdugo-Espinosa, Cristina Carranza-Rodríguez, Pilar-Michele Hernández-Cabrera, Elena Pisos-Álamo, Adela Francés-Urmeneta, José-Luis Pérez-Arellano
	Utilidad de los test lateral Flow en la monitorización de la infección por SARS-CoV-2 258 Francisco Javier Candel González, José Manuel Viñuela-Prieto, Juan González del Castillo, Pablo Barreiro García, Marcos Fragiell Saavedra, Alba Hernández Píriz, David Jiménez Virumbrales, Jesús Canora Lebrato, Gonzalo García de Casasola, Ruth Gil Prieto, Jesús San-Román Montero, Justo Ortega Anselmi, Raquel Barba Martín, Fernando Prados Roa, Javier Marco Martínez, Antonio Zapatero Gaviria
	Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias 267 Natalia F. Pascual Gómez, Iván Monge Lobo, Inmaculada Granero Cremades, Angels Figuerola Tejerina, Fernando Ramasco Rueda, Andrés Von Wernitz Teleki, Francisco Manuel Arrabal Campos, M. Ángeles Sanz de Benito
Original Breve	Impacto de las medidas de Salud Pública españolas en las visitas a Urgencias y en los casos diagnosticados de COVID-19 durante la pandemia en Madrid 274 Francisco Javier Martín-Sánchez, Adrián Valls Carbó, Amanda López Picado, Carmen Martínez-Valero, Juande D. Miranda, José María Leal Pozuleo, Juan González del Castillo
Cartas al Director	Neumonía bilateral en un paciente con un síndrome de Cushing 278 Juan Monte Armenteros, Elena Bereciartua Bastarrica, Unai Jiménez Maestre, Laura Guío Carrión
	Infección urinaria por <i>Acinetobacter dijkschoorniae</i> y buena respuesta clínica al tratamiento 281 María Isabel Casanovas Moreno-Torres, Fanny Rodríguez-Campos, Miguel Gutiérrez-Soto, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández
	Infección de transmisión sexual vs enfermedad inflamatoria intestinal en paciente VIH 283 Inés Olaya García Rodríguez, Laura Sante Fernández, Ana María López Lirola, María Lecuona Fernández

Sumario

Volumen 33
Número 4
Agosto 2020

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Cartas al Director	Enfermedad pélvica inflamatoria por <i>Streptococcus constellatus</i> . Experiencia clínica y revisión de la literatura	285
	José Carlos Mora-Palma, Vicente Guillot-Suay, María del Mar Sánchez Gila, José Gutiérrez-Fernández	
	COVID-19 en pacientes españoles e inmigrantes en un área sanitaria de Madrid	289
	Jerónimo Jaqueti Aroca, Laura M. Molina Esteban, Isabel García-Arata, Jesús García-Martínez	
	Evaluación de diferentes genes en la detección por RT-PCR del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias y su evolución en la infección	292
	Jordi Reina, Loreto Suarez	
	Baricitinib en el tratamiento de infección por SARS-CoV-2	294
	Marta Gutiérrez-Lorenzo, Carmen María Cuadros-Martínez	



Creating Possible

Durante más de 30 años, en Gilead hemos conseguido avances que parecían imposibles, dirigidos a personas con enfermedades que amenazaban su vida. Somos una compañía biofarmacéutica puntera, con productos pioneros en sus áreas y con una, cada vez más, prometedora cartera de medicamentos en investigación.

Pero nuestro compromiso aún va más allá. Innovamos con el propósito de eliminar barreras y conseguir que las personas que más lo necesitan puedan tener acceso a los avances en el cuidado de la salud. Trabajamos para conseguir un mundo mejor y más saludable para todos.



GILEAD

Creating Possible

Contents

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volume 33
Number 4
August 2020

Review	High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness 226 Ángel Gil de Miguel, Esther Redondo Marguello, Javier Díez Domingo, Raúl Ortiz de Lejarazu, Federico Martínón Torres
Systematic Review	Is the universal population Hepatitis C virus screening a cost-effective strategy? A systematic review of the economic evidence 240 Francisco Ledesma, María Buti, Raquel Domínguez-Hernández, Miguel Ángel Casado, Rafael Esteban
Originals	Hemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: A study of 15 consecutive patients 249 Laura Suárez-Hormiga, María-Nieves Jaén-Sánchez, Edwin-Andrés Verdugo-Espinosa, Cristina Carranza-Rodríguez, Pilar-Michele Hernández-Cabrera, Elena Pisos-Álamo, Adela Francés-Urmeneta, José-Luis Pérez-Arellano
	Utility of lateral flow tests in SARS-CoV-2 infection monitorization 258 Francisco Javier Candel González, José Manuel Viñuela-Prieto, Juan González del Castillo, Pablo Barreiro García, Marcos Fragiell Saavedra, Alba Hernández Píriz, David Jiménez Virumbrales, Jesús Canora Lebrato, Gonzalo García de Casasola, Ruth Gil Prieto, Jesús San-Román Montero, Justo Ortega Anselmi, Raquel Barba Martín, Fernando Prados Roa, Javier Marco Martínez, Antonio Zapatero Gaviria
	Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department 267 Natalia F. Pascual Gómez, Iván Monge Lobo, Inmaculada Granero Cremades, Angels Figuerola Tejerina, Fernando Ramasco Rueda, Andrés von Wernitz Teleki, Francisco Manuel Arrabal Campos, M. Angeles Sanz de Benito
Brief Report	Impact of Spanish Public Health Measures on Emergency Visits and COVID-19 diagnosed cases during the pandemic in Madrid 274 Francisco Javier Martín-Sánchez, Adrián Valls Carbó, Amanda López Picado, Carmen Martínez-Valero, Juande D. Miranda, José María Leal Pozuleo, Juan González del Castillo
Letters to the editor	Bilateral pneumonia in a patient with Cushing's syndrome 278 Juan Monte Armenteros, Elena Bereciartua Bastarrica, Unai Jiménez Maestre, Laura Guío Carrión
	Urinary tract infection by <i>Acinetobacter dijkschoorniae</i> and good clinical response to treatment 281 María Isabel Casanovas Moreno-Torres, Fanny Rodríguez-Campos, Miguel Gutiérrez-Soto, José María Navarro-Marí, José Gutiérrez-Fernández
	Sexual transmitted infection vs inflammatory bowel disease in an HIV patient 283 Inés Olaya García Rodríguez, Laura Sante Fernández, Ana María López Lirola, María Lecuona Fernández

Contents

Volume 33
Number 4
August 2020

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Letters to the editor

- | | |
|--|------------|
| Pelvic inflammatory disease by <i>Streptococcus constellatus</i>. Clinical experience and a review | 285 |
| José Carlos Mora-Palma, Vicente Guillot-Suay, María del Mar Sánchez Gila, José Gutiérrez-Fernández | |
| COVID-19 in Spanish and immigrant patients in a sanitary district of Madrid | 289 |
| Jerónimo Jaqueti Aroca, Laura M. Molina Esteban, Isabel García-Arata, Jesús García-Martínez | |
| Evaluation of different genes in the RT-PCR detection of SARS-CoV-2 in respiratory samples and its evolution in infection | 292 |
| Jordi Reina, Loreto Suarez | |
| Baricitinib in the treatment of SARS-CoV-2 infection | 294 |
| Marta Gutiérrez-Lorenzo, Carmen María Cuadros-Martínez | |
-

Ángel Gil de Miguel¹
Esther Redondo Marguello²
Javier Díez Domingo³
Raúl Ortiz de Lejarazu⁴
Federico Martín Torres^{5,6}

Vacuna antigripal trivalente de alta dosis. Eficacia y efectividad

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid (España).

²Centro de Salud Internacional Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid (España).

³Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Valencia (España).

⁴Centro Nacional de Gripe de Valladolid, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid (España).

⁵Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (España).

⁶Grupo de Genética, Infecciones y Vacunas en Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela (España).

Article history

Received: 7 May 2020; Revision Requested: 25 May 2020; Revision Received: 25 May 2020; Accepted: 26 May 2020;
Published: 9 June 2020

RESUMEN

La gripe estacional es un importante problema de salud pública, particularmente en las personas mayores. La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevenir la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones, pero debido al fenómeno de inmunosenescencia asociado a la edad, las personas mayores no responden eficientemente a la inmunización. En 2009 se aprobó en EE. UU. una vacuna antigripal trivalente de alta dosis (IIV3-HD), con una concentración cuatro veces mayor de antígeno que la vacuna estándar, para la inmunización de personas ≥ 65 años. En numerosos ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes temporadas, y utilizando diferentes metodologías, se ha demostrado que la vacuna IIV3-HD es, además de segura, más inmunogénica y más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la gripe y sus complicaciones en personas mayores. En este trabajo se hace una revisión de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal de alta dosis en personas ≥ 65 años, incluyendo información de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales de práctica clínica real y revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Palabras clave: gripe, vacuna antigripal, alta dosis, eficacia, personas mayores

High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness

ABSTRACT

Seasonal influenza is a major public health problem, particularly in older people. Influenza vaccine is the most effective way to prevent influenza virus infection and its complications, but due to immunosenescence, older people do not respond efficiently to immunization. In 2009, a high-dose trivalent influenza vaccine (IIV3-HD), containing four times more antigen than the standard-dose vaccine, was approved in the United States for the immunization of people aged 65 years and over. Numerous clinical trials, carried out at different seasons and using different methodologies, have shown that the IIV3-HD vaccine is, as well as safe, more immunogenic and more effective than the standard-dose vaccine in preventing influenza virus infection and its complications in older people. This paper reviews the available evidence on the efficacy and effectiveness of the IIV3-HD influenza vaccine in the elderly, with information from randomized clinical trials, as well as observational studies of real-world clinical practice and in systematic reviews/meta-analyses.

Key-words: Influenza; Influenza vaccine; High-dose influenza vaccine; Vaccine effectiveness; Elderly population

INTRODUCCIÓN

La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevenir la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones [1]. Sin embargo, debido a la involución del sistema inmune asociada a la edad –fenómeno conocido como inmunosenescencia–, las personas mayores, especialmente las más frágiles, no responden eficientemente a la inmunización [2-4]. Se estima que la respuesta a la vacunación en las personas mayores es entre 2 y 4 veces menos intensa y menos efectiva que en las personas más jóvenes [5-7]. Estos datos ponen de manifiesto la necesi-

Correspondencia:
Ángel Gil de Miguel, MD, PhD
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas s/n, 28922 Alcorcón, Madrid (España).
Tel: +34 914888847
E-mail: angel.gil@urj.es

dad de formulaciones vacunales que sean más inmunogénicas en personas mayores. Durante años se han propuesto diferentes estrategias para mejorar la efectividad de las vacunas antigripales, como el uso de adyuvantes, vías de administración alternativas (por ej. administración intradérmica vs. intramuscular) o el uso de vacunas atenuadas en lugar de vacunas inactivadas [8].

El uso de dosis más altas de antígeno representa una nueva alternativa para generar vacunas más inmunogénicas y más efectivas en personas mayores o inmunodeprimidas [9]. En 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó una vacuna antigripal trivalente inactivada de virus fraccionados de alta dosis (IIV3-HD, Fluzone High-Dose, Sanofi-Pasteur, PA, US) para la inmunización de personas ≥ 65 años. Esta vacuna contiene cuatro veces más antígeno hemaglutinina (HA) por dosis para cada cepa (60 μg por cepa, hasta 180 μg totales) que la vacuna trivalente de dosis estándar (IIV3-SD, 15 μg HA por cepa) [10, 11].

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que, en adultos ≥ 65 años, la vacuna IIV3-HD es, además de segura, más efectiva y más inmunogénica previniendo la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones que la vacuna trivalente de dosis estándar. La superioridad de la vacuna IIV3-HD se ha demostrado consistentemente en ensayos clínicos aleatorizados, en estudios observacionales, en diferentes temporadas, y con diferentes bases de datos y metodologías (figura 1). Esta superioridad se ha demostrado asimismo en diferentes grupos de edad, con diferencias en comorbilidad y fragilidad y también con el uso repetido de la misma en diferentes temporadas de gripe (figura 2) [12].

En noviembre de 2019 se autorizó una vacuna antigripal cuadrivalente inactivada de virus fraccionados de alta dosis (IIV4-HD), con el objetivo de proporcionar una mayor protección. La seguridad e inmunogenicidad de la vacuna IIV4-HD en personas ≥ 65 años se evaluó en el ensayo aleatorizado de fase III QHD00013. En este estudio se demostró que la adición de una segunda cepa B a la vacuna de alta dosis mejoraba la inmunogenicidad frente a la cepa añadida sin comprometer la inmunogenicidad de las otras cepas o la tolerabilidad de la vacuna [13].

En esta revisión se analiza la evidencia científica sobre eficacia y efectividad de la vacuna antigripal IIV3-HD, con información de los ensayos clínicos aleatorizados principales, así como estudios observacionales de práctica clínica real y revisiones sistemáticas/meta-análisis.

EFICACIA DE LA VACUNA ANTIGRIPAL TRIVALENTE DE ALTA DOSIS

La mayor eficacia de la vacuna IIV3-HD en personas ≥ 65 años, en comparación con la vacuna IIV3-SD, se sustenta en cuatro ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo en diferentes temporadas y con diferentes métodos de aleatorización. Dos ensayos con una aleatorización de tipo individual, (i) el estudio de fase IIIb FIM07, de la temporada 2009-10 en EE. UU. (NCT00976027) [14] y (ii) el estudio FIM12, de dos tempo-

radas consecutivas, 2011-11 y 2012-13, en EE. UU. y Canadá (NCT01427309) [15], y dos ensayos con un método de aleatorización por conglomerados (*clusters*), (iii) un estudio piloto llevado a cabo en la temporada 2012-13 (NCT1720277) [16] y (iv) un estudio llevado a cabo durante la temporada 2013-14 (NCT01815268) [17], ambos en residentes de instituciones geriátricas en EE. UU. A pesar de las diferencias entre las poblaciones de los dos estudios, las diferencias metodológicas y de las cepas circulantes en las temporadas analizadas, se observó una clara consistencia en la superioridad de la eficacia de la vacuna IIV3-HD, en comparación con una vacuna de dosis estándar, previniendo la gripe y sus complicaciones en sujetos ≥ 65 años.

Ensayos clínicos de aleatorización individual

a) Ensayo clínico FIM07

En base a su mayor inmunogenicidad en adultos ≥ 65 años, en comparación con la vacuna de dosis estándar [18], la FDA aprobó de forma acelerada la vacuna IIV3-HD para su uso en EE. UU. en diciembre de 2009, con el compromiso post-autorización de demostrar el beneficio clínico de la misma en un estudio de eficacia. Para cumplir con este requerimiento, se diseñó un estudio aleatorizado controlado para comparar la eficacia de la vacuna IIV3-HD, frente a la vacuna de dosis estándar utilizada habitualmente en EE. UU., previniendo la gripe confirmada por laboratorio causada por cualquier tipo/subtipo de virus incluidos en la vacuna (A/Brisbane/59/07 [H1N1], A/Uruguay/716/2007 X-175C [H3N2] y B/Brisbane/60/2008) en adultos ≥ 65 años. El estudio se llevó a cabo durante la temporada 2009-10 e incluía 9.172 sujetos reclutados en 99 centros de EE. UU. En esa temporada apareció el subtipo pandémico A/H1N1pdm09, no incluido en la vacuna, y la comparación no pudo llevarse a cabo. Solo se observaron 22 casos de gripe confirmada por laboratorio, en 21 de ellos como A/California/7/2009 (H1N1). La eficacia relativa (rEV) de la vacuna IIV3-HD, en relación a la vacuna de dosis estándar, frente a cualquier tipo/subtipo de virus de la gripe se estimó en el 12,6% (IC 95% -140,5 a 65,8) [14]. Debido a la circulación predominante del subtipo pandémico A/H1N1pdm09, una cepa antigénicamente lejana comparada con las cepas de la vacuna estacional 2009-2010, el estudio se interrumpió con la intención de implementar un nuevo estudio en temporadas posteriores (tabla 1).

b) Ensayo clínico FIM12

Tras la interrupción del estudio FIM07, se puso en marcha el estudio aleatorizado de eficacia de fase IIIb/IV FIM12, con un objetivo similar al FIM07, que se llevó a cabo durante dos temporadas consecutivas, 2011-12 y 2012-13, y en el que participaron 31.989 adultos ≥ 65 años de EE. UU. y Canadá. El estudio FIM12 demostró que la vacuna IIV3-HD era un 24,2% (IC 95% 9,7 a 36,5%) más eficaz que la vacuna IIV3-SD previniendo la gripe confirmada por laboratorio, y hasta un 35,4% (IC 95% 12,5 a 52,5%) cuando los análisis se restringían a ca-

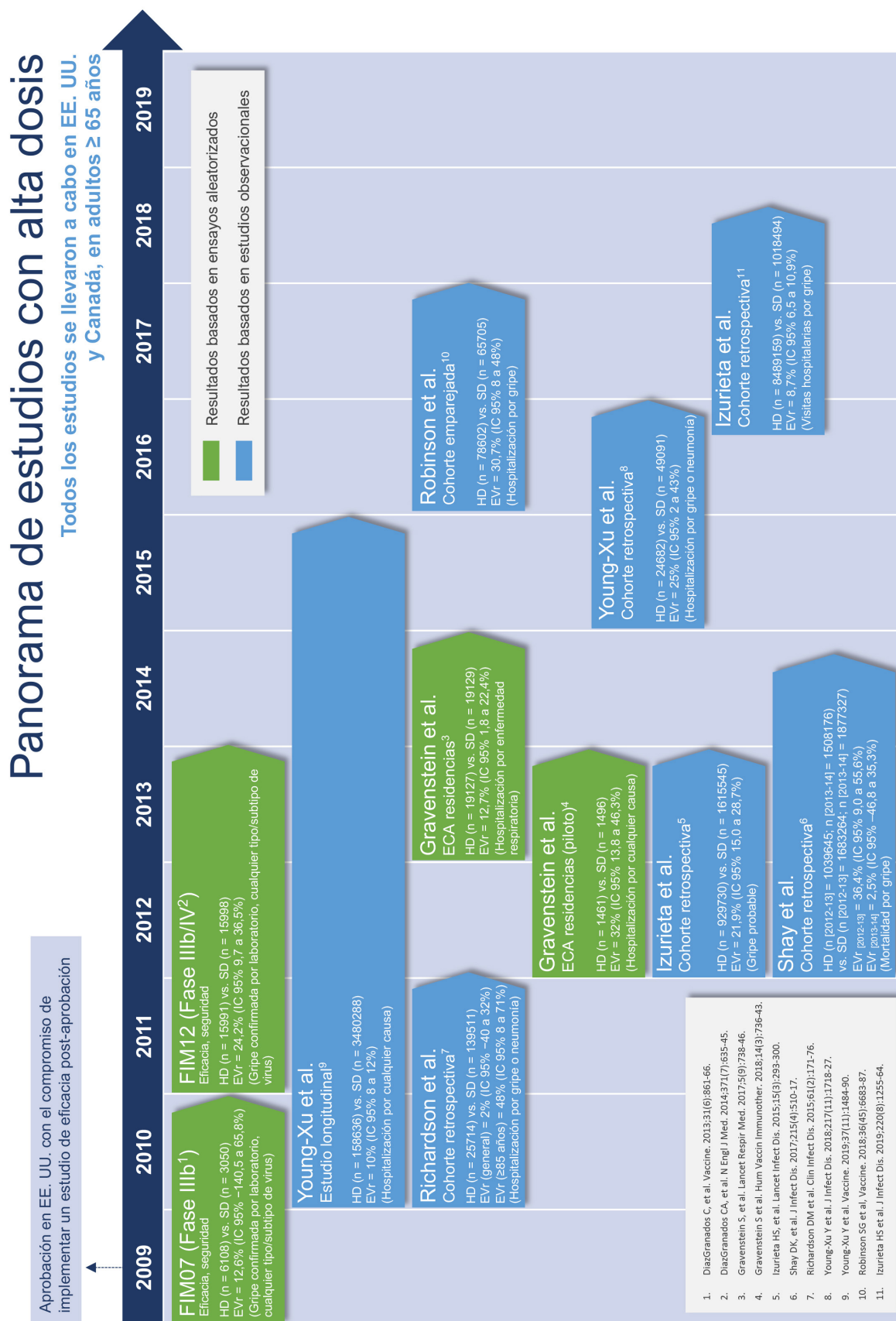
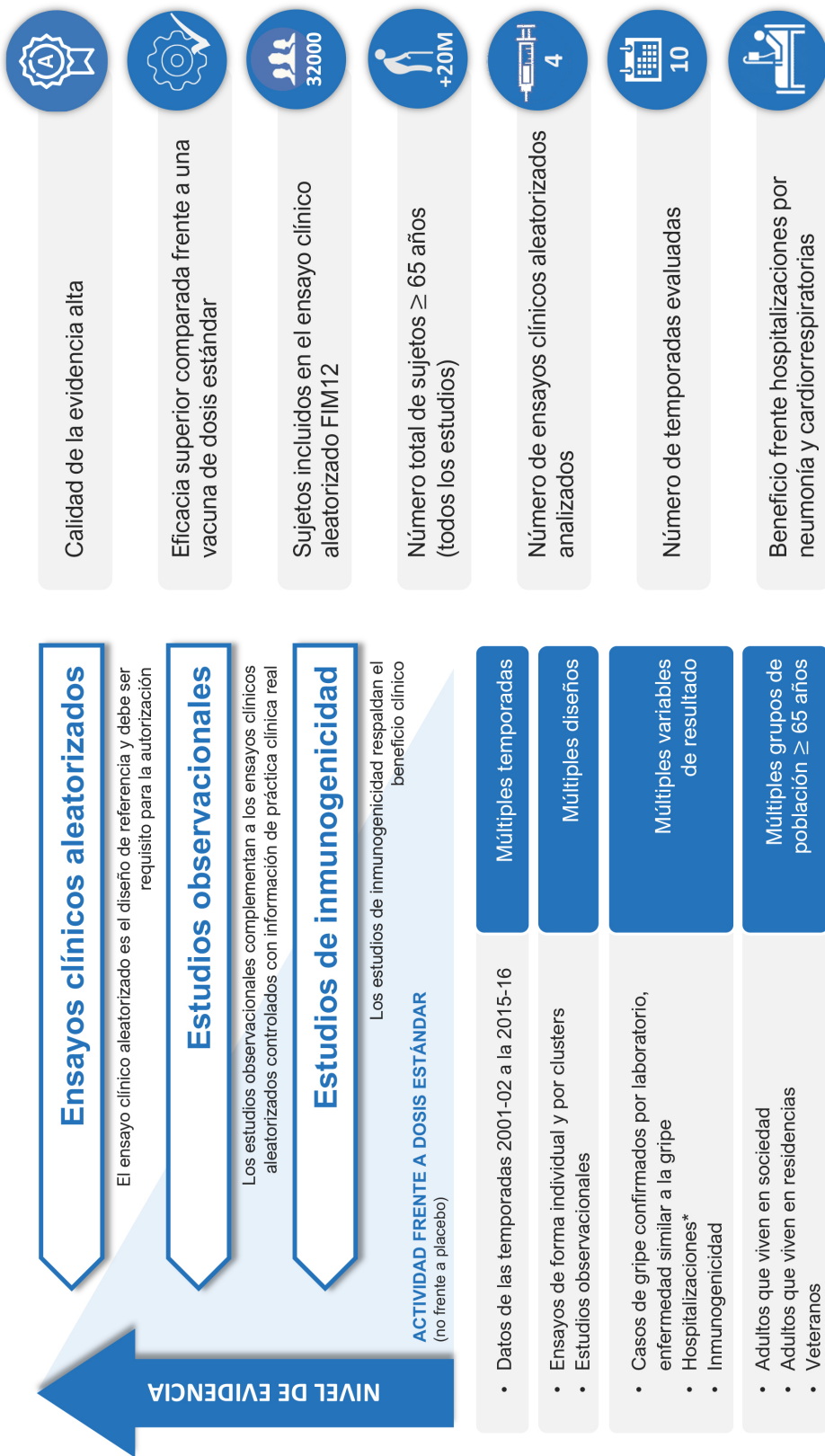


Figura 1 Resumen cronológico de los estudios de la vacuna antigripal de alta dosis

Vacuna antigripal de alta carga

La **única vacuna antigripal** que dispone de **evidencia del nivel más elevado** y que ha demostrado una **eficacia y una efectividad superior** a la de la vacuna antigripal de dosis estándar



*Gripe, neumonía, complicaciones cardiorrespiratorias o cualquier causa

Figura 2 Evidencia de la vacuna antigripal de alta dosis

Tabla 1 Eficacia de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Eficacia vacunal relativa (IIV3-HD vs. IIV3-SD)		
				IIV3-HD	IIV3-SD			
Ensayos clínicos aleatorizados								
DiazGranados et al. 2013 [14]	Ensayo clínico fase IIIb (FIM07)	2009-10	A/H1N1pdm09	6.108	3.050	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	12,6% (–140,5 a 65,8%)	
DiazGranados et al. 2014 [15]	Ensayo clínico fase IIIb/IV (FIM12)	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.991	15.998	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	24,2% (9,7 a 36,5%)	
						Frente a gripe confirmada por laboratorio (virus similares a los incluidos en la vacuna)	35,4% (12,5 a 52,5%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa	6,9% (0,5 a 12,8%)	
						Frente a mortalidad (en residencias de ancianos)	16,6% (–2,7 a 32,2%)	
Gravenstein et al. 2018 [16]	Estudio piloto de aleatorización por conglomerados (<i>clusters</i>)	2012-13	A/H3N2	1.461	1.496	Frente a hospitalización por cualquier causa	32% (13,8 a 46,3%)	
						Frente a deterioro funcional	0,6% (–27,8 a 22,6%)	
						Frente a mortalidad (en residencias de ancianos)	16,6% (–2,7 a 32,2%)	
Gravenstein et al. 2017 [17]	Ensayo clínico de aleatorización por conglomerados (<i>clusters</i>)	2013-14	A/H1N1pdm09	19.127	19.129	Frente a hospitalización por neumonía	20,9% (4,7 a 73,3%)	
						Frente a hospitalización por enfermedad respiratoria	12,7% (1,8 a 22,4%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa	8,5% (3 a 13,7%)	
Subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados								
DiazGranados et al. 2015a [19]	Subanálisis del ensayo FIM12: eficacia en prevención de eventos graves	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.991	15.998	Frente a eventos relacionados con la gripe	33,3% (–136,2 a 81,2%)	
						Frente a neumonía	39,8% (19,3 a 55,1%)	
						Frente a eventos cardiorrespiratorios	17,7% (6,6 a 27,4%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa	6,9% (0,5 a 12,8%)	
DiazGranados et al. 2015b [20]	Subanálisis del ensayo FIM12: eficacia en función de la edad, la comorbilidad y la fragilidad	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.990	15.993	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	65 - 74 años	19,7% (0,4 a 35,4%)
							≥75 años	32,4% (8,1 a 50,6%)
							Sin comorbilidades de alto riesgo	29,0% (1,6 a 49,0%)
							1 comorbilidad de alto riesgo	20,6 % (–7,1 a 41,3%)
							≥1 comorbilidad de alto riesgo	22,1% (3,9 a 37,0%)
							≥2 comorbilidades de alto riesgo	23,6% (–3,2 a 43,6%)
							Sin condiciones de fragilidad	34,0% (–7,9 a 60,2%)
							1 condición de fragilidad	27,5% (0,4 a 47,4%)
							2 condiciones de fragilidad	23,9% (–9,0 a 47,2%)
							≥3 condiciones de fragilidad	16,0% (–16,3 a 39,4%)
						Frente a gripe confirmada por laboratorio (virus similares a los incluidos en la vacuna)	65 - 74 años	34,8% (4,6 a 55,9%)
							≥75 años	36,3% (–6,6 a 62,6%)
							Sin comorbilidades de alto riesgo	37,1% (–10,2 a 64,9%)
							1 comorbilidad de alto riesgo	50,1% (13,9 a 72,0%)
							≥1 comorbilidad de alto riesgo	34,6% (5,7 a 55,0%)
							≥2 comorbilidades de alto riesgo	16,4% (–39,6 a 50,3%)
							Sin condiciones de fragilidad	59,0% (7,4 a 83,4%)
							1 condición de fragilidad	49,6% (8,5 a 73,1%)
							2 condiciones de fragilidad	10,3% (–65,7 a 51,8%)
							≥3 condiciones de fragilidad	22,3% (–36,8 a 56,4%)

Tabla 1 Eficacia de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis (cont.)

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Eficacia vacunal relativa (IIV3-HD vs. IIV3-SD)	
				IIV3-HD	IIV3-SD		
DíazGranados et al. 2016 [10]	Subanálisis del ensayo FIM12: eficacia en función de la vacuna recibida en el año anterior	2011-12	A/H3N2	1.493	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/ subtipo de virus)	Año 1 (HD)	25,1% (-8,9 a 48,8%)
		2012-13				Año 2 (HD)	
						1.880	Año 1 (SD)
		Año 2 (HD)					
				3.823		Año 1 (HD o SD)	28,3% (1,0 a 47,8%)
						Año 2 (HD)	
				1.890		Año 1 (HD)	11,2% (-27,4 a 38,2%)
						Año 2 (SD)	
				1.493		Año 1 (HD)	23,2% (-51,4 a 61,7%)
						Año 2 (HD)	
				1.880	Año 1 (SD)	20,7% (-56,4 a 60,5%)	
					Año 2 (HD)		
				3.823	Año 1 (HD o SD)	22,0% (-40,0 a 55,7%)	
					Año 2 (HD)		
				1.890	Año 1 (HD)	-25,3% (-131 a 31,3%)	
					Año 2 (SD)		

sos de gripe por virus similares a los incluidos en la vacuna. Por otro lado, la rEV frente a la gripe confirmada en laboratorio por virus del subtipo A/H3N2 (similares al vacunal), responsable de los casos más graves de gripe entre las personas mayores, se estimó en el 33,8% (IC 95% 3,7 a 54,8%) [15] (tabla 1). Este fue el primer estudio en demostrar la eficacia superior de la vacuna de alta dosis en comparación con una vacuna de dosis estándar.

c) Subanálisis del ensayo FIM12

En un análisis suplementario del estudio IIIb/IV FIM12, se evaluó la eficacia de la vacuna IIV3-HD, en comparación con la vacuna IIV3-SD, previniendo enfermedades graves consideradas como secuelas o complicaciones de la gripe [19]. Este subanálisis se pudo realizar gracias a que en el estudio original de DíazGranados de 2014 [15] se hizo un seguimiento de los participantes durante 68 meses tras la vacunación para detectar la gripe o eventos adversos graves que pusiesen en peligro la vida del paciente o que produjesen discapacidad.

En este análisis, 15.991 y 15.998 participantes se aleatorizaron para recibir vacuna IIV3-HD o vacuna de dosis estándar, respectivamente. La vacuna IIV3-HD demostró ser más eficaz que la vacuna estándar previniendo eventos graves potencialmente relacionados con la gripe (rEV 17,7%; IC 95% 6,6 a 27,4%) y la neumonía grave (rEV 39,8%; IC 95% 19,3 a 55,1%). La vacuna IIV3-HD también demostró mayor eficacia que la vacuna estándar frente a hospitalizaciones por cualquier causa (rEV 6,9%; IC 95% 0,5 a 12,8%) [19].

Como el estudio original solo tenía potencia suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas en

su objetivo primario –gripe confirmada por laboratorio–, para evaluar todos los efectos reales era necesario demostrar su reproductibilidad estadística independiente en las dos temporadas de gripe que abarcaba el estudio. La primera temporada se caracterizó por una buena concordancia entre las cepas vacunales y las circulantes y en la segunda hubo discordancia entre ellas. A pesar de la heterogeneidad de las dos temporadas, se pudo evaluar la consistencia de la asociación entre la vacuna IIV3-HD y la prevención de eventos adversos graves. Las tasas de eventos graves fueron consistentemente menores con la vacuna IIV3-HD que con la IIV3-SD en las dos temporadas para tres de las siete categorías de eventos cardiorrespiratorios graves preespecificados (neumonía, otros eventos respiratorios seleccionados e insuficiencia cardíaca) y para la observación agregada de cualquier otro evento posiblemente relacionado con la gripe.

El estudio no tuvo potencia estadística adecuada para demostrar diferencias significativas en los otros objetivos de este análisis suplementario que, por otro lado, no eran necesariamente específicos de la gripe. Como el estudio comparaba la vacuna IIV3-HD con la vacuna IIV3-SD, un control activo que probablemente proporcionó un cierto nivel de protección, es posible que el análisis infravalorara el efecto real de la vacuna de alta dosis previniendo eventos cardiorrespiratorios graves, que probablemente hubiera sido mayor si se hubiera comparado con placebo (tabla 1). Estos datos sugieren que la vacuna de alta dosis es más eficaz previniendo eventos graves asociados de la gripe que la vacuna de dosis estándar.

En otro subanálisis del ensayo FIM12 se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD frente a la gripe confirmada por laboratorio

en subgrupos de participantes en función de la edad, la presencia de comorbilidades de alto riesgo y de las condiciones de fragilidad. En este análisis se observó que la EV era significativamente mayor con la vacuna IIV3-HD que con la vacuna de dosis estándar, tanto frente a la gripe causada por cualquier tipo/subtipo de virus, independientemente de la similitud con las cepas incluidas en la vacuna, como, especialmente, frente a la gripe causada por virus similares a los incluidos en la vacuna, independientemente de la edad y del número o la gravedad de las comorbilidades de los participantes, (tabla 1). Así la estimación de la rEV frente a la gripe causada por cepas de virus similares a las incluidas en la vacuna fue: 34,8% (IC 95% 4,6 a 55,9%) en personas de entre 65-74 años y 36,3% (IC 95% -6,6 a 62,6%) en personas ≥ 75 años; en función de la presencia de comorbilidades, 34,6% (IC 95% 5,7 a 55,0%) en personas con ≥ 1 comorbilidad y 16,4% (IC 95% -39,6 a 50,3%) en personas con ≥ 2 comorbilidades de alto riesgo; en función de las condiciones de fragilidad, 49,6% (IC 95% 8,5 a 73,1%), 10,3% (IC 95% -65,7 a 51,8%) y 22,3% (IC 95% -36,8 a 56,4%) en sujetos con 1, 2 y ≥ 3 condiciones de fragilidad, respectivamente [20]. Por todo ello, la eficacia de la vacuna de alta dosis es independiente de la edad, la comorbilidad o la fragilidad de los receptores.

Estudios recientes sugieren que las vacunaciones previas puede reducir la efectividad de la vacuna de la temporada actual, debido al efecto protector residual y a una respuesta inmune modificada [21-26], lo que constituye un elemento actual de debate [27].

En el estudio de fase IIIb/IV FIM12 descrito anteriormente [15], llevado a cabo durante dos temporadas de gripe consecutivas, se permitió la reinscripción de los participantes del primer año, al segundo año. Los sujetos reinscritos, alrededor del 50%, se volvieron a aleatorizar en la segunda temporada, por lo que la investigación del efecto residual podría considerarse como un ensayo clínico aleatorizado doble ciego anidado, permitiendo así la evaluación no sesgada del impacto de la vacuna antigripal de la primera temporada (IIV3-HD o IIV3-SD, según el grupo de tratamiento) sobre la eficacia de la vacuna IIV3-HD, frente a la IIV3-SD, en la segunda temporada.

En este análisis no se encontraron evidencias significativas de que el tipo de vacuna empleado en la primera temporada modificase la rEV de la vacuna IIV3-HD en la segunda temporada. En comparación con los participantes que recibieron la vacuna estándar en las dos temporadas, la eficacia vacunal (EV) fue mayor en aquellos que recibieron la vacuna IIV3-HD el segundo año: eficacia global en los vacunados con la vacuna IIV3-SD o IIV3-HD en la primera temporada y IIV3-HD en la segunda temporada, 28,3% (IC 95% 1,0 a 47,8%). El tipo de vacuna utilizado en la primera temporada no modificaba significativamente la eficacia de la vacuna de la segunda temporada ($p = 0.43$), mientras que el uso de la vacuna IIV3-HD en la segunda temporada estaba asociado de forma estadísticamente significativa con un menor riesgo de desarrollar la gripe ($p = 0.043$). La vacunación con la vacuna IIV3-HD en el segundo año protegía significativamente frente a la gripe, independientemente del tipo de vacuna usado el año anterior, IIV3-HD

o IIV3-SD. Además, los resultados del estudio sugerían que la vacunación con alta dosis en la primera temporada proporcionaba cierta protección residual –en comparación con los que habían recibido la vacuna IIV3-SD las dos temporadas consecutivas–, a los participantes vacunados con dosis estándar en el segundo año. Hay que señalar que esta protección residual no se observó en los análisis restringidos únicamente a la EV frente a cepas similares a las incluidas en la vacuna [10] (tabla 1). De este modo, la eficacia de la vacuna de alta dosis es independiente del tipo de vacuna recibida en la temporada previa.

Ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados o clusters

La mayor eficacia de la vacuna IIV3-HD en personas ≥ 65 años se demostró también en dos ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados o clusters.

a) Estudio piloto de aleatorización por clusters

El primero de ellos fue un estudio piloto llevado a cabo en la temporada 2012-13 que incluyó 2.957 sujetos ≥ 65 años, residentes de larga duración en 39 instituciones geriátricas. De ellos, 1.461 fueron inmunizados con la vacuna IIV3-HD y 1.496 con la vacuna de dosis estándar. La rEV de la vacuna IIV3-HD frente a hospitalización se estimó en el 32,0% (IC 95% 13,8 a 46,3%; $p = 0.001$) y frente a mortalidad en el 16,6% (IC 95% -2,7 a 32,2%; $p = 0.087$). Este estudio piloto demostró, además, que era factible realizar un estudio clínico a gran escala en residencias geriátricas [16] (tabla 1).

Estudio principal de eficacia con aleatorización por clusters

El segundo estudio, implementado a raíz de los resultados del estudio piloto, se llevó a cabo en la temporada 2013-14 en 823 residencias geriátricas de EE. UU. En este estudio se comparó la eficacia de la vacuna IIV3-HD, frente a la vacuna estándar, previniendo ingresos hospitalarios a causa de enfermedades pulmonares o relacionadas con la gripe en residentes de larga duración ≥ 65 años. A diferencia de los estudios aleatorizados de forma individual, en este estudio no se obtuvieron datos a nivel de paciente de forma prospectiva [17].

De las 823 residencias, en 409 se administró la vacuna IIV3-HD y en 414 la vacuna de dosis estándar (92.269 residentes, de los que 75.917 eran ≥ 65 años, y 53.008 eran, además, residentes de larga estancia, es decir, habían permanecido ≥ 90 días en la residencia antes de comenzar la campaña de vacunación); entre los participantes, 38.256 eran beneficiarios del programa Medicare. En total se incluyeron 26.639 residentes en el grupo de vacunación con alta dosis y 26.639 en el grupo de vacunación con dosis estándar, de los que 19.127 (72%) y 19.129 (73%), respectivamente, cumplían criterios de Medicare.

En este estudio se observó una menor incidencia de ingresos hospitalarios por enfermedad respiratoria durante 6 meses de la estación gripal entre los residentes vacunados

con IIV3-HD que entre los vacunados con la de dosis estándar, 3,4% vs. 3,9%, respectivamente. En la muestra no ajustada de miembros de Medicare a los que se les exigía pago por servicios hospitalarios, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir la hospitalización por cualquier causa se estimó en 83,7. Entre los beneficiarios de Medicare vacunados con la vacuna de alta dosis, se observó una reducción relativa en la incidencia de ingresos hospitalarios debido a enfermedades respiratorias del 12,7% (riesgo relativo ajustado [RRA] 0,873; IC 95% 0,776 a 0,982; $p = 0,023$) y una reducción relativa en la incidencia de ingresos hospitalarios por neumonía del 20,9% (RRA 0,791; IC 95% 0,267 a 0,953; $p = 0,013$). Asimismo, la incidencia de ingresos hospitalarios por cualquier causa fue un 8,5% menor en los vacunados con IIV3-HD que en los de dosis estándar (1,021 vs. 1,113 por 1000 residentes-día) (RRA 0,915; IC 95% 0,863 a 0,970; $p = 0,0028$). Entre los beneficiarios de Medicare Advantage la incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa en 6 meses también fue significativamente menor entre los vacunados con IIV3-HD que entre los que recibieron la dosis estándar, 20,6% vs. 22,1% (RRA 0,933; IC 95% 0,884 a 0,985; $p = 0,012$) [17] (tabla 1).

Una limitación de este estudio, que podría subestimar el beneficio real de la vacuna IIV3-HD, es que se hizo en una temporada con predominio del subtipo A/H1N1pdm09, cuyo impacto en ancianos es menor que el del subtipo A/H3N2, en términos de ingresos hospitalarios y de deterioro funcional (con circulación preferente del subtipo A/H3N2 las tasas de ingresos suelen ser de 2 a 4 veces mayores). Aunque no se dispuso de confirmación de laboratorio, esta limitación se ve compensada por el elevado tamaño muestral, la homogeneidad entre los grupos en cuanto a eventos clínicos no relacionados con la efectividad de la vacuna y los resultados circunscritos a la temporada de gripe [28].

La evidencia de la superioridad de la vacuna IIV3-HD observada en los estudios aleatorizados principales se ha confirmado en múltiples estudios observacionales, en los que se han incluido a casi 20 millones de individuos, demostrándose una clara consistencia de su efectividad en la práctica clínica real.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL TRIVALENTE DE ALTA DOSIS

Los estudios observacionales en la práctica real con la vacuna IIV3-HD refuerzan los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, independientemente de la temporada analizada. En los mismos, se demostró la mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD previniendo la gripe confirmada por laboratorio y reduciendo las tasas de hospitalización por diferentes causas. A continuación, se describen brevemente los resultados de cuatro estudios de cohorte retrospectivos llevados a cabo en EE. UU. en diferentes temporadas y en diferentes colectivos.

En un estudio publicado por Izurieta et al. en 2015 se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, en comparación con la vacuna de dosis estándar, frente a visitas a consulta médica y hospitalización por gripe, entre agosto de 2012 y enero de 2013,

en beneficiarios ≥ 65 años del programa Medicare de EE. UU. El objetivo primario del estudio era infección probable por el virus de la gripe, considerada como tal si los individuos eran sometidos a un test rápido de gripe y posterior tratamiento con oseltamivir. Se incluyeron 929.730 participantes vacunados con alta dosis y 1.615.545 con dosis estándar. La vacuna IIV3-HD fue un 22% (IC 95% 15 a 29%) más efectiva que la vacuna estándar en la prevención de infección probable por el virus de la gripe y un 22% (IC 95% 16 a 27%) más efectiva en la prevención de hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas a la gripe, confirmando en la práctica real los resultados del estudio FIM12 [29]. La mayor efectividad reduciendo hospitalizaciones o visitas a urgencias se observó entre los sujetos de entre 75 y 84 años de edad, 26,7% (IC 95% 18,7 a 34,0%), mientras que la mayor efectividad frente a la gripe se observó entre los sujetos ≥ 85 años, 35,6% (IC 95% 13,1 a 53,9%). Las diferencias para ambas variables de efectividad fueron estadísticamente significativas en todos los grupos de edad: ≥ 65 años; 65-74 años, 75-84 años y ≥ 85 años [15] (tabla 2). Este estudio concluía que, en personas ≥ 65 años, la vacuna de alta dosis era significativamente más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo los contactos asistenciales por causa de la gripe.

En un estudio de cohorte retrospectivo publicado por Young-Xu et al. en 2018, se evaluó, durante la temporada 2015-16, la rEV de la vacuna IIV3-HD vs. IIV3-SD previniendo la hospitalización por gripe o neumonía en adultos ≥ 65 años pertenecientes a la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU. En este estudio se ajustaba por factores de confusión medidos, mediante el emparejamiento de cada sujeto vacunado con alta dosis con hasta cuatro vacunados con dosis estándar en la misma localización en un periodo de 2 semanas y que presentaran 2 o más patologías de base. Para ajustar por factores de confusión no medidos se utilizó el método PERR (*Prior Event Rate Ratio*). En total, se incluyeron 125.776 veteranos en el grupo de vacuna IIV3-HD (media de edad 73,9 años) y 104.965 en el grupo de la vacuna IIV3-SD (media de edad 72,7 años). La rEV de la vacuna IIV3-HD ajustada mediante el método PERR se estimó en un 25% (IC 95% 2 a 43%) frente a la hospitalización por gripe o por neumonía, en un 7% (IC 95% -2 a 14%) frente a la hospitalización por cualquier causa, en un 14% (IC 95% -8 a 32%) frente a visitas a consulta médica por gripe o neumonía, en un 5% (IC 95% 2 a 8%) frente a visitas a consulta médica por cualquier causa y en un 38% (IC 95% -5 a 65%) frente a la gripe confirmada por laboratorio [30] (tabla 2). Así, la vacuna de alta dosis fue más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la hospitalización por gripe o neumonía al usarla en la temporada 2015-16.

Estos datos contrastan con los obtenidos en dos estudios llevados a cabo utilizando las mismas vacunas y la misma base de datos de la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU., aunque en diferentes temporadas. En el primero de ellos, solo se observó mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD previniendo las hospitalizaciones por gripe o neumonía en sujetos ≥ 85 años, mientras que en el segundo, la rEV estimada para la vacuna IIV3-HD fue dos veces superior a la estimada

Tabla 2 Efectividad de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis – Estudios observacionales

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Efectividad vacunal relativa (IIV3-HD vs. IIV3-SD)		
				IIV3-HD	IIV3-SD			
Izurieta et al. 2015 [29]	Estudio de cohorte retrospectivo	2012-13	A/H3N2	929.730	1.615.545	Frente a gripe probable	≥65 años	21,9% (15,0 a 28,7%)
							65-74 años	21,5% (12,1 a 30,3%)
							75-84 años	17,9% (4,8 a 29,6%)
							≥85 años	35,6% (13,1 a 53,9%)
						Frente a hospitalización por gripe o neumonía	≥65 años	21,6% (16,1 a 26,7%)
							65-74 años	17,3% (6,3 a 27,4%)
							75-84 años	26,7% (18,7 a 34,0%)
Young-Xu et al. 2018 [30]	Estudio de cohorte retrospectivo	2015-16	A/ H1N1pdm09	24.682	49.091	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	38% (-5 a 65%)	
						Frente a hospitalización por gripe o neumonía	25% (2 a 43%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa	7% (-2 a 14%)	
						Frente a visitas a urgencias por gripe o neumonía	14% (-8 a 32%)	
						Frente a visitas a urgencias por cualquier causa	5% (2 a 8%)	
Richardson et al. 2015 [31]	Estudio de cohorte retrospectivo	2010-11	A/H3N2	25.714	139.511	Frente a hospitalización por gripe o neumonía	Población general	2% (-40 a 32%)
						Frente a hospitalización por cualquier causa	≥85 años	48% (8 a 71%)
							1% (-16 a 14%)	
Young-Xu et al. 2019 [32]	Estudio de cohorte retrospectivo	2010-11 a 2014-15	A/H3N2 (excepto temporada 2013-14, A/H1N1pdm09)	158.636	3.480.288	Frente a mortalidad por gripe	-5% (-26 a 13%)	
						Frente a hospitalización por gripe o neumonía	Datos agrupados temporadas 2010-11 a 2014-15	14% (6 a 22%)
						Frente a hospitalización por eventos cardiorrespiratorios		18% (15 a 21%)
Shay et al. 2017 [33]	Estudio de cohorte retrospectivo	2012-13	A/H3N2	1.039.645	1.683.264	Frente a hospitalización por cualquier causa	10% (8 a 12%)	
						Frente a gripe probable	22,0% (14,8 a 28,6%)	
						Frente a hospitalización por gripe	22,1% (16,6 a 27,3%)	
		2013-14	A/ H1N1pdm09	1.508.176	1.877.327	Frente a mortalidad por gripe	36,4% (9,0 a 55,6%)	
						Frente a gripe probable	6,8% (-2,3 a 15,1%)	
						Frente a hospitalización por gripe	12,7% (4,9 a 19,9%)	
Robison et al. 2018 [37]	Estudio de cohorte retrospectivo con análisis de datos emparejados (23.712 emparejamientos)	2016-17	A/H3N2	78.602	65.705	Frente a mortalidad por gripe	2,5% (-46,8 a 35,3%)	
						Frente a hospitalización por gripe	30,7% (8 a 48%)	
Izurieta et al. 2019 [34]	Estudio de cohorte retrospectivo	2017-18	A/H3N2	8.489.159	1.018.494	Frente a visitas hospitalarias por gripe	8,7% (6,5 a 10,9%)	
						Frente a visitas a consulta médica por gripe	-4,3% (-7,4 a 1,3%)	
						Frente a hospitalización por gripe	12,0% (9,2 a 14,8%)	

en el estudio de YoungXu *et al.* de 2018, como se resume a continuación.

En el primero de ellos, un estudio de cohorte retrospectivo, se compararon las tasas de hospitalización por gripe o neumonía en la temporada 2010-11, en pacientes vacunados con vacuna de alta dosis o dosis estándar. Los participantes recibían atención primaria en centros de la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU. Además de estimar la rEV en la cohorte global, se realizó un análisis de subgrupos en función de la edad. En este subanálisis no se observó que la vacuna IIV3-HD fuera más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo hospitalizaciones por gripe o neumonía en la población general, rEV 2% (IC 95% -40 a 32%; $p = 0,92$), pero sí se observó una mayor protección con la vacuna IIV3-HD en el subgrupo de participantes ≥ 85 años, con una rEV estimada del 48% (IC 95% 8 a 71%; $p = 0,02$) [31] (tabla 2). Estos datos demuestran que la vacuna de alta dosis fue más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la hospitalización por gripe o neumonía en mayores de 85 años en la temporada 2010-11.

En otro estudio posterior de Young-Xu *et al.*, publicado en 2019, se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, frente a la vacuna de dosis estándar, previniendo hospitalizaciones en cinco temporadas de gripe consecutivas, 2010-11 a 2014-15, en individuos pertenecientes a la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU. Para el ajuste de los posibles factores de confusión, medidos y no medidos, se utilizó el método de variables instrumentales. Este fue el primer estudio longitudinal multitemporada comparando la efectividad de la vacuna IIV3-HD frente a la de la vacuna IIV3-SD. En este estudio se examinaron cuatro variables: (i) hospitalizaciones por cualquier causa; (ii) hospitalizaciones causadas primariamente por algún evento cardiorrespiratorio; (iii) hospitalizaciones debidas a gripe o neumonía; (iv) hospitalizaciones causadas primariamente por infecciones del tracto urinario (control negativo). En total, se incluyeron 3.638.924 de pacientes por temporada de gripe; 158.636 en el grupo de la vacuna IIV3-HD y 3.480.288 (96% del total) en el grupo de la vacuna IIV3-SD. La rEV frente a hospitalizaciones por cualquier causa se estimó en el 10% (IC 95% 8 a 12%), frente a hospitalizaciones por eventos cardiorrespiratorios en el 18% (IC 95% 15 a 21%) y frente a hospitalizaciones por gripe o neumonía en el 14% (IC 95% 6 a 22%). El beneficio adicional de la vacuna de alta dosis se observó de forma similar en todas las temporadas analizadas [32] (tabla 2). Con este estudio se confirmaba la mayor efectividad de la vacuna de alta dosis previniendo hospitalizaciones por gripe durante 5 temporadas consecutivas, 2010-11 a 2014-15.

En otro estudio llevado a cabo durante las temporadas 2012-13 y 2013-14 en beneficiarios ≥ 65 años del programa Medicare en EE. UU, se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, en comparación con la vacuna de dosis estándar, previniendo la mortalidad derivada de la gripe en los 30 días siguientes a un ingreso hospitalario o visita al servicio de urgencias. Los virus y los componentes de las vacunas utilizadas en las dos temporadas del estudio eran similares. En el estudio se incluyeron 1.039.645 vacunados con alta dosis y 1.683.264 vacunados con

dosis estándar en la temporada 2012-13, y 1.508.176 vacunados con alta dosis y 1.877.327 vacunados con dosis estándar en la temporada 2013-14. Los grupos estaban equilibrados en cuanto a patologías subyacentes e indicadores de fragilidad. Las tasas de mortalidad postgripal estimadas fueron 0,028 y 0,038 por 10.000 personas-semana con la vacuna de alta dosis y la vacuna de dosis estándar, respectivamente. La rEV de la vacuna IIV3-HD reduciendo la mortalidad postgripal fue del 24,0% (IC 95% 0,6 a 41,8%). Este estudio también permitió evidenciar la mayor eficacia de la vacuna de alta dosis previniendo mortalidad en una temporada de circulación de virus del subtipo A/H3N2, más patogénico en personas mayores. Así, en la temporada 2012-13, con circulación predominante de la cepa A/H3N2, la rEV de la vacuna IIV3-HD fue del 36,4% (IC 95% 9,0 a 55,6%), mientras que en la temporada 2013-14, en la que predominó la cepa A/H1N1 (menos patogénica en personas ≥ 65 años), fue del 2,5% (IC 95% -46,8 a 35,3%); se detectó evidencia de variación por temporada ($p = 0,12$). La rEV de la vacuna IIV3-HD previniendo las complicaciones de la gripe y las hospitalizaciones por gripe se estimó en el 15,3% (IC 95% 9,7 a 20,6%) y 18,6% (IC 95% 14,1 a 22,9%), respectivamente. De igual forma, se detectaron también variaciones significativas de la rEV en función de la temporada: 22,0% (IC 95% 14,8 a 28,6%) en 2012-13 frente al 6,8% (IC 95% -2,3 a 15,1%) en 2013-14 previniendo la gripe ($p = 0,006$), y 22,1% (IC 95% 16,6 a 27,3%) en 2012-13 frente al 12,7% (IC 95% 4,9 a 19,9%) en 2013-14 frente a la hospitalización por gripe ($p = 0,041$) [33] (tabla 2). Por tanto, la vacuna de alta dosis es más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la mortalidad derivada de la gripe A/H3N2.

Con el objetivo de comprobar si la baja eficacia de la vacuna antigripal observada durante la temporada 2017-18, con predominio de virus del subtipo A/H3N2, se debió a una modificación de los virus de la vacuna por su crecimiento en huevo, se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en el que se comparó la efectividad de la vacuna antigripal producida en cultivos celulares, frente a la de las vacunas producidas en huevos embrionados, previniendo hospitalizaciones o visitas al servicio de urgencias en beneficiarios ≥ 65 años del programa Medicare de EE.UU. Entre los aproximadamente 13 millones de beneficiarios incluidos en el estudio, el 5% recibió la vacuna antigripal cuadrivalente producida en cultivos celulares, el 14% la vacuna cuadrivalente producida en huevos embrionados, el 63% la vacuna IIV3-HD, el 11% la vacuna trivalente adyuvada (aIIV3) y el 7% la vacuna IIV3-SD. Utilizando un método de comparación de cinco vías, se observó una mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD respecto a la vacuna trivalente de dosis estándar (rEV 8,7%; IC 95% 6,5 a 10,9%), respecto a la vacuna cuadrivalente producida en huevo (rEV 9,0%; IC 95% 7,2 a 10,6%) y respecto a la vacuna trivalente adyuvada producida en huevo (rEV 5,3%; IC 95% 3,3 a 7,3%) [34]. La mayor efectividad de la vacuna trivalente de alta dosis frente a la vacuna trivalente adyuvada, sugiere que el uso de sustancias adyuvantes es peor estrategia que el incremento del contenido antigénico a la hora de mejorar la efectividad de la vacuna frente al virus A/H3N2 [35]. Asimismo, la vacuna de alta dosis

también ha mostrado una mayor efectividad en la prevención de hospitalizaciones o visitas a urgencias frente a otras vacunas de gripe indicadas en ≥ 65 años.

En un estudio de cohorte retrospectivo, llevado a cabo durante las temporadas 2016-17 y 2017-18, con circulación predominantemente de la cepa A/H3N2, se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, respecto a la vacuna trivalente adyuvada, frente a la hospitalización debida a enfermedades respiratorias en adultos ≥ 65 años. En este estudio se utilizó una base de datos administrativa de solicitudes de reembolso de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Rhode Island, en EE. UU. Las tasas de hospitalización se ajustaron por características demográficas, comorbilidades, vacunación en temporadas anteriores y localización geográfica de los participantes. Para abordar el posible sesgo por factores de confusión no medidos fijos en el tiempo, se utilizó el método de ajuste PERR. En total, se identificaron 842.282 receptores de la vacuna IIV3-HD y 34.157 de la vacuna aIIV3 para la temporada 2016-17 y 1.058.638 receptores de la vacuna IIV3-HD y 189.636 de la vacuna aIIV3 para la temporada 2017-18. Las estimaciones de la rEV de la vacuna IIV3-HD, respecto a la vacuna aIIV3, fueron muy similares en las dos temporadas analizadas, 13% (IC 95% -6,4 a 32%) en la temporada 2016-17 (tabla 2) y 12% (IC 95% 2,1 a 21%) en la temporada 2017-18. La rEV conjunta de la vacuna IIV3-HD para las dos temporadas, respecto a la vacuna aIIV3, se estimó en el 12% (IC 95% 3,3 a 20%) [36]. Por tanto, la vacuna antigripal de alta dosis ha mostrado una efectividad superior frente a hospitalización o visitas a urgencias por causa de la gripe que otras vacunas diferentes a la vacuna de dosis estándar.

En un estudio observacional retrospectivo de tipo cohortes emparejadas llevado a cabo en sujetos ≥ 65 años durante la temporada 2016-17 en la ciudad de Portland (Oregón, EE. UU.), comparando la efectividad de la vacuna IIV3-HD frente a la vacuna IIV3-SD, se demostró la utilidad de emparejar a los sujetos inmunizados con una u otra vacuna en función de una serie de características que, cuando no se tienen en cuenta, pueden introducir un sesgo en las conclusiones del estudio. Los participantes se clasificaron por áreas, teniendo en cuenta la edad exacta, las características familiares, la etnia, el género, el sesgo del proveedor y el área de residencia como indicadores de riesgo de exposición al virus de la gripe. Utilizando este método se comprobó que, a medida que se añadían elementos de emparejamiento, aumentaba la efectividad de la vacuna IIV3-HD en personas ≥ 65 años. En el modelo final, que incluía 23.712 parejas de sujetos con características comunes inmunizados con alta dosis o dosis estándar, la rEV de la vacuna IIV3-HD frente a hospitalizaciones por gripe, en comparación con la vacuna de dosis estándar, se estimó en el 30,7% (IC 95% 8 a 48%) [37]. Por tanto, la vacuna de alta dosis ha mostrado mayor efectividad que la vacuna de dosis estándar previniendo hospitalizaciones por gripe en un estudio de cohortes emparejadas.

META-ANÁLISIS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Un meta-análisis publicado recientemente [12], en el que se incluían cuatro estudios aleatorizados [14-17] y tres estu-

dios observacionales [30, 31, 33], con datos de más de 1,7 millones de sujetos vacunados con la vacuna IIV3-HD y más de 3,7 millones vacunados con la vacuna IIV3-SD a lo largo de seis temporadas (periodo 2009-10 a 2015-16), demostró que la vacuna de alta dosis, en comparación con la vacuna de dosis estándar, proporcionaba una mayor protección frente a la gripe (probable o confirmada por laboratorio) en personas ≥ 65 años: rEV 19,5% (IC 95% 8,6 a 29,0%; $p < 0,001$). Asimismo, se demostró que la vacuna IIV3-HD era más efectiva previniendo las hospitalizaciones por gripe (rEV 17,8%; IC 95% 8,1 a 26,5%; $p < 0,001$), por neumonía (rEV 24,3%; IC 95% 13,9 a 33,4%; $p < 0,001$) y por enfermedad cardiorrespiratoria (rEV 18,2%; IC 95% 6,8 a 28,1%; $p = 0,002$), así como las hospitalizaciones por cualquier causa (rEV 9,1%; IC 95% 2,4 a 15,3%; $p = 0,009$). La reducción absoluta del riesgo agrupada frente a hospitalización por cualquier causa, en comparación con la vacuna de dosis estándar, se estimó en 0,014 (IC 95% 0,001 a 0,028) y el número necesario de vacunaciones (NNV) para prevenir una hospitalización por cualquier causa se estimó entre 71,4. Considerando únicamente los datos de los ensayos aleatorizados, la reducción absoluta del riesgo agrupada frente a hospitalización por cualquier causa, en comparación con la vacuna de dosis estándar, se estimó en 0,019 (IC 95% 0,004 a 0,034) y el NNV en 52,6. Aunque es dependiente de la gravedad de la gripe y de la efectividad de la vacuna en cada temporada, el NNV obtenido en este meta-análisis era comparable con resultados publicados previamente [19] (tabla 3).

Otro meta-análisis reciente [9] ha incluido datos de siete estudios aleatorizados [14, 15, 18, 38-41] y un artículo adicional de un estudio en el que se evaluó la respuesta inmune (anticuerpos anti-NA) entre los participantes del estudio publicado por Coach et al. en 2007 [42]. En total, se analizaron datos de más de 25.000 sujetos vacunados con la vacuna IIV3-HD y más de 20.000 vacunados con la vacuna IIV3-SD a lo largo de siete temporadas (periodo 2001-02 a 2007-08). Según datos de dos de los estudios primarios incluidos en este meta-análisis (temporadas 2009-10, 2011-12 y 2012-13) [14, 15], se estimó que la eficacia de la vacuna de alta dosis frente a la gripe confirmada por laboratorio era un 24% mayor que la de la vacuna de dosis estándar (riesgo relativo 0,76; IC 95% 0,65 a 0,90; I^2 0%, 2 ensayos, 41.141 pacientes) (tabla 3).

CONCLUSIONES

La vacuna IIV3-HD ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, en diferentes temporadas de gripe y con diferentes metodologías, una mayor eficacia frente a distintas variables clínicas que la vacuna de dosis estándar.

La mayor eficacia de la vacuna de alta dosis frente a la de dosis estándar es independiente del subgrupo etario, la comorbilidad y la fragilidad de los receptores, así como del tipo de vacuna antigripal recibida en la temporada previa.

Los resultados de los estudios observacionales y meta-análisis postcomercialización, que incluyen más de 20 millones de personas, reafirman los resultados obtenidos en los ensayos

Tabla 3 Meta-análisis de eficacia/efectividad

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Eficacia/efectividad vacunal relativa agrupada (IIV3-HD vs. IIV3-SD) frente a consecuencias relacionadas con la gripe (todos los estudios)	
				IIV3-HD	IIV3-SD		
Lee et al. 2018 [12]	Ensayos clínicos aleatorizados					Enfermedad similar a la gripe Hospitalización por gripe Hospitalización por neumonía Hospitalización por eventos cardiorrespiratorios Hospitalización por cualquier causa Mortalidad post-gripal Mortalidad por cualquier causa	19,5% (8,6 a 29,0%) 17,8% (8,1 a 26,5%) 24,3% (13,9 a 33,4%) 18,2% (6,8 a 28,1%) 9,1% (2,4 a 15,3%) 22,2% (−18,2 a 48,8%) 2,5% (−5,2 a 9,5%)
	DiazGranados et al. 2014-2015 [15, 20]	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.991	15.998		
	DiazGranados et al. 2013 [14]	2009-10	A/H1N1pdm09	6.117	3.055		
	Gravenstein et al. 2017 [17]	2013-14	A/H1N1	26.639	26.369		
	Gravenstein et al. 2018 [16]	2012-13	A/H3N2	1.461	1.496		
	Estudios observacionales						
	Richardson et al. 2015 [31]	2010-11	A/H3N2	1.461	1.496		
	Shay et al. 2017 [33]	2012-13 2013-14	A/H3N2 A/H1N1	2.547.821	3.560.591		
		Young-Xu et al. 2018 [30]	2015-16	A/H1N1	125.776		
	Wilkinson et al. 2017 [9]	Ensayos clínicos aleatorizados					
Keitel et al. 2006 [39]		2001-02	A/H3N2	50	51		
Couch et al. 2007 [38]		2004-05	A/H3N2	206	208		
Falsey et al. 2009 [18]		2006-07	A/H3N2	2.575	1.262		
DiazGranados et al. 2013 [14]		2009-10	A/H1N1pdm09	6.013	3.008		
DiazGranados et al. 2014 [15, 20]		2011-12 2012-13	A/H3N2	15.892	15.911		
		Nace et al. 2014 [40]				2011-12 2012-13	A/H3N2
Tsang et al. 2014 [41]		2007-08	A/H3N2	317	317		
Cate et al. 2010 ^a [42]		2004-05	A/H3N2	206	208		

^a Análisis de la respuesta inmune (anticuerpos anti-NA) en los participantes del estudio publicado por Couch et al. en 2007.

clínicos, señalando la consistencia de los beneficios de IIV3-HD frente a las vacunas empleadas en la actualidad en nuestro entorno.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la ayuda de Luis F. García-Fernández, PhD (Medical Statistics Consulting, Valencia, España) en la redacción y edición de este manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

AGM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica, ayudas para viajes y patrocinio de proyectos de investigación de Sanofi-Pasteur, Merck Sharp and Dohme, GlaxoSmithKline, Seqirus y Pfizer. ERM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica así como ayudas para viajes o asistencia a cursos de GlaxoSmithKline, Sanofi-Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis y Faes Farma. JD D ha percibido honorarios por consultoría científica de Sanofi-Pasteur y GlaxoSmithKline. FISABIO recibe colaboración para proyectos de investigación de Sanofi-Pasteur y GlaxoSmithKline. ROL ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica

de Sanofi-Pasteur, GlaxoSmithKline, y Seqirus. FM T ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi-Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Seqirus y Janssen. Ha participado como investigador principal en ensayos clínicos patrocinados por GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi-Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Seqirus, Janssen, Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott, Novavax, y MedImmune, por los que su institución ha percibido honorarios. Ha recibido financiación para proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud PI1901090) del plan nacional de I+D+I y fondos FEDER.

FINANCIACIÓN

Sanofi ha promovido el desarrollo de este trabajo financiando los servicios de *medical writing* y facilitando las reuniones del panel de expertos. Los autores han desarrollado y consensuado el contenido con independencia de la fuente de financiación.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Vaccines against influenza. WHO position paper - November 2012. Weekly Epidemiological Record

- (WER) [Internet]. 2012;87(47):461-76. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>.
2. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medagliani D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol*. 2018;40:83-94. DOI: 10.1016/j.smim.2018.10.010
3. Grubeck-Loebenstein B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(3):201-9.
4. McElhaney JE, Zhou X, Talbot HK, Soethout E, Bleackley RC, Granville DJ, et al. The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine*. 2012;30(12):2060-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.01.015
5. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.105
6. Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging*. 2012;7:55-64. DOI: 10.2147/cia.s25215
7. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Leveque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect*. 2017;75(5):381-94. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.09.010
8. Parodi V, de Florentiis D, Martini M, Ansaldi F. Inactivated influenza vaccines: recent progress and implications for the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(2):93-106. DOI: 10.2165/11586770-000000000-00000
9. Wilkinson K, Wei Y, Sz wajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(21):2775-80. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092
10. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1092-9. DOI: 10.1093/cid/ciw085
11. Sullivan SJ, Jacobson R, Poland GA. Advances in the vaccination of the elderly against influenza: role of a high-dose vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(10):1127-33. DOI: 10.1586/erv.10.117
12. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(5):435-43. DOI: 10.1080/14760584.2018.1471989
13. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK, Group QS. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-34.
14. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861-6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.013
15. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1315727
16. Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, et al. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):736-43. DOI: 10.1080/21645515.2017.1398872
17. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):738-46. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30235-7
18. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009;200(2):172-80. DOI: 10.1086/599790
19. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015;33(38):4988-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.006
20. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565-71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.003
21. Castilla J, Navascues A, Fernandez-Alonso M, Reina G, Pozo F, Casado I, et al. Effectiveness of subunit influenza vaccination in the 2014-2015 season and residual effect of split vaccination in previous seasons. *Vaccine*. 2016;34(11):1350-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.01.054
22. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Meece JK, McClure DL, Friedrich TC, et al. Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1375-85. DOI: 10.1093/cid/ciu680
23. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Cowling BJ, Thompson MG, Shay DK, et al. Influenza vaccine effectiveness in the community and the household. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1363-9. DOI: 10.1093/cid/cit060
24. Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, Thaker SN, Jackson ML, Belongia EA, et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):319-27. DOI: 10.1093/cid/cit736
25. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Fry AM, Thompson MG, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis*. 2015;211(10):1519-28. DOI: 10.1093/infdis/jiu650
26. Sullivan SG, Kelly H. Stratified estimates of influenza vaccine effectiveness during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861-6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.013

- tiveness by prior vaccination: caution required. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):474-6. DOI: 10.1093/cid/cit255
27. Neuzil KM. How can we solve the enigma of influenza vaccine-induced protection? *J Infect Dis*. 2015;211(10):1517-8. DOI: 10.1093/infdis/jiu651
28. Centers for Disease Control and Prevention. FluView: laboratory-confirmed influenza hospitalizations [Internet]. [Último acceso: 5 mayo 2020]. Disponible en: <http://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/Flu-HospRates.html>.
29. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):293-300. DOI: 10.1016/s1473-3099(14)71087-4
30. Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, et al. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1718-27. DOI: 10.1093/infdis/jiy088
31. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):171-6. DOI: 10.1093/cid/civ261
32. Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine*. 2019;37(11):1484-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.063
33. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Werneck M, et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis*. 2017;215(4):510-7. DOI: 10.1093/infdis/jiw641
34. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1255-64. DOI: 10.1093/infdis/jiy716
35. Flannery B, Fry AM. Comparing Influenza Vaccine Types: The Path Toward Improved Influenza Vaccine Strategies. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1237-9. DOI: 10.1093/infdis/jiy717
36. van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2020;38(2):372-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.105
37. Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine*. 2018;36(45):6683-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.050
38. Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2007;25(44):7656-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.08.042
39. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1121-7. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1121
40. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis*. 2015;211(12):1915-24. DOI: 10.1093/infdis/jiu622
41. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone((R)) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults >=65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine*. 2014;32(21):2507-17. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.074
42. Cate TR, Rayford Y, Nino D, Winokur P, Brady R, Belshe R, et al. A high dosage influenza vaccine induced significantly more neuraminidase antibody than standard vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2010;28(9):2076-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.041

Francisco Ledesma¹
María Buti²
Raquel Domínguez-
Hernández³
Miguel Ángel Casado³
Rafael Esteban²

Is the universal population Hepatitis C virus screening a cost-effective strategy? A systematic review of the economic evidence

¹Máster en Evaluación Sanitaria y Acceso al Mercado. Universidad Carlos III, Madrid, Spain.

²Hospital General Universitario Vall d'Hebron, CIBERehd, Barcelona, Spain.

³Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, Spain.

Article history

Received: 12 March 2020; Revision Requested: 8 April 2020; Revision Received: 19 April 2020; Accepted: 12 May 2020;
Published: 8 June 2020

ABSTRACT

Background. Efficient strategies are needed in order to achieve the objective of the WHO of eradicating Hepatitis C virus (HCV). Hepatitis C infection can be eliminated by a combination of direct acting antiviral (DAA). The problem is that many individuals remain undiagnosed. The objective is to conduct a systematic review of the evidence on economic evaluations that analyze the screening of HCV followed by treatment with DAAs.

Methods. Eleven databases were performed in a 2015-2018-systematic review. Inclusion criteria were economic evaluations that included incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in terms of cost per life year gained or quality-adjusted life year.

Results. A total of 843 references were screened. Sixteen papers/posters meet the inclusion criteria. Ten of them included a general population screening. Other populations included were baby-boomer, people who inject drugs, prisoners or immigrants. Comparator was "standard of care", other high-risk populations or no-screening. Most of the studies are based on Markov model simulations and they mostly adopted a health-care payer's perspective. ICER for general population screening plus treatment versus high-risk populations or versus routinely performed screening showed to be below the accepted willingness to pay thresholds in most studies and therefore screening plus DAAs strategy is highly cost-effective.

Conclusion. This systematic review shows that screening programmes followed by DAAs treatment is cost-effective not only for high risk population but for general population too. Because today HCV can be easily cured and its long-term

consequences avoided, a universal HCV screening plus DAAs therapies should be the recommended strategy to achieve the WHO objectives for HCV eradication by 2030.

