

# REVISIÓN DE REVISTAS

## NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Clara Egea Hita R4 Medicina Interna

23 Febrero 2022

ORIGINAL ARTICLE

# 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk

Yuan Ma, Ph.D., Feng J. He, Ph.D., Qi Sun, M.D., Sc.D., Changzheng Yuan, Sc.D.,  
Lyanne M. Kieneker, Ph.D., Gary C. Curhan, M.D., Sc.D.,  
Graham A. MacGregor, M.D., Stephan J.L. Bakker, M.D., Ph.D.,  
Norm R.C. Campbell, M.D., Molin Wang, Ph.D., Eric B. Rimm, Sc.D.,  
JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Walter C. Willett, M.D., Dr.P.H.,  
Albert Hofman, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D.,  
Nancy R. Cook, Sc.D., and Frank B. Hu, M.D., Ph.D.

20 Enero 2022

# INTRODUCCIÓN



- El **elevado consumo de sodio**, una de las principales causas de hipertensión arterial, se considera uno de los **factores de riesgo** más importantes relacionados con la dieta para el desarrollo de la **enfermedad cardiovascular**.
- La reducción en la ingesta de sodio a nivel poblacional puede ser una **estrategia coste-efectiva** para prevenir la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular.
- Analiza la relación entre la **ingesta de sodio y potasio** y el **riesgo cardiovascular**, combinando datos a nivel individual de estudios en poblaciones sanas, en los que se han obtenido varias muestras de **orina de 24 horas** (el método más preciso) de cada participante.

# MATERIAL Y MÉTODOS

Datos procedentes de 6 cohortes de adultos sanos (EEUU):

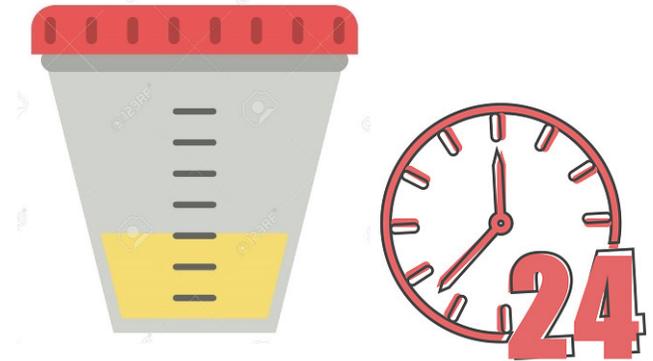
- Health Professionals Follow-up Study (HPFS)
- Nurses' Health Study (NHS)
- Nurses' Health Study II (NHS II)
- Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) study
- Trials of Hypertension Prevention (TOHP I and TOHP II) Follow-up Studies

10.709 participantes

- En general estudios de cohortes prospectivas  
- Varias muestras de orina de 24 horas (nº varía según estudio)  
- Evalúa posteriormente (en ≠ periodos) riesgo cardiovascular y evento muerte.

# MATERIAL Y MÉTODOS

- **Excreción urinaria sodio y potasio (en orina de 24 horas):** media de todas las determinaciones en cada paciente.
- Exclusión si al menos uno de los siguientes:
  - Volumen  $<500$  ml o  $>5000$  ml.
  - $< 20$  o  $>28$  horas.
  - Pérdida de volumen de la muestra  $>100$  ml.



# MATERIAL Y MÉTODOS

## *Primary outcome:*

### → Evento cardiovascular

- Revascularización coronaria (quirúrgica o percutánea).
- Infarto agudo de miocardio.
- Accidente cerebrovascular.

## *Secondary outcomes:*

- Accidente cerebrovascular.
- Muerte por cualquier causa.
- Revascularización coronaria (quirúrgica o percutánea).

# MATERIAL Y MÉTODOS



## Análisis estadístico

Análisis primario:

- Asociación de la excreción urinaria de Na y K y el ratio Na/K con riesgo de evento cardiovascular.
  - Métodos analíticos (análisis estratificado).
  - Metaanálisis de efectos aleatorios
  - Modelos de riesgos proporcionales Cox.
  - Heterogeneidad: I<sup>2</sup>.

Análisis secundario: mismo procedimiento + cuartiles en función de la exposición.

Asociación de excreción urinaria de Na y K con cada uno de los objetivos 2os.

- El análisis estratificado y el análisis por componentes del objetivo 1º → Agrupación simple (pequeño tamaño muestral).

Análisis post hoc: evalúa excreción urinaria de Na con muerte por causa o no cardiovascular (de forma separada).

**Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population.<sup>a</sup>**

Characteristic	Overall (N=10,709)	Study Cohorts					
		HPFS (N=1028)	NHS (N=1064)	NHS II (N=1305)	PREVEND (N=5131)	TOHP I (N=1334)	TOHP II (N=847)
Calendar years of baseline measurements	—	2003–2007 or 2010–2013	2003–2007 or 2010–2013	2003–2007 or 2010–2013	1997–2003	1987–1990	1990–1995
Age at baseline — yr	51.5±12.6	68.1±6.1	69.2±5.8	52.1±5.5	47.8±11.5	43.3±6.3	43.5±6.2
Female sex — %	54.2	0	100	100	54.1	28.8	32.5
Race or ethnic group — %†							
White	92.4	94.3	95.5	92.2	95.3	85.0	81.5
Black	3.9	0.5	1.5	3.7	0.9	12.7	15.2
Asian or Pacific Islander	1.3	0.4	0.2	0.5	2.0	1.3	1.2
Hispanic	0.3	0	0.1	0.5	—	0.8	1.5
Other	2.0	4.9	2.7	3.1	1.8	0.2	0.6
Height — cm	172.0±9.6	179.0±6.1	164.0±6.0	165.0±6.5	173.1±9.5	174.3±9.3	174.0±9.1
Body-mass index	26.6±4.5	26.1±3.6	26.5±5.0	27.1±6.2	25.6±4.0	27.5±3.6	30.8±3.1
Educational level — %							
Less than high school graduate	19.1	0	0	0	39.5	1.3	1.1
High school graduate	20.0	0	0	0	26.6	35.2	37.2
Some college or more	60.8	100	100	100	34.0	63.4	61.7
Smoking status — %							
Never smoked	45.5	52.7	48.5	70.7	32.4	57.4	54.8
Former smoking	35.9	44.3	45.6	24.3	36.1	31.8	36.8
Current smoking	18.6	3.0	5.8	5.0	31.6	10.8	8.4
Alcohol consumption — %							
≤1 drink per wk	44.1	24.1	49.0	50.5	38.9	55.2	66.8
2–6 drinks per wk	33.1	36.2	31.4	37.9	35.7	26.4	18.5
≥7 drinks per wk	22.8	39.7	19.6	11.5	25.4	18.4	14.6
Physical activity — %‡							
<1 episode per wk	25.6	9.3	25.8	28.4	25.9	31.2	32.0
1 or 2 episodes per wk	27.5	17.1	30.1	27.9	74.1	28.3	35.3
≥3 episodes per wk	46.9	73.5	44.1	43.8	—	40.5	32.7

Diabetes — %	2.4	4.3	7.0	4.7	1.6	0	0
Hypercholesterolemia — %	29.8	59.8	66.9	42.3	20.6	0	—
Hypertension — %	23.6	38.3	52.1	24.4	24.5	0	0
Family history of cardiovascular disease — %	16.8	13.1	27.2	20.1	17.9	8.1	9.5
No. of eligible 24-hr urine samples per participant	2–7	2–4	2–4	2–4	2–4	2–7	2–5
Median 24-hr urinary sodium excretion (IQR) — mg	3270 (2615–4042)	3647 (2936–4542)	2843 (2254–3519)	3186 (2599–3956)	3157 (2544–3862)	3450 (2768–4252)	3961 (3200–4783)
Among men	3690 (3013–4486)	3647 (2936–4542)	—	—	3584 (2959–4300)	3689 (3038–4451)	4290 (3578–5073)
Among women	2944 (2385–3610)	—	2843 (2254–3519)	3186 (2599–3956)	2820 (2312–3414)	2902 (2357–3548)	3342 (2770–3915)
Median 24-hr urinary potassium excretion (IQR) — mg	2535 (2067–3069)	2882 (2367–3500)	2301 (1831–2779)	2184 (1755–2672)	2679 (2247–3196)	2334 (1877–2899)	2368 (1968–2891)
Among men	2808 (2323–3371)	2882 (2367–3500)	—	—	2959 (2488–3461)	2511 (2064–3067)	2573 (2142–3073)
Among women	2340 (1911–2798)	—	2301 (1831–2779)	2184 (1755–2672)	2479 (2102–2931)	1962 (1595–2353)	2005 (1589–2390)
Median sodium-to-potassium ratio (IQR) <sup>‡</sup>	2.2 (1.8–2.9)	2.2 (1.7–2.8)	2.2 (1.7–2.8)	2.5 (2.0–3.4)	2.0 (1.7–2.5)	2.7 (2.1–3.3)	3.0 (2.4–3.6)
Median 24-hr urinary creatinine excretion (IQR) — mg	1344 (1110–1648)	1581 (1379–1807)	1030 (909–1186)	1235 (1085–1407)	1346 (1119–1630)	1460 (1156–1761)	1725 (1382–2070)
Median 24-hr urine volume (IQR) — ml	1620 (1283–2028)	1705 (1307–2175)	1796 (1400–2210)	1785 (1326–2345)	1588 (1290–1940)	1459 (1159–1875)	1597 (1246–2055)
Cardiovascular event during study <sup>¶</sup>							
No. of events	571	80	56	20	242	115	58
Median follow-up (IQR) — yr	8.8 (7.6–10.9)	8.4 (2.8–10.7)	12.1 (5.8–13.0)	11.3 (5.8–12.5)	8.3 (7.8–8.9)	14.7 (12.4–14.7)	9.5 (7.2–9.5)