Key words: HCV, Screening, DAAs, Economic Evaluation, Cost-Effectiveness.

¿Es coste-efectivo realizar el cribado poblacional para la hepatitis C? Revisión sistemática de la evidencia farmacoeconómica

RESUMEN

Antecedentes. Para conseguir el objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de erradicar la hepatitis C (VHC) se necesita estrategias eficientes. La infección por VHC puede ser eliminada por combinaciones de antivirales de acción directa (DAA). El problema es que muchos individuos permanecen sin diagnosticar. El objetivo es realizar una revisión sistemática de la evidencia de evaluaciones económicas que analicen el cribado del VHC (screening) seguido de tratamiento con DDA.

Método. Realizamos una revisión sistemática de once bases de datos incluyendo 2015-2018. Los criterios de inclusión fueron evaluación económica que incluyera ratio de coste-efectividad incremental (ICER) en coste por año de vida ganado o año de vida ajustado por calidad.

Resultados. Extrajimos 843 referencias. Dieciséis pósters/artículos cumplieron criterio de inclusión. Diez de ellos valoraban cribado de población general. Otras poblaciones analizadas fueron "baby-boomer", usuarios de drogas parenterales, prisioneros o inmigrantes. El comparador fue "práctica clínica habitual", otras poblaciones de alto riesgo o no hacer cribado. La mayoría de los estudios utilizaron simulaciones por modelo de Markov y la perspectiva del pagador. El ICER para cribado de población general + tratamiento DDA frente a poblaciones de alto riesgo o práctica rutinaria mostraron que está por debajo del umbral de la disponibilidad a pagar en la mayoría de los estudios y conclu-

Correspondence:
Francisco Ledesma, MD
E-mail: f.ledesma@me.com

yen que la estrategia es altamente coste-eficaz y que está por debajo de los umbrales habituales de disposición a pagar.

Conclusión. Esta revisión sistemática muestra que los programas de detección seguidos de tratamiento con DDAs son coste-efectivos no sólo para poblaciones de alto riesgo sino también para población general. Dado que hoy el VHC puede ser fácilmente curado y evitadas sus consecuencias a largo plazo, el cribado universal seguido de tratamiento con combinaciones de DDA debería ser la estrategia recomendada para alcanzar el objetivo de la OMS de erradicar el VHC para 2030.

Palabras clave: VHC, cribado, antivirales de acción directa, evaluación económica, coste-efectividad.

INTRODUCTION

World Health Organization (WHO) has recommended elimination of hepatitis C virus (HCV) as a public health threat by 2030. It has been estimated that 71 million persons were living with chronic HCV in 2015 [1] and 1.75 million new HCV infections occurred in that year (global incidence rate: 23.7 per 100,000) [1, 2]. Main challenge to HCV elimination is the fact that only 20% of the persons living with HCV had been already diagnosed, and –from them– only 7% started treatment [1]. Population over 40 years old who once suffered certain medical interventions with low level of sterilization would remain infected and asymptomatic and represent a clear vector for HCV transmission and a risk for their future clinical decompensation. Moreover, transmission is still active in certain populations such as people who inject drugs (PWID), inmates in prisons, carriers of illegal tattoos or perinatal transmission or individuals with several sexual intercourses.

Chronic HCV infection may lead to severe and progressive systemic disease. Although chronic HCV infection is often asymptomatic, the long-term consequences are well known. WHO considered 700,000 people die each year from chronic hepatitis C related-liver disease. Chronic Hepatitis C infection is considered the leading cause of cirrhosis, liver cancer and liver transplant [1]. The risk of cirrhosis ranges from 15% to 30% after 20 years of infection with HCV. Each year 1–3% of persons with cirrhosis progress to hepatocellular carcinoma [1]. Not only liver diseases cause an extensive clinical morbidity and large economic costs, in addition, also some extrahepatic diseases, like Diabetes Mellitus, cryoglobulinemia, renal diseases, depression or chronic fatigue, also would limit the quality of life, work productivity and increases morbidity [1–10].

A major barrier to HCV eradication still results from the fact that a substantial proportion of patients with chronic HCV infection are unaware of their infection [3]. This landscape makes it crucial to consider the implementation of screening programmes.

Previously, certain economic evaluations attempted to shed light on the efficiency of implement screening programmes at diverse target population. These evaluations were conducted before direct-acting-antiviral drugs (DAAs), screening and treatment strategies when interferon/ribavirin were

not a real universal treatment due to the severe tolerability issues, low efficacy and administration pathway limitations. Initially international guidelines recommended regular screening at high-risk populations like PWID or several birth cohorts (BC). A short course of DAAs have an excellent safety profile and an effectiveness up to 95%, making possible the cure and limiting the possibility of transmission [1, 3, 30]. Therefore, screening programmes may have a broad vision and would point to general population.

In fact, WHO proposes to reduce HCV around the world and control the epidemic for 2030 [1]. In 2016, a WHO global strategy on viral hepatitis was launched, with a stated goal to eliminate hepatitis C as public health threat, and bold targets for reduction in incidence and mortality by 2030: The goal of 90% reduction in new chronic infections and a 65% reduction in mortality compared to 2015 levels, highlight objectives from WHO can only be achieve setting up screening programmes around the world and covering, not only high-risk populations, but general population if possible. Population target, treatment access and cost effectiveness of the strategies are today hot topics for physicians, payers and Organizations [2].

In the current era of increasing health costs, assessment of the potential benefits of any new strategy must take into account cost-effectiveness compared to previous strategies, that is, combining long-term effects on clinical outcomes and total healthcare costs. At this scenario, pharmacoeconomic models provide the possibility to make changes in the assumptions about the design or population, they can estimate different profile populations and can be adapted at country level. Costs of the new HCV generation drugs are currently decreasing in some countries and will make it possible to treat more patients with the same budget.

The aim of this systematic review was to perform a focused review of the literature to identify relevant studies about economic evaluations for HCV screening plus treatment including DAAs strategies of the new treatment era (2015–2018).

METHODS

A systematic review was completed. Eleven databases were searched from February 2015 to April 2018 (Web of Science, MEDLINE, EMBASE, ProQuest, Premier-EBSCO, Springer Link, Google Scholar, Science Direct, Cochrane, Scopus and Open Access). Search strategies were based on the terms "HCV OR Hepatitis C" AND "screening" and "cost analysis" into the frame time of 2015–2018. Every search at the different engines were stored and filed. In addition, a manual search was carried out in abstract-book of international hepatology congresses in April 2018 to complete and update the review. Double checking by authors name were done at Medline at December 2018 in order to add final papers in case of any poster from congresses previously included were published.

Studies to be included in the systematic review need to meet the following criteria: (i) Screening plus treatment with DAAs, therapies without interferon studies. (ii) Full economic

evaluation that contained incremental cost-effectiveness/utility ratio (ICER, ICUR) in terms of cost per life year gained or quality-adjusted life year (QALY). (iii) Written in English language. Studies were excluded if (i) They were incomplete abstracts or commentaries, (ii) Partial economic evaluations. (iii) Pure screening strategies studies focus on diagnostic methodology or epidemiology (iv) HCV treatment studies, not focus on screening, (v) Models built up based on previous interferon combinations.

For quality assessment, to evaluate the quality of the economic evaluations included we adopted the Dr Stawowczyk's methodology to evaluate the quality of the publications according to the CHEERS key points, considering "1" if they are explicit or "cero" in case this aspect does not appear properly at the paper [5, 6].

Data were systematically extracted. Studies were primarily grouped by year and author's alphabetical order and secondly analysed according to the population profile screened: PWID, prison population, birth cohorts (BC), general population (GP), etc. We performed a file from each study and summarised all of them in evidence tables. Data extraction was subsequently reviewed and discussed by a second member of the team.

RESULTS

During the initial search, a total of 843 potential abstracts were screened. In addition, after the EASL Conference (Paris, April 2018), twenty-five abstracts were carefully reviewed. Data duplication were removed. Some studies were discarded based on the title and abstract and 58 publications were fully reviewed. A total of 16 studies were ultimately identified and selected based on the inclusion/exclusion criteria [7-23] (figure 1). Most of them were high-quality papers and abstracts according to the CHEERS's 24-item review checklist (table 1). Main pharmacoeconomic aspects were reviewed through this checklist. All of them showed measurement of effectiveness and incremental costs and outcomes, reported costs, QALYs and ICER. Eleven out of 16 showed >90% agreement with the checklist item. Two conference abstracts initially selected were also available in full article format published before the end of 2018 and considered in both formats [12, 13, 18, 19].

The population studied was mainly general population (10 studies). At table 2 there has been summarized the study groups and the comparators [7-25]. Although population profiles are important to understand the results, also the country of origin, the local prevalence and willingness-to-pay are key

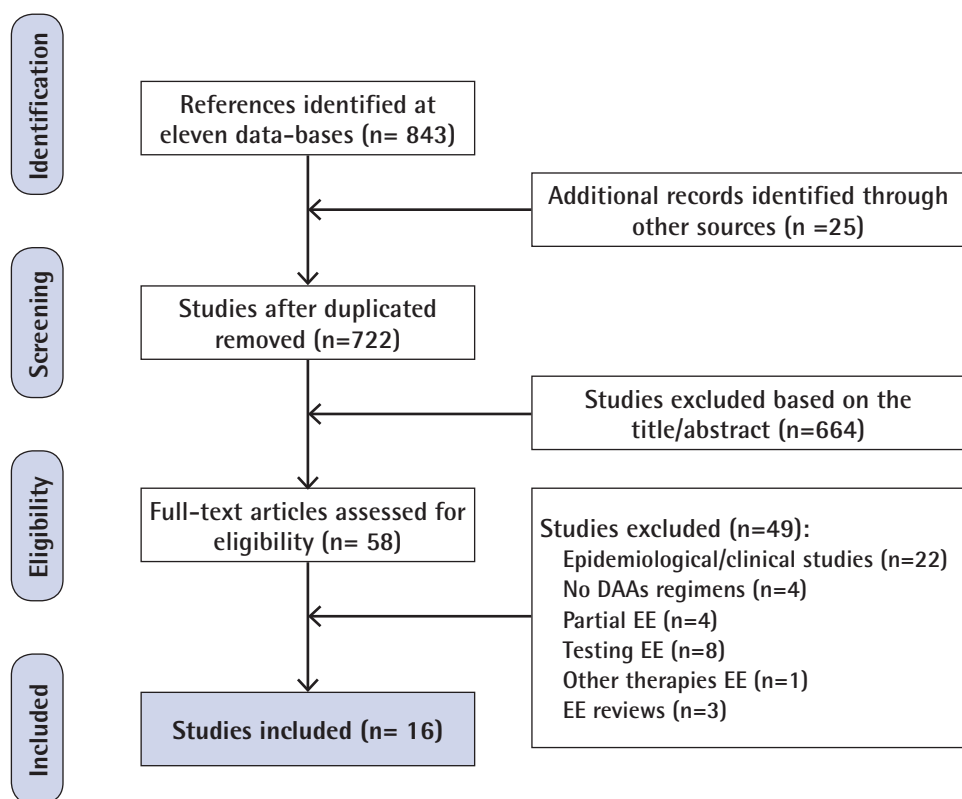


Figure 1 Flow diagram of included studies. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) diagram.

DAA: Direct Acting Antivirals; EE, Economic Evaluations

Table 1 CHEERS statement checklist (ISPOR). Quality assessment.

CHEERS Item no.	USA					France		Korea		Spain		UK		Australia	Canada	India
	He	Linthicum	Rattay	Younossi	Barbosa	Deuffic-Burban	Ethgen	Kim DY	Kim KA	Buti	Cuadrado	Martin	Selvapatt	Scott	Wrong	Chaillon
	2016	2016	2017	2017	2018	2016	2016	2017	2018	2018	2018	2016	2016	2017	2017	2017
	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12,13]	[14]	[15]	[16]	[18,19]	[20]	[21]	[22]	[23]	[24]	[25]
01 Title	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
02 Abstract	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0
03 Background and objectives	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
04 Target population and subgroups	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
05 Setting and location	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
06 Study Perspective	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
07 Comparators	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
08 Time horizon	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
09 Discount rate	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
10 Choice of health outcomes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
11 Measurement of effectiveness	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12 Measurement and valuation of preference-based outcomes	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13 Estimating resources and costs	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14 Currency, price date, conversion	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
15 Choice of model	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16 Model assumptions	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17 Analytic methods	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18 Study parameters	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19 Incremental costs and outcomes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20 Characterising uncertainty	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
21 Characterising heterogeneity	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
22 Discussion	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
23 Source of funding	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24 Conflicts of interest	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0
Total	23	23	22	22	18	23	23	24	22	24	14	22	24	23	24	21
	98%	98%	92%	92%	75%	98%	98%	100%	92%	100%	58%	92%	100%	98%	100%	88%

CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards [5] and Stawowczyk's quality assessment of included studies with ISPOR CHEERS statement checklist [6]; NA: not applicable, 0: not satisfied; 1: satisfied.

points. At table 3 main pharmacoeconomic variables have been compiled. Discrete-time Markov model (+/- decision tree) were used in all of them to modelled HCV progression and transmission and to analyse the costs and benefits of investment in screening and treatment. Every European and Asian studies used the third-party payor perspective, most of them including a 3% discount rate for costs and outcomes [10-13, 15, 16, 20, 22, 23]. Some USA studies used a societal perspective including but not limited to direct costs [7-9]. Costs were reported in incremental costs per patient or in total program costs. The benefit in QALYs moved from 0.001 to 21,000. ICER varied from AU\$47 to US\$ 59,589 at high-risk populations and from cost-saving to CAD\$ 50,490 for general population. Willingness-to-pay varies from US\$ 1,580 to CAD\$ 120,000. Studies concluded different target populations are showed to be below of accepted willingness-to-pay thresholds in the reference country (table 3). Relevantly, Younossi et al. showed general population screening to be a dominant strategy relative to birth cohort and relative to high-risk screening cohort and

ICERs moved between USD \$15,968 and \$8,660 [10]. In addition, eight of the studies described how they could prevent a great number of liver-related deaths, liver transplantations, cases of hepatocellular carcinoma, and cases of decompensated cirrhosis in the next years, according to the study horizon [7, 13, 14-16, 17, 19-22]. He et al. considered that, compared with no-screening, HCV screening in prisons could prevent 4,200 to 11,700 liver-related deaths, 300 to 900 liver transplantations, 3,000 to 8,600 cases of hepatocellular carcinoma, and 2,600 to 7,300 cases of decompensated cirrhosis in the next 30 years, most of the episodes outside of prison [7]. At South Korea's general population, Kim et al. estimated to avoid around 1,000 decompensated cirrhosis events and 3,000 hepatocellular carcinomas over five-year time horizon, with the largest reductions estimated in those aged 40-49 years old at the time to diagnose and treat. A second Korean study estimated that, under a lifetime perspective, they can prevent death by 32 per 100,000 screened people [15, 16]. In addition, Buti et al. estimated decompensating hepatic disease, transplant and death

Table 2 Summary of studies: population and comparators

Country	Study, Author, year [reference]	Population	Comparator	HCV estimated Prevalence
USA	He, 2016 [7]	Prisoners: Risk-Based Screening All incoming inmates for up to 1 year All incoming inmates-5 years All incoming inmates-10 years	No-screening	n/a
	Linthicum, 2016 [8]	GP born before 1992 (42% Baby boomers) PWID MSM-HIV	Current screening	n/a
	Rattay, 2017 [9]	GP at Primary care standard GP at Primary care, ECHO project	Current practice	1,09%
	Younossi, 2017 [10]	GP BC (born between 1945-1965) HR: current or past PWID	BC HR	n/a
	Barbosa, 2018 [11]	PWID: scale up patients on medication assisted treatment and syringe service programs PWID: Scale up + 90% annual screening	Current Practice	n/a
France	Deuffic-Burban, 2016 [12, 13]	GP 18-60 years old GP 40-80 years old GP	Current Screening	n/a
	Ethgen, 2016 [14]	BC born 1945-1965 with Low Risk of infection BC born 1945-1965 with Intermediate Risk of infection BC born 1945-1965 with High Risk of infection	Among 5 treatment strategies (no antiviral therapy; IFN + ribavirin + protease inhibitor for fibrosis stages F2-F4, IFN-based DAAs for stages F2-F4, IFN-free DAAs for stages F2-F4, and IFN-free DAAs for stages F0-F4)	0.53%
South Korea	Kim DY, 2017 [15]	GP (Age 40±49 years) GP (Age 50±59 years) GP (Age 60±69 years)	No-Screening	0.78%
	Kim KA, 2018 [16]	GP (Age 40±65 years) GP (Age 40±49 years) GP (Age 50±59 years) GP (Age 60±65 years)	No-Screening	0.00038 0.0061 0.0106
Spain	Buti, 2018 [18, 19]	GP born between 1938-1997 (20-79 years)	General population highest anti-HCV prevalence born between 1938-1967	0.5-1.5%
	Cuadrado, 2018 [20]	GP at nine different age cohorts	Natural History Scenario	1.2%
UK	Martin, 2016 [21]	In prison: 8-week to 12-week IFN-free DAAs In prison: treatment scale-up for PWID	In Prison: Status Quo	n/a
	Selvapatt, 2016 [22]	PWID: Screening and treatment as observed within the study populations (22 triple therapy, 7 DAAs) PWID: Screening and treatment, assuming all patients treated with hypothetical DAA therapy and SVR 95%	No-Screening, No-Treatment	n/a
Australia	Scott, 2017 [23]	PWID: Scale up primary care PWID Scale up primary care + APRI PWID: Scale up primary care + APRI + annual testing of PWID on OST PWID: Scale up primary care + APRI + point of care RNA PWID: all health system interventions	Current Standard of Care but with DAAs available for everyone	Annual incidence rate 11.9%
Canada	Wong, 2017 [24]	GP immigrant populations with high prevalence BC people aged 25-64 years BC aged 45-64 years of age	No-Screening	
INDIA	Chaillon, 2017 [25]	GP at HCV prevalence 0.5%	No-Screening	0.5%
		GP at HCV prevalence 1%		1%
		GP at HCV prevalence 1.5%		1.5%

GP: General Population; PWID: People Who Inject Drugs; MSM-HIV : HIV-Men have sex with men; BC: Birth Cohort Population; HR: High Risk Population; APRI: AST to Platelet Ratio Index; OST: Opioids Substitution Therapy; DAAs: Direct Acting Antivirals HCV; IFN-free: Interferon-free ; DAAs: HCV Direct Acting Antivirals; RNA: Ribonucleic Acid; n/a: Data not available at the paper/poster

Table 3 Summary of cost-effectiveness results

Study Author, year (Country) [reference]	Population	Model	Perspective	Horizon & Discount	ICER	WTP
Deuffic-Burban, 2016 (France) [12, 13]	GP (18-80 yr) vs current-screening	CUA, Decision tree and Markov model	Societal	Lifetime, 4%	\$27,600 – 46,300	n/a
Ethgen, 2016 (France) [14]	BC born 1945-1965 with different Risk of infection among diverse treatment approaches	CUA/CEA, Markov model	French Health Care System	20 years, 4%	\$22,986 to \$59,589	n/a
He, 2016 (USA) [7]	Prisoners vs no- screening	CUA, microsimulation model	Societal	30 years, 3%	\$19,600 – 29,200	\$50,000
Linthicum, 2016 (USA) [8]	GP (born before 1992) vs current-screening	CUA, Markov model	Societal	20 years, 3%	-\$6,747	n/a
Martin, 2106 (UK) [21]	Prisoners vs status quo	CUA, Dinamic transmission model	UK National Health Service	100 years, n/a	£15,090 – £6,180	£20,000 – £30,000
Selvapatt, 2016 (UK) [22]	PWID vs no-screening	CUA, Markov model	Payer	100 years Healthcare System, 3.5%	£1,029	£20,000 – £30,000
Chaillon, 2017 (India) [25]	GP vs non-screening	CUA, Markov model	Healthcare Provider	Lifetime, 3%	\$1,471 – 2,942	\$1,580
Kim, 2017 (South Korea) [15]	GP (Age 40±70) vs no- screening	CUA, Markov model	Public Health	5 years, 5%	\$ 5,714 – 8,889	\$ 27,512
Rattay, 2017 (USA) [9]	GP vs current-screening	CUA, Decision tree	Societal	Lifetime, 3%	\$10,351	\$100,000
Scott, 2017 (Australia) [23]	PWID vs current standard	CUA, Dynamic compartmental model	Healthcare System	2016-2030, 0-3%	AU\$ 47	n/a
Wong, 2017 (Canada) [24]	GP (15-79 yr) vs non- screening	CUA, State transition model	Third-Party Payer	Lifetime, 5%	C\$31,468 – 50,490	C\$50,000 – 120,000
Younossi, 2017 (USA) [10]	GP (>20 yr) vs BC (1945-1967) and GP (>20 yr) vs HR	CUA, State transition model	Third-Party payer	Lifetime, 3%	\$15,968 – 8,660	\$50,000
Barbosa, 2018 (USA) [11]	PWID scale up vs current practice	CUA, Two dinamic compratmental models	Third-Party payer	10 years, 3%	\$ 6,767 – 11,618	\$ 50,000
Buti, 2018 (Spain) [18, 19]	GP (20-79 yr) vs HR and GP (20-79 yr) vs the highest prevalence	CUA, Decision tree and Markov model	National Health System	Lifetime, 3%	\$226 – 8,914	\$22,000 – 30,000
Cuadrado, 2018 (Spain) [20]	GP (20-74 yr) vs standard	CEA Epidemiological and Markov model	Third-Party Payer	Lifetime, n/a	-\$336 – 3,904	n/a
Kim KA, 2018 (Korea) [16]	GP (Age 40±70) vs no-screening	CUA, Markov model	Healthcare System	Lifetime, 5%	\$7,218 – 7,787	\$27,205

CUA: Cost-utility analysis; CEA: Cost-effectiveness analysis; n/a: not available at the paper/poster; GP: General Population; BC: Birth Cohort Population; HR: High Risk Population; PWID: people who inject drugs; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; WTP: willingness to pay; yr: years

related would be reduced more than 50% [17]. Nevertheless, the authors consider their model would underestimate the true clinical benefits because they did not consider improvements at the extrahepatic manifestations.

LIMITATIONS

This review has several limitations. Although an exhaustive search was performed, it is possible that not all the rele-

vant studies were included. Only papers in English were included. The strong subject diversity at the methodology between studies and the diversity of country-characteristics make it difficult to establish comparisons and analysis. Some studies have not been yet published at paper format, and there is only poster information available; this has an impact on the CHEERS checklist punctuation. Lack of information would allow authors to use values of utilities from models that were obtained from interferon studies performed before 2015.

DISCUSSION

WHO proposes to eradicate viral hepatitis as a public health threat by 2030. In order to fulfil this objective, HCV screening programmes seems to be a leverage point. The evidence to propose a regular screening to a wide population is low, and recommendations are sometimes conditional. If eradication of chronic HCV infection as a public health threat requires diagnosing 90% of those infected and treating 80% of those diagnosed, new campaigns to introduce and reinforce testing and treatment should be implemented in order to address this important gap [1].

Barriers imposed by previous treatments (i.e., sub-optimal efficacy, inadequate tolerability, longer duration of treatment) are no longer applicable. Screening programmes would make possible the strategies to "one-time-screening" and to "test and treat". Thanks to the DAAs regimens, treatment after screening can be simpler, shorter, safer and better tolerated, so rejection from HCV infected patients would be expected to be very low, while cure rate is expected in almost every patient who completes treatment.

Good quality screening systematic reviews were previously published in the past [26–31], analysed interferon-based therapies with a suboptimal tolerability profile and lower efficacy. The scenario have changed with the current DAAs treatments that allow to increase the number and characteristics of HCV infected subjects that can receive therapy. According to that, there are needed of cost-effectiveness data including general population evaluation arms. For this reason, we performed the current systematic review, trying to put in perspective the screening evidences at the current DAAs treatment era. Cost-effectiveness ratio (ICER) is highly favourable at most of the comparisons, being screening plus DAAs treatment a cost-effective strategy not only for prisoners, inmates who left the prison and PWID, but also cost-effective for selected birth cohort populations and general population. Most of the model results are considered to be below the willingness-to-pay threshold [7–25]. Studies considered some populations at different regions. This broad representation means that the topic interests to diverse economic and health system settings. Although the implementation of the strategy implies an increase of current budget because cost increases for the first years, it seems that screening campaigns would break even in less than ten years [8]. From a clinical perspective, long term clinical complications particularly hepatocellular carcinoma will reduce but not abolish in the next years and savings have to be

analysed in future studies that also include the impact of extra-hepatic disease, tiredness, mood disturbances (like anxiety, and depression), health related quality of life (HRQL) and work productivity impact.

The cost of the DAA drugs has been a "hot" topic and it impacted to the current cost-effectiveness studies. Fortunately, prices have dropped around the world and it is estimated that they will continue to decrease even further. Most models include a sensitivity analysis that incorporates a 20% decrease in DAA cost. Reducing costs at the sensitivity analysis means conclusions of the models are even more cost-effective. This scenario would be the real access situation for the next years, providing the possibility to screen and treat more patients with the same budget. Other key factors that showed more impact at the analysed studies were the local prevalence, the age at diagnosis, the time between test and treatment and the fibrosis level. These factors are aligned with the current WHO recommendations that suggest not delay the HCV treatment after positive screening.

The access to HCV testing and therapy is still suboptimal in many countries due to the disease is asymptomatic for many years. At this point, the one-step testing shows a great initiative that support an easier and shorter screening methodology, losing less patients in the process. In addition, several studies promote strategies to involve more in deep to primary care services at the HCV management [9, 23], reducing the number of patients lost and promoting early treatment under a "test and treat initiative". It is crucial that at country level this pathway and sensitivity would be designed and implemented under this new scenario and possibilities. Several success examples, like the Scottish initiative (2006), Germany (2013), Italy and Spain (2015) have increased the fight against HCV infection [32]. A recent example would be the Spanish National Plan for HCV which achieve treatment to more than 117,500 patients in around three years, with a shared effort between payors, pharmaceutical companies and physicians [33]. They are now focused on increasing one-time diagnostic process among asymptomatic individuals in order to reduce the number of silent infections, increasing new diagnosis while avoiding losing patients in the process. These local collaborative initiatives may constitute the framework to design a strategy for the future. This strategy would need to be supported by local epidemiological and cost-effectiveness studies taking into account their own resources.

Like other infectious diseases, preventive medicine allows society to get ahead the disease, preventing its evolution and avoiding suffering, death and costs. From the moment that effective and well tolerated therapies are available, HCV screening and treatment cost-effectiveness requires to be evaluated as a successful strategy at the general population level. Although more evidence is needed at each country level, the current data suggest that screening recommendations for the general population should be included on international guidelines as a major public health strategy.

CONCLUSION

An HCV strategy of "test and treat" is cost-effective for screening of HCV high risk population and also for the general population. Because currently HCV can be easily cured, and the majority of long-term consequences can be avoided, a universal HCV screening plus DAAs treatment should be the recommended strategy to achieve the WHO objectives of HCV eradication by 2030.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Pilar Alonso, from the Library of The Carlos III University (Madrid) who supported us on the search process and document management. Ángeles Flores provided expert input on the database searching process, identifying the best approach for the final search at each database. Guy de la Rosa provided scientific review feedback.

CONFLICTS OF INTEREST

Maria Buti is an advisor for Gilead Sciences, Abbvie and MSD. Rafael Esteban is an advisor for Gilead Sciences, Abbvie and MSD. Francisco Ledesma worked at Janssen until more than two years before this study was started. Raquel Domínguez-Hernández and Miguel Ángel Casado are employees of Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, a consultancy firm specialising in the economic evaluation of healthcare interventions, which has received unconditional funding from Gilead Sciences.

FUNDING

None to declare

REFERENCES

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, July 18, 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed on 18 July 2018.
2. WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis. 2016. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en>. Version June 2016. Accessed on 22 August 2018.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2): 461–511. PMID: 29650333.
4. AASLD. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2018 (24 May). <https://www.hcvguidelines.org>. Accessed on 28 August 2018.
5. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al.; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health* 2013;16(2):e1–5. PMID: 23538200.
6. Stawowczyk E, Kawalec P. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for Ulcerative Colitis. *Pharmacoecon Open* 2018;36:419–434. PMID: 29260508.
7. He T, Li K, Roberts MS, Spaulding AC, Ayer T, Grefenstette JJ, et al. Prevention of hepatitis C by screening and treatment in US Prisons. *Ann Intern Med* 2016; 164: 84–92. PMID: 26595252.
8. Linthicum MT, Gonzalez YS, Mulligan K, Moreno GA, Dreyfus D, Juday T, et al. Value of expanding HCV screening and treatment policies in the United States. *Am J Manag Care* 2016; 22:SP227–35. PMID:27266953.
9. Rattay T, Dumont IP, Heinzow HS, Hutton DW. Cost-Effectiveness of Access Expansion to Treatment of Hepatitis C Virus Infection Through Primary Care Providers. *Gastroenterology* 2017; 153(6):1531–1543. PMID:29074450.
10. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Younossi Y, Beckerman R, et al. In an era of highly effective treatment, hepatitis C screening of the United States general population should be considered. *Liver int* 2018;38:258–265. PMID:28719013.
11. Barbosa C, Fraser H, Hoerger T, Leib A, Havens LR, Young A, et al. Cost-effectiveness of scaling up HCV prevention, testing and treatment among people who inject drugs in the US. *EASL 2018, Paris. J Hepatol* 2018; 68. Poster THU-131.
12. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Cost-Effectiveness of screening strategy of hepatitis C in France: It is time to change Recommendations. *AASLD 2016 Hepatology* 2016; 64 (1 Supplement 1): 375A–376a.
13. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69(4):785–792. PMID:30227916.
14. Ethgen O, Sanchez Gonzalez Y, Jeanblanc G, Duguet A, Misurski D, Juday T. Public health impact of comprehensive hepatitis C screening and treatment in the French baby-boomer population. *J Med Econ* 2017;20(2):162–170. PMID:27590836.
15. Kim DY, Han K-Y, Jun B, Kim TH, P S, Ward T, Webster S, et al. Estimating the cost-Effectiveness of one-Time Screening and Treatment for Hepatitis C in Korea. *Plos One* 2017; 12(1):e0167770. PMID:28060834.
16. Kim KA, Chung W, Choi HY, Jang ES, Ki M, Jeong SH. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Korean General Population. *EASL 2018, Paris. J Hepatol* 2018; 68. Poster THU-433.
17. Kim KA, Chung W, Choi HY, Ki M, Jang ES, Jeong SH. Cost-effectiveness and health-related outcomes of screening for hepatitis C in Korean population. *Liver Int* 2019; 39: 60–69. PMID:29998565.
18. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA, Sabater E, Esteban R. Screening and treatment of hepatitis C in adults of general population in Spain is cost-effective. *EASL 2018, Paris. J Hepatol* 2018; 68. Poster THU-140.
19. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA, Sabater E, Esteban R. Healthcare value of implementing hepatitis C screening in the adult general population in Spain. *PLoS One* 2018;13(11):e0208036. PMID:30485377.
20. Cuadrado A, Perello C, Llerena S, Gomez M, Escudero MD, Rodriguez L, et al. Design and cost effectiveness of a hepatitis C virus elimi-

- nation strategy based on an updated epidemiological study (ETHON cohort). EASL 2018, Paris. J Hepatol 2018; 68. Poster THU-087.
21. Martin NK, Vickerman P, Brew IF, Williamson J, Miners A, Irving WL, et al. Is increased hepatitis C virus case-finding combined with current or 8-week to 12-week direct-acting antiviral therapy cost-effective in UK prisons? A prevention benefit analysis. *Hepatology* 2016; 63(6):1796-808. PMID:26864802.
 22. Selvapatt N, Ward T, Harrison L, Lombardini J, Thursz M, McEwan P, et al. The cost impact of outreach testing and treatment for hepatitis C in an urban Drug Treatment Unit. *Liver Int* 2017; 37: 345-353. PMID:27566283.
 23. Scott N, Doyle JS, Wade A, Howell J, Pedrana A, Thompson A, et al. Reaching hepatitis C virus elimination targets requires health system interventions to enhance the care cascade. *Int J Drug Policy* 2017;47:107-116. PMID:28797497.
 24. Wong W, Erman A, Feld J, Krahn M. Model-based projection of health and economic effects of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ open* 2017; E662-E672. PMID:28851700.
 25. Chaillon A, Mehta SR, Hoenigl M, Vickerman P, Hickman M, Skaathun B, et al. The Cost-effectiveness of General Population HCV Screening in India. 68th AASLD, Washington 2017. *Hepatology* 2017; 66 (765): 410a.
 26. Camera A, Ianuale C, Boccia S. Cost-effectiveness of HCV screening: a systematic review of the literature from 2007 to 2012. *Epidemiol Biostat Public Health* 2013; 10 (3): e8767-e8768.
 27. Coretti S, Romano F, Orlando V, Codella P, Prete S, Di Brino E, et al. Economic evaluation of screening programs for hepatitis C virus infection: evidence from literature. *Risk Manag Healthc Policy* 2015 21;8:45-54. PMID:25960681.
 28. Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations *BMJ Open* 2016;6(9):e011821. PMID:27601496.
 29. Geue C, Wu O, Xin Y, Heggie R, Hutchinson S, Martin NK, et al. Cost-Effectiveness of HBV and HCV Screening Strategies – A Systematic Review of Existing Modelling Techniques. *PLoS One* 2015 10(12):e0145022. PMID:26689908.
 30. Morgan JR, Servidone M, Easterbrook P, Linas BP. Economic evaluation of HCV testing approaches in low and middle income Countries. *BMC Infectious Diseases* 2017 17(Suppl 1):697: 117-127. PMID:29143681.
 31. CADTH Health Technology Assessment Screening for Hepatitis C Virus: A Systematic Review. 2017 March. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0098272/> Accessed on 28 August 2018.
 32. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, Baptista-Leite R, Baskozos I, Chhatwal J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end—key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat* 2018; 25 Suppl 1:6-17. PMID:29508946.
 33. Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Serra MÁ, Crespo J, Romero M, et al. Elimination of hepatitis C in Spain: Adaptation of a mathematical model based on the public health strategic plan for addressing hepatitis C in the National Health System. *Med Clin (Barc)* 2017; 148(6):277-282. PMID:28159349.

Laura Suárez-Hormiga^{1,2}
María-Nieves Jaén-
Sánchez^{1,2}
Edwin-Andrés Verdugo-
Espinosa³
Cristina Carranza-
Rodríguez^{1,2}
Pilar-Michele Hernández-
Cabrera^{1,2}
Elena Pisos-Álamo^{1,2}
Adela Francés-Urmeneta¹
José-Luis Pérez-Arellano^{1,2}

Hemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: A study of 15 consecutive patients

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. Spain

²Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. Spain

³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. Spain

Article history

Received: 21 April 2020; Revision Requested: 25 May 2020; Revision Received: 11 June 2020; Accepted: 12 June 2020; Published: 19 June 2020

ABSTRACT

Objectives. Hemophagocytic syndrome (HPS) is characterized by various clinical and biological data derived from cytokine hyperproduction and cell proliferation. The objectives of this study were to evaluate the epidemiological, etiological, clinical and evolutionary characteristics of patients diagnosed with hemophagocytic syndrome and HIV infection, as well as their comparison with data from the literature.

Methods- A retrospective descriptive observational study was performed, including all adult patients with a diagnosis of HPS and HIV infection treated in the Infectious Diseases and Tropical Medicine Unit of the Hospital Universitario Insular, Las Palmas, Gran Canaria from June 1, 1998 to December 31, 2018.

Results. An analysis of this series of case reports of 15 patients showed a higher percentage of males than females, with a mean age of 42 years. With respect to the diagnostic criteria for HPS, presence of fever, cytopenias and hyperferritinemia were a constant in all patients. Clinical neurological manifestations were frequent and clinical respiratory signs and symptoms absent. HPS was confirmed in some patients who were not severely immune-depressed and had undetectable viral loads. Furthermore, 40% of cases were not receiving ART. The most frequent triggering causes of HPS were viral, especially HHV-8. In addition, two new HPS triggers were identified: *Blastocystis dermatitidis* and *Mycobacterium chelonae*.

Conclusion. Administration of treatment in HPS is arbitrary. This, together with the high mortality rate and the fact that it is underdiagnosed, indicates the importance of conducting future studies.