\* Plus-minus values are means  $\pm$ SD. Percentages may not total 100 because of rounding. Data on height were missing for 0.48% of the participants, on body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) for 0.49%, on smoking status for 0.31%, on alcohol consumption for 0.43%, and on physical activity for 0.65%. Data from six studies — the Health Professionals Follow-up Study (HPFS), the Nurses' Health Study (NHS), the Nurses' Health Study II (NHS II), the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) study, and the Trial of Hypertension Prevention (TOHP) I and II Follow-up Studies — are shown.

† Race and ethnic group were reported by the participant.

‡ In the PREVEND study, physical activity was classified as no more than one episode per week for 25.9% of the participants and as more than one episode per week for 74.1%; these data were not included in the overall descriptive data.

§ The sodium and potassium values used in this ratio were measured in millimoles.

¶ Cardiovascular events were defined as fatal or nonfatal myocardial infarction, coronary revascularization, and fatal or nonfatal stroke.

# RESULTADOS

10.709 participantes

Edad media: 51,5 ±12,6 años

54,2% mujeres

Excreción media de Na en orina de 24 h 3270 mg (10º - 90º percentil, 2099 - 4899).

Ingesta diaria estimada de Na 3516 mg (10º - 90º percentil, 2257 - 5268)

Ingesta diaria estimada de K 3292 mg (10º - 90º percentil, 2162 - 4700).