Key-words: Hemophagocytic syndrome, HIV, Acquired immunodeficiency syndrome, Antiretroviral therapy, Human herpes virus 8

Síndrome hemofagocítico en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: un estudio en 15 pacientes consecutivos

RESUMEN

Objetivos. El síndrome hemofagocítico (HPS) se caracteriza por varios datos clínicos y biológicos derivados de la hiperproducción de citocinas y proliferación celular. Los objetivos fueron evaluar las características epidemiológicas, etiológicas, clínicas y evolutivas de los pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico e infección por VIH así como su comparación con los datos bibliográficos.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo incluyendo todos los pacientes adultos con diagnóstico de HPS e infección por VIH, atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical del Hospital Universitario Insular de Las Palmas de Gran Canaria desde 1 de junio 1998 hasta 31 de diciembre de 2018.

Resultados. Se analizó una serie de casos de 15 pacientes, observando un mayor porcentaje de varones con edad media de 42 años. En cuanto a los criterios de HPS se observa que la presencia de fiebre, citopenias e hiperferritinemia era constante en todos los pacientes. Las manifestaciones clínicas neurológicas fueron frecuentes y ausente la clínica respiratoria. Se confirmó HPS en algunos pacientes sin inmunodepresión grave y carga viral indetectable. Además, un 40% de los casos no recibían ART. Las causas desencadenantes de HPS más frecuentes fueron las víricas, especialmente HHV-8. Además, se identificaron dos nuevos agentes desencadenantes de HPS: *Blastocystis dermatitidis* y *Mycobacterium chelonae*.

Conclusión. La administración de tratamiento en HPS es arbitraria lo que unido a su alta tasa de mortalidad e infradiagnóstico indican la importancia de continuar realizando estudios futuros.

Palabras clave: Síndrome hemofagocítico, VIH, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Terapia antirretroviral, Herpesvirus humano 8.

Correspondence:

Cristina Carranza Rodríguez.

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Av. Marítima del Sur s/n 35016 Las Palmas de Gran Canaria. Spain.

Phone: +34 928441251 - Fax: +34 928441413

E-mail: cristinacarranzarodriguez@gmail.com

INTRODUCTION

Hemophagocytic syndrome (HPS), also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is characterized by the association of various clinical (fever and splenomegaly) and biological (cytopenias, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia and hemophagocytosis) features, whose common pathophysiological basis is the reduction of cytotoxic activity and hyperproduction of inflammatory cytokines [1-3].

HPS has traditionally been categorized as primary (or genetic) or secondary (or reactive) [1-3]. Primary forms appear in childhood and are usually the result of genetic alterations affecting the cytotoxic T lymphocyte granules and natural killer (NK) cells. Secondary forms can develop at any age and are associated with a number of triggering factors, indicated below. HPS, especially its secondary forms, present data that overlap with macrophage activation syndrome [4].

HPS is not a common process in adults (1 case per 800,000 people/year) with major geographical variations [2]. The highest number of cases has been reported in Japan (>500), followed by France (150-500), Spain, Italy and the United States (50-149) [2]. The three main groups of triggering agents of HPS in adults are infections, malignancies and autoimmune processes, with major differences depending on the geographical region. Among infections, the most frequently involved agents are viruses (particularly the Epstein Barr virus [EBV] and cytomegalovirus [CMV]), followed by bacteria (mainly *Mycobacterium tuberculosis*), protozoa (above all *Leishmania* spp.) and fungi (typically *Histoplasma* spp.) [2, 5-7]. The malignancies most frequently associated with HPS are lymphomas and related autoimmune disorders such as systemic lupus erythematosus (SLE) and adult Still's disease (ASD).

In the context of adult HPS, from the early years of HIV as an endemic infection, cases were reported of patients with HIV infection [8] who presented certain distinctive characteristics from the standpoint of etiology, progression and therapy [9-11]. Although there are some case series of patients and individual case (tables 1-2), the information is scarce, so that it is worth reviewing the experience in our center and comparing the characteristics in our series (clinical and microbiological features, and outcome) with those published by other authors.

METHODS

Study design. A retrospective descriptive observational analysis of a case series was performed.

Scope of study. To evaluate epidemiological, etiological, clinical and evolutionary characteristics of patients diagnosed with hemophagocytic syndrome and HIV infection.

Inclusion and exclusion criteria. Included were all adult patients (>14 years) with a diagnosis at discharge of HPS and HIV infection who were treated in the Infectious Diseases and Tropical Medicine Unit (IDTMU) of the Hospital Universitario Insular in Las Palmas, Gran Canaria, between June 1, 1998 and December 31, 2018. Henter's criteria were used for the HPS

diagnosis (table 3) [12]. Mutations in genes compatible with a molecular diagnosis of HLH, increased levels of soluble CD25, and NK cell activity were not analyzed because of difficulties of access in our environment. Data were obtained after a detailed, comprehensive review of the clinical history of each patient. Excluded were patients who did not present HIV infection.

Methodology. For each patient, the following demographic data were recorded: age at the time of diagnosis, sex, geographic origin. Other essential data about HIV infection were also included, such as year of diagnosis, risk practices for acquiring HIV infection, medical history of interest, opportunistic infections prior to current HPS admission and co-infections. Other measures evaluated were: type of HIV, subtype and antiretroviral drug resistance, nadir CD4/ μ L count, viral load at the time of HIV infection diagnosis, antiretroviral therapy (ART) at admission, time in follow-up and compliance with ART. The time interval between diagnosis of HIV infection and the presence of HPS was also noted, indicating whether the HIV infection diagnosis was recent. For confirmation of the HPS diagnosis, the following variables were recorded: fever, presence of splenomegaly, cytopenias, triglycerides in blood, fibrinogen levels, presence of hyperferritinemia, bone marrow aspiration performed and observation of hemophagocytosis. Other data recorded included: time from onset of symptoms until HPS diagnosis, neurological symptoms, hepatomegaly, lymphadenopathies, basic analytic data (procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, total proteins in blood plasma, transaminases, LDH activity, urea, creatinine, natremia and Quick index). With respect to HIV, the following lymphocyte subpopulation values (total and percentage) were analyzed: B lymphocytes (CD19), T lymphocytes (CD3), CD4 and CD8 lymphocytes, CD4/CD8 ratio and NK cells (CD3-/CD56+). Finally, the etiology of HPS was evaluated, the specific therapy used to treat HPS, as well as the etiological therapy, the need for ICU admission, total days spent in hospital, and prognosis (survival after diagnosis of HPS, survival or mortality in the first 30 days).

Limitations. The present study has certain limitations. First, it is likely that some cases of HPS were not suspected or were mistaken for sepsis or immune reconstitution inflammatory syndrome. Second, various patients with a probable diagnosis (only 4 of Henter's criteria) were not included in the interests of methodological rigor (one was triggered by *Histoplasma capsulatum*). Third, the retrospective study design and the fact that it spanned a period of 20 years made it difficult to obtain some information, either to recover records or because of the limitation of additional tests available at any one time. Finally, therapeutic strategies were not clear and unambiguous, so that patient progress and prognosis may have been influenced by this heterogeneity.

Statistical analysis. Statistical analysis of the data obtained in the course of the present study was carried out using the SPSS statistical package, V22. Descriptive data were expressed as percentages (qualitative) or using measures of central tendency and dispersion (arithmetic mean and standard deviation, for normal distributions, or median and interquartile range for non-normal distributions).

Table 1
Case series of hemophagocytic syndrome in HIV-infected patients. General characteristics.

Pellegirin [18]		Bourquelot [19]		Tiab [10]		Sailler [20]		Grateau [21]		Fardet [22]		Stebbing [23]		Fardet [24] ^a		Townsend [25]		Lerolle [26] ^b		Telles [27]	
Year	1992	1993	1996	1997	1997	1997	1997	1997	1997	2003	2008	2010	2015	2015	2010	2015	2015	2015	2015	2018	
N° patients	2	5	5	16	16	9	9	4	4	5	4	43	9	9	43	19	21				
Age (years). Mean	31	33	35	-	-	46	46	-	40	-	40	-	42	-	-	-	36				
Sex (M/F). Number	2/0	4/1	5/0	-	-	7/2	7/2	1/4	4/0	-	4/0	-	7/2	-	-	-	19/2				
Origin. %	-	-	-	-	-	-	-	● Africa: 60% ● Caribbean:20% ● Europe:20%	● Africa: 50% ● Europe: 50%	-	-	-	● North America: 78% ● Central America:11% ● Unknown: 11%	-	-	-	-				
Fever	2 (100%)	5 (100%)	-	15 (94%)	15 (94%)	7 (78%)	7 (78%)	5 (100%)	4 (100%)	43 (100%)	4 (100%)	36 (84%)	9 (100%)	7 (78%)	43 (100%)	19 (100%)	21 (100%)				
Splenomegaly	1 (50%)	4 (80%) ^d	-	-	-	3 (33%)	3 (33%)	5 (100%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)	9 (100%)	9 (100%)	36 (84%)	-	19 (90%)				
Hemoglobin < 9 g/dL	1 (50%)	5 (100%)	-	-	-	6 (67%)	6 (67%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	-	9 (100%)	9 (100%)	-	-	-				
Neutrophils < 1000/mL	0	3 (60%)	-	-	-	2 (22%)	2 (22%)	2 (40%)	-	2 (40%)	-	-	-	-	-	-	-				
Platelets < 100000/mL	1 (50%)	5 (100%)	-	-	-	2 (22%)	2 (22%)	3 (60%)	2 (50%)	3 (60%)	2 (50%)	-	9 (100%)	9 (100%)	-	-	-				
Triglyceridemia > 265 mg/dL	1 (50%)	3 (60%)	-	-	-	0	0	5 (100%)	3 (75%)	5 (100%)	3 (75%)	-	-	-	-	-	-				
Fibrinogen levels< 1.5 g/L	0	2 (40%)	-	-	-	-	-	3 (60%)	0	3 (60%)	0	-	-	-	-	-	-				
Hemophagocytosis	2 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	-	-	9 (100%)	9 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	-	7 (78%)	7 (78%)	-	-	-				
Elevated ferritin	1 (50%)	2 (40%)	-	-	-	1 (11%)	1 (11%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	-	8 (89%)	8 (89%)	-	-	21 (100%)				
Respiratory symptoms	1 (50%)	4 (80%)	-	-	-	-	-	5 (100%)	-	5 (100%)	-	-	-	-	-	-	-				
Neurological symptoms	-	2 (40%)	-	-	-	4 (44%)	4 (44%)	2 (40%)	-	2 (40%)	-	-	-	-	-	-	-				
Hepatomegaly	2 (100%)	4 (80%)	-	-	-	8 (89%)	8 (89%)	3 (60%)	4 (100%)	3 (60%)	4 (100%)	-	-	-	-	-	-				
Lymphadenopathy	1 (50%)	4 (80%)	-	-	-	4 (44%)	4 (44%)	5 (100%)	4 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	-	-	-	-	-	8 (38%)				
Disseminated intravascular coagulation	-	2 (40%)	-	-	-	4 (44%)	4 (44%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Hypertransaminasemia	0	3 (60%)	-	-	-	7 (78%)	7 (78%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Risk practices for HIV infection (%)	MSM:100%	MSM: 80% IDU: 20%	-	-	-	MSM: 56% HTX : 33% IDU:11%	MSM: 56% HTX : 33% IDU:11%	MSM: 20% HTX: 80%	-	MSM: 20% HTX: 80%	-	-	-	-	-	-	-				
Duration of HIV infection in months (mean and interval)	- ^c	-	65 (36-120)	-	-	-	-	-	-	-	-	48 (0-240)	-	-	48 (0-240)	-	96				
Plasma HIV RNA at diagnosis of HPS (copies/mL). Interval	-	-	-	-	-	-	-	50-25.000	50-500.000	20-2.800.000	50-500.000	20-2.800.000	0-10.000.000	0-10.000.000	20-2.800.000	50- 316.000	-				
ART admission	1 (50%)	-	-	-	-	-	-	-	2 (50%)	-	2 (50%)	25 (58%)	4 (44%)	4 (44%)	25 (58%)	-	-				
CD4/μL (mean and interval)	78 ^e	305 (11-818)	36 (0-70)	30 (6-475)	30 (6-475)	16 (0-64)	16 (0-64)	200 (165-234)	247 (71-492)	200 (165-234)	247 (71-492)	104 (2-387)	13 (1-50)	13 (1-50)	104 (2-387)	21 (16-101)	82				
CD8/μL (mean and interval)	-	1053 (200-3500)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	391 (33-2618)	-	-	391 (33-2618)	-	-				
Specific treatment for HPS	-	Corticosteroids Splenectomy	-	-	-	-	-	Etoposide Splenectomy	Splenectomy Rituximab	Etoposide Splenectomy	Etoposide Splenectomy	-	Corticosteroids Intravenous immunoglobulin	-	-	-	-				
Mortality in the first 30 days	1 (50%)	4 (80%)	3 (60%)	8 (50%)	8 (50%)	9 (100%)	9 (100%)	2 (40%)	0	2 (40%)	0	-	5 (56%)	5 (56%)	-	-	-				
Survival (days) in patients who died (mean and interval)	43	60-150	30 (10-50)	-	-	198 (60-360)	198 (60-360)	-	-	-	-	-	54 (9-221)	54 (9-221)	-	-	-				

The data has been expressed in number of patients (n) and frequencies (%)

Only the data referring to patients with confirmed HPS diagnosis are provided (n: 43 patients). ^bOnly the data referring to patients with HPS and HIV infection are provided (no: 19 patients). ^cPrimary infection ^dOne patient was splenectomized. ^eValue obtained from a single patient. MSM: Men who have sex with men; HTX: Heterosexual contact; IDU: Injecting Drug Users.

Table 2
Characteristics of single cases of hemophagocytic syndrome in HIV-infected patients.

Group	Subgroup	Author	References	Year	HIV-infected admission	Age	Sex	Origin	CD4/ μ L	ART	Treatment *	Mortality
Virus	HIV	Gotoh	Br J Haematol. 2001;112:1090	2001	No	35	Male	-	100	Yes	No	No
		Alliot	Hematology. 2001;5:47-58	2001	No	51	Male	North Africa	42	Yes	No	Yes
		Castilleti	Clin Infect Dis. 2004;38:17923	2004	Yes (acute HIV infection)	27	Male	Italy	138	No	No	No
		Chen	Int J Hematol. 2003;78:4502	2004	Yes	18	Male		590	No	IVIG	No
		Adachi	Intern Med. 2013;52: 62932	2013	Yes (acute HIV infection)	48	Male	Japan	98	No	No	No
		Ferraz	BMC Infect Dis. 2016;16:619	2016	Yes (acute HIV infection)	27	Female		13	No	Co	No
		Usman	Int J STD AIDS. 2016;27:4113	2016	Yes	24	Male		331	No	Co	No
		Manji	BMC Infect Dis. 2017;17:633	2017	Yes (acute HIV infection)		Male		137	No	No	No
		Fitzgerald	Case Rep Crit Care. 2017;2017:8630609	2017	No	30	Female	Caucasian	4	No	Co	No
		Albrecht	Arch Pathol Lab Med. 1997;121:8538	1997	No	26	Male		70	No	Co + S + IVIG	Yes
		Wong	Arch Intern Med. 2007;167:19013	2007	No	46	Male	China	204	Yes	Et + IVIG	Yes
		Flew	Int J STD AIDS. 2010;21:6013	2010	No	46	Male	Africa	314	Yes	Co	No
		Thoden	J Infect. 2012;64:1102	2012	No	70	Male		284	Yes	Co + Et + Ri	Yes
		Khagi	Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(4):260-2	2012	No	58	Male		40	Yes	Co + Ri	Yes
HHV-8		Sculier	J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19650	2014	No	29	Male		438	Yes	Co + Et + Ri	
		Koizumi	J Clin Immunol. 2018;38:478483	2018	No	53	Male	Japan	7	Yes	No	Yes
		Shalikh	BMJ Case Rep. 2018;2018: pii: ber2018224424	2018	Yes	33	Male		42	No	Co	No
		Yates	AIDS Read. 2007;17:5968	2007	No	45	Male		64	Yes	Cf + Co + S + Ri	Yes
		Seliem	Am J Surg Pathol. 2007;31:143945	2007	No	45	Male		64	Yes	Cf + S + Ri	Yes
		Ramon	Acta Clin Belg. 2010;65:2768	2010	No	40	Male	Congo	90	Yes	No	No
		Shah	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14:e15760	2014	No	33	Male		60	No	Co + Ri	No
		Zorrou	Hematol Rep. 2016;8:6581	2016	No	40	Male		39	No	Co + IVIG	No
		Bangaru	BMJ Case Rep. 2017;2017: pii: ber2017222382	2017	No	45	Male		17	Yes	Co	Yes
		Ohkuma	BMJ Case Rep. 2013;2013: pii: ber2013200983	2013	No	29	Male		156	No	No	No
		Alliot	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20:435	2001	No	34	Male	South America	34	Yes	No	Yes
		Guiot	Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;57:42933	2007	Yes	43	Male	Puerto Rico	66	No	No	No
		Sánchez	AIDS Read. 2007;17:4969	2007	Yes	61	Male	Mexico	4	No	No	No
		De Lavaissière	J Infect. 2009;58:2457	2009	No	33	Male	Guyana	13	No	IVIG	No
Fungi	Histoplasma spp.	Subdee	J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015;14:3917	2015	No	42	Female	USA	40	No	No	No
		Castelli	Open Forum Infect Dis. 2015;2:ofv140	2015	No	32	Male	Mexico	3	No	Co + Et	No
		Nieto	Biomedica. 2016;36:914	2016	No	33	Male	-	16	No	No	No
		Gómez	Myco-pathologia. 2017;182:767770	2017	Yes	23	Male	Venezuela	7	Yes	Co + IVIG	No
		Ocon	BMJ Case Rep. 2017;2017: pii: ber2017221264	2017	No	49	Male	Guyana	7	No	A + Co + IVIG	No
		Loganathanaraj	Int J STD AIDS. 2018;29: 925928	2018	No	46	Male	D. Republic	54	No	No	No
		Zanotti	Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018;10:e2018040	2018	Yes	19	Female	Ivory Coast	19	No	Co	No
		Tsuboi	Am J Trop Med Hyg. 2019;100:365367	2019	Yes	56	Female	Venezuela	13	No	No	No
		Pci	Am J Trop Med Hyg. 2008;78:113	2008	Yes	34	Male		119	No	Co + IVIG	No
		Bathia	Clin Infect Dis. 2003;37:e1616	2003	No	38	Female		65	Yes	Co + IVIG	Yes
		Delcroix	Rev Med Liege. 2006;61:7138	2006	Yes	31	Female	Yugoslavia		No	Co + IVIG	Yes
		Patel	J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2009;8:21720	2009	No	35	Male		234	No	No	No
		Guillaume	Eur J Intern Med. 2006;17:5034	2006	No	33	Male	Rwanda	6	Yes	Co + IVIG	Yes
		Le Joncour	Clin Infect Dis. 2016;62:8046	2016	Yes	69	Male	Mali	20	No	Et	No
		Naqash	Ann Hematol. 2017;96: 17551758	2017	No	66	Female	Africa	0	Yes	Co + Et	Yes
Mycobacteria	M. xenopi	Nurió	Enferm Infect Microbiol Clin. 2000;18:967	2000	No	25	Female	-	9	No	Co	Yes

*A: Anakinra; Cf: Cyclophosphamide; Co: Corticosteroids; S: Splenectomy; Et: Etoposide; IVIG: Intravenous immunoglobulin; Ri: Rituximab

Table 3 Diagnostic criteria of hemophagocytic syndrome*

1. Fever > 38.5° C
2. Splenomegaly
3. Peripheral blood cytopenia, along with at least two of the following:
 - Hemoglobin < 9g/dL
 - Neutrophils < 1,000/μL
 - Platelets < 100,000/μL
4. Hypertriglyceridemia > 265 mg/dl, or fibrinogen levels < 1.5 g/L
5. Hemophagocytosis (bone marrow, lymph nodes or spleen) without evidence of malignancy
6. Low or absent NK cell activity
7. Ferritin levels > 500 ng/mL
8. Elevated soluble CD25 levels (> 2,400 U/mL)

* If 5 of the 8 criteria listed are fulfilled.

RESULTS

Clinical cohort. Of the 3,066 HIV-infected cases followed between June 1, 1998 and December 31, 2018, 15 fulfilled the criteria for HPS. The distribution of cases according to year was: 1 patient in each of the following years: 2003, 2006, 2010, 2012, 2014, 2015 and 2018; 2 patients in 2011 and 2016, and 4 patients in 2013.

Epidemiological characteristics. 11 of the 15 patients were male and the mean age was 42 years (range 20-67). Ten patients were European (7 from Spain) and the rest came from sub-Saharan Africa (4) and the Caribbean (1).

Clinical characteristics and laboratory findings. Table 4 shows the diagnostic criteria for HPS present in the study group and other clinical and biological data of patients included in this series. Table 5 indicates characteristics related to HIV infection in this group of patients. The study of blood lymphocyte subpopulations is shown in table 6.

Etiological triggers. In 8 patients, the trigger was HHV type 8 (isolated in 5 cases and associated with *P. jirovecii* in two patients and Epstein Barr virus in another). The rest of the cases corresponded to other viruses (Cytomegalovirus in 2 cases), mycobacteria (*M. tuberculosis* and *M. chelonae*), fungi (*Blastocystis dermatitidis*) and neoplasms (Hodgkin's disease). No other triggering agent was found in one patient.

Treatment and follow-up. The main aspects of patient management and patient outcomes are shown in (tables 7-8).

DISCUSSION

Thanks to the efficacy of ART, a large number of patients with HIV infection currently remain asymptomatic during the course of the illness. In another group of patients, principally those with late diagnosis (starting CD4 count of <350 cells/μL),

Table 4 Clinical characteristics and laboratory findings of hemophagocytic syndrome

DIAGNOSTIC CRITERIA OF HPS	n (%)	Range
Fever	15 (100)	
Splenomegaly	11 (73.3)	
Cytopenias	15 (100)	
(along with at least two of the following):		
Hemoglobin <9 g/dL	14 (93.3)	5.6-8.7
Neutrophils <1,000/mL	8 (53.3)	0-600
Platelets <100,000/mL	15 (100)	2,000-9,200
Triglycerides >265 mg/dL	11 (73.3)	283-900
Hemophagocytosis	11 (73.3)	
Elevated ferritin levels > 500 ng/mL	15 (100)	550-10,105
OTHER CHARACTERISTICS	n (%)	Range
Neurological symptoms	5 (33.3)	
Hepatomegaly	6 (40)	
Lymphadenopathy	7 (46.6)	
Procalcitonin > 0.5 ng/mL	7 (46.6)	1.5-75.7
Erythrocyte sedimentation rate >12 mm	11 (73.3)	20-132
C-reactive protein >0.5 mg/dL	14 (93.3)	0.6-30.6
Total protein < 6.4 g/dL	11 (73.3)	3.6-5.8
Aspartate aminotransferase >37 U/L	8 (53.3)	45-143
Alanine aminotransferase >45 U/L	5 (33.3)	47-195
Gamma-glutamyl transpeptidase > 55 U/L	10 (66.6)	75-1,112
Lactate dehydrogenase >248 U/L	10 (66.6)	256-5,984
Urea >43 mg/dL	10 (66.6)	60-512
Creatinine > 1.17 mg/dL	6 (40)	1.2-4.8
Serum sodium < 135 mM/L	9 (60)	127-134
Indice Quick <70%	8 (53.3)	44-66

The data has been expressed in number of patients (n) and frequencies (%)

infections develop (both opportunistic and not) that can be controlled with specific treatment. There is however another group of patients with HIV infection whose clinical manifestations are serious or very serious. The three main situations that lead to this picture are septic hemophagocytic syndrome [8-11], shock [13] and immune reconstitution inflammatory syndrome [14]. Nevertheless, the boundaries between them are not always clear cut, and situations may arise in which various of the diagnostic criteria coexist [15-17].

The characteristics of the patients in our series present certain similarities to and also various differences from those described in the literature, both in case series and isolated communications.

The incidence of HPS in our series of patients was 5/1,000 HIV-infected persons. There are no equivalent data in the lit-

Table 5 Clinical characteristics and laboratory findings of HIV infection.

Risk practices for HIV infection	MSM: 7 (46.6)
	HTX: 7 (46.6)
	IDU: 1 (6.6)
Coinfection	No: 11 (73.3)
	Yes: 3 (20) (Chronic hepatitis B)
	Unknown: 1 (6.6)
Type of HIV	Type 1: 11 (73.3)
	Type 2: 1 (6.6)
	Unknown: 3 (20)
Subtype of HIV-1	B: 8 (72.7)
	Circulating Recombinant Forms: 3 (27)
Genotypic resistance test	Yes: 11 (73.3)
	Unknown: 4 (26.6)
Nadir CD4/ μ L (mean and standard deviation)	303 (409)
Plasma HIV RNA (copies/mL) (median and range)	411,000 (9,989,200)
HIV recent diagnosis	7 (46.6)*
Duration of HIV infection in months (mean and standard deviation)	27 (38)
Plasma HIV RNA at diagnosis of HPS <50 copies	3 (20)
Plasma HIV RNA at diagnosis of HPS (copies/mL) (median and range)	20,670 (7,299,999)
ART at admission	9 (60)
ART schedule	
NRTIs	9 (100)
NNRTIs	5 (55)
PIs	4 (44)
INSTIs	2 (22)
Duration of ART in days (mean and standard deviation)	84 (90)

The data has been expressed in number of patients (n) and frequencies (%)

*One patient had acute HIV infection.

N and %: Number of patients (n) and frequencies (%), MSM: Men who have sex with men; HTX: Heterosexual contact; IDU: Injecting Drug Users; NRTIs: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs: Protease inhibitors; INSTIs: Integrase inhibitors.

erature to make comparisons. The number of patients included in the different case series ranges between 2 and 43, with the majority of studies being single-center [18-27].

In our series, the ratio of males to females was 2.75:1 and the mean age was 42 years, similar to those indicated in the literature, although males were less predominant (4:1 over-

all). The patients studied were of very diverse origins, with a third being of non-European origin (sub-Saharan Africa and the Caribbean), which is of importance primarily for type of triggering factor.

In our study, all the patients presented fever, cytopenias and elevated ferritin levels. Fever is one of the characteristic manifestations of HPS and appears in 100% of patients in most of the series [18, 19, 22-24, 26, 27], and at least 75% of patients in others [20, 21, 25]. The presence of cytopenia (especially anemia and thrombocytopenia) is usual in the published series, although the percentage of patients in which it is reported ranges from 22 to 100% [18, 19, 21-23, 25]. Elevated serum ferritin is a distinctive marker with a negative prognostic value in HPS [27]. The results in different series are variable, principally because this measure was not evaluated in all the patients included. Whilst it is reasonable to assume, given its name (hemophagocytic syndrome), that it is present in all patients by demonstrating its presence in bone marrow, lymph nodes, liver and spleen, it is possible to diagnose HPS without histologic evidence of hemophagocytosis. In our series, 73% of patients presented splenomegaly, and in other series, it varied from 0 to 100% [18, 19, 21-25, 27]. Three quarters of patients included in this study presented hypertriglyceridemia, which is similar to figures indicated in the literature [18, 19, 22, 23]. Measurements of fibrinogen, NK cell activity and soluble CD25 receptor levels are unusual in the bibliography.

In our series, the most frequently encountered clinical manifestations of HPS not included in its definition were neurological (33% of patients). Respiratory manifestations were not observed. In the literature, the frequency of neurological alterations is similar to that found in our study [19, 21, 22], whereas respiratory affection varies considerably (0-100%) [18, 19, 22]. The presence of hepatomegaly, lymphadenopathies and liver function test alterations was observed in 40-60% of patients studied, with similar values to those found in other series [18, 19, 21-23, 27].

There was no single pattern of HIV infection in our patients. Consequently, the risk practices for acquiring HIV infection were different and probably reflected local epidemiological patterns [18, 19, 22, 23]. In general, severe immunosuppression (<200 CD4/ μ L) and a detectable viral load at the time of diagnosis were common, although in our series and also in the literature, some cases of HPS presented higher CD4 values and undetectable viral loads [18-27]. Approximately half the patients were not in receipt of antiretroviral treatment, although the remainder were being treated [18, 23-25]. The interval between diagnosis of HIV infection and HPS varied considerably (0-240 days), which has also been described in the literature [10, 24, 27]. Finally, it should be mentioned that one of the patients in our series presented HPS at the same time as primary HIV infection. This has been described in the literature and is generally associated with a better prognosis.

The analysis of factors that trigger HPS in patients with HIV infection is complex for a number of reasons: i) The diagnostic methodology varies depending on the date and the

scope of the study, and consequently, in certain patients, the precipitating factor appears as undetermined; *ii*) In quite a few cases, categorizing the trigger as malignancy or infection is arbitrary. This is particularly common in EBV infections and

Hodgkin's disease, and also in those due to HHV-8 and a number of associated malignancies (Kaposi's sarcoma, Castleman's disease); *iii*) Some causative agents (e.g. *Histoplasma* spp.) have a restricted geographic distribution, and *iv*) Frequently, two or more triggering agents are associated together in the same patient. Bearing these considerations in mind, several conclusions can be drawn from the analysis of triggering factors in patients included in our study: *i*) In three patients, two or more triggering factors were identified; *ii*) The most common *triggers* were infections, particularly, viral infections; *iii*) Apart from HIV itself, the most frequently involved virus in our series was *HHV-8*; *iv*) Among fungi, three triggering agents were found in our series: *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans* and *B. dermatitidis*. In this context, it should be pointed out that we have not found any references to the participation of *B. dermatitidis* in triggering HPS; *v*) The two mycobacteria related to HPS in our series were *M. tuberculosis* and *M. chelonae*. We also point out that we have not found bibliography on the role of *M. chelonae* as a trigger of HPS.

The three main pillars of treatment of HPS are [2, 12]: etiological, pathogenic and symptomatic. In entities where there is a causal treatment, the elimination or control of the triggering agent helps reduce the inflammatory stimulus. In this context, the limited therapeutic options in EBV and HHV-8 infections determine a worse prognosis. Pathogenic (sometimes called specific) treatment includes measures aimed at controlling the inflammatory response. The so-called HLH-2004 protocol (dexamethasone, cyclosporine, etoposide) [28] constitutes the accepted basis for treatment, although it is rare in practice, both in our series and in other published cases. Other measures employed, alone or in combination, included intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide or rituximab. Splenectomy may have a role in cases of splenomegaly and/or hypersplenism. In the presence of neurological symptoms, a neuroimaging scan and lumbar puncture are mandatory to identify the mechanism and, if there is affectation, prednisone and intrathecal methotrexate should be used. In addition, the beneficial role of "personalized therapy" should be mentioned, as well as the use of anakinra/tocilizumab for the treatment of HPS, although more studies are necessary [4]. Finally, symptomatic or support treatment includes platelet transfusion, fresh frozen plasma, transfusion of red blood cells and granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) for cases of severe neutropenia (although in isolated cases, administration of GSFs has been associated with exacerbation of HPS).

Thirty-day mortality due to HPS in our series was 75%, a figure intermediate between 40 and 100% described in other series [10, 18–22, 25]. Although it is impossible to be certain, various factors can influence this outcome (such as triggering factor, control of HIV infection, basal state of the immune system), which means that hospital stays are longer, as well as admission to ICU.

Table 6	Blood lymphoid subsets*
CD3/ μ L	648 (50-1656)
CD4/ μ L	1332 (3-996)
CD4/ μ L <500	14 (93%)
CD4/ μ L <200	12 (80%)
CD8/ μ L	475 (44-1056)
CD8/ μ L low	3 (20%)
CD8/ μ L normal	6 (40%)
CD8/ μ L high	3 (20%)
CD4/CD8 ratio	0.27 (0-1.7)
CD19/ μ L	146 (17-530)
CD19/ μ L low	6 (40%)
CD19/ μ L normal	5 (33%)
CD19/ μ L high	1 (7%)
CD3-/CD56 +/ μ L	62 (5-219)

*Subset data are expressed as mean and range.

Table 7	Treatment of hemophagocytic syndrome
Specific treatment for HPS	15 (100)
Corticosteroids	6 (40)
Corticosteroids + etoposide	3 (20)
Corticosteroids + intravenous immunoglobulin	2 (13.3)
Corticosteroids + cyclosporine	1 (6.6)
Corticosteroids + liposomal adriamycin	1 (6.6)
Corticosteroids + doxorubicin	1 (6.6)
Corticosteroids + cyclophosphamide	1 (6.6)

The data has been expressed in number of patients (n) and frequencies (%)

Table 8	Follow-up of hemophagocytic syndrome
Duration of symptoms until confirmation of HPS, in days (mean and standard deviation)	32 (37.7)
Transfer to intensive care unit *	7 (46.6)
Length of hospital stay in days (mean and standard deviation)	34 (21.3)
Survival after diagnosis of HPS in patients who died, in days (mean and standard deviation)	14.7 (10.4)
Mortality in the first 30 days after diagnosis of HPS *	11 (73.3)

*The data has been expressed in number of patients (n) and frequencies (%)

In conclusion, HPS is not so infrequent among HIV patients and should be suspected in the presence of fever and cytopenias. There is no characteristic onset profile and it can appear at different times, with different degrees of immune-suppression, in the presence or absence of ART. HIV infection and HHV-8 are the main triggers and other causative agents such as *B. dermatitidis* and *M. chelonae* also play a role in this context. Treatment is ill-defined, and is one of the reasons for poor patient outcomes.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Ms. Janet Dawson for her help in revising the English version of the manuscript.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes-an update. *Blood Rev* 2014; 28:135-42. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Klamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*, 2014; 383:1503-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- Meeths M, Chiang SC, Löfstedt A, Müller ML, Tesi B, Henter JL, et al. Pathophysiology and spectrum of diseases caused by defects in lymphocyte cytotoxicity. *Exp Cell Res* 2014; 325:10-7. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.03.014
- Kumar B, Aleem S, Saleh H, Petts J, Ballas ZK. A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *J Clin Immunol* 2017; 37: 638-643. DOI: 10.1007/s10875-017-0439-x
- Mostaza-Fernández JL, Guerra Laso J, Carriedo Ule D, Ruiz de Morales JM. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with viral infections: Diagnostic challenges and therapeutic dilemmas]. *Rev Clin Esp* 2014; 214 :320-7. DOI: 10.1016/j.rce.2014.03.009
- Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2017 7: 814-22. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70290-6
- Cascio A, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C et al. Secondary hemo-phagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1324-1337. PMID: 23104648
- Lortholary A, Raffi F, Aubertin P, Barrier JH, Boibieux A, Peyramond D. HIV-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet* 1990; 336:1128. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92601-d
- Sasadeusz J, Buchanan M, Speed B. Reactive haemophagocytic syndrome in human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 1990; 20: 65-8. DOI: 10.1016/S0163-4453(90)92390-7
- Tiab M, Mechinaud Lacroix F, Hamidou M, Gaillard F, Raffi F. Reactive haemophagocytic syndrome in AIDS. *AIDS* 1996; 10:108-11. DOI: 10.1097/00002030-199601000-00020
- Doyle T, Bhagani S, Cwynarski K. Haemophagocytic syndrome and HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22:1-6. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32832180b0
- Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-31. DOI: 10.1002/pbc.21039
- Wiewel MA, Huson MA, van Vught LA, Hoogendijk AJ, Klein Klouwenberg PM, Horn J, et al. Impact of HIV infection on the presentation, outcome and host response in patients admitted to the intensive care unit with sepsis; a case control study. *Crit Care* 2016; 20:322. DOI: 10.1186/s13054-016-1469-0
- Pérez-Rueda M, Hernández-Cabrera M, Francés-Urmeneta A, Angel-Moreno A, Pisos-Álamo E, Jaén-Sánchez N, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected immigrants. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97:1072-1077. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0773
- Price B, Lines J, Lewis D, Holland N. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: A fulminant syndrome associated with multiorgan failure and high mortality that frequently masquerades as sepsis and shock. *S Afr Med J* 2014; 104:401-6. DOI: 10.7196/samj.7810
- Akenroye AT, Madan N, Mohammadi F, Leider J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis mimics many common conditions: case series and review of literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017; 49:31-41. PMID: 28120605
- Meireles M, Souto Moura C, França M. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Opening Pandora's Box. *Case Rep Infect Dis* 2017; 5409254. DOI: 10.1155/2017/5409254
- Pellegrin JL, Merlio JP, Lacoste D, Barbeau P, Brossard G, Beylot J, et al. [Syndrome of macrophagic activation with hemophagocytosis in human immunodeficiency virus infection]. *Rev Med Interne* 1992; 13:438-40. DOI: 10.1016/S0248-8663(05)81562-0
- Bourquelot P, Oksenhendler E, Wolff M, Fegueux S, Piketty C, D'Agay MF, et al. [Hemophagocytic Syndrome in HIV Infection]. *Presse Med* 1993; 22:1217-20. PMID: 8248041
- Sailler L, Ducheyne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, et al. [Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients]. *Rev Méd Interne* 1997; 18:855-864
- Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, Jouanne M, Tulliez M, Galland C, et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with the human immunodeficiency virus: nine cases and a review. *J Infect* 1997; 34:219-25. DOI: 10.1016/S0163-4453(97)94227-4
- Fardet L, Blum L, Kerob D, Agbalika F, Galicier L, Dupuy A, et al. Human herpesvirus 8 associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:285-91. DOI: 10.1086/375224
- Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, Charles P, Nelson M, Kelleher P, et al.