571 eventos cardiovasculares

- Media de seguimiento 8,8 años
- Incidencia 5,9/1000 personas-año



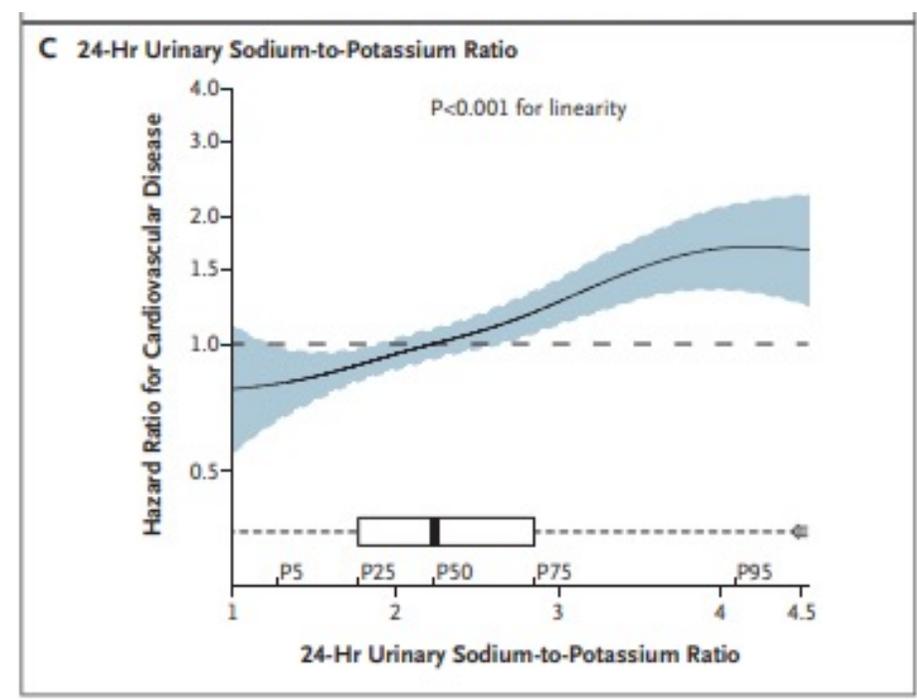
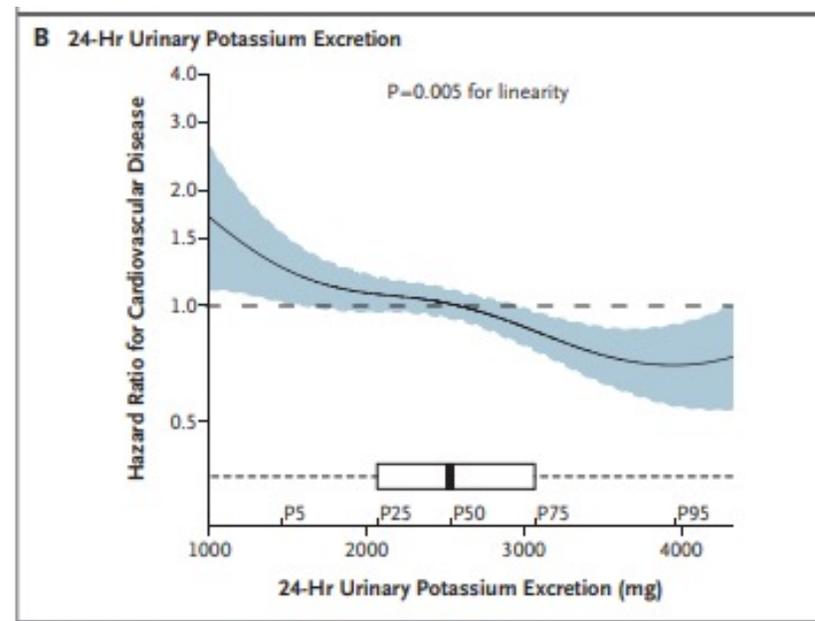
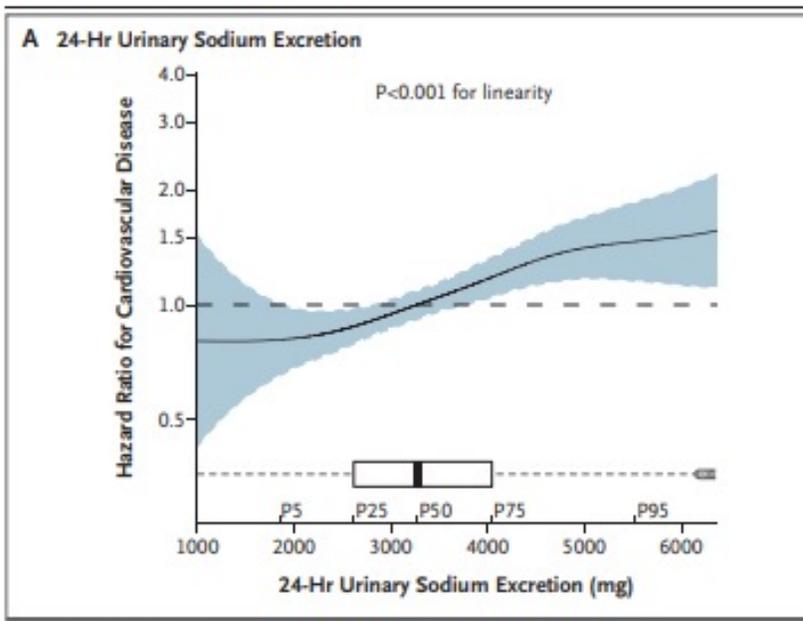
- 445 eventos coronarios (232 infartos, 213 revascularizaciones coronarias)
- 136 accidentes cerebrovasculares (22 incluían enfermedad coronaria)
- 12 muertes por causa cardiovascular
- Total 1100 muertes (media de seguimiento de 14.8 años)

**Table 2. Association of Sodium and Potassium Excretion with Cardiovascular Risk.\***

Variable	Quartile of Urinary Biomarker				Hazard Ratio per 1000-mg Increase per Day†	P Value
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4		
<b>24-Hr sodium excretion</b>						
Median 24-hr sodium excretion — mg	2212	2942	3588	4692	—	—
Cardiovascular event — no. of events/ no. of participants	111/2677	139/2677	145/2679	176/2676	—	—
Hazard ratio (95% CI)						
Model 1	Reference	1.15 (0.89–1.49)	1.25 (0.86–1.80)	1.40 (1.07–1.82)	1.12 (1.04–1.21)	—
Model 2	Reference	1.25 (0.96–1.63)	1.44 (0.93–2.23)	1.60 (1.19–2.14)	1.18 (1.08–1.29)	<0.001
<b>24-Hr potassium excretion</b>						
Median 24-hr potassium excretion — mg	1755	2336	2784	3501	—	—
Cardiovascular event — no. of events/ no. of participants	148/2682	156/2674	140/2677	127/2676	—	—
Hazard ratio (95% CI)						
Model 1	Reference	1.02 (0.81–1.29)	0.88 (0.69–1.11)	0.74 (0.57–0.95)	0.85 (0.76–0.96)	—
Model 2	Reference	1.00 (0.78–1.26)	0.86 (0.67–1.11)	0.69 (0.51–0.91)	0.82 (0.72–0.94)	0.005
<b>Sodium-to-potassium ratio</b>						
Median ratio	1.5	2.0	2.4	3.4	—	—
Cardiovascular event — no. of events/ no. of participants	113/2676	116/2678	152/2679	190/2676	—	—
Hazard ratio (95% CI) †						
Model 1	Reference	1.02 (0.79–1.33)	1.43 (1.01–2.01)	1.76 (1.37–2.24)	1.27 (1.16–1.40)	—
Model 2	Reference	1.02 (0.78–1.33)	1.40 (0.99–1.99)	1.62 (1.25–2.10)	1.24 (1.12–1.37)	<0.001