The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multi-centric Castleman's disease. *Clin Exp Immunol* 2008; 154:399-405. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03786.x

24. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, Kamouh W, Lionel G, Marzac C et al. Reactive haemo-phagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS* 2010; 24: 1299-1306. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328339e55b
25. Townsend JL, Shanbhag S, Hancock J, Bowman K, Nijhawan AE. Histoplasmosis-Induced Hemophagocytic Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv055. DOI: 10.1093/ofid/ofv055
26. Lerolle N, Laanani M, Rivière S, Galicier L, Coopo P, Meynard JL, Molina JM, et al. Diversity and combinations of infectious agents in 38 adults with an infection triggered reactive haemophagocytic syndrome: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 268. e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.018
27. Telles JP, de Andrade Perez M, Marcusso R, Correa K, Teixeira RFA, Tobias WM. Hemo-phagocytic syndrome in patients living with HIV: a retrospective study. *Ann Hematol* 2019; 98:67-72. DOI: 10.1007/s00277-018-3500-9
28. Trottestam H, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemo-immuno-therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261

Francisco Javier Candel
González
José Manuel Viñuela-Prieto
Juan González del Castillo
Pablo Barreiro García
Marcos Fragiell Saavedra
Alba Hernández Piriz
David Jiménez Virumbrales
Jesús Canora Lebrato
Gonzalo García de Casasola
Ruth Gil Prieto
Jesús San-Román Montero
Justo Ortega Anselmi
Raquel Barba Martín
Fernando Prados Roa
Javier Marco Martínez
Antonio Zapatero Gaviria

Utility of lateral flow tests in SARS-CoV-2 infection monitorization

COVID-19 IFEMA Field Hospital.

Article history

Received: 25 May 2020; Revision Requested: 1 June 2020; Revision Received: 2 June 2020; Accepted: 3 June 2020;
Published: 4 June 2020

ABSTRACT

Introduction. The diagnosis of SARS-CoV-2 infection is crucial for medical and public health reasons, to allow the best treatment of cases and the best control of the pandemic. Serology testing allows for the detection of asymptomatic infections and 19-COVID cases once the virus has been cleared. We analyzed the usefulness of the SARS-CoV-2 rapid test of Autobio and tried to correlate its pattern with the severity of COVID19 infection.

Material and methods. We analyzed the accuracy and clinical usefulness of a point-of-care IgM and/or IgG test for SARS-CoV-2 in 35 COVID-19 patients [12 (34.3%) mild-moderate and 23 (65.7%) severe-critical] admitted to a field hospital in Madrid, as well as in 5 controls.

Results. The mean time from the first day of symptoms to the antibody test was 28 days (SD: 8.7), similar according to the severity of the disease. All patients with SARS-CoV-2 PCR+ showed the corresponding IgG positivity, while these results were negative in all control individuals. A total of 26 (74%) cases also presented with positive IgM, 19 (83%) were severe-critical cases and 7 (58%) were mild-moderate cases. The IgM response lasted longer in the severe critical cases (mean: 29.7 days; SD: 8.4) compared to the moderate cases (mean: 21.2 days; SD: 2.0).

Conclusions. Rapid serology tests are useful for the diagnosis of patients with COVID-19 (mainly IgG detection) and may also be correlated with the severity of the infection (based on IgM detection).

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19 infection, Serologic rapid tests, Autobio, weak positive bands

Utilidad de los test lateral Flow en la monitorización de la infección por SARS-CoV-2

RESUMEN

Introducción. El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es crucial por razones médicas y de salud pública, para permitir el mejor tratamiento de los casos y el mejor control de la pandemia. Las pruebas de serología permiten la detección de infecciones asintomáticas y de casos de COVID-19 una vez que se ha logrado la eliminación del virus. El objetivo fue analizar la utilidad del test rápido SARS-CoV-2 de Autobio e intentar correlacionar su patrón con la gravedad de la infección por COVID19.

Material y métodos. Hemos analizado la precisión y la utilidad clínica de un test de IgM y/o IgG en el punto de atención para el SARS-CoV-2 en 35 pacientes COVID-19 [12 (34,3%) leves-moderados y 23 (65,7%) severos-críticos] ingresados en un hospital de campaña en Madrid, así como en 5 controles.

Resultados. El tiempo medio desde el primer día de síntomas hasta la prueba de anticuerpos fue de 28 días (DE: 8,7), similar según la gravedad de la enfermedad. Todos los pacientes con SARS-CoV-2 PCR+ mostraron la correspondiente positividad de IgG, mientras que estos resultados fueron negativos en todos los individuos de control. Un total de 26 (74%) casos también se presentaron con IgM positiva, 19 (83%) fueron casos severos-críticos y 7 (58%) fueron casos leves-moderados. La respuesta a la IgM duró más tiempo en los casos críticos severos (media: 29,7 días; DE: 8,4) en comparación con los casos moderados (media: 21,2 días; DE: 2,0).

Conclusiones. Las pruebas de serología rápida son de utilidad para el diagnóstico de los pacientes con COVID-19 (principalmente la detección de IgG) y también pueden estar correlacionadas con la gravedad de la infección (basada en la detección de IgM).

Palabras clave: SARS-CoV-2, infección por COVID-19, test serológicos rápidos, Autobio, bandas débilmente positivas

Correspondence:
Francisco Javier Candel González. MD PhD.
Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Spain.
COVID-19 IFEMA Field Hospital
E-mail: fj.candel@gmail.com

INTRODUCTION

The pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from the end of 2019 onwards [1, 2] has probably marked a new milestone in the history of Medicine, that of finding in the shortest time the best understanding of a new infection of unprecedented populational dimension. While in most instances the clinical picture resembles a common cold [3], around 15% of infections progress to severe pneumonitis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) [4]; later this may lead to septic shock, and coagulation dysfunction [5]. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection is crucial for medical and public health reasons, to allow best treatment of cases and best control of the pandemic. Availability of diagnostic tools is key to provide optimal treatment to infected individuals, to indicate isolation measures to cases and to monitor the efficacy of public health measures [6-8]. Direct detection of viral RNA by RT-PCR was soon developed, and mostly used for the diagnosis of SARS-CoV-2 infectious disease (COVID-19) and is the gold standard in symptomatic patients in medical facilities [9]. Among its limitations are false negatives from the first week, the need for technology, time and cost. Efficacy of social distancing measures during escalation and de-escalation periods needs close monitoring of novel COVID-19 cases. It is estimated that as high as 50 to 75% of infections may be asymptomatic [10], and these carriers have been described as effective SARS-CoV-2 shedders [11].

The rapid lateral-flow point-of-care antibody tests are simple, cheap, and fast. They do not require qualified personnel for interpretation and could be done in primary care. These tests may be optimal to study the prevalence of viral infections, as asymptomatic subjects and infections after viral RNA clearance may both be detected. Serology analysis can also correlate with the clinical severity of COVID-19 if neutralizing antibodies are assessed [12], although other immune pathways as T-cell response or cytokines may also be implicated in clinical recovery. The main objective of this study was to analyze the accuracy of a point-of-care SARS-CoV-2 IgM and/or IgG rapid test for the diagnosis of COVID-19, and to correlate this pattern of immune response with the severity of disease.

MATERIAL AND METHODS

Study setting, context and design. This was a transversal study carried out during the third week of confinement in Spain in a field-Hospital enabled in IFEMA (Ferial Institution of Madrid, Spain) with an occupation over 1,400 beds and full spectrum of COVID-19 severity. The project was approved by the Centre's clinical research ethics committee.

Sample collection and testing. Anti-SARS-CoV-2 tests were performed to 35 randomly selected SARS-CoV-2 RT-PCR confirmed patients, admitted to IFEMA Field-Hospital between April 27th and April 29th, 2020. COVID-19 diagnosis had been established in all cases based on positive SARS-CoV-2 positive

RT-PCR for pharyngeal swabs. Additionally, 5 healthy volunteers with no history of COVID-19 symptoms and negative SARS-CoV-2 RT-PCR were enrolled as negative controls. Blood samples were obtained by peripheral venipuncture at the elbow flexure. The test was performed according to the manufacturer's recommendations: firstly adding 10 µL of total blood in each well (IgM or IgG) from the EDTA blood tube and then adding 60 µL of the sample diluent to the corresponding well. A picture of every rapid test was taken at the manufacturer's established time of reading. Test results were evaluated by two operators. In case of disagreement, a third operator was requested. According to the manufacturer instructions, IgG band reading rendered either negative or positive results. On the other hand, IgM band was classified as either negative, positive or weak positive depending on the intensity of the band staining. IgM positive, IgG positive and either IgM or IgG positive band staining were counted as positive results for the rapid test.

Severity disease categorization. Depending on the clinical features of SARS-CoV-2 diseases, the patients were categorized into mild, moderate, severe or critical [13]. Mild COVID-19: low grade fever, cough, malaise, rhinorrhea, sore throat with or without hemoptysis, nausea, vomiting, diarrhea, but without any radiological features of pneumonia and absence of mental changes. Moderate COVID-19: fever, respiratory symptoms including dry cough and shortness of breath that may emerge along with the radiological features. Severe COVID-19: dyspnea, respiratory frequency 30/minute, blood oxygen saturation 93%, PaO₂/FiO₂ ratio <300, and/or lung infiltrates >50% of the lung field within 24-48 h. Critical COVID-19: usually develops after 7 days in patients with mild/moderate/severe COVID-19 with features of acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring mechanical ventilation along with presence of multi-organ dysfunction failure, metabolic acidosis and coagulation dysfunction.

Serology rapid test. The anti-SARS-CoV-2 lateral flow qualitative immunochromatography rapid tests (Autobio Diagnostics Co. Zhengzhou, China) is based on a one-step capture method. The Cassette contains membranes which are pre-coated with two murine anti-human monoclonal antibodies (anti-IgG and anti-IgM) on two separated test lines. SARS-CoV-2 recombinant spike protein antigen reagents which can specifically bind to SARS-CoV-2 antibodies (IgM and/or IgG), are bound to colloidal gold and sprayed on conjugation pads. When the sample is applied to the test wells, antibody and labeled antigen complexes are formed and travel up the strip. The labeled gold colorimetric reagent is used to form a visible red/pink line. The presence of anti-SARS-CoV-2 IgM and/or IgG will be indicated by a visible red/pink test line (T) in the IgM and IgG result windows. Anti-SARS-CoV-2 IgM antibodies are bound on the IgM line, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies are bound to the IgG line. The control (C) line appears in each result window when sample has flowed through the strip. The manufactur-

Table 1 Main characteristics of the sample.

N	Sex	Age	RT-PCR	IgM	IgG	Severity of disease	Days of symptoms
1	Female	53	POS	w pos	POS	Severe	24
2	Female	54	POS	w pos	POS	Critical	27
3	Female	73	POS	NEG	POS	Severe	26
4	Female	49	POS	NEG	POS	Moderate	17
5	Female	54	POS	NEG	POS	Severe	41
6	Female	74	POS	w pos	POS	Severe	40
7	Female	40	POS	w pos	POS	Moderate	18
8	Female	60	POS	w pos	POS	Severe	37
9	Male	71	POS	POS	POS	Moderate	23
10	Male	65	POS	POS	POS	Severe	37
11	Male	77	POS	w pos	POS	Severe	31
12	Male	47	POS	w pos	POS	Severe	23
13	Male	57	POS	w pos	POS	Severe	30
14	Male	51	POS	w pos	POS	Severe	18
15	Male	68	POS	w pos	POS	Severe	28
16	Male	57	POS	w pos	POS	Moderate	20
17	Female	70	POS	w pos	POS	Severe	19
18	Female	56	POS	NEG	POS	Moderate	24
19	Female	61	POS	w pos	POS	Severe	29
20	Female	66	POS	NEG	POS	Severe	19
21	Female	54	POS	POS	POS	Severe	25
22	Female	59	POS	w pos	POS	Moderate	22
23	Female	62	POS	w pos	POS	Moderate	22
24	Female	67	POS	NEG	POS	Severe	26
25	Male	52	POS	POS	POS	Severe	16
26	Male	74	POS	w pos	POS	Severe	48
27	Male	58	POS	w pos	POS	Severe	40
28	Female	42	POS	w pos	POS	Mild	24
29	Male	60	POS	w pos	POS	Critical	26
30	Male	59	POS	w pos	POS	Moderate	21
31	Female	54	POS	POS	POS	Severe	30
32	Female	45	POS	w pos	POS	Severe	25
33	Female	58	POS	NEG	POS	Moderate	35
34	Female	45	POS	NEG	POS	Mild	44
35	Male	45	POS	NEG	POS	Mild	45
36	Female	30	NEG	NEG	NEG	Negative control	
37	Male	54	NEG	NEG	NEG	Negative control	
38	Male	61	NEG	NEG	NEG	Negative control	
39	Female	41	NEG	NEG	NEG	Negative control	
40	Male	49	NEG	NEG	NEG	Negative control	

RT-PCR: real time-polymerase chain reaction; POS: positive; NEG: negative; w pos: weak positive.

er has performed cross-reactivity tests using serum samples containing antibodies to other pathogens, including endemic human CoV, with no IgM or IgG false positive results observed. Across studies, positive and negative percent agreement for the test were 85–88% and 99%, respectively (<https://www.fda.gov/media/137367/download>).

RESULTS

A total of 40 individuals were subjected to the anti-SARS-CoV-2 rapid test. The sample included 17 (42.5%) men and 23 (57.5%) women, with a mean age of 56.8 years (SD: 10.5). Of the 40 individuals studied, 35 (87.5%) suffered from COVID-19, confirmed by means of a SARS-CoV-2 positive PCR. In every case, the lateral flow test was able to detect an IgG positive band. As expected, the lateral flow test produced a negative result for both IgM and IgG bands in all 5 control cases.

In 31 (88.6%) of the COVID-19 cases studied, bilateral pneumonia was diagnosed by means of chest radiology and/or CT Scan. A total of 12 (34.3%) COVID-19 cases were categorized as mild or moderate, whereas 23 (65.7%) were categorized as severe or critical. The average time from the first day of reported symptoms to the lateral flow test were 28 days (SD: 8.7). The ranges were similar between the mild-moderate cases (minimum: 17 days; maximum: 45 days) and the severe-critical (minimum: 16 days; maximum: 48 days).

Among the 35 COVID-19 cases registered, 5 (14.3%) were clearly positive for both IgM and IgG bands, 21 (60%) were weakly positive for IgM and positive for IgG, and none were negative for both IgG and IgM. No cases of a positive IgM band together with a negative IgG band were observed (figure 1). A remaining total of 9 (25.7%) COVID-19 cases presented a positive IgG band in the lateral flow test with a negative IgM band result, regardless of them being mild-moderate (5; 14.3%) or severe-critical (4; 11.4%) ones.

Regarding the IgM band staining, the positive result was observed more frequently among the severe-critical cases (4; 11.4%) than in the mild-moderate ones (1; 2.9%). Among the 21 patients with weak IgM positive results 15 were severe-critical cases (42.9%) and 6 were mild-moderate cases (17.1%). IgM response was more durable in severe-critical cases (mean: 29.7 days; SD: 8.4) as compared with moderate cases (mean: 21.2 days; SD: 2.0). Moreover, in mild-moderate cases, weak positive IgM result was not observed beyond the 25th day of symptoms. In the case of the severe-critical cases, the weak positive IgM result appeared throughout the whole range of symptomatic days. For mild-moderate COVID-19 cases, positive IgG band appeared mostly around day 20 of symptoms (mean: 26.3 days; SD: 9.6). In the severe-critical cases, positive IgG band spanned more uniformly (mean: 28.9 days; SD: 8.3). All results are summarized in tables 1 and 2 and graphically depicted in figures 1 and 2. Figure 3 shows three Rapid Tests displaying an example of each possible positive result observed in our study.

Table 2

RT-PCR and rapid test results in studied sample, including sensitivity and specificity calculated for the Rapid Test.

	RT-PCR positive	RT-PCR negative
IgM negative/ IgG negative	0	5
IgM positive/ IgG negative	0	0
IgM weak positive/ IgG positive	21	0
IgM positive/ IgG positive	5	0
IgM negative/ IgG positive	9	0
Total	35	5
Sensitivity	100 %	
Specificity		100 %

RT-PCR: real time-polymerase chain reaction.

DISCUSSION

The usefulness of rapid tests for the diagnosis of active COVID-19 has been questioned regarding their inferiority when compared to the RT-PCR testing. Some authors think it should not be used for triage, diagnosis, individual risk assessment or public health decisions [14]. In that context, suboptimal levels of rapid test's sensitivity have been attributed by some authors to delayed humoral responses. Studies showed that, normally, seroconversion occurred sequentially for IgM and then IgG with a median time of 11 and 14 days, respectively [15]. Another limitation of serological tests may come from the differences in individual antibody production, that could render false-negative results [16]. It has been shown that during the early stages of the disease, the SARS-CoV-2 heavily proliferates at the nasopharyngeal area, rendering the RT-PCR a better option for detection. But, at more advanced stages, the lower respiratory or intestinal tract may be infected, representing the epicenter of viral replication. Thus, the nasopharyngeal swab may not be the best sampling method for all the stages of the disease [17–20].

Although, strictly, lateral flow tests can only provide qualitative (positive/negative) results, considering the weak positive result on the IgM band, could render an extra information useful when combined with the disease severity. This division may correlate with the three different types of antibody responses (strong, weak and non-response) identified by other authors in COVID-19 patients by means of ELISA assays [21], or it may represent a form of prozone effect when high titers of IgM are present. As a matter of fact, studies on lateral flow immunochromatographic strip tests have showed that the prozone effect may be the cause for weak/faint readings on this kind of tests, especially in undiluted samples such as those used in our work [22, 23]. Finding in our series that also weak IgM bands were more frequently present in patients with more severe COVID-19 supports this hypothesis, although further studies are needed. In that sense, although serological ELISA assays still represent a superior alternative to the quantitative analysis of antibody

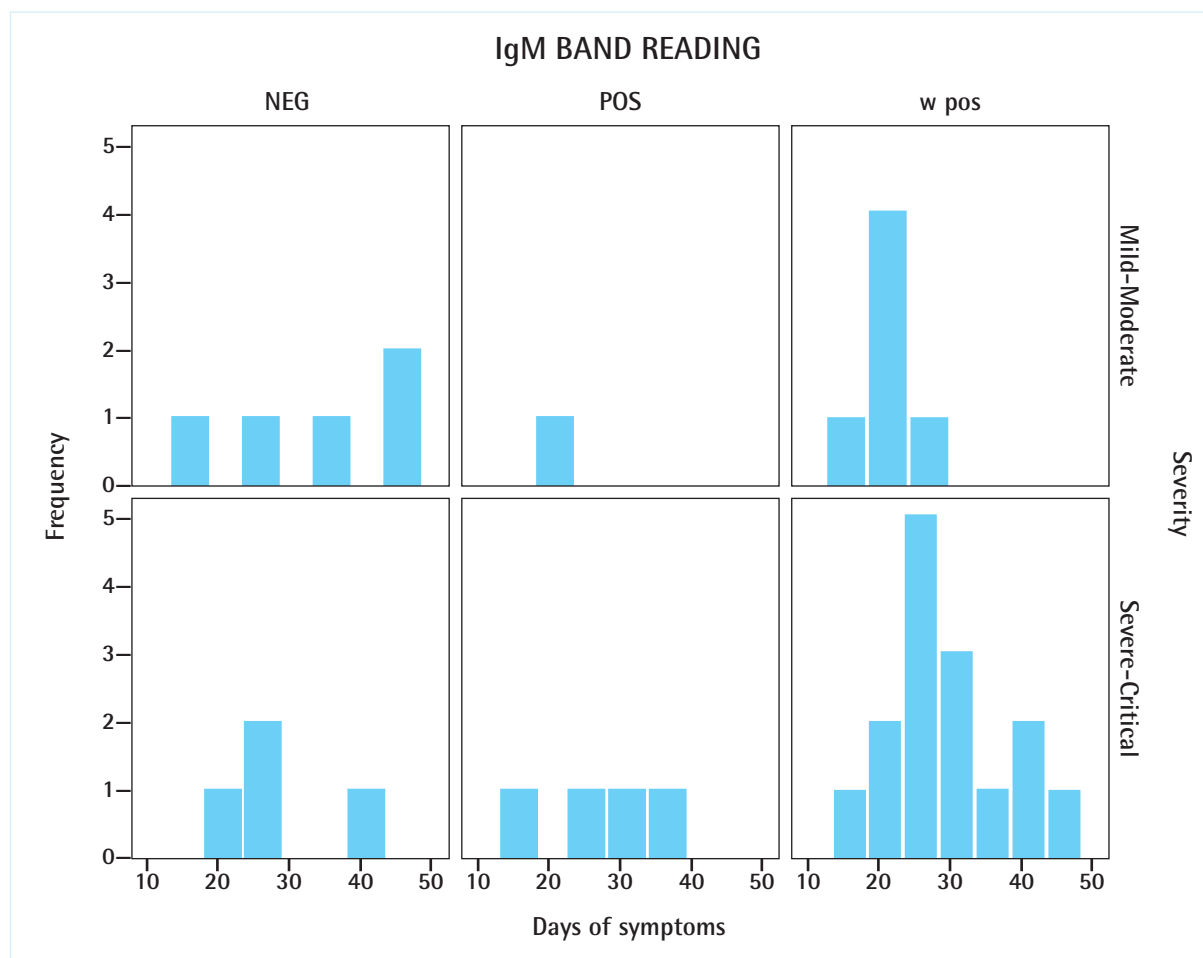


Figure 1 IgM band readings observed in COVID-19 patients regarding severity of the disease and number of days since first symptom was reported.

NEG: negative; POS: positive; w pos: weak positive.

titers, they are less available and more complex to perform as a point-of-care or community-based diagnostic strategy.

In comparison with RT-PCR, lateral flow immunoassays detecting IgM and IgG against SARS-CoV-2 can detect patients at different infection stages. In fact, some authors believe rapid tests based on IgM-IgG detection could provide valuable information on the COVID-19 time-course [16]. Nevertheless, infection time point based on how long each patient was infected or for how long each patient had symptoms is fundamental to correctly outline the infection time course for a single patient. In our study, we registered the time from the first day of reported symptoms until the rapid test was performed. In this context we observed a more durable IgM response in more severe COVID-19 cases, while mild-moderate cases did not show positive IgM results beyond day 25 of symptoms. This finding could be related to faster viral clearance in patients with benign outcome, or with IgM persistence indicative of more intense inflammatory response leading to respiratory distress.

Despite extensive clinical experience suggests that mild and

moderate COVID-19 cases may have shorter symptomatic periods than severe or critical ones, in our sample we observed similar ranges between both groups (17–45 days vs. 16–48 days). The fact that we did not include any patient with early (<7 days) or intermediate (8–15 days) disease stage may account for the high sensitivity and specificity observed in our study. In fact, several studies have already reported low positive rates for both IgM and IgG during the first 7 days of illness. Those rates dramatically increased 15 days after onset of symptoms [15, 18].

The quality and quantity of antibodies produced against a specific virus may condition the final immunological response [24]. For example, Tan et al. [21] have reported an association between more severe forms of COVID-19 and higher titers of IgM. This same study has also showed that IgM levels remained positive for longer periods in severe COVID-19 cases. Similarly, we found that patients with more severe respiratory compromise had longer anti-S IgM production, as detected with the rapid test. Neutralizing antibodies can block viral entry, fusion or egress, therefore easing the course of the infection. How-

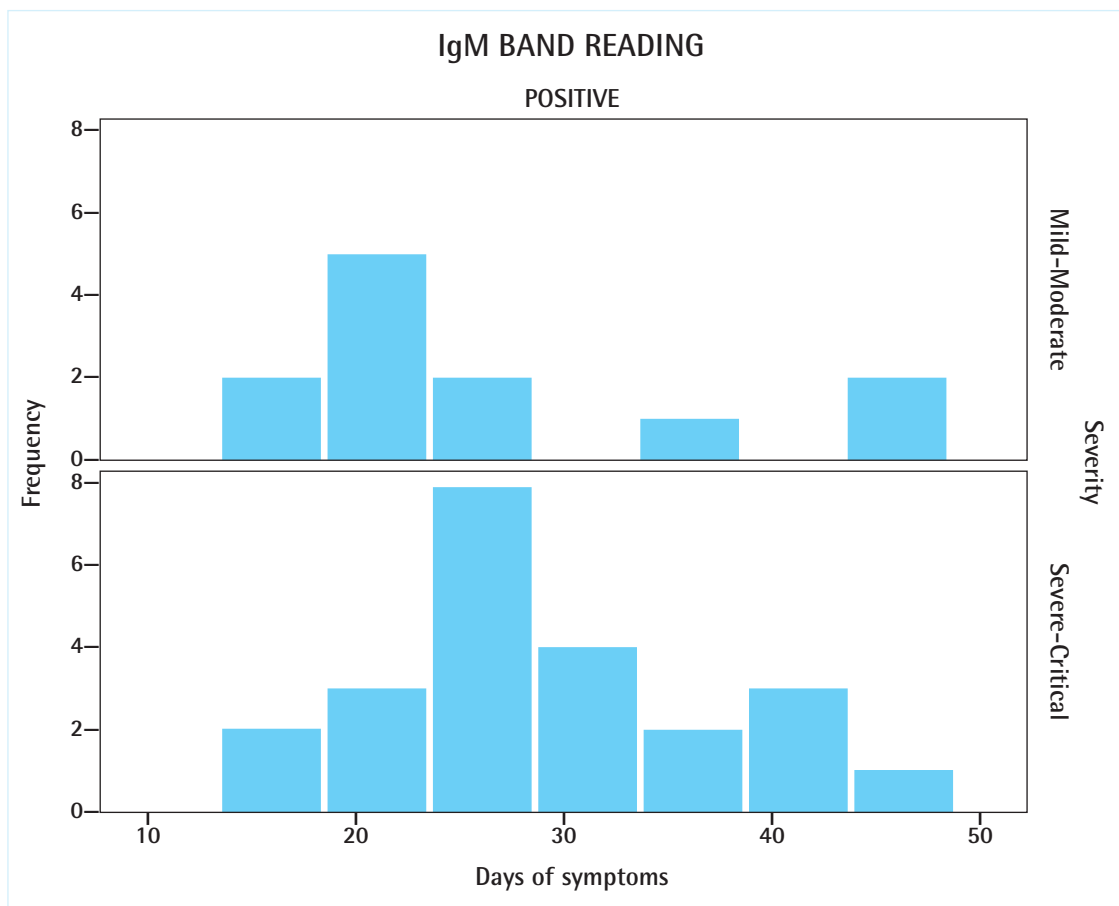


Figure 2 IgM band readings observed in COVID-19 patients regarding severity of the disease and number of days since first symptom was reported.

POS: positive.

ever, a phenomenon known as antibody-dependent enhancement (ADE), may boost inflammation and tissue damage by activating phagocytes via Fc region receptors. This phenomenon has been documented for SARS-CoV and may be suggested in SARS-CoV-2 infection according to our observations. Furthermore, *in vitro* studies suggest that ADE occurs in phagocytes expressing Fc receptors when antibodies remain at a low concentration, whereas higher antibody titers effectively block viral entry [25]. Other studies suggest that high-affinity antibodies exert better neutralization and protection. Apparently, ADE is induced when the antibody-antigen interaction strength is below the threshold for neutralization [26]. It is important to recall that IgM is a strong pro-inflammatory immunoglobulin that efficiently activates complement. Some authors have described strong IgM responses as independent factors associated with disease severity [21]. Relevantly, ADE in macrophages leads to an intense production of TNF and IL-6 [27]. Those cytokines have been held responsible for the potent immune inflammatory response elapsed by SARS-CoV-2 in the lung, and inflammation have been closely related to severity of COVID-19 [28]. Therefore, several therapeutic approaches currently used

to mitigate COVID-19, such as tocilizumab or infliximab, are based on their blockade [29, 30].

Regarding SARS-CoV, studies reported association between severe forms of the disease and a more robust IgG response, namely by an earlier seroconversion and higher antibody titers [31]. Recent studies in patients with COVID-19 have identified potentially detrimental effects of certain antibody responses in some patients. Jiang et al. [32] found a correlation between IgG response and COVID-19 severity. Nevertheless, that correlation was not directly established, but by means of its subordination to LDH levels. Moreover, their work established a correlation between female gender and younger ages with stronger IgG responses, even though higher mortality rates have been identified in aged male patients [33]. In our study, a positive IgG band appeared mostly around day 20 of symptoms for mild-moderate cases, whereas it spanned more uniformly in the severe-critical ones. Two likely explanations may account for that observation. First, mild and moderate cases tend to display shorter clinical courses and, therefore, it is logical that seroconversion would have occurred sooner. Second, the fact that in our sample the

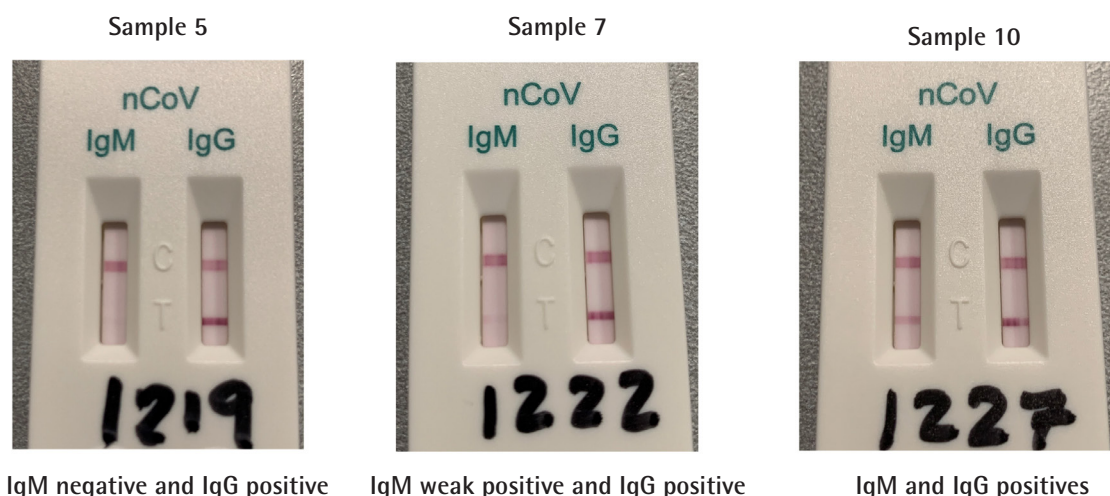


Figure 3 Example of results in anti-SARS-CoV-2 lateral flow qualitative immunochromatography rapid tests Autobio Diagnostics Co. Zhengzhou, China

severe and critical cases predominated, may have smoothed the distribution of the data. Probably if more mild-moderate cases would have been included, both distributions would look rather similar (figure 2).

Lymphopenia has been widely reported as a key laboratory finding in COVID-19 cases [34–36]. It may be the result of direct T-cell apoptosis induction by the SARS-CoV-2 [37] or induced by the pro-inflammatory cytokines released in the context of a "cytokine storm" [38]. Specifically, CD4+ and CD8+ T-cell depletion have been more frequently observed in the more severe cases [34, 39]. CD4+ T-cells stimulate B-cells to produce antibodies, and CD8+ T-cells directly eliminate virus-infected cells [37]. Moreover, CD8+ T-cells have been reported to function as T follicular helper (Tfh) cells in the germinal center of the B-cell follicle in the context of infection. By expressing B-cell co-stimulatory proteins they may have a role in promoting B-cell differentiation and antibody isotype class switching [40]. Those findings suggest that an incomplete or lagged isotype change from IgM to IgG may be more frequent among severe-critical COVID-19 cases, which is again in line with the results of the present study. More studies regarding the different patterns of isotype switching according to the severity of the disease would be of great use to shed some light on the immunological fingerprint of COVID-19. The selection of targeted therapies or the development of new immunomodulating agents could benefit from this approach up to an extent that we still cannot foresee.

Limitations of our work included a potential source of recall bias, since the first day of reported symptoms ultimately relies on patient recalling after RT-PCR confirmation. That could have altered the accurate application of the already described IgM/IgG dynamics to our particular sample. Another obvious limitation of our study is the reduced sample size. We couldn't dilute the samples for testing either, because we didn't have any more tests. Finally, there is a selection bias in the study, as it is difficult to find patients admitted with mild diseases,

however we analyzed them together with patients with moderate clinical behavior, in which respiratory involvement could appear with or without radiological findings. By associating them, two populations were obtained that were more easily comparable to severe and critical patients, who also contributed with parainfectious phenomena such as distress and thrombosis. Even though, such limited size already gave us adequate exploratory information to plan for more ambitious studies in order to confirm the hypothesis raised.

As a conclusion, in late stage (after more than 15 days of symptoms) COVID-19 cases, lateral flow immunochromatography Rapid Tests (such as Autobio Diagnostics Co.) may be useful for diagnosis and clinical management. The weak positive staining for IgM could represent a prozone effect that would act as a surrogate marker for a stronger IgM response. That fact, together with a broader period of detection in patients with more severe COVID-19, could account for a delay in the immunoglobulin isotype switching. Further quantitative studies would be necessary to allow us to correlate the immunoglobulin kinetics with pathocrony and severity of COVID-19 disease.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579:270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
3. Wang M, Wu Q, Xu W-Z, Qiao B, Wang J, Zheng H, et al. Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan. Preprint at medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.20022327>.
4. Chen N-S, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
5. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020; 3848: 30157-30162. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041
6. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361:1319-1325. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2
7. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:660-694. DOI: 10.1128/CMR.00023-07
8. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28: 465-522. DOI: 10.1128/CMR.00102-14
9. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020; 25:1-8. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
10. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ*. 2020; 368:1165. DOI: 10.1136/bmj.m1165
11. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395: 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
12. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Preprint at medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365.
13. Singh A, Shaikh A, Singh R, Singh AK. COVID-19: From bench to bed side. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14: 277-281. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.011
14. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, Salinaro F, Sachs M, Perlini S, et al.: Members of the San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. *J Med Virol*. 2020; Mar 30;10.1002/jmv.25800 doi: 10.1002/jmv.25800.
15. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS- CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 28;ciaa344.doi: 10.1093/cid/ciaa344.
16. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020; Feb 27;10.1002/jmv.25727. doi: 10.1002/jmv.25727.
17. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020; Feb 27;10.1002/jmv.25727doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
18. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect*. 2020; Apr 10;S0163-4453(20)30175-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051.
19. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; May 6. doi:10.1001/jama.2020.8259.
20. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 386-389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
21. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. Preprint at medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>.
22. Gillet, P., Mori, M., Van Esbroeck, M, Van der Ende J, Jacobs J. Assessment of the prozone effect in malaria rapid diagnostic tests. *Malar J*. 2009; 8: 271. DOI: 10.1186/1475-2875-8-271
23. Lee GH, Arthur I, Leung M. False-negative serum cryptococcal lateral flow assay result due to the prozone phenomenon. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (4): e01878-17. DOI: 10.1128/JCM.01878-17
24. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;1-3 doi: 10.1038/s41577-020-0321-6.
25. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent Fc-γR pathway. *J Virol*. 2011; 85(20): 10582-97. DOI: 10.1128/JVI.00671-11
26. Pierson TC, Fremont DH, Kuhn RJ, Diamond MS. Structural insights into the mechanisms of antibody-mediated neutralization of flavivirus infection: implications for vaccine development. *Cell Host Microbe*. 2008; 4(3): 229-38. DOI: 10.1016/j.chom.2008.08.004
27. Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;451(2):208-14. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.090
28. Gong J, Dong H, Xia SQ, Huang YZ, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. Preprint at medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>.
29. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020. doi: 10.23812/CONTI-E.

30. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020;395(10234):1407-1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
31. Lee N, Chan PK, Ip M, Wong E, Ho J, Ho C, et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Virol*. 2006;35(2):179-84. DOI: 10.1016/j.jcv.2005.07.005
32. Jiang HW, Li Y, Zhang HN, Wang W, Men D, Yang X, et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray. Preprint at medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039495>.
33. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198. DOI: 10.1136/bmj.m1198
34. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. DOI: 10.1172/JCI137244
35. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. doi: 10.1164/rccm.202002-04450C.
36. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127:104357. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104357
37. Yi Y, Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J. Biol. Sci*. 2020;16(10):1753-1766. DOI: 10.7150/ijbs.45134
38. Cron R.Q., Chatham W.W. The Rheumatologist's Role in Covid-19. *J. Rheumatol*. 2020. doi: 10.3899/jrheum.200334.
39. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al.: Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Preprint at medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>.
40. Valentine KM, Davini D, Lawrence TJ, Mullins GN, Manansala M, Al-Kuhlani M, et al. CD8 Follicular T Cells Promote B Cell Antibody Class Switch in Autoimmune Disease. *J Immunol*. 2018;201(1):31-40. DOI: 10.4049/jimmunol.1701079

Natalia F. Pascual Gómez¹
Iván Monge Lobo¹
Inmaculada Granero
Cremades¹
Angels Figuerola Tejerina²
Fernando Ramasco Rueda³
Andrés von Wernitz Teleki⁴
Francisco Manuel Arrabal
Campos⁵
M. Ángeles Sanz de Benito¹

Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias

¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

²Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

³Servicio de Reanimación y Anestesia. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

⁴Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

⁵Facultad de Ciencias experimentales. Universidad de Almería. Madrid

Article history

Received: 10 June 2020; Revision Requested: 18 June 2020; Revision Received: 24 June 2020; Accepted: 2 July 2020;

Published: 13 July 2020

RESUMEN

Objetivo. Identificar qué biomarcadores realizados en la primera analítica de urgencias ayudan a estratificar según riesgo de mortalidad a pacientes COVID 19.

Método. Estudio observacional descriptivo y transversal realizado con datos recogidos de los pacientes con sospecha de COVID-19 en el Servicio de Urgencias del 24 de febrero al 16 de marzo del 2020. Se realizó el estudio univariante y multivariante para encontrar los marcadores independientes de mortalidad y calcular el riesgo mediante la construcción de una escala de gravedad.

Resultados. Se incluyeron 163 pacientes de los que fallecieron 33 y 29 de ellos resultaron positivos para la prueba PCR COVID-19. Obtuvimos como posibles factores para conformar el score de riesgo de mortalidad edad > 75 años (OR ajustada = 12,347, IC95%: 4,138-36,845 p = 0.001), leucocitos totales > 11.000 cel/mm³ (OR ajustada = 2,649, IC95%: 0,879-7,981 p = 0,083), glucosa > 126 mg/dL (OR ajustada = 3,716, IC95%: 1,247-11,074 p = 0,018) y creatinina > 1,1 mg/dL (OR ajustada = 2,566, IC95%: 0,889-7,403, p = 0,081). Este score se denominó COVEB (COVID, Edad, perfil Básico analítico) con un AUC 0,874 (IC95%: 0,816-0,933, p < 0.001; punto de corte = 1 (sensibilidad = 89,66% (IC95%: 72,6%-97,8%), especificidad = 75,59% (IC95%: 67,2%-82,8%). Un score < 1 posee un valor predictivo negativo = 100% (IC95%: 93,51%-100%) y un valor predictivo positivo = 18,59% (IC95%: 12,82%-25,59%).

Conclusiones. Las escalas clínicas de gravedad, los biomarcadores de función renal, los parámetros del recuento leucocitario, el ratio neutrófilos totales/linfocitos y procalcitonina son factores de riesgo tempranos de mortalidad. Destacan las

variables edad, glucosa, creatinina y leucocitos totales como mejores predictores de mortalidad. Un score COVEB < 1 indica con un 100% de probabilidad, que el paciente con sospecha de COVID-19 no va a fallecer en los próximos 30 días.

Palabras clave: COVID; SARS-CoV-2; urgencias; escala de riesgo.

Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department

ABSTRACT

Objective. Identify which biomarkers performed in the first emergency analysis help to stratify COVID-19 patients according to mortality risk.

Method. Observational, descriptive and cross-sectional study performed with data collected from patients with suspected COVID-19 in the Emergency Department from February 24 to March 16, 2020. The univariate and multivariate study was performed to find independent mortality markers and calculate risk by building a severity score.

Results. A total of 163 patients were included, of whom 33 died and 29 of them were positive for the COVID-19 PCR test. We obtained as possible factors to conform the Mortality Risk Score age > 75 years (adjusted OR = 12,347, 95% CI: 4,138-36,845 p = 0.001), total leukocytes > 11,000 cells / mm³ (adjusted OR = 2,649, 95% CI: 0.879-7.981 p = 0.083), glucose > 126 mg / dL (adjusted OR = 3.716, 95% CI: 1.247-11.074 p = 0.018) and creatinine > 1.1 mg / dL (adjusted OR = 2.566, 95% CI: 0.889- 7.403, p = 0.081) This score was called COVEB (COVID, Age, Basic analytical profile) with an AUC 0.874 (95% CI: 0.816-0.933, p < 0.001; Cut-off point = 1 (sensitivity = 89.66 % (95% CI: 72.6% -97.8%), specificity = 75.59% (95% CI: 67.2% -82.8%). A score < 1 has a negative predictive value = 100% (95% CI: 93.51% -100%) and a positive predictive value = 18.59% (95% CI: 12.82% -25.59%).

Correspondencia:
Natalia F. Pascual Gómez
Servicio de Análisis clínicos. Hospital Universitario de la Princesa.
C/Diego de León 62. CP: 28006. Madrid. 2ª Planta.
Tlfno: 615352252.
E-mail: nataliafernanda.pascual@salud.madrid.org.

Conclusions. Clinical severity scales, kidney function biomarkers, white blood cell count parameters, the total neutrophils / total lymphocytes ratio and procalcitonin are early risk factors for mortality. The variables age, glucose, creatinine and total leukocytes stand out as the best predictors of mortality. A COVEB score <1 indicates with a 100% probability that the patient with suspected COVID-19 will not die in the next 30 days.

Key words: COVID; SARS-CoV-2; emergency; score.

INTRODUCCION

Un nuevo coronavirus conocido como "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2), causante del cuadro clínico COVID-19 ha sido el responsable de la declaración de emergencia el pasado 30 de enero de 2020 [1].

Con un tiempo medio de incubación entre 3 – 7 días, los síntomas más comunes mostrados por los pacientes infectados son fiebre, tos y disnea [2]. En el caso de los pacientes en una situación más grave, progresan rápidamente hacia un síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, acidosis metabólica y coagulopatía [3]. Estos casos más graves suelen presentar enfermedades concomitantes cardiovasculares o diabetes mellitus, así como fallo renal, cardíaco o hepático [4]. Las pruebas de imagen en estos pacientes muestran una imagen de vidrio deslustrado e infiltrados bilaterales.

Respecto a los marcadores séricos que puedan orientarnos hacia la estratificación de la gravedad, y el pronóstico de COVID-19, se han estudiado numerosos parámetros, desde los indicadores de la función de filtración glomerular (cistatina C, creatinina y urea), la bilirrubina directa, colesterol y LDH [4, 5], transaminasas (AST y ALT), ferritina, proteína C reactiva [6] y la alteración de la fórmula leucocitaria [7] incluyendo indicadores del recuento celular (neutrófilos totales, y linfocitos totales). Se han estudiado también indicadores de inflamación (proteína C reactiva y ferritina), indicadores de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de cefalina y dímero D), indicadores cardíacos (troponina I, CKMB, proBNP) [8] o inmunológicos (IL6, c3 y c4) [9, 10] entre otros buscando su relación con la necesidad de cuidados críticos y mortalidad en pacientes COVID-19.

Sin embargo, la evidencia al respecto es escasa, manteniéndose la significancia estadística solo en algunos de estos parámetros, con variación en los resultados en los distintos estudios. Por otro lado, se disponen de pocos datos respecto a la correlación de los parámetros séricos en la primera visita a urgencias y la posterior evolución del paciente.

Los contagios en la Comunidad de Madrid han supuesto un colapso de los recursos sanitarios donde los hospitales se han dedicado a la atención masiva y prácticamente en exclusividad de esta infección, obligando a adecuar y optimizar la sistemática de trabajo. Por ello el papel de la Urgencia en la identificación, atención inicial y estratificación de la gravedad es fundamental. Esto permite tomar la mejor decisión en cuanto al destino de ingreso del paciente para garantizar el nivel de cuidados óptimo en cada caso [11].

La búsqueda de herramientas objetivas que agilicen la to-

ma de decisiones clínicas, que deben tomarse rápidamente y a menudo en condiciones desfavorables durante una enfermedad epidémica altamente infecciosa como es la infección por SARS-CoV-2, es de gran utilidad dado que una identificación temprana, efectiva y simple de los casos más graves puede reducir de forma significativa la mortalidad y el periodo de hospitalización.

Nuestro objetivo principal con este estudio fue identificar qué marcadores séricos realizados en la primera analítica de urgencias pueden ayudarnos, junto a parámetros clínicos, a estratificar según riesgo de mortalidad a 30 días a los pacientes con sospecha de infección por SARS-COV-2 que acuden al Servicio de Urgencias. Nos propusimos identificar los puntos de corte de dichos biomarcadores y evaluar cuáles de ellos se ajustan mejor para construir un Score de riesgo de mortalidad, que sirva de apoyo para las decisiones clínicas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyeron los pacientes, mayores de edad con sospecha de COVID-19, que acudieron al Servicio de Urgencias en el periodo del 24 de febrero de 2020 al 16 de marzo del 2020. De manera prospectiva se recopiló la información de mortalidad a 30 días. Se excluyeron del estudio los pacientes sin sospecha de COVID-19.

Se consideró como sospecha de COVID-19 cualquier paciente atendido en la Urgencia Hospitalaria que cumpliera alguno de los dos criterios de "caso en investigación": signos y síntomas de infección respiratoria aguda de vías bajas y hallazgos radiológicos compatibles con infección viral y aquellas personas con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que en los 14 días previos al inicio de los síntomas haya residido o viajado en áreas con evidencia de transmisión comunitaria o tenga historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.

Se analizaron variables epidemiológicas (sexo, edad) clínicas (Pneumonia Severity Index (PSI), Severity Score for Community-Acquired Pneumonia (CURB65), fiebre ($T \geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tos, mortalidad a 30 días) enfermedades concomitantes y hábitos tóxicos (hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), hábito tabáquico), la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax, test de rRT-PCR para COVID-19 y los siguientes parámetros analíticos (leucocitos totales, linfocitos totales, neutrófilos totales, hematocrito, dímero-D, glucosa, urea, creatinina, sodio, GOT, GPT, LDH, GGT, pH arterial y venoso y lactato).

Se realizó el estudio de asociación de los distintos factores con la mortalidad a 30 días. Posteriormente se calcularon las curvas ROC identificando el área bajo la curva (AUC) y el punto de corte. Se realizó un análisis multivariante, mediante regresión logística condicional de pasos hacia atrás, para encontrar los marcadores independientes de mortalidad y calcular el riesgo en forma de Odd Ratio (OR) para cada parámetro analizado.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Inves-

tigación clínica del Hospital Universitario de la Princesa (referencia 4120).

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado se atendieron un total de 163 sospechas clínicas de COVID-19 de las que fallecieron el 20,2% (33). De los fallecidos el 87,9% (29) obtuvieron un resultado positivo para COVID por PCR y del total de sospechas resultaron positivas el 74,2% (121).

Realizamos una comparación de las variables descriptivas entre los que fallecieron y los que no y no se observaron dife-

rencias estadísticamente significativas por sexos (Hombres: 20 vs 61, Mujeres: 13 vs 69, $p=0,177$). Si se observaron diferencias significativas por edad (fallecidos vs no fallecidos: $81,09 \pm 8,78$ vs $60,60 \pm 17,89$, $p<0,001$). Se asoció significativamente con mortalidad la HTA, siendo a su vez la comorbilidad más prevalente. No se observaron diferencias significativas para las comorbilidades DM, DL ni para el hábito tabáquico (tabla 1).

Se estudiaron en las sospechas qué factores se relacionan con mal pronóstico, usando la primera analítica de urgencias, y su capacidad de predicción de mortalidad. Para ello se realizaron las curvas ROC, para seleccionar los puntos de corte que predecían mortalidad a 30 días, los resultados se muestran en

Tabla 1 Descripción de las características de las sospechas y su relación con la mortalidad a 30 días.

Tabla 1	Descripción de las características de las sospechas y su relación con la mortalidad a 30 días.				
MORTALIDAD A 30 DÍAS					
	Exitus		No exitus		p
	Porcentaje	N	Porcentaje	N	
Datos demográficos (totales)	20,2%	33	79,8%	130	
Sexo					0,113
Hombres	60,6%	20	46,9%	61	
Mujeres	39,4%	13	53,1%	69	
Antecedentes personales					
HTA	78,8%	26	36,4%	47	*<0,001
DM	27,3%	9	17,2%	22	0,144
DL	36,4%	12	29,7%	38	0,295
Fumador	33,3%	11	27,7%	36	0,641
Sintomatología					
Fiebre >37,8°C	42,4%	14	62,0%	80	*0,042
Tos	66,7%	22	73,8%	96	0,268
Pruebas de imagen					
Radiografía de tórax con infiltrados	60,6%	20	36,4%	12	0,136
Escalas clínicas de gravedad					
PSI					
0	0%	0	6,2%	8	*<0,001
1	0%	0	21,7%	28	
2	6,1%	2	24,8%	32	
3	9,1%	3	20,2%	26	
4	48,5%	16	20,2%	26	
CURB65					
0	0%	0	9,2%	12	*<0,001
1	9,1%	3	43,8%	57	
2	66,7%	22	35,4%	46	
3	24,2%	8	9,2%	12	
PCR COVID					
Positiva	87,9%	29	70,8%	92	*0,032
	Media	SD	Media	SD	p
Edad	81,09	8,78	60,60	17,89	*<0,001

* $p<0,05$; N: número de casos; HTA: hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DL: Dislipemia; PSI: Pneumonia Severity Index; CURB65: Severity Score for Community-Acquired Pneumonia British Thoracic Society,

Tabla 2 Capacidad predictora de mortalidad a 30 días de las distintas variables clínicas, séricas y sus puntos de corte en sospechas de COVID-19

Prueba (N total=163)	Punto de corte	P	AUC	IC 95%	Sensibilidad	IC95%	Especificidad	IC95%
Creatinina (161)	1,08	*0,0008	0,688	0,610-0,759	59,38	40,6-76,3	79,07	71,0-85,7
Dímero D (68)	0,79	*0,0339	0,738	0,617-0,837	71,43	29,0-96,3	85,25	73,8-93,0
Edad (163)	75	*<0,0001	0,851	0,787-0,902	81,82	64,5-93,0	79,23	71,2-85,8
GGT (156)	19	0,1262	0,59	0,509-0,668	93,55	78,6-99,2	30,4	22,5-39,3
Glucosa (161)	126	*0,0012	0,682	0,604-0,753	68,75	50,0-83,9	72,09	63,5-79,6
AST/GOT (154)	22	0,6553	0,527	0,445-0,608	72,41	52,8-87,3	37,6	29,1-46,7
ALT/GPT (157)	16	0,657	0,525	0,444-0,606	48,39	30,2-66,9	61,11	52,0-69,7
Hematocrito	40,4	0,6242	0,528	0,447-0,608	56,67	37,4-74,5	62,5	53,5-70,9
Lactato (127)	0,9	0,0773	0,618	0,527-0,702	100	85,8-100	28,16	19,7-37,9
LDH (129)	205	0,0543	0,632	0,543-0,715	90,91	70,8-98,9	43,93	34,3-53,9
Leucocitos totales (158)	10,98	*0,0473	0,618	0,537-0,694	50	31,3-68,7	78,91	70,8-85,6
Linfocitos totales (158)	0,58	0,1138	0,588	0,507-0,665	36,67	19,9-56,1	85,16	77,8-90,8
Neutrófilos totales (158)	9,24	*0,0165	0,642	0,562-0,716	50	31,3-68,7	83,59	76,0-89,5
Neutrófilos totales / linfocitos totales (158)	5,58	*0,0015	0,684	0,605-0,755	73,33	54,1-87,7	64,06	55,1-72,3
Cociente urea/creatinina (160)	35,29	*0,0004	0,699	0,622-0,769	87,50	71-96,5	49,22	40,3-58,2
Sodio (160)	135	0,1924	0,572	0,491-0,649	59,38	40,6-76,3	70,31	61,6-78,1
PCT (156)	0,09	*0,0011	0,684	0,604-0,756	81,25	63,6-92,8	54,03	44,9-63,0
Urea (160)	31	*<0,0001	0,784	0,712-0,845	90,62	75,0-98,0	53,13	44,1-62,0
PSI (162)	3	*<0,0001	0,835	0,768-0,888	84,85	68,1-94,9	72,87	64,3-80,3
CURB65 (163)	1	*<0,0001	0,726	0,650-0,793	90,91	75,7-98,1	53,08	44,1-61,9

*p<0,05; GGT: Gamma Glutamyl Transferasa; GLU: Glucosa; AST: aspartato amino transferasa; ALT: aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCT: Procalcitonina; PSI: Pneumonia Severity Index; AUC: área bajo la curva ROC; IC 95%: intervalo de confianza 95%; N:total de sospechas de las que se tiene la información de la variable de estudio. En negrita las variables empleadas para conformar el score COVEB (COVID, Edad, perfil Básico).

la tabla 2. La comparación de las curvas de las variables que demuestran significación estadística se muestra en la figura 1.

Respecto a la asociación de las variables con la mortalidad se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables: edad>75 años (p<0,001, OR=9,08 (IC95%: 3,99-20,67)), fiebre >37,8°C (p=0,042, OR=0,3 (IC95%: 0,29-0,99)); PSI>3 (p<0,001, OR=7,08 (IC95%: 2,88-17,41)); CURB65>1 (p<0,001, OR=11,31 (IC95%: 3,29-38,92)); HTA (p<0,001, OR=4,48 (IC95%: 2,06-9,72)), neutrófilos totales >9.000 células/mm³ (p=0,001, OR=3,92 (IC95%: 1,70-9,04)), urea>31 mg/dL (p<0,001, OR=10,956 (IC95%: 3,18-37,79)), glucosa>126mg/dL (p=0,038, OR=5,68 (IC95%: 2,45-13,17)), creatinina>1,1 mg/dL (p<0,001, OR=4,37 (IC95%: 1,92-9,96)), Ratio neutrófilos totales /linfocitos totales >6 (p<0,001, OR=3,13 (IC95%:1,60-6,15)), cociente urea/creatinina>35 (p<0,001, OR=4,69 (IC95%: 1,73-12,70)); leucocitos totales>11.000 cel/mm³ (p<0,001, OR=2,96 (IC95%: 1,63-5,37)); PCT>0,09 ng/mL (p<0,001, OR=3,65 (IC95%:1,59-8,36)).

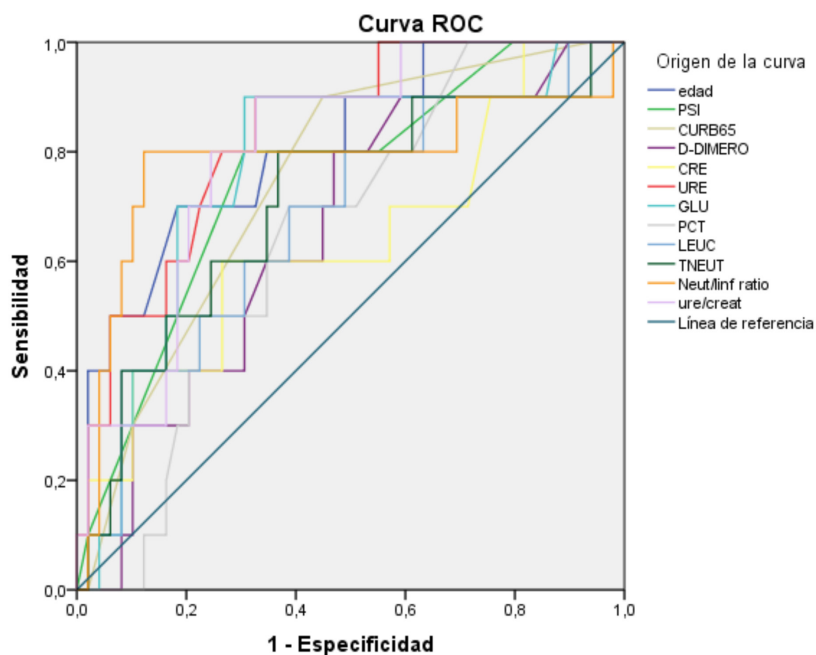
Tras el análisis multivariante obtuvimos como posibles factores para conformar un score de riesgo de mortalidad te-

ner una edad>75 años (OR ajustada=12,347, IC95%: 4,138-36,845 p=0,001), leucocitos totales> 11.000 cél/mm³ (OR ajustada=2,649, IC95%: 0,879-7,981 p=0,083), glucosa> 126 mg/dL (OR ajustada=3,716, IC95%: 1,247-11,074 p=0,018) y creatinina>1,1 mg/dL (OR ajustada= 2,566, IC95%: 0,889-7,403, p=0,081).

Se construyó un score sumatorio resultado de la presencia de dichos factores y la curva ROC del Score de riesgo se muestra en la figura 2 obteniéndose un AUC 0,874 (IC95%: 0,816-0,933, p<0,001; punto de corte= 1 (sensibilidad = 89,66% (IC95%: 72,6%-97,8%), especificidad= 75,59% (IC95%: 67,2%-82,8%). Un score < 1 posee un valor predictivo negativo= 100% (IC95%: 93,51%-100%) y un valor predictivo positivo= 18,59% (IC95%: 12,82%-25,59%).

DISCUSIÓN

El ratio de mortalidad a 30 días calculado como fallecidos a 30 días vs sospechas atendidas fue del 20,2% (IC95%: 14-26%) similar a otros datos publicados [12]. Los datos respecto



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 1 Curva ROC de los factores predictores de mortalidad a 30 días.

PCT: Procalcitonina; TNEUT: Neutrófilos totales; GLU: Glucosa; URE: Urea; CRE: creatinina; PSI: Pneumonia Severity Index; Net/Linf ratio: cociente entre Neutrófilos totales y Linfocitos totales; Ure/Creat: Cociente Urea y Creatinina, LEUC: Leucocitos totales.

a la mortalidad se han ido incrementado según ha ido avanzando la epidemia y nuestro dato dobla los primeros publicados [13], sin embargo, se asemeja al ratio actual en España de fallecidos vs hospitalizados 22,4% [14]. La evidencia de fiebre actuó como factor protector de mala evolución dado que la manifestación de síntomas facilitó el diagnóstico temprano. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los que fallecieron por sexo pero sí por edad. Es probable que los pacientes que fallecieron pero no obtuvieron un resultado positivo para COVID por PCR correspondan a casos COVID reales pero que debido a la dificultad de la toma de muestra no se obtuviese un resultado positivo que confirmase el diagnóstico. Los 4 casos que fallecieron y no obtuvieron un diagnóstico por PCR-COVID presentaron clínica de infección por COVID e imagen radiográfica sospechosa de infección por COVID. Estos casos pueden ser consecuencia, especialmente al principio de la pandemia, de la falta de experiencia en la toma de muestra y que afecta a la sensibilidad de la técnica.

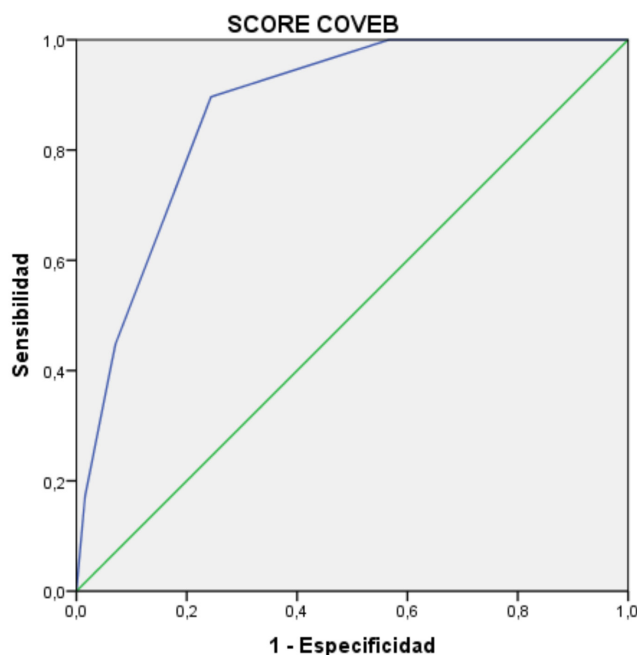
En nuestros resultados, al igual que en otras publicaciones se demuestra que la HTA, las escalas clínicas de gravedad, los parámetros séricos de función renal como urea y creatinina, así como los parámetros del recuento leucocitario, el dímero D, el ratio neutrófilos totales/linfocitos totales y la PCT son factores de riesgo tempranos de mortalidad en estos pacientes [4, 15]. Destacan las variables edad, urea, PSI y dímero D como

mejores predictores de mortalidad a 30 días en sospechas de infección por SARS-CoV-2 si observamos la comparación de las curvas ROC.

Los puntos de corte de las variables en su asociación con el riesgo de fallecer a los 30 días, al corresponder a la primera analítica, no son especialmente muy patológicos en comparación con los rangos de normalidad y sin embargo ya muestran clara significancia estadística para predecir evolución. La población de este estudio no mostró diferencias significativas en las comorbilidades entre positivos y negativos para infección por SARS-CoV-2, hecho que suele influir incrementando los puntos de corte.

El presente estudio muestra que leucocitos totales > 11.000 células/mm³, creatinina > 1,1 mg/dL, glucosa > 126 mg/dL junto con la edad > 75 años de pacientes con sospecha de COVID-19, con independencia del sexo, son factores que podrían utilizarse para crear un Score de riesgo de aplicación en Urgencias por asociarse de manera independiente con la mortalidad global a los 30 días. A partir de aquí denominado como score COVEB (COVID, Edad, perfil Básico). El score COVEB posee un valor predictivo negativo del 100%, es decir, un valor menor de 1 nos indica con un 100% de probabilidad, que el paciente con sospecha de COVID-19 no va a fallecer en los próximos 30 días.

Este score puede ser de gran utilidad a la hora de establecer algoritmos operativos de trabajo, objetivo fundamental que



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 2 Curva ROC del Score de riesgo de mortalidad a 30 días.

El Score de riesgo de mortalidad a 30 días se compone del efecto sumatorio de la presencia de las siguientes variables: Edad > 75 años, Glucosa > 126 mg/dL, Leucocitos totales > 11.000 cél/mm³ y Creatinina > 1,1 mg/dL.

debemos perseguir para optimizar los ingresos hospitalarios y las derivaciones a plantas de vigilancia estrecha o a las Unidades de cuidados intensivos, especialmente ante la amenaza de posibles rebrotes que puedan suponer un nuevo colapso de nuestro sistema sanitario.

Los pacientes con mayor score COVEB tienen más riesgo de fallecer a los 30 días y pudieran ser candidatos de ingreso y tratamiento precoz, así como ingreso en UCI y valorarse el tratamiento con inmunomoduladores. Con un score COVEB de 3 pudieran ser candidatos de ingreso y tratamiento precoz y se valoraría según el caso su ingreso en UCI. Con un score COVEB de 2 serían candidatos de ingreso, tratamiento precoz y se valoraría según el caso su ingreso en plantas habilitadas para vigilancia estrecha. Un score COVEB de 1 se valoraría según el caso la necesidad de ingreso y serían candidatos a tratamiento precoz. Y por último con un score COVEB de 0 serían candidatos a tratamiento y medidas de aislamiento en domicilio.

Este estudio tiene diversas limitaciones. El tamaño muestral fue relativamente pequeño lo cual puede suponer la pérdida de asociación en algunos de los parámetros séricos. Por otro lado, al tratarse del comienzo de la pandemia, la información disponible era más limitada y el manejo de estos pacientes variaba continuamente en relación al conocimiento científico lo cual, en nuestro caso, afecta directamente a la variable Dímero-D pues al principio no se solicitaba en la primera analítica y

se dispone de ella en solo 41,7% (68 vs 163) de las sospechas incluidas en este estudio, sin embargo se obtiene significancia estadística como pronóstico de mortalidad.

En los pacientes con sospecha de infección por COVID, atendidos en urgencias, los resultados de la primera analítica, junto con algunos datos clínicos pueden ser una ayuda sencilla y eficaz para descartar una mala evolución, o para asignar recursos escasos como unidades de alta vigilancia.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS, 2020 [cited 27 Apr 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.

2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; DOI: 10.1093/cid/ciaa344
4. XIANG J, WEN J, YUAN X, Xiong S, ZHOU X, LIU C, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.03.19.20034447; DOI: 10.1101/2020.03.19.20034447
5. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Xue Y, et al. Lactate dehydrogenase, a Risk Factor of Severe COVID-19 Patients. *medRxiv* 2020.03.24.20040162. DOI: 10.1101/2020.03.24.20040162
6. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. *Res Sq*. 2019;1–13. DOI: 10.21203/rs.3.rs-18079/v1
7. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19 *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1095–1099. DOI: 10.1515/cclm-2020-0398.
8. Li J-W, Han T-W, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen Y-D, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Apr 16;S0033-0620(20)30080-3. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008
9. Sarzi-Putini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardi-ni G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337–342. PMID: 32202240
10. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, Mendez R, Kelvin DJ, Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Infect*. 2020;80(5):e23–e24. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.029.
11. Pulia MS, O'Brien TP, Hou PC, Schuman A, Sambursky R. Multi-tiered screening and diagnosis strategy for COVID-19: a model for sustainable testing capacity in response to pandemic. *Ann Med*. 2020;52(5):207–214. doi: 10.1080/07853890.2020.1763449.
12. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1–4. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8
13. Rubino S, Kelvin N, Bermejo-Martin JF, Kelvin D. As COVID-19 cases, deaths and fatality rates surge in Italy, underlying causes require investigation. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(3):265–267. doi: 10.3855/jidc.12734.
14. Ministerio de sanidad E. Situación de COVID-19 en España. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España, 2020 [cited 23 May 2020]. Available from: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>
15. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.

Francisco Javier Martín-Sánchez¹
Adrián Valls Carbó¹
Amanda López Picado²
Carmen Martínez-Valero¹
Juande D. Miranda³
José María Leal Pozuleo¹
Juan González del Castillo¹

Impact of Spanish Public Health Measures on Emergency Visits and COVID-19 diagnosed cases during the pandemic in Madrid

¹Hospital Clínico San Carlos, (IdISSC) Madrid, Spain

²Clinical Trials and Research Unit. Hospital Clínico San Carlos. (IdISSC) Madrid, Spain

³Modeling Risk Division, Repsol, Madrid, Spain

Article history

Received: 30 May 2020; Accepted: 2 June 2020; Published: 10 June 2020

ABSTRACT

Introduction. Changes in Public Health recommendations may have changed the number of emergency visits and COVID-19 diagnosed cases in an Emergency Department in Madrid.

Material and methods. This retrospective case series study included all consecutive patients in a tertiary and urban ED in Madrid from 1st to 31st March. The sample was divided: Non-COVID-19, Non-investigated COVID-19, Possible COVID-19, Probable COVID-19, Confirmed COVID-19. Differences between public health periods were tested by ANOVA for each cohort, and by ANCOVA including the number of PCR tests (%) as covariate.

Results. A total of 7,163 (4,071 Non-COVID-19, 563 Non-investigated COVID-19, 870 Possible, 648 Probable and 1,011 Confirmed COVID-19) cases were included. Public Health measurements applied during each period showed a clear effect on the case proportion for the five cohorts.

Conclusion. The variability of case definitions and diagnostic test criteria may have impact on the number of emergency visits and COVID-19 diagnosed cases in Emergency Department.

Keywords: COVID_19; SARS-Cov_2; Emergency; epidemiology; Health Public; Spain.

Impacto de las medidas de Salud Pública españolas en las visitas a Urgencias y en los casos diagnosticados de COVID-19 durante la pandemia en Madrid

Introducción. Los cambios en las recomendaciones de Salud Pública pueden haber modificado la cantidad de visitas y los casos diagnosticados por COVID-19 en un servicio de urgencias de Madrid.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de series de casos que incluyó a todos los pacientes atendidos de manera consecutiva en un servicio de urgencias terciario y urbano en Madrid, del 1 al 31 de marzo. La muestra se dividió: no COVID-19, COVID-19 no investigado, COVID-19 posible, COVID-19 probable, COVID-19 confirmado. Las diferencias entre los diferentes periodos establecidos por Salud Pública se evaluaron por el test de ANOVA para cada cohorte, incluyendo el número porcentual de test de PCR como covariable.

Resultados. Se incluyeron un total de 7.163 casos (4.071 no COVID-19, 563 COVID-19 no investigados, 870 posibles, 648 probables y 1.011 confirmados COVID-19). Las medidas de Salud Pública aplicadas durante cada período mostraron un claro efecto en la proporción de casos para las cinco cohortes.

Conclusión. La variabilidad de las definiciones de casos y los criterios de las pruebas de diagnóstico pueden tener un impacto en la cantidad de visitas a urgencias y en los casos diagnosticados de COVID-19 en el servicio de Urgencias.

Palabras clave: COVID_19; SARS-CoV-2; Urgencias; epidemiología; Salud pública; España.

INTRODUCTION

Since December 2019, when the first coronavirus disease-2019 (COVID-19) was reported in Wuhan (Hubei, China), the virus has spread worldwide, causing a global pandemic. This has become an international public health emergency [1]. Spain has been one of the most affected countries in the world being

Correspondence:
Francisco Javier Martín-Sánchez
Emergency Department, Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos s/n. 28400. Madrid. Spain
FAX: 34913303569
Phone: +34913303750
E-mail: fjmms@hotmail.com

Madrid one of the regions with higher cases and mortality rates [2]. Diagnostic tests and public health interventions have shown to be effective actions to decrease the number of cases [3, 4].

Different case definitions and diagnostic test criteria have been used during the COVID-19 spread in Madrid [5]. From the first cluster of cases detected in China, case definition was initially based on epidemiological criteria. Subsequently, diagnostic tests were also allowed in those patients who had to be admitted for severe viral pneumonia. All tests required to be authorized by Public Health [5].

First case of COVID-19 infection in our center was diagnosed on February 28th (being the first in Madrid on February 24th). Several important dates must be highlighted [1]: i) March 5th, the emergency physicians were allowed to order tests without Public Health authorization in those patients admitted for severe viral pneumonia or met epidemiological criteria; ii) March 11th, Madrid was recognized as an area with community transmission, thereby previous epidemiological criteria were not needed for test request in our region; iii) March 14th, Spanish Government declared a State of Emergency and population confinement was implemented; iv) March 25th, there was an instruction to constrain tests only in patients with unclear COVID-19 diagnosis, but not in those with high clinical suspicion.

There is a lack of information about the impact of the different actions undertaken by Spanish Public Health on the number of emergency visits and the frequency of the confirmed COVID cases during the pandemic in Madrid. We aimed to describe the frequency of emergency visits and COVID-19 cases depending on the instructions about the confinement, case definitions and diagnostic test criteria undertaken by Spanish Public Health in an Emergency Department in Madrid during the SARS-CoV-2 pandemic.