Asociación gradual entre la excreción urinaria de sodio y el riesgo cardiovascular

- Cada 1000 mg adicionales de **sodio diarios eliminados en orina** se asociaron con un **incremento del 18%** en el riesgo cardiovascular.
- Mayor **excreción de potasio** en orina se asoció con **menor riesgo cardiovascular**.
- **Incremento de un 24%** en el riesgo cardiovascular por cada unidad que aumenta el **ratio de excreción Na/K**.



**Figure 2. Spline Plots for the Associations of 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Sodium-to-Potassium Ratio with Cardiovascular Risk.**

The spline analysis of pooled data supported a linear association over the range of sodium excretion (Panel A; 5th to 95th percentile, 1846 to 5520 mg) and potassium excretion (Panel B; 5th to 95th percentile, 1462 to 3961 mg) within the overall study population. The sodium-to-potassium ratio (Panel C) was assessed on the basis of the sodium and potassium excretion measured in millimoles. Hazard ratios were estimated from Cox models stratified according to study cohort with adjustment for age, sex, race, educational level, height, body-mass index, alcohol consumption, smoking status, physical activity, history of diabetes and elevated cholesterol status, family history of cardiovascular disease, and mutual adjustment for 24-hour urinary potassium and sodium excretions. Shaded areas indicate 95% confidence intervals, and the dashed line at 1.0 indicates the reference. Box plots at the bottom of the graphs show the distributions of the urinary biomarker. The vertical bar indicates the median, and the ends of the box the interquartile range; the whiskers (dashed lines) extend to values no farther than 1.5 times the interquartile range (which may be past the graphed area), and dots indicate values that are farther than 1.5 times the interquartile range. The 5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentiles (P5, P25, P50, P75, and P95, respectively) are shown at the bottom of each graph.

# RESULTADOS

## Análisis secundario

- **Asociaciones similares** en relación con la excreción de sodio y potasio se observaron para **enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular**.
- La excreción urinaria de sodio **no se asoció con muerte por cualquier causa**, pero tanto la excreción elevada de potasio como un ratio sodio/potasio bajo sí se asociaron con un bajo riesgo.
- La asociación lineal de la excreción de sodio con la **muerte por causa cardiovascular** coincide con los resultados sobre eventos cardiovasculares.

# DISCUSIÓN

- Una **ingesta elevada de sodio** (medida mediante múltiples muestras de orina de 24 horas) se asoció de manera significativa con **mayor riesgo cardiovascular**, en relación con la dosis (2000-6000 mg).
- Una **ingesta pobre en potasio y mayor ratio sodio / potasio** también se asociaron con **mayor riesgo cardiovascular**.
- Una única muestra de orina de 24 horas no es suficiente para conocer la ingesta diaria de sodio (variaciones día a día).
- Papel adicional de una ingesta elevada de sodio y pobre en potasio en el aumento del riesgo cardiovascular.
- Estudio de gran tamaño, datos procedentes de varias cohortes, participantes sanos, múltiples muestras (menor confusión, menores sesgos).

# DISCUSIÓN

## LIMITACIONES

- Heterogeneidad de la muestra (número y frecuencia de muestras, estado de salud, etc).
- Observacional, no permite descartar posibles factores de confusión (datos disponibles sólo en algunos de los estudios).
- Dada la variación en la excreción urinaria de sodio, la asociación observada puede estar infraestimada.
- Estudio realizado en población sana, blanca (no permite generalizar los resultados).



ORIGINAL ARTICLE

## Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations

R.L. Atmar, K.E. Lyke, M.E. Deming, L.A. Jackson, A.R. Branche, H.M. El Sahly, C.A. Rostad, J.M. Martin, C. Johnston, R.E. Rupp, M.J. Mulligan, R.C. Brady, R.W. Frenc, Jr., M. Bäcker, A.C. Kottkamp, T.M. Babu, K. Rajakumar, S. Edupuganti, D. Dobrzynski, R.N. Coler, C.M. Posavad, J.I. Archer, S. Crandon, S.U. Nayak, D. Szydlo, J.A. Zemanek, C.P. Dominguez Islas, E.R. Brown, M.S. Suthar, M.J. McElrath, A.B. McDermott, S.E. O'Connell, D.C. Montefiori, A. Eaton, K.M. Neuzil, D.S. Stephens, P.C. Roberts, and J.H. Beigel, for the DMID 21-0012 Study Group\*

# INTRODUCCIÓN

- En EEUU la eficacia de las vacunas frente a SARS-COV2 (mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson–Janssen), and BNT162b2 (Pfizer– BioNTech) supuso la autorización de emergencia por la FDA entre Diciembre de 2020 y Febrero de 2021.
- El 1 de enero de 2022, 208,20 millones de personas en EEUU (62,7% de la población) ha recibido pauta completa.
- Aunque la vacunación aporta una elevada protección frente a enfermedad grave y muerte, el aumento de la transmisión de las variantes delta y omicron coincide con una disminución en la inmunidad.
- Las dosis de refuerzo aumentan la inmunidad frente a estas variantes.
- Los niveles de Ac de unión y Ac neutralizantes se relacionan con la eficacia → la medición de estos niveles puede servir para predecir la eficacia tras las dosis de refuerzo.
- Literatura previa apoya la eficacia de la vacunación de refuerzo homóloga.
- La vacunación de refuerzo heteróloga puede ofrecer mayor amplitud y duración de la inmunidad.

# MixNMatch Study (DMID 21-0012)

Ensayo fase 1-2 para evaluar la vacunación de refuerzo (homóloga o heteróloga) en personas que han recibido pauta completa al menos 12 semanas antes.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## Diseño del estudio

- Ensayo abierto, no aleatorizado, 10 puntos de EEUU.
- Adultos sanos
- Pauta completa de vacunación disponible, al menos 12 semanas antes.
- No historia de infección por SARS COv2 o infusión de Ac monoclonales.

## Vacunas

- mRNA-1273 (Moderna) 100 mcg (escenario 1; grupos 1-3)
- Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson–Janssen)  $5 \times 10^{10}$  partículas virales (escenario 2; grupos 4-6)
- BNT162b2 (Pfizer– BioNTech) 30 mcg (escenario 3; grupos 7-9)

9 combinaciones diferentes (de vacuna inicial y refuerzo).



# MATERIAL Y MÉTODOS

## Procedimiento:

- 2 grupos en función de la edad (50 por grupo):
  - 18-55 años
  - >56 años
- Historia clínica, exploración física, test de embarazo (si + criterio exclusión).
- Posteriormente recibieron la vacuna de refuerzo.
- Recogida de muestras de sangre para análisis inmunológico el día 1 (previo a la vacuna) y los días 15 y 29 tras el refuerzo.
- Recogida de datos de sobre eventos adversos solicitados, dentro de los primeros 7 días, y no solicitados hasta 28 días tras la vacuna. (FDA Toxicity Grading Scale).

## Inmunogenicidad

- Niveles de **anticuerpos de unión** frente a proteína Spike (cepa original y frente a las variantes emergentes) (ECLIA).
- Niveles de **anticuerpos neutralizantes** (expresados como la dilución necesaria para alcanzar un 50 y un 80% de neutralización (ID 50, ID 80)) en función de grupo, grupo de edad, punto en el tiempo (UI/ml) → lentivirus seutotipados que presentan la mutación de spike de las variantes D614G, delta y beta.
- **Respuestas de células T CD4 y CD8** se evaluaron tras la estimulación ex vivo de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), mediante ensayo de tinción de citoquinas (citometría de flujo).

# MATERIAL Y MÉTODOS

## **Análisis estadístico**

- Los resultados de seguridad e inmunidad son descriptivos.
- Tamaño muestral: 50 participantes por grupo (25 por grupo de edad).
- No hipótesis de comparación entre grupos.
- End points de inmunogenicidad se presentan como estimaciones puntuales no ajustadas, con IC 95%.

# RESULTADOS

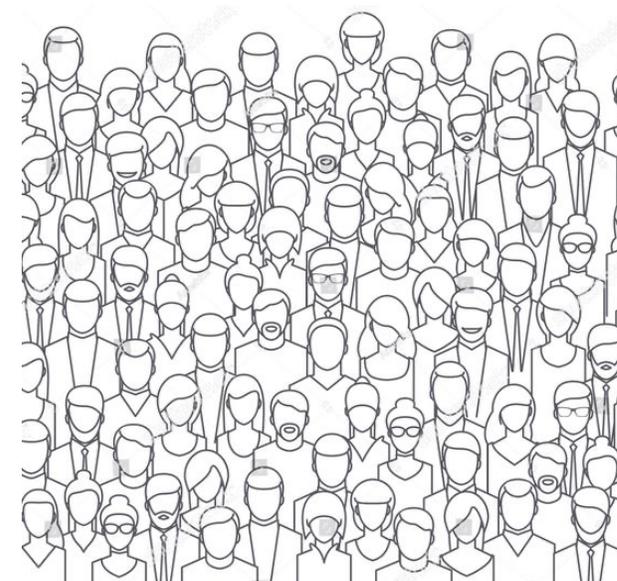
## Población del estudio

Del 29 de mayo al 13 de agosto de 2021 → 458 participantes

154 → mRNA-1273 (Moderna)

150 → Ad26.COVS.S (Janssen)

153 → BNT162b2 (Pfizer)



La última visita (día 29 del ensayo) fue el 13 de septiembre de 2021.