METHODS

We present a retrospective case series study that included consecutive patients in the Emergency Department of The University Hospital Clínico San Carlos (HCSC) from 1st to 31st March. HCSC is an urban tertiary university hospital in Madrid with a 400,000 people referent area. The Emergency Department has a medical activity of 140,000 attentions per year. This center is sited in the center of the city where population density is approximately 5,000 inhabitants per km².

Sample was divided into five cohorts: i) Non-COVID-19, cases with non-COVID-19 pathologies; ii) Non-investigated COVID-19, cases with fever of unknown origin or respiratory symptoms, which SARS-CoV-2 etiology was not suspected; iii) Possible COVID-19, cases with minor symptoms related to COVID-19 but not tested; iv) Probable COVID-19, cases with clinical and radiological findings associated with COVID-19 but not tested or inconclusive test results; v) Confirmed COVID-19, cases with a positive test for SARS-CoV-2. The total number of PCR tests was also collected. Differences between public health periods were tested by ANOVA for each cohort, and by ANCOVA including the number of PCR tests (%) as covariate. Significant differences at $p < 0.05$. Analysis was carried out with PAST (v2.17) and R (3.6.1).

RESULTS

Figure 1 shows 7,163 cases: Non-COVID-19 ($n=4,071$), Non-investigated COVID-19 ($n=563$), Possible ($n=870$), Probable ($n=648$) and Confirmed COVID-19 cases ($n=1,011$). Public Health

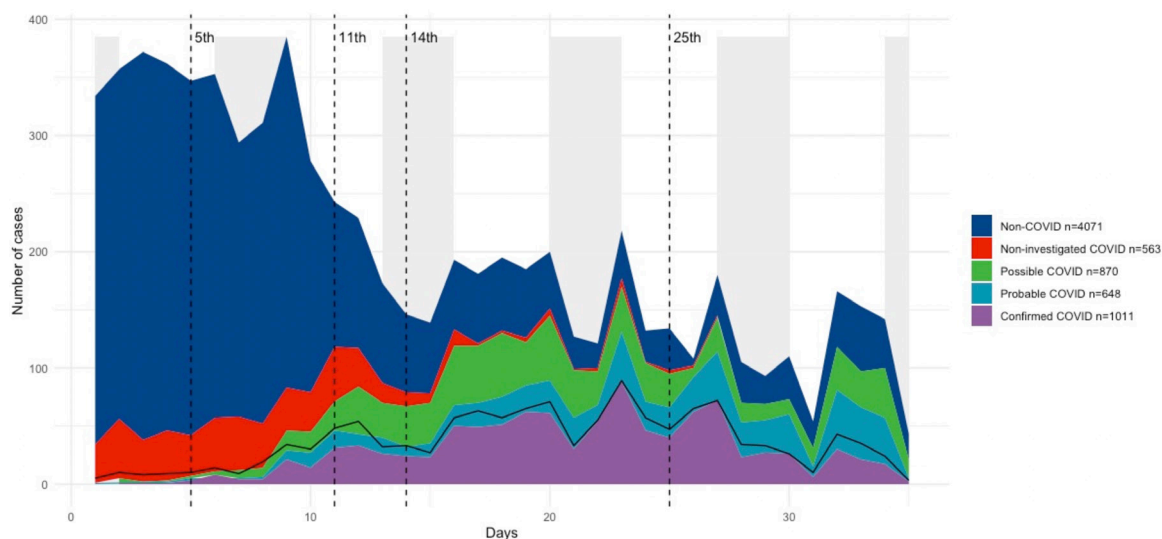


Figure 1 The number of visits attending in Emergency Department according to the probability of COVID diagnosis.

The shaded areas show the weekends. The black line represents the number of the diagnostic tests requested.

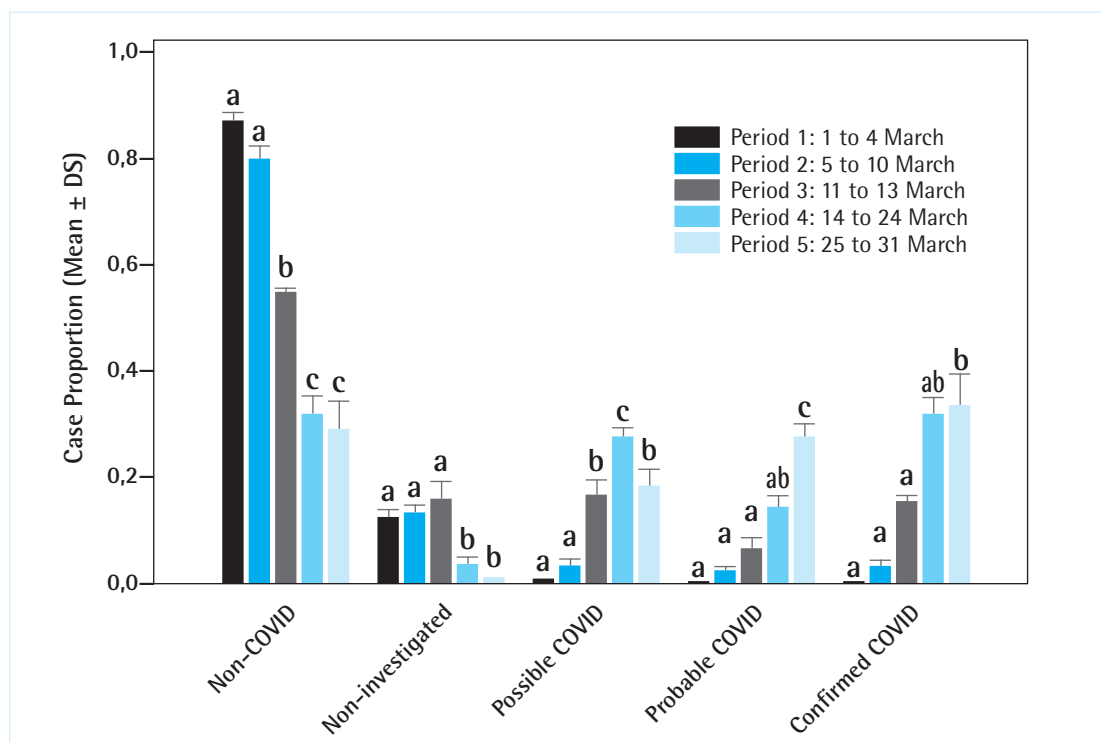


Figure 2 Patients proportion (mean \pm DS) for each COVID cohort and public health period (1 to 5).

Each cohort show a significance with a $p < 0.001$ (ANOVA). Different letters show significant differences between periods for each cohort at $p < 0.05$ after Tukey's post-hoc tests.

measurements applied during each period showed a clear effect on the case proportion for the five cohorts (figure 2). No effect of the PCR test was found as an interaction of this covariate with public health periods, though PCR test number was significantly different between these periods (ANCOVA, data not shown).

DISCUSSION

We highlight these important findings. First, a high number of patients with acute respiratory symptoms or fever of unknown origin were not investigated during the first two weeks because of the test request restrictions [5]. During this pre-test stage, the accurate diagnosis of SARS-CoV-2 infections was prevented and this may have had consequences on the viral transmission and the spread of the outbreak [6]. Second, the lockdown may cause a sharp decline in Non-COVID Emergency Department cases [7]. A significant reduction in Emergency Department visits related to Non-COVID conditions has been described over the first weeks of the pandemic. The hypothesis is that patients were avoiding going to hospitals because they feared getting infected with COVID-19 [8–10]. Finally, there was a high number of cases without a confirmed diagnosis due to SARS-CoV-2 test restrictions. This may be underestimating the current cases and deaths recognized in Spain due to the fact that only patients with microbiological diagnosis are included in the official statistics.

There are several limitations in our study. First, this was an observational study and causal relationships cannot be inferred. Second, this is a real-life cohort without intervention in which attending physicians followed the local protocol and the findings cannot extrapolate to other centers. Third, the sensibility and specificity of the PCR may differ from other studies and this fact may have modified the categorization of the patients. Finally, this study included only one center although this may be representative of what has happened in an urban and tertiary Emergency Department that offered health care to one of the nuclei of the pandemic in Madrid.

In conclusion, the variability of case definitions and diagnostic test criteria could have had a significant impact on the number of emergency visit and COVID-19 cases diagnosed in Emergency Department.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank investigators of COVID-19_URG-HCSC Register (Enrique del Toro, Eduardo Cardassay, David Chaparro, Gabriel Cozar López, María del Mar Suárez-Cadenas, Pablo Jerez Fernández, Beatriz Angós, Cristina Díaz del Arco, Esther Rodríguez Adrada, María Teresa Montalvo Moraleda, Carolina Espejo Paeres, José Luis Fernández Rueda, Víctor Hernán-

dez Martín-Romo, Miguel Ángel García Briñón, Carlos Javier Llamas, Laura Matilla, M^a Luisa Bretón, Beatriz Rojano, José Antonio Bustamante, Eric Jorge García Lamberechts, Manuel Maroto, Álvaro Martín Ruiz, María Martínez Agüero, Arturo Corbatón, Cesario Fernández Alonso, Jaime Abelaira, Pablo Matías, Raúl Perales, María Rosario Blázquez, M. Carmen Muñoz, Alejandra Ortega, Carlota Clemente, Sara Láinez, Antonio Trino Salto Ariza, Juan Manuel Algarra, Pedro Villarreal González Elipe, Juan Jorge González Armengol, IdISSC-COVID-TASKFORCE, Unidad de Innovación, Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos, Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación, Biobanco, Unidad de Apoyo a los Comités de Ética, Unidad de Apoyo a Farmacia: gestión de medicación de investigación and Laboratorios Gabinetes y Servicios Clínicos de Apoyo a la Investigación for their most valuable efforts.

FUNDING

None to declare

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest

REFERENCES

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Second meeting of the Emergency Committee meeting [30th January 2020] Available at: <https://www.who.int>.
- Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica-Instituto Carlos III. Informe nº 29. Situación de COVID-19 en España a 14 de mayo de 2020. [Internet] Available at: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2031.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2014%20de%20mayo%20de%202020.pdf> [Access 17th May 2020]
- Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. JAMA. 2020. In press. doi:10.1001/jama.2020.6130.
- Eiros JM, López-Izquierdo R, Bouza E. Coronaviruses that are always present. Emergencias. 2020;32:160-1. PMID: 32395922
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación: Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). 12 de abril de 2020 (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludpublica/ccayes/alertasactual/ncov-china/documentos/procedimiento_covid_19.pdf)
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory 158 Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol. 2020. In press. doi:10.1128/JCM.00512-20.
- Kraemer MUG, Yang CH, Gutierrez B, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science. 2020. In press. doi:10.1126/science.abb4218.
- Mantica G, Riccardi N, Terrone C, Gratarola A. Non-COVID-19 visits to emergency departments during the pandemic: the impact of fear. Public Health. 2020 May 7;183:40-1. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.04.046
- González Armengol J, Vázquez-Lima MJ. Emergency services and the fight against the SARS-CoV-2 pandemic. Emergencias. 2020;32:155-6. PMID: 32395920
- Castro Delgado R, Arcos González P. Analyzing the health system's capacity to respond to epidemics: a key element in planning for emergencies. Emergencias. 2020;32:157-9. PMID: 32395921

Juan Monte Armenteros¹
Elena Bereciartua
Bastarrica²
Unai Jiménez Maestre³
Laura Guío Carrión²

Neumonía bilateral en un paciente con un síndrome de Cushing

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

³Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.

Article history

Received: 4 January 2020; Revision Requested: 21 February 2020; Revision Received: 20 March 2020; Accepted: 3 May 2020;
Published: 28 May 2020

Sr. Editor: Los pacientes con síndrome de Cushing tienen mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas ya que el hipercortisolismo afecta al sistema inmune a varios niveles [1]. Este riesgo es aún mayor en el síndrome de Cushing secundario a tumores adrenales y en la secreción ectópica de ACTH. Además, el grado de hipercortisolismo, según los niveles de cortisol plasmático matutino (nmol/L), se ha correlacionado con el tipo de infección oportunista; de modo que cuanto más severo sea el hipercortisolismo mayor será el riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* [2, 3].

Presentamos el caso clínico de un paciente con síndrome de Cushing secundario a un carcinoma neuroendocrino de timo con una neumonía concomitante por *P. jirovecii*.

Varón de 56 años con antecedentes de alergia a penicilina, hipertensión arterial de cinco años de evolución y episodio reciente de infección por virus herpes zoster dorsal. Presentó un cuadro de edema generalizado con ingreso hospitalario, siendo diagnosticado de síndrome de Cushing ACTH-dependiente de origen ectópico secundario a un carcinoma neuroendocrino de timo (figura 1). Se inició tratamiento con ketoconazol y espirolactona, y fue dado de alta pendiente de cirugía.

Cuatro días después reingresó en urgencias por disnea, fiebre y tos no productiva. Las constantes vitales al ingreso eran: temperatura 36.7°C, TA 136/90 mmHg, FC 106 lpm, FR 24 rpm, saturación O₂ 95% con gafas nasales a 4 lpm (saturación O₂ 88% aire ambiente). A nivel analítico destacaba: elevación de reactantes de fase aguda (PCR 320 mg/L, PCT 2 ng/mL, 12.000 leucocitos/mL), LDH 454 U/L y trombocitopenia (115.000). En la radiografía simple y en la TC de tórax se evidenciaban unos infiltrados pulmonares bilaterales (figura 2). Ante la sospecha de una neumonía bilateral nosocomial con criterios de grave-

dad ingresó en la unidad de cuidados intensivos y se inició tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino y amikacina. Se asoció etomidato intravenoso para inhibir la esteroidogénesis suprarrenal y tratamiento sustitutivo con hidroaltesona. A nivel microbiológico: antígenos de neumococo y *Legionella pneumophila* en orina negativos, y hemocultivos y cultivos de esputo (incluyendo despistaje de tuberculosis) sin aislamientos. La evolución clínica fue satisfactoria sin requerir fármacos vasoactivos ni soporte ventilatorio.

Dos semanas más tarde fue trasladado a nuestro centro para realizar una timectomía por parte del servicio de cirugía torácica. Durante el postoperatorio presentó fiebre y persistieron los infiltrados radiológicos, por lo que se modificó la pauta de tratamiento antibiótico a aztreonam y linezolid, y se solicitó valoración por parte de la unidad de enfermedades infeccio-



Figura 1 TC cérvico-torácica con una masa en mediastino anterosuperior en relación a un probable timoma.

Correspondencia:
Juan Monte Armenteros
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, España.
Tfno.: +34 620518813
E-mail: juanmontearmenteros@gmail.com

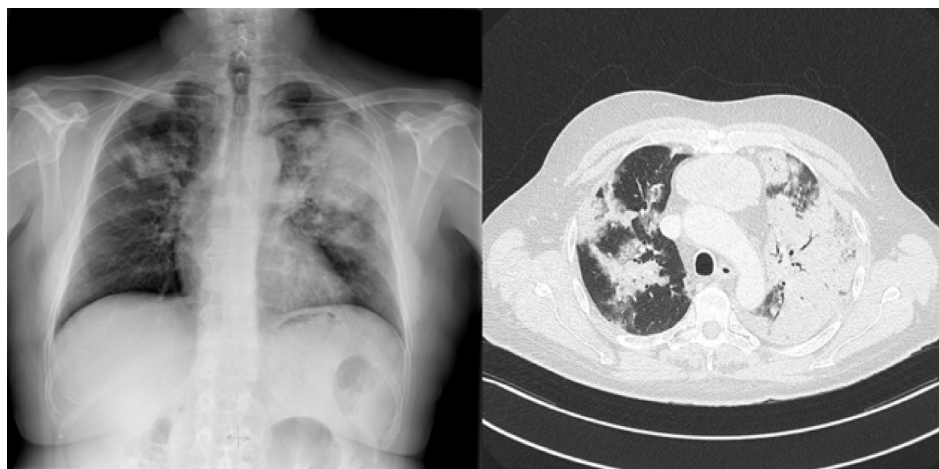


Figura 2 Radiografía simple de tórax y TC torácico con infiltrados pulmonares bilaterales.

sas. Se amplió el estudio microbiológico con serología de VIH negativa, hemocultivos y cultivos de esputo (bacterias, hongos y micobacterias) negativos, PCR para virus influenza en frotis nasofaríngeo indetectable y cultivos de control epidemiológico sin aislamiento de gérmenes multirresistentes. Tras una valoración inicial se solicitó un lavado broncoalveolar, siendo la PCR positiva para *P. jirovecii* con 988.975 copias/mL, con inmunofluorescencia directa (IFD) positiva, y citomegalovirus (CMV) con 522.000 IU/mL; el resto de las pruebas de microbiología molecular y los cultivos (bacterianos y hongos) fueron negativos. Carga viral de CMV en sangre 120.0 IU/mL. Ante estos hallazgos se instauró tratamiento antibiótico dirigido con trimetoprim/sulfametoxazol y, ante la sospecha de una reactivación concomitante por CMV, valganciclovir oral durante 2 semanas; siendo la evolución clínica y radiológica favorables. Posteriormente se mantuvo una profilaxis secundaria con trimetoprim/sulfametoxazol durante dos meses hasta la suspensión de la hidroaltesona.

Los pacientes con síndrome de Cushing en los que se corrige rápidamente el hipercortisolismo pueden experimentar un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) por desenmascaramiento y, en consecuencia, aquellos que estén colonizados por *P. jirovecii* pueden desarrollar una neumonía al desaparecer el efecto antiinflamatorio del hipercortisolismo [1, 3, 4]. En ese sentido, la corrección tiene que ser lenta y se debería considerar una quimioprofilaxis primaria frente a *P. jirovecii* en los pacientes con riesgo de desarrollar esta infección [3-5]. Sin embargo, aún no están establecidas unas claras pautas de quimioprofilaxis y no se recomienda la administración rutinaria en este tipo especial de pacientes [6-8].

En pacientes con síndrome de Cushing es posible identificar varios gérmenes oportunistas al mismo tiempo, lo que puede plantear dudas al clínico en cuanto al manejo terapéutico. Se ha demostrado que la coinfección por CMV, en pacientes

inmunocomprometidos-no VIH que desarrollan una neumonía por *P. jirovecii*, es un factor de mal pronóstico [9]. Esto se debe al efecto inmunomodulador a nivel pulmonar que tiene el CMV lo que provoca que estos pacientes cursen con neumonías más severas con una peor evolución clínica [10].

La neumonía por *P. jirovecii* continúa teniendo una elevada mortalidad (60-65%) en los pacientes con síndrome de Cushing, por lo que es necesario un alto grado de sospecha clínica para conseguir un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento antibiótico dirigido que mejore el pronóstico [4].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fareau GG, and Vassilopoulou-Sellin R. Hypercortisolemia and Infection. *Infect Dis Clin N Am.* 2007; 21: 639-657. doi: 10.1016/j.idc.2007.06.001.
2. Graham BS, and Tucker WS Jr. Opportunistic Infections in Endogenous Cushing's Syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 334-38. doi: 10.7326/0003-4819-101-3-334.
3. Oda N, Miyahara N, Tabata M, Minami D, Ninomiya K, Kanehiro A, et al. Pneumocystis Pneumonia Concomitant with Ectopic ACTH Syndrome Caused by a Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Thymus. *Intern Med.* 2017; 56: 551-55. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7655.

4. Van Halem K, Vrolijk L, Pereira AM, and de Boer MGJ. Characteristics and Mortality of *Pneumocystis* Pneumonia in Patients With Cushing's Syndrome: A Plea for Timely Initiation of Chemoprophylaxis. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4: 1. doi: 10.1093/ofid/ofx002.
5. Oosterhuis JK, van den Berg G, Monteban-Kooistra WE, et al. Life-Threatening *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Following Treatment of Severe Cushing's Syndrome. *Neth J Med.* 2007; 65: 215–17. PMID: 17587649.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2807–31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
7. Cooley L, Dendle C, Wolf J, The BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies. *Intern Med J.* 2014; 44 (12b): 1350–63. doi: 10.1111/imj.12599
8. Calderón, Gutiérrez-Rivero, Durand-Joly Et Dei-Cas. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8 (6): 683–701. doi: 10.1586/eri.10.42
9. Ekren PK, Töreyn ZN, Nahid P, Doskaya M, Caner A, Turgay N, et al. The association between *Cytomegalovirus* co-infection with *Pneumocystis* pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients. *Clin Respir J.* 2018; 12: 2590–2597. doi :10.1111/crj.12961
10. Lee S, Park Y, Gyu Kim S, Ko EJ, Chung BH, Yang CW, et al. The impact of cytomegalovirus infection on clinical severity and outcomes in kidney transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Microbiol Immunol.* 2020; 1– 10. doi: 10.1111/1348-0421.12778

María Isabel Casanovas
Moreno-Torres¹
Fanny Rodríguez-Campos²
Miguel Gutiérrez-Soto³
José María Navarro-Mari¹
José Gutiérrez-Fernández^{1,4}

Infección urinaria por *Acinetobacter dijkschoorniae* y buena respuesta clínica al tratamiento

¹Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

²Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

³Departamento de Urgencias, Hospital de Montilla, Montilla. Córdoba.

⁴Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

Article history

Received: 10 February 2020; Accepted: 25 April 2020; Published: 28 May 2020

Sr. Editor: El complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* clásicamente estaba formado por cuatro especies diferentes, la ambiental *A. calcoaceticus*, y las patógenas humanas *A. baumannii*, *A. pittii* y *A. nosocomialis*. Desde el año 2014 se han identificado más de 18 especies nuevas dentro del complejo, entre la que se encuentra recientemente *A. dijkschoorniae* [1]. Hasta hace poco tiempo, los miembros de este complejo sólo podían diferenciarse mediante métodos moleculares, pero estudios recientes han evaluado el uso de la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) para la identificación de las distintas especies del complejo, incluido las nuevas, obteniendo resultados muy fiables [1, 2]. *A. dijkschoorniae*, llamado así por la microbióloga holandesa Lenie Dijkshoorn, al igual que *A. lactucae*, está estrechamente relacionada con *A. pittii* y se le considera un sinónimo heterotípico de aquel [3, 4]. *A. dijkschoorniae* fue aislada por primera vez de una muestra de orina de un paciente de Turquía en agosto de 2009 y en 2019 se identificó por primera vez en Perú, en carne de consumo humano procedente de un mercado [5]. La identificación correcta y rápida de las diferentes especies del complejo, gracias al uso de MALDI-TOF, es crucial ya que estas difieren en la susceptibilidad a los antibióticos. Se trata de un hecho clave ya que los brotes producidos por *Acinetobacter* spp. resistentes cada vez son más frecuentes [2]. Al secuenciar el genoma de *A. dijkschoorniae* también se han identificado varios genes de resistencia a los antibióticos, como *bla*NDM-1 y *aphA6* [1]. Pero hasta la fecha existe escasa experiencia sobre la patología específica producida por esta nueva especie, pudiendo deberse a que ahora, gracias a MALDI-TOF, se pueden identificar correctamente las diferentes especies dentro del complejo *A. baumannii*. Nosotros describimos un caso de infección urinaria debido a *A. dijkschoorniae*.

Paciente de 92 años, con antecedentes personales de hernia hiatal, cáncer de próstata tratado con braquiterapia hace 17 años, colecistectomía, aneurisma de aorta abdominal (hallazgo casual no tratado) y estenosis uretral con sondaje permanente, tras cuadro de sepsis por retención urinaria desde hace 2 años. El cuadro clínico que nos ocupa (16/10/2019) cursó con decaimiento general y febrícula de 48 horas de evolución. El paciente fue trasladado a urgencias tras cuadro sincopal, donde se objetivaron signos de infección urinaria (uroanálisis: leucocitos 105.60/μL, hematies 140.80/μL). Se cursaron urocultivos, se administró 1 g de ceftriaxona i.v. y se procedió al recambio de la sonda urinaria con mejoría clínica a las pocas horas que permitió el alta a domicilio, con tratamiento antibiótico empírico consistente en cefuroxima y fosfomicina. En el urocultivo crecieron más de 100.000 UFC/ml en la placa de cultivo URI-SELECT4 (Bio-Rad, Francia) de unas colonias amarillentas, lisas, convexas y ligeramente opacas a las 24 horas tras incubación a 37°C, oxidasa negativa y catalasa positiva. Se identificaron correctamente las colonias mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF MS, Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA) como *A. dijkschoorniae*, con un score de 2.20. La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a los diferentes antibióticos se realizó mediante el sistema MicroScan WalkAway (Beckman Coulter, España) y E-test (MIC Test Strip Liofilchem®, Italia). El aislado fue sensible a quinolonas, aminoglucósidos, carbapenémicos, colistina, piperacilina/tazobactam, minociclina, tigeciclina y trimetoprim/sulfametoxazol; y resistente a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y aztreonam. En base a los resultados, se sustituyó la antibioterapia por ciprofloxacino que se mantuvo 10 días (500 mg cada 12 horas, vía oral). Quince días después se realizó urocultivo de control que resultó negativo. Se obtuvo el consentimiento informado verbal del paciente para la presentación del presente caso.

A. dijkschoorniae ha sido descrita por primera vez en el laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves (Granada), gracias al uso de nuevas tecnologías para la identificación, como MALDI-TOF. En cuanto a la sensibilidad antibió-

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.
E-mail: josegf@go.ugr.es

tica, según nuestros resultados, se trató de un aislado clínico bastante sensible a los antibióticos, a diferencia de *A. baumannii*. En base a lo cual, creemos que las especies de *Acinetobacter* con perfil de resistencia escaso pueden ser nuevas especies, como la descrita aquí u otras aún no descritas, que presentan menos resistencias que los *A. baumannii* descritos hasta la fecha [6, 7]. De ahí la gran utilidad e importancia del uso del MALDI-TOF para la identificación correcta de las especies del complejo *Acinetobacter*.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Orth D, Cosgaya C, Telli M, Mosqueda N, Mari-Almirall M, Roca I, et al. Draft genome sequence of JVP01T the Type Strain of the Novel species *Acinetobacter dijkschoorniae*. *Genome Announc*. 2017;5(2). Doi:10.1128/genomeA.01480-16.
2. Mari-Almirall M, Cosgaya C, Higgins PG, Van Assche A, Telli M, Huys G, et al. MALDI-TOF/MS identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group revisited: inclusion of the novel *A. seifertii* and *A. dijkschoorniae* species. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23:210.e1-210.e9. doi: 10.1010/j.cmi.2016.11.020.
3. Dunlap CA, Rooney AP. *Acinetobacter dijkschoorniae* is a later heterotypic synonym of *Acinetobacter lactucae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018; 68:131-2. doi: 10.1099/ijsem.0.002470.
4. Cosgaya C, Mari-Almirall M, Van Assche A, Fernández-Orth D, Mosqueda N, Telli M, et al. *Acinetobacter dijkschoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016; 66:4105-11. doi: 10.1099/ijsem.0.001318.
5. Mari-Almirall M, Cosgaya C, Pons MJ, Nemec A, Ochoa TJ, Ruiz J, et al. Pathogenic *Acinetobacter* species including the novel *Acinetobacter dijkschoorniae* recovered from market meat in Peru. *Int J Food Microbiol*. 2019; 305:108248. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108248.
6. Borrego-Jiménez J, Soria-Segarra C, Moldovan TD, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Use of WalkAway MicroScan system colistin well when determining the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* recent clinical isolates. *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33:83-4. doi: 10.37201/req/076.2019.
7. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto M, Aznarte-Padial MP, Expósito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, et al. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018; 67:790-7. doi: 10.1099/jmm.0.000742.

Inés Olaya García
Rodríguez¹
Laura Sante Fernández¹
Ana María López Lirola²
María Lecuona Fernández¹

Infección de transmisión sexual vs enfermedad inflamatoria intestinal en paciente VIH

¹Servicio de Microbiología y Control de la Infección. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España

²Servicio de Infecciones. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. España

Article history

Received: 11 February 2020; Revision Requested: 11 March 2020; Revision Received: 24 March 2020; Accepted: 20 April 2020;
Published: 12 June 2020

Sr. Editor: Los serotipos invasivos de *Chlamydia trachomatis* (L1, L2 y L3) correspondientes al Linfogranuloma Venéreo (LGV) aparecen hace pocos años en el continente europeo, siendo una de sus formas de presentación la afectación rectal con síntomas y signos similares a los de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). La proctitis y proctocolitis son frecuentes sobre todo entre la población homosexual y VIH.

Varón de 36 años que acude a consulta por molestias abdominales y pérdida de peso de varios meses de evolución. Como antecedentes personales destacan: VIH en estadio A1 con buena respuesta inmunológica y virológica y sífilis latente.

Presenta clínica hemorroidal, estreñimiento y deposiciones sanguinolentas. Se solicitan una serie de pruebas diagnósticas entre las que se incluye test de sangre oculta en heces, ecografía de abdomen y colonoscopia.

La colonoscopia describe la mucosa rectal con aspecto inflamatorio con úlceras en sacabocados desde unos 12cm del margen anal hasta línea pectínea, a descartar Enfermedad inflamatoria intestinal frente a un origen infeccioso. Se toman muestras para Anatomía Patológica y Microbiología, únicamente para diagnóstico de Citomegalovirus. En el estudio histológico se observa mucosa rectal con infiltrado inflamatorio mixto y distorsión de las glándulas con predominio de células polimorfonucleares, sugiriendo origen infeccioso (figura 1).

En la consulta de revisión, refiere que continúa con sensación de tenesmo sin fiebre ni diarreas. Se cita para toma de muestras de la mucosa rectal para estudio de ITS y de úlceras genitales mediante la realización de dos PCR multiplex: Allplex ST17 y Allplex Ulcer Assay (Seegene®), obteniendo resultado positivo para *Chlamydia trachomatis* y para los serotipos invasivos de LGV.

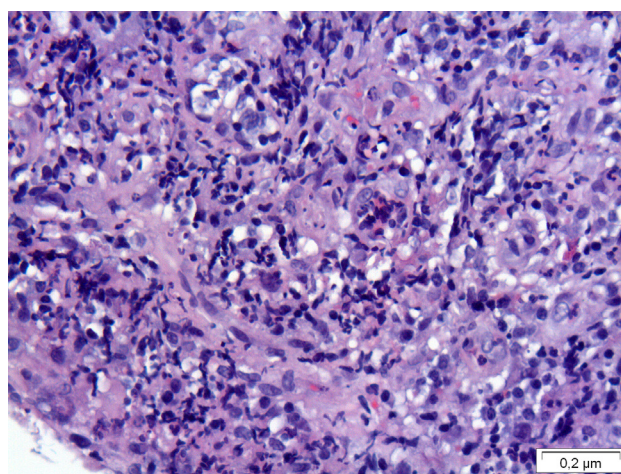


Figura 1 | Corte histológico de la mucosa rectal ulcerada

Se pauta doxiciclina tres semanas. En la consulta de control se observó una resolución completa de los síntomas con deposiciones normales y sin tenesmo, siendo la PCR de control negativa, realizada dos meses post-tratamiento. Se descartó la EII.

En pacientes con estas características y patologías de base, es importante valorar y descartar en la evaluación clínica y solicitud de pruebas complementarias una infección por ITS frente a una posible EII.

C. trachomatis puede causar distintos tipos de proctitis. El genotipo A-K es la forma más habitual de infección, cursando de forma asintomática o más leve (prurito anal, moco y dolor perianal). Los serotipos invasivos producen una clínica más agresiva. Clásicamente, se ha descrito la infección en 3 estadios: la lesión primaria, tiene lugar en el sitio de inoculación entre 3-12 días después del contacto sexual en forma de úlcera anal no dolorosa, que suele pasar desapercibida. El segundo

Correspondencia:
Inés Olaya García Rodríguez
Servicio de Microbiología y Control de la Infección. Hospital Universitario de Canarias.
Crtra Ofra s/n. 38320. La Cuesta. La Laguna. España
Teléfono: 922679066
Fax 922679078
E-mail: inesgarro@gmail.com

estadio ocurre 2-6 semanas después del contacto sexual, pudiendo manifestarse como adenopatías inguinales unilaterales dolorosas que pueden ulcerarse, o como un síndrome rectal, con presencia de exudado mucopurulento y rectorragia, con tenesmo y proctalgia intensa, asociado a fiebre, anorexia y poliartalgias. Estos síntomas y signos pueden complicar el diagnóstico diferencial con la EI, como ha sido el caso de nuestro paciente. La enfermedad puede evolucionar a un tercer estadio en el que se producen cambios inflamatorios crónicos y destrucción tisular que pueden provocar estenosis o fistulas, mimetizando una enfermedad de Crohn [1, 2].

Tradicionalmente se ha distribuido en áreas tropicales y subtropicales de África, India y Sudeste asiático [3], a partir de 2003 comienzan a surgir casos en Europa [4] y Norteamérica [5]. La proctitis y son las manifestaciones clínicas más frecuentes, especialmente en pacientes homosexuales y con coinfección con VIH [1].

El tratamiento de elección es doxiciclina por vía oral 100mg/12 horas/21 días [1, 6]. La duración del tratamiento es mayor en la infección proctocolitis por LGV ya que ésta es más invasiva y con mayor dificultad para su erradicación con respecto a infecciones genitales no complicadas por *C. trachomatis*. Otras alternativas son azitromicina o eritromicina (de elección en embarazadas) [6, 7]. La respuesta al tratamiento antibiótico suele ser completa en 3-6 semanas, con desaparición de las lesiones, no siendo necesario el test de curación [8]. En caso de enfermedad complicada con fistulas anales, tras el tratamiento antibiótico se podría valorar la necesidad de intervención quirúrgica o de drenaje de los ganglios linfáticos [1,7].

Se recomienda estudio de contactos de los seis meses previos al inicio de la clínica en pacientes varones con afectación no uretral y tratamiento del contacto antes de la obtención del resultado [6].

En conclusión, el LGV es una enfermedad en ascenso en nuestro medio, en parte probablemente debido al desarrollo de las técnicas de diagnóstico molecular. Los clínicos deben tener en cuenta este agente como posible causante de proctitis o proctocolitis, especialmente en varones homosexuales. Requiere un correcto diagnóstico diferencial con la EI ya que puede confundirse tanto clínica como endoscópicamente. Todo ello es de relevancia para la instauración del tratamiento antibiótico adecuado para evitar complicaciones y su transmisión.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum 2015: Clinical presentation, diagnosis and treatment. Clin Infect Dis. 2015;61(S8):865-73. DOI: 10.1093/cid/civ756.
2. M.A Payeras Capo, D. Ginard Vicens, P. Sendra Rumbeu y M.J. Bosque López. Linfogranuloma venéreo rectal. Diagnóstico diferencial con enfermedad inflamatoria intestinal. Enferm Inflam Intest Dia. 2017;16(2):80-83. DOI: 10.1016/j.eii.2016.12.002.
3. Adán Merino L, Gómez Senent S, Martín Alonso MA, Turrión JP, Martín Arranz E, Poza Cordon J, et al. Lymphogranuloma venereum: an emergent disease. Gastroenterol Hepatol. 2010;33(5):416-7. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2009.12.004.
4. Vall-Mayans M, Noguer I. Outbreaks of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Europe, 2003-2004. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006 ;24(2):137-8. DOI: 10.1157/13085024.
5. White JA. Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. Curr Opin Infec Dis. 2009;22:57-66. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328320a8ae
6. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes, 2017. [Visitado: 19 diciembre 2019]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/06/Documento_de_consenso_sobre_diagnostico_y_tratamiento_de_las_infecciones_de_transmision_sexual_en_adultos_02.pdf
7. Workowski KA.BGA. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015; 64:69-72. PMID: 26042815.
8. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales, 2018. [Visitado: 20 diciembre 2019] Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento24a.pdf>

José Carlos Mora-Palma¹
Vicente Guillot-Suay²
María del Mar Sánchez Gila¹
José Gutiérrez-Fernández^{2,3}

Enfermedad pélvica inflamatoria por *Streptococcus constellatus*. Experiencia clínica y revisión de la literatura

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

³Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada- Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada.