Las características demográficas de los participantes fueron similares entre los grupos del ensayo (mayoría de raza blanca).

**Table 1. Characteristics of the Participants at Enrollment.\***

Characteristic	mRNA-1273 Booster			Ad26.COVS.2.S Booster			BNT162b2 Booster		
	Primary Ad26.COVS.2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS.2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS.2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2
Group no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No. of participants	53	51	50	50	49	51	53†	51	50
Sex — no. (%)									
Female	26 (49)	32 (63)	29 (58)	27 (54)	16 (33)	23 (45)	29 (55)	26 (51)	23 (46)
Male	27 (51)	19 (37)	21 (42)	23 (46)	33 (67)	28 (55)	24 (45)	25 (49)	27 (54)
Age — yr									
Mean	57±14	53±16	55±17	50±14	50±17	50±15	48±14	54±17	50±18
Range	24–81	24–76	22–85	24–77	20–75	20–76	22–74	23–75	19–80
Race and ethnic group — no. (%)‡									
Asian	4 (8)	5 (10)	4 (8)	3 (6)	5 (10)	6 (12)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Black	1 (2)	2 (4)	3 (6)	0	0	2 (4)	0	2 (4)	1 (2)
White	46 (87)	41 (80)	43 (86)	44 (88)	43 (88)	40 (78)	50 (94)	47 (92)	43 (86)
Multiracial	1 (2)	3 (6)	0	3 (6)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	0	4 (8)
Hispanic or Latino	4 (8)	4 (8)	3 (6)	2 (4)	0	3 (6)	2 (4)	2 (4)	5 (10)
Other	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)
Ethnic group not reported	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
Interval between first and second primary doses — days									
Mean	NA	29±3	23±8	NA	28±3	22±3	NA	28±2	22±5
Range	NA	24–40	16–71	NA	19–36	18–42	NA	24–32	11–46
Interval between second dose and booster — wk§									
Mean	14±1	16±2	17±2	18±2	19±4	21±6	20±2	23±5	24±5
Range	12–16	12–20	12–21	14–21	13–26	12–41	11–23	13–29	14–32

# RESULTADOS

## Seguridad

Eventos adversos **no solicitados** (cualquier grado) **relacionados con la vacuna:**

- 24 de 154 participantes (16 %) que recibieron mRNA-1273
- 18 de 150 participantes (12 %) que recibieron Ad26.COVS.S
- 22 de 153 participantes (14 %) que recibieron BNT162b2.
- La mayoría de los eventos adversos fueron **leves** o **moderados**.

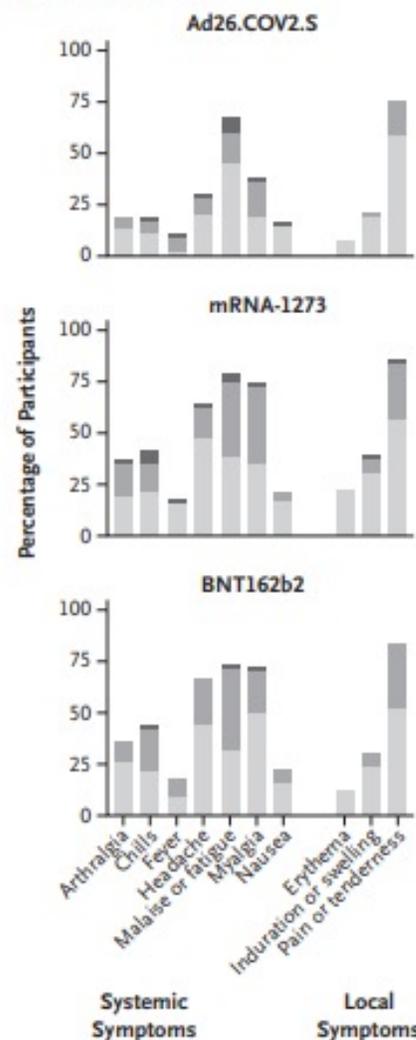
Los eventos adversos **solicitados** más comunes fueron **dolor en el lugar de la inyección:** la mayoría leves.