Article history

Received: 21 February 2020; Revision Requested: 3 April 2020; Revision Received: 8 April 2020; Accepted: 14 April 2020; Published: 9 June 2020

Streptococcus constellatus es una bacteria grampositiva, perteneciente al grupo de *Streptococcus anginosus* (GSA), compuesto además por las especies *Streptococcus anginosus* y *Streptococcus intermedius* [1, 2]. Crece bien en agar sangre de cordero, donde lo hace formando colonias pequeñas, con una gran variabilidad según las condiciones de crecimiento (algunos aislados crecen bien en atmósfera de CO₂ mientras que otros requieren condiciones anaerobias) como en el tipo y/o intensidad de hemólisis en agar sangre [3]. Además, al igual que las otras especies del GSA, se diferencia del resto de estreptococos por ser la prueba de Voges-Proskauer positivo, hidrolizar la arginina y en su incapacidad para fermentar el sorbitol. A su vez, la especie *S. constellatus* incluye 3 subespecies: *S. constellatus* subsp. *constellatus*, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* y *S. constellatus* subsp. *viborgensis* [4, 5]. Esta especie se ha identificado en la microbiota normal de la cavidad oral, aparato gastrointestinal y urogenital [6-8]. Sin embargo, se ha descrito que, ante determinadas circunstancias, puede ser causa de infecciones oportunista con carácter piogénico, con especial tendencia a la formación de abscesos y resultando en cuadros clínicos [9] donde, habitualmente coexiste con otros patógenos de tipo anaerobios o enterobacterias [3]. Así, podemos encontrarlo en infecciones orales y endodónticas, en las cuales su presencia es un factor predisponente de infección maxilofacial y peritonsilar posterior. Además, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* se asocia con faringitis en humanos [4, 10]. La diseminación a zonas profundas de la cavidad oral puede producir infecciones de cabeza y cuello, con sus consiguientes complicaciones, tales como obstrucción de vía aérea [11], absceso pulmonar, empiema y mediastinitis [12-14], pericarditis [15], y fascitis necrotizante cervical, entre otras. Su identificación a nivel de especie puede ser dificultosa por la variabilidad

en la presentación de hemólisis por las colonias y por presentar antígenos de Lancefield de otros estreptococos. En los últimos años, las técnicas de espectrometría de masas se han erigido dentro del Laboratorio de Microbiología como la forma más rápida de identificarlas, aunque su capacidad para diferenciar especies dentro del GSA aún continúa siendo dificultosa, sobre todo para *S. intermedius* [15-17]. El tratamiento de la infección por *S. constellatus*, extensible a todo el GSA, se basa en la combinación de drenaje de los abscesos presentes y la asociación de tratamiento antimicrobiano. La elevada susceptibilidad a betalactámicos y su excelente difusión a los tejidos hacen de ceftriaxona el tratamiento empírico de elección, asociado a agentes anaerobios como metronidazol o clindamicina, en función de la presencia de anaerobios en la muestra [18, 19].

Si consultamos la bibliografía, este sería el quinto caso en el que se aísla este microorganismo de forma evidente en el aparato genital femenino, ya que sólo se ha descrito previamente en cuatro ocasiones [20-23] (tabla 1). La rareza de la especie *S. constellatus* en los cuadros genitales justifica que describamos su participación en un episodio de enfermedad pélvica inflamatoria.

Presentamos el caso de una mujer de 55 años, sin documentarse antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. Fumadora y sin otros hábitos tóxicos. Negaba relaciones sexuales de riesgo. Nuestra paciente era portadora de un DIU de cobre desde hacía 7 años. Acudió a consultas de Ginecología por metrorragia escasa e intermitente, sin otros síntomas o signos clínicos asociados. Al realizar la exploración vaginal de la paciente se objetivaron restos hemáticos escasos en vagina y se procedió a la retirada del DIU, tras lo que se produjo salida de material purulento a través del orificio cervical externo del cérvix uterino. Se tomó muestra de exudado endocervical para estudio microbiológico completo de acuerdo con procedimiento previamente descrito [24]. El resto de la exploración se describió como normal, sin hallazgos de interés en la imagen ecográfica transvaginal. Dado que la paciente no refería síntomas de gravedad se indicó el tratamiento antibiótico em-

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.
E-mail: josegf@go.ugr.es

Tabla 1 Evidencias clínicas actuales con aislamiento de *Streptococcus constellatus*.

Caso	Microorganismo aislado	Sexo/Eedad	Cuadro clínico	Muestra Clínica	Referencia
1	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/13	Absceso tubo-ovárico bilateral: fiebre, dolor abdominal, náuseas, diarrea.	Absceso tubo-ovárico	20
2	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/36	Shock séptico: absceso tubo-ovárico y peritonitis a las dos semanas tras inserción de dispositivo intrauterino.	Sangre, exudado peritoneal, absceso tubo-ovárico.	21
3	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/27	Mujer con gestación de 29 semanas y 4 días con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina y con diagnóstico de corioamnionitis: fiebre, dolor abdominal y contracciones uterinas.	Líquido amniótico y placenta	22
4	<i>Streptococcus constellatus</i>	F/38	Absceso tubo-ovárico y peritoneal: cuadro de abdomen agudo. Portadora de dispositivo intrauterino desde hace 16 años.	Absceso tubo-ovárico	23

pírico de enfermedad pélvica inflamatoria de forma ambulatoria, pautando azitromicina 1 g a dosis única por vía oral, y doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 horas, durante diez días. En el estudio microbiológico sólo se encontró que, tras 24 horas de incubación en CO₂, crecieron abundantes y exclusivas colonias en el medio de agar sangre (Becton-Dickinson, España) y agar chocolate (Becton-Dickinson) que se identificaron correctamente mediante MALDI-TOF (Bruker Biotyper, Billerica, MA, USA), con un score 2,203, como *S. constellatus*. Esta identificación se confirmó en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid) mediante secuenciación del gen ARNr 16S. Los estudios de PCR para *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum* (BD Max, Becton-Dickinson Diagnostics, Sparks, MD, EE. UU.) y la investigación del virus del herpes simple fueron negativos. El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó mediante E-test. Nuestro aislado mostró los siguientes valores de CMI que fueron interpretados como sensible siguiendo los criterios para los estreptococos del grupo *viridans* del CLSI 2019: imipenem (0,032 mg/L), levofloxacino (0,75 mg/L), penicilina (0,125 mg/L), cefotaxima (0,25 mg/L) y vancomicina (1 mg/L); intermedio a tetraciclina (6 mg/L) y resistente a eritromicina y clindamicina (>256 mg/L). Tras ello se completó la antibioterapia con levofloxacino 500 mg vía oral cada 12 horas durante tres días. Al mes, tras haber completado el tratamiento, se repitió el estudio del exudado endocervical cuyo resultado fue negativo. La paciente ya no describía el sangrado escaso e intermitente por el que consultó.

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) es la infección aguda o subaguda del tracto genital superior en la mujer, normalmente con sentido ascendente desde endocérnix afectando útero, trompas de Falopio, ovarios o incluso órganos adyacentes. Es causa posible de endometritis, salpingitis, ooforitis, peritonitis, perihepatitis o abscesos tubo-ováricos. Los factores de riesgo descritos para esta entidad son: edad menor de 25 años, parejas sexuales múltiples, no uso de métodos de barrera, historia previa de EPI o coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual o vaginosis bacteriana, inserción de dispositivo intrauterino (desde su inserción hasta tres meses

tras la misma) u otras actividades diagnóstico-terapéuticas de instrumentalización uterina. Se pueden distinguir dos fases de la enfermedad, en la primera se produce inflamación de tejidos blandos de la pelvis y en la segunda fase se pueden formar abscesos intraabdominales. La mayoría de los casos de EPI (hasta el 85%) son causados por patógenos de transmisión sexual, principalmente *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Una pequeña proporción está causada por agentes de vaginosis bacterianas (como *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Bacteroides* y *Atopobium*), microorganismos entéricos (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus* grupo B y *Campylobacter*) o respiratorios (*Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*), que han colonizado el tracto genital inferior. Además, citomegalovirus y *M. genitalium* también pueden asociarse con algunos casos de EPI. Independientemente del agente causal inicial del cuadro a la hora de enfocar el tratamiento de la EPI se debe considerar como una infección poli-microbiana, salvo determinadas circunstancias con microorganismos específicos [25, 26].

Con respecto al caso que presentamos, aislamos de forma única un microorganismo infrecuente en la posible patogenia de la EPI, como es *S. constellatus*, de la paciente. Como hemos mencionado anteriormente, este microorganismo se ha identificado formando parte de la microbiota habitual de cavidad oral, aparato gastrointestinal y urogenital [6-8], causando ocasionalmente cuadros clínicos con carácter piogénico y con tendencia a la formación de abscesos [1, 6]. Únicamente se han descrito cuatro casos previos en el que se consiguió aislar este agente en el aparato genital femenino [1], por lo que es interesante que nos planteemos cuáles serían las posibles fuentes de origen que hayan podido ocasionar la infección en el caso que presentamos. Como carácter particular, en este supuesto, destacó que la paciente era portadora de un dispositivo intrauterino. En principio, este hecho no sería relevante dado que habrían pasado más de tres meses desde su inserción y según la bibliografía previa [19] no tendría por qué estar relacionado con la patogenia de la EPI. Sin embargo, pensamos que sí, en nuestro caso, podría actuar como un factor facilitador al ascenso de *S. constellatus* hacia el aparato genital desde una colonización vaginal.

Analizando las posibles vías de transmisión de la infección, en primer lugar, habría que considerar la cavidad oral como foco de origen de este microorganismo (ya que es microbiota bucal) y de aquí al tracto genital inferior femenino [6, 8] mediante actos que impliquen un contacto entre ambas localizaciones mucosas (como podrían ser gestos sexuales como el sexo oral). Otra vía podría ser la colonización urológica de este microorganismo (en condiciones de normalidad o de procesos infecciosos previos), presente así en la orina [1], y su ascenso a través del contacto íntimo del residuo miccional con la vagina. La vía hemática podría actuar como otro posible vehículo, dado que se han documentado casos de bacteriemia por este agente [6]. La puerta de entrada sería toda la diversidad de focos posibles que pudieran existir, por ejemplo, desde un proceso infeccioso autolimitado a nivel digestivo, o formando parte de la microbiota gastrointestinal [1, 6]. Pero también podría ser por contigüidad, a través de las heces. Así, podríamos considerar la diseminación a partir del arrastre con la limpieza tras la defecación, a partir de prácticas sexuales, que conlleven contacto con la región anal y rectal, o por existencia de fistulas recto-vaginales.

Por último, tenemos que considerar el hecho de que no se detecte con frecuencia este microorganismo, por no llevarse a cabo un correcto proceso diagnóstico. Es posible que este agente no se identifique con mayor frecuencia por no realizar sistemáticamente un estudio microbiológico completo. Esto se fundamentaría en que frecuentemente se limita a los agentes más prevalentes como son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, e incluso, en ocasiones, no se toman muestras microbiológicas, al instaurar inicialmente tratamiento antibiótico empírico y mejorar clínicamente tras la sospecha de un cuadro de EPI.

Como conclusión, se describe un nuevo caso de infección genital por *S. constellatus* en endocervix. Teniendo en cuenta este hallazgo, quizás podamos detectar con más frecuencia este agente causal si implantamos sistemáticamente técnicas diagnósticas adecuadas, que no suponen una elevada complejidad ya que la detección de esta especie se puede simplificar mediante la prueba de Maldi-Tof.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegman-Igra Y, Azmon Y, Schwartz D. Milleri group streptococcus—a stepchild in the viridans family. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2453–9. DOI: 10.1007/s10096-012-1589-7.
2. Manual of clinical microbiology. Editor in chief: Patrick R. Murray. 9th ed. 2007. p. 422.
3. Whiley RA, Hall LM, Hardie JM, Beighton D. A study of small-colony, beta-haemolytic. Lancefield group C streptococci within the anginosus group: description of *Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis* subsp. nov., associated with the human throat and pharyngitis. *Int J Syst Bacteriol*. 1999; 49:1443–9. DOI: 10.1099/00207713-49-4-1443.
4. Jensen A, Hoshino T, Kilian M. Taxonomy of the Anginosus group of the genus *Streptococcus* and description of *Streptococcus anginosus* subsp. *whileyi* subsp. nov. and *Streptococcus constellatus* subsp. *viborgensis* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2013; 63:2506–19. DOI: 10.1099/ijs.0.043232-0.
5. García Carretero R. Cerebellar abscesses, infective endocarditis and bacteraemia due to a rare pathogen: *Streptococcus constellatus*. *BMJ Case Rep* 2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-221374.
6. Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev Infect Dis*. 1988; 10:257–85. DOI: 10.1093/cnids/10.2.257.
7. Kobo O, Nikola S, Geffen Y, Paul M. The pyogenic potential of the different *Streptococcus anginosus* group bacterial species: retrospective cohort study. *Epidemiol Infect*. 2017; 145:3065–9. doi: 10.1017/S0950268817001807.
8. Claridge JE 3rd, Attorri S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* group") are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1511–5. PMID: 11317256.
9. Furuichi M, Horikoshi YJ Infect Chemother. Sites of infection associated with *Streptococcus anginosus* group among children. 2018; 24:99–102. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.011.
10. Moghadam SA, Shirzaiy M, Risbaf S. The associations between periodontitis and respiratory disease. *J Nepal Health Res Counc*. 2017; 15:1–6. doi: 10.3126/jnhrc.v15i1.18023.
11. Jerng JS, Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Luh KT. Empyema thoracis and lung abscess caused by viridans streptococci. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1508–14. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.97-03006.
12. Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration*. 2010; 80:98–105. doi: 10.1159/000312404.
13. Shishido H, Watanabe K, Matsumoto K, Murakami K, Sato K. Primary purulent mediastinitis due to *Streptococcus milleri*. *Respiration*. 1997; 64:313–5. 10.1159/000196696.
14. Tokuyasu H, Saitoh Y, Harada T, Touge H, Kawasaki Y, Maeda R, et al. Purulent pericarditis caused by the *Streptococcus milleri* group: a case report and review of the literature. *Intern Med*. 2009; 48:1073–8. PMID: 19525602.
15. Woods K, Beighton D, Klein JL. Identification of the *Streptococcus anginosus* group by matrix-assisted laser desorption/ionization—time-of-flight mass spectrometry. *J Med Microbiol*. 2014; 63:1143–7. doi: 10.1099/jmm.0.076653-0.
16. Arinto-García R, Pinho MD, Carriço JA, Melo-Cristino J, Ramirez M. Comparing matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry and phenotypic and molecular methods

- for identification of species within the *Streptococcus anginosus* group. J Clin Microbiol. 2015; 53:3580-8. doi: 10.1128/JCM.01892-15.
17. Charles W Stratton, MD. Infections due to the *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus milleri*) group. UpToDate. 22 mayo 2019. <https://www.uptodate.com/contents/infections-due-to-the-streptococcus-anginosus-streptococcus-milleri-group/print>.
 18. Mensa J, Gatell JM, García JE. Guía de terapéutica antimicrobiana. 2019. Ed. Antares. 525-26.
 19. Beigi RH, Wiesenfeld HC. Pelvic inflammatory disease: new diagnostic criteria and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2003; 30:777-93. PMID: 14719850.
 20. Mills D, Sharon B, Schneider K. *Streptococcus constellatus* tubo-ovarian abscess in a non-sexually active adolescent female. Pediatr Emer Care. 2018; 34: e100-e101. doi: 10.1097/PEC.0000000000000753.
 21. Tymon-Rosario J, Atrio JM, Yoon HA, Erlichman D, Lerner V. *Streptococcus constellatus* peritonitis and subsequent septic shock following intrauterine device removal. Case Rep Obstet Gynecol. 2019; 2019:6491617. doi: 10.1155/2019/6491617.
 22. Helpman L, Pautner D, Lessing JB, Kupferminc MJ, Gutman G. Chorioamnionitis associated with Crohn's disease and azathioprine treatment: a case report. J Med Microbiol. 2005; 54:803-4. PubMed PMID: 16014435.
 23. Pardo MI, Fernández-Rial M, Campos S, Seoane J, Alonso-Vaquero MJ, Moral JE. Pelvic and tubo-ovarian abscess in a woman with an intrauterine device for 16 years. Clin Invest Gin Obst. 2012; 39: 174-6. DOI: 10.1016/j.gine.2011.03.005.
 24. Ruiz-Olivares M, Foronda-García-Hidalgo C, Sanbonmatsu-Gámez S, Gutiérrez- Fernández J. Recent prevalence among females from the general population of agents responsible for sexually transmitted infections and other genital infections. Aten Primaria. 2020 [en prensa]. DOI: 10.1016/j.aprim.2019.11.009.
 25. Carrillo-Ávila JA, Bonilla-García L, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. The first reported case of pelvic inflammatory disease caused by *Actinobaculum massiliense*. Anaerobe. 2019; 55:93-95. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.11.006.
 26. Mora-Palma JC, Rodríguez-Oliver AJ, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emergent genital infection by *Leptotrichia trevisanii*. Infection. 2019; 47:111-4. doi: 10.1007/s15010-018-1175-8.

Jerónimo Jaqueti Aroca
Laura M. Molina Esteban
Isabel García-Arata
Jesús García-Martínez

COVID-19 en pacientes españoles e inmigrantes en un área sanitaria de Madrid

Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

Article history

Received: 5 May 2020; Revision Requested: 12 May 2020; Revision Received: 14 May 2020; Accepted: 15 May 2020;
Published: 20 May 2020

Sr. Editor: La enfermedad causada por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) se ha extendido rápidamente a nivel mundial [1], afectando a un elevado número de personas [2]. Aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos o padecen una afectación leve, un porcentaje importante de pacientes requiere hospitalización, y la morbimortalidad aumenta rápidamente en los mayores de 60 años [3].

En España, en el mes actual, se han sobrepasado los 200.000 casos acumulados desde el inicio de la epidemia. La enfermedad afecta más a las mujeres (53,9%) y más de la mitad de los casos corresponden a personas mayores de 60 años. Sin embargo, las hospitalizaciones, los ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos y la mortalidad son más elevadas en los hombres [4].

Se han descrito diversos factores de riesgo para la enfermedad y su evolución. Los más comunes son las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias, la diabetes y la hipertensión arterial [4]. Además de estos, otros procesos como las enfermedades oncológicas y las hepatopatías crónicas son frecuentes en los pacientes infectados hospitalizados [5]. También se ha considerado la posible relación entre la morbilidad y diversas características étnicas (predisposición genética, factores socioculturales, nivel socioeconómico, tipo de vivienda) [6]. En los EE.UU., un 30% de los afectados hospitalizados son de raza negra, y los datos preliminares presentan una mayor mortalidad en negros e hispanos que en blancos o asiáticos [7].

Nuestra área sanitaria comprende tres núcleos urbanos con unos 226.000 habitantes (con un 49,5% de varones) de los que un 89% reside en la población principal (padrón municipal del año 2019). Un 12% de la población es mayor de 65 años, y

dentro de este subgrupo el número de españoles triplica al de extranjeros.

En el área existe una importante población de procedencia extranjera (un 13,6%), por lo que nos hemos planteado estudiar la posible diferencia en la afectación por COVID-19 en los inmigrantes residentes en ella.

Se ha estudiado retrospectivamente a los pacientes con diagnóstico microbiológico confirmado (mediante reacción en cadena de la polimerasa, PCR) en nuestro hospital desde el inicio de la epidemia hasta la segunda semana de abril. La RT-PCR se ha realizado mediante extracción manual con columnas High Pure RNA Isolation y detección en el sistema Light Cycler 480 (Roche Diagnostics GmbH, Germany); o de forma automatizada con Viasure SARS-CoV-2 (Certest Biotec SL, España) y sistema BD-MAX (Becton Dickinson and Co, Canada). Las muestras procedían del tracto respiratorio (exudados nasofaríngeos en su mayoría).

Todos los pacientes procedían del Servicio de Urgencias o de otros servicios del hospital. Se han recogido los datos demográficos (país de procedencia, sexo y edad) de los inmigrantes de las nacionalidades más frecuentes en el área. A efectos del estudio se ha excluido a los trabajadores del hospital.

Se ha realizado PCR a 1.781 pacientes (1.522 españoles y 259 inmigrantes), de las que han resultado positivas 919 (51,6%; 782 españoles, 51,4%; y 136 inmigrantes, 52,5%).

No se observan diferencias (Odds Ratio: 1,08; IC 95 %: 0,95 – 1,24) en las tasas de realización de la PCR en los inmigrantes (8,4/1.000; 259/30.723) con respecto a los españoles (7,8/1.000; 1.522/195.350), un posible indicador de gravedad de la enfermedad, ya que las pruebas se hicieron solo a pacientes que estaban siendo asistidos en el hospital. El porcentaje de inmigrantes positivos (14,8%) también es muy similar al del total de la población extranjera (13,6%). Aunque la situación clínica de los pacientes no es la misma, nuestros datos parecen contrastar con los descritos en los EE.UU. [7] o en Gran Bretaña

Correspondencia:
Jerónimo Jaqueti Aroca
Laboratorio Clínico
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2. - 28942 - Madrid
Tfno.: 91.600 6419/6421. - Fax: 91 600 6569.
E-mail: jeronimo.jaqueti@salud.madrid.org

Tabla 1 Población, número de pruebas realizadas y positividad de las mismas en los pacientes inmigrantes de los países de procedencia más representados en el área sanitaria.

País	Número (% de varones) ^a	PCR realizadas (tasa/1.000 hab.)	PCR positiva (% de varones)	Tasa de positividad /1.000 hab. (IC al 95%)
Rumania	6.905 (51,4%)	12 (1,7)	6 (50%)	0,9 (0-2)
Marruecos	5.780 (58,2%)	30 (5,2)	9 (44,4%)	1,6 (1-3)
Nigeria	2.316 (56,4%)	14 (6,1)	7 (57,1%)	3,0 (1-5)
China	1.936 (52,1%)	3 (1,6)	0	-
Colombia	1.432 (48,6%)	29 (20,3)	17 (35,3%)	11,9 (6-17)
Guinea Ecuatorial	1.158 (39,1%)	12 (10,4)	5 (20%)	4,3 (1-8)
Ecuador	977 (52,2%)	38 (38,9)	28 (39,3%)	28,7 (18-39)
Polonia	901 (54%)	2 (2,2)	0	-
Ucrania	900 (46,4%)	4 (4,4)	3 (100%)	3,3 (0-7)
Perú	879 (46,7%)	41 (46,7)	26 (53,9%)	29,6 (18-41)
República Dominicana	718 (50,3%)	11 (15,3)	5 (40%)	7 (1-13)
Venezuela	606 (42,6%)	11 (18,2)	6 (50%)	9,9 (2-18)
Otros países latinoamericanos ^b	1.945 (39,5%)	24 (12,3)	12 (50%)	6,2 (3-10)
Total	26.453	236	122	

^aEl porcentaje de varones corresponde a la población del principal núcleo urbano (89% de la población total del área).

^bDiez países.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa. IC: Intervalo de confianza.

[8], en los que se observa una mayor morbilidad en pacientes pertenecientes a minorías étnicas.

Un 56,9% de los positivos españoles es mayor de 65 años frente a un 12,5% en los inmigrantes, una diferencia superior a la de la población general, lo que parecería indicar un mayor grado de afectación en inmigrantes más jóvenes.

Se han observado diferencias entre los inmigrantes en función de su país de procedencia (tabla 1). Es muy llamativa la escasa afectación por COVID-19 en pacientes procedentes de Europa del Este, África y China, en contraste con la que sufren los latinoamericanos. Los peruanos y ecuatorianos presentan las mayores tasas, con gran diferencia sobre los españoles (tasa/1.000 habitantes de 4,5; IC 95%: 4-5) y sobre los inmigrantes procedentes de otros países de Latinoamérica y del resto de los países estudiados. Es posible que algunos de los factores predisponentes (genéticos, socioculturales, nivel socioeconómico, tipo de vivienda, etc...) sean más frecuentes en algunos de los inmigrantes en función de su país de procedencia.

La situación específica de los pacientes de nuestro estudio, todos ellos asistidos en el hospital, dificultaría extrapolar nuestros datos a los pacientes en general.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Kinross P, Suetens C, Gomes Dias J, Alexakis L, Wijrmans A, Colzani E, et al, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Public Health Emergency Team. Rapidly increasing cumulative incidence of coronavirus disease (COVID-19) in the European Union/European Economic Area and the United Kingdom, 1 January to 15 March 2020. Euro Surveill. 2020; 19 de March: 1-5. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000285.
- Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. J Clin Med 2020, 9, 967. DOI: 10.3390/jcm9040967.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update, 25 March 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
- Instituto de Salud Carlos III. Informe nº 24. Situación de COVID-19 en España a 21 de abril de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020; 8(1): e35. PMID: PMC7096724. PMID: 32232218

6. Pareek M, Bangash MN, Pareek N, Pan D, Sze S, Minhas JS, et al. Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *Lancet* 2020 Apr 21. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30922-3.
7. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 in Racial and Ethnic Minority Groups. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/racial-ethnic-minorities.html>.
8. Khunti K, Singh AK, Pareek M, Hanif W. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of covid-19? Preliminary signals must be explored urgently. *BMJ* 2020; 369: m1548. DOI: 10.1136/bmj.m1548.

Jordi Reina
Loreto Suarez

Evaluación de diferentes genes en la detección por RT-PCR del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias y su evolución en la infección

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Article history

Received: 12 May 2020; Revision Requested: 17 May 2020; Revision Received: 20 May 2020; Accepted: 21 May 2020; Published: 27 May 2020

Sr. Editor: La actual pandemia de infección respiratoria causada por el SARS-CoV-2 determina la necesidad de implementar diferentes estrategias diagnósticas. Desde que se secuenció el genoma del nuevo coronavirus causante se dispone de diferentes dianas genéticas para el desarrollo de sistemas de amplificación genómica. La RT-PCR se ha constituido como la técnica de referencia y puede encontrarse en diferentes formatos comerciales. En general la mayoría de ellas utilizan alguno de los tres genes siguientes: el gen E de la envoltura (propio del género Sarbecovirus) y los genes RpRd de la ARN-polimerasa ARN-dirigida y N del nucleocápside. La sensibilidad y capacidad de detección del SARS-CoV-2 varía dependiendo del gen amplificado [1-3].

La utilización de sistemas de amplificación comercial permite la incorporación rápida de las mismas al laboratorio y el procesamiento de gran cantidad de muestras de una forma automatizada. Por ello se presenta un estudio prospectivo que evalúa la capacidad de amplificación de los tres genes del SARS-CoV-2 (E, RpRd y N) en el diagnóstico de infección por este virus. Para la detección de los mismos se ha utilizado una RT-PCR en tiempo real comercial (Allplex 2019-nCoV Assay; Seegen, Corea del Sur) siguiendo las instrucciones de manejo y lectura del fabricante.

Las muestras (exudados nasofaríngeos) fueron remitidas en un medio de transporte para virus (MTV, Vircell, Granada). Sólo se han seleccionado aquellas que fueron positivas como mínimo a uno de los tres genes mencionados. Las muestras positivas se han dividido en dos grupos de 200 cada uno de ellas. Las primeras muestras corresponden a las tomadas al principio de la pandemia y se consideran representativas de la primoinfección. Las otras 200 segundas muestras corresponden al úl-

timo período de la infección y representan mayoritariamente a pacientes con infección en vías de resolución.

Como se observa en la tabla 1, en las primeras muestras el 84% de todas ellas fueron positivas de forma simultánea a los tres genes estudiados. Por su parte el gen E presentó un porcentaje de amplificación del 94%, el gen RpRd del 96,5% y el gen N del 86,5%. En 5 (2,5%) muestras sólo se amplificó el gen E, en 7 (3,5%) sólo el gen RpRd y en 2 (1%) el gen N. En las segundas muestras el gen se detectó en el 54,5% ($p<0,05$), el gen RpRd en el 60% ($p<0,05$) y el gen N en el 88,5%. En 10 (2,5%) de estas muestras sólo se detectó el gen E, en 11 (5,5%) sólo el gen RpRd y en 57 (28,5%) ($p>0,05$) en gen N.

En este trabajo se confirma que la detección del SARS-CoV-2 en la primoinfección mediante la amplificación del gen N presenta el porcentaje mas bajo (86,5%) coincidiendo con el estudio de Corman et al. [2] que no cuantifica su sensibilidad por ser excesivamente baja. Por el contrario el gen E y gen RpRd presentan una sensibilidad de detección de unos 10 genomas-copias/reacción, siendo los mas sensibles [4]. En nuestro estudio el 96,5% de las primeras muestras positivas presentaron positividad en este gen y el 94% con el gen E, a pesar que su capacidad de detección es de unas 100 genomas-copias/reacción. De acuerdo con el estudio comparativo de van Kasteren et al. [4] la elevada sensibilidad del kit utilizado en este estudio (Seegen) sería uno de los recomendables para su empleo en situaciones de baja carga viral como personal sanitario y personas asintomáticas.

Sin embargo, al analizar las segundas muestras se observa como la detección del gen E ha mostrado una disminución significativa, a pesar de que todavía el 42% de todos los pacientes seguían siendo positivos a los tres genes, frente al 84% de la primoinfección. Por ello podría afirmarse que para el primer diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 debería utilizarse de forma preferentemente el gen E o el gen RpRd. Este mismo dato lo confirma el estudio comparativo de Nalla et al. [5] al observar que gen E permite detectar la presencia de hasta 6,3

Correspondencia:

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Facultad de Medicina (UIB). Carretera Valldemossa 79, 07120 Palma de Mallorca.

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Tabla 1 Positividad en cada uno de los genes amplificados en las muestras respiratorias estudiadas.

Primeras muestras				Segundas muestras			
Gen E	Gen RpRd	Gen N	No (%) ^a	Gen E	Gen RpRd	Gen N	No (%) ^a
+	+	+	168 (84)	+	+	+	84 (42)
+	+	-	15 (7,5)	+	+	-	2 (1)
-	+	-	7 (3,5)	-	+	-	11 (5,5)
+	-	-	5 (2,5)	+	-	-	10 (5)
-	+	+	3 (1,5)	-	+	+	23 (11,5)
-	-	+	2 (1)	-	-	+	57 (28,5)
+	-	+	0	+	-	+	13 (6,5)
188	193	173	200	109	120	177	200
(94)	(96,5)	(86,5)		(54,5)	(60)	(88,5)	

^aNo= número de muestras (porcentaje)

copias/reacción en el 85% de las muestras frente al 65% del gen N, recomendado por el CDC [6]. Por su parte Chan et al. [7] al analizar la sensibilidad del gen RpRd comprueban que la sensibilidad de detección del gen RpRd es de cerca de 11 copias de ARN/reacción.

Debido a la capacidad de detección de nuestra RT-PCR es de 100 copias/reacción, en las muestras procedentes del final de la infección, la detección del gen E sólo se ha producido en el 54,5%. Creemos que en la cinética replicativa del SARS-CoV-2 se produce una desaparición progresiva de los diferentes genes debido a la destrucción del virus. De este modo se podría explicar el incremento significativo en la detección del gen N (88,5%) como restos genéticos de virus probablemente no viables. Además, en la mayoría de casos el valor Ct de estas muestras positivas sólo en el gen N era >39. La no detección del gen de la ARN-polimerasa (RpRd) en estos casos podría interpretarse como la pérdida de la capacidad replicativa del virus y por ello de su contagiosidad o infectividad. El seguimiento de la cinética de los diferentes genes del SARS-CoV-2 podría ser útil en el estudio de la evolución clínica de los pacientes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 17 January 2020. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.3.
2. Corman VM, Landt O, Kalser M, Molenkamp R, Meljer A, Chu DC et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time

RT-PCR. Euro Surveill 2020;25(3):pii=2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

3. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using high throughput system. Euro Surveill 2020;25(9):pii=2000152. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000152.
4. van Kasteren B, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A et al. Comparison of commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. J Clin Virol 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104412.
5. Nalla AK, Casto AM, Huang ML, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L et al. Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer/probe sets and one assay kit. J Clin Microbiol 2020. doi:10.1128/JCM.00557-20.
6. Centers for Disease Control. Division of viral diseases. 2020. Real-time Rt-PCR panel for detection of 2019-novel coronavirus: instructions for use. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>.
7. Chan JF, Yip C, To K, Tang T, Wong S, Leung K, Fung A et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/He1 real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimen. J Clin Microbiol 2020. doi:10.1128/JCM.00310-20.

Marta Gutiérrez-Lorenzo
Carmen María Cuadros-
Martínez

Baricitinib en el tratamiento de infección por SARS-CoV-2

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz. España.

Article history

Received: 16 May 2020; Accepted: 15 June 2020; Published: 25 June 2020

Sr. Editor: La neumonía parece ser la manifestación grave más frecuente de la infección por SARS-CoV-2, caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación importante en pacientes con enfermedad grave.

En algunos pacientes con enfermedad moderada que requieren atención hospitalaria, se observa progresión de la enfermedad con hiperinflamación parecida a una llamada "tormenta" de citoquinas. Esta fase clínicamente severa se acompaña de un aumento de los niveles de interferones α y β e IL-6, señales transducidas a través de la vía JAK-STAT.

Uno de los reguladores conocidos de la endocitosis de este virus es la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1). Si se inhibe AAK1, se interrumpe el paso del virus a las células y también el ensamblaje intracelular [1].

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JaK) 1 y JaK2, actualmente comercializado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, que según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), podría reducir la tormenta de liberación de citocinas inflamatorias al inhibir la vía JaK1/JaK2. Ambas quinasas inician la transducción de la señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor, además de estar implicadas en la transducción de la señal de otras citoquinas, tanto proinflamatorias como citoquinas antiinflamatorias (IL-10). Por tanto, podrá tener un papel potencial para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar. Baricitinib, además podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la AAK1 [2].

En un estudio abierto, no aleatorizado, con 12 pacientes, la terapia combinada de baricitinib + lopinavir/ritonavir vs te-

rapia estándar mejoró significativamente los parámetros clínicos y de laboratorio, ninguno de los pacientes requirió el apoyo de UCI, no se produjeron eventos adversos y la mayoría fueron dados de alta [3].

Sin embargo, otros autores [4] consideran que puede no ser un fármaco ideal, ya que para iniciarlo el paciente no debe tener linfopenia ni neutropenia, además puede aumentar la incidencia de anemia y aumentar el riesgo de coinfección y reactivación de infecciones latentes.

En nuestro caso se trata de una mujer de 78 años con antecedentes de cáncer basocelular y de endometrio (tratados y en seguimiento), artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato semanal, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. En abril de 2020, ingresa en nuestro hospital con síntomas de una semana de evolución en tratamiento domiciliario con azitromicina 500 mg/24 h durante 6 días. Se le realiza PCR SARS-CoV-2, siendo positiva.

En el día +9, se inician bolos de metilprednisolona 250 mg/24 h 5 días, tras lo cual se realiza una radiografía observando un aumento de los infiltrados en ambos pulmones y la paciente refiere episodio de taquipnea. En el día +18, se obtienen niveles elevados de: IL-6, PCR, ferritina y dímero-D, por lo que se administra tocilizumab 400 mg dosis única. Sin embargo, empeora su situación clínica (día +20) y se decide administrar anakinra (200 mg día 1, 100 mg/24h días 2-5).

Aunque la analítica mejora, no se observa gran mejoría clínica ni radiológica, se consensua con el Servicio de Farmacia (día +29) tratar a esta paciente con baricitinib 2 mg durante 10 días.

Una vez finalizado el tratamiento sin reacciones adversas con baricitinib, la paciente presenta mejoría clínica y analítica y no se detecta ADN/ARN de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo. Aunque, presenta disnea de esfuerzos y saturación basal en torno a 84% (bien tolerada) por lo que sigue precisando oxigenoterapia suplementaria. En la tomografía computarizada de tórax se observan bronquiectasias y neumopatía inters-

Correspondencia:
Marta Gutiérrez-Lorenzo.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz.
España.
Teléfono: 606712232.
E-mail: martagutierrezlorenzo@gmail.com

ticial, de posible relación con la enfermedad o efectos secundarios debido a los tratamientos administrados: metotrexato, tocilizumab, anakinra o baricitinib.

En el día +47, la paciente es dada de alta asintomática, afebril desde hace más de 72h, sin tos, ni desaturación.

En conclusión, baricitinib podría mostrarse como una alternativa eficaz y segura en determinados pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2. Se necesita más información y resultados de los ensayos clínicos para entender qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con los inhibidores de citoquinas, el momento óptimo para administrarlos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30304-4
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [consultado 26/04/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
3. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Terapia con baricitinib en COVID-19: un estudio piloto sobre seguridad e impacto clínico. *J Infect*. 2020;. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
4. Praveen D, Puvvada R, M V. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;.105967. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105967