- 75 a 86 % de los receptores de mRNA-1273
- 71 a 84 % de los receptores de Ad.26COVS.S
- 72 a 92 % de los receptores de BNT162b2.
- También **malestar general, mialgias y cefalea**.
- Del total de participantes se informó de evento grave: malestar general o astenia, 2,0% a 4,5%; mialgias, 0 a 3,3%; cefalea, 0,7 a 3,3%; náuseas, 0 a 2,7%; escalofríos, 0 a 3,3%; artralgia, 0,6 a 2,0%; y fiebre, 0,7 a 2,7%.
- Mayor frecuencia en los 3 días posteriores a la vacunación de refuerzo.

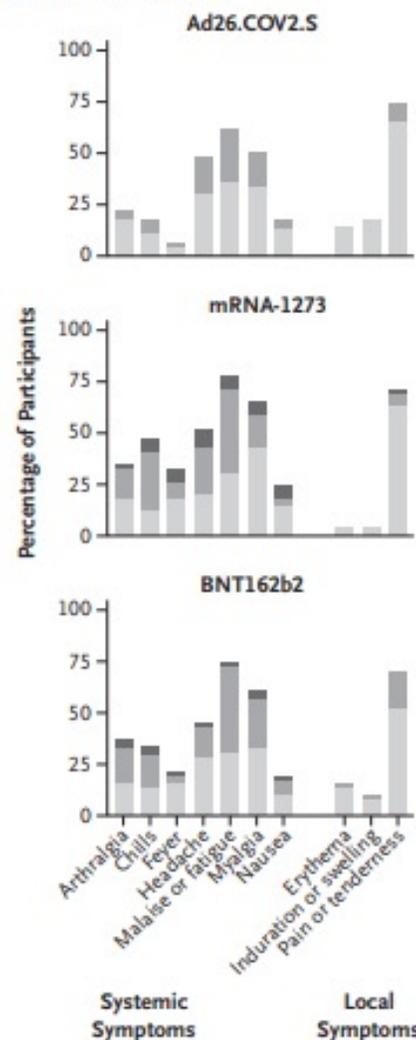


Maximum Severity Grade    Mild    Moderate    Severe

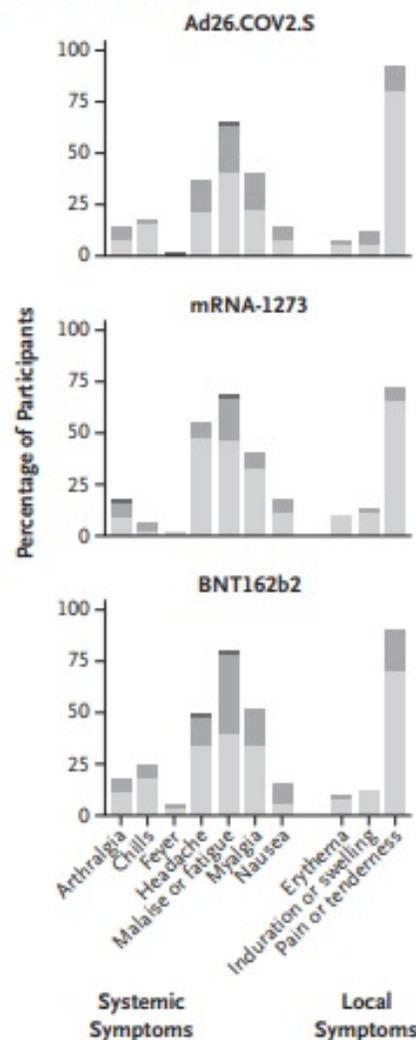
**A mRNA-1273 Booster**



**B Ad26.COVS.S Booster**



**C BNT162b2 Booster**



**Figure 1. Reactogenicity of the Three Booster Vaccines against Covid-19, According to Primary Vaccine Regimen.**

Shown are local (injection-site) and systemic reactions that were reported within 7 days after the administration of the mRNA-1273 (Panel A), Ad26.COVS.S (Panel B), and BNT162b2 (Panel C) boosters, according to the primary immunization regimen. Local and systemic reactions after the booster injection were graded as mild (does not interfere with activity), moderate (interferes with activity), or severe (prevents daily activity).

# RESULTADOS

## Respuesta de anticuerpos

- Respuesta de Ac de unión
- Respuesta de Ac neutralizantes
- Respuesta de células T

**Table 2. Binding and Neutralizing Antibody Responses.\***

Variable	mRNA-1273 Booster			Ad26.COVS Booster			BNT162b2 Booster		
	Primary Ad26.COVS	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2
Group no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No. of participants on day 15	53	51	50	50	49	50	52	51	49
IgG serum binding antibody titer†									
GMT (95% CI)									
Day 1	59 (46–76)	872 (680–1117)	357 (262–484)	71 (48–106)	639 (514–794)	321 (251–410)	75 (55–103)	534 (445–642)	224 (177–282)
Day 15	3244 (2540–4142)	6865 (5840–8070)	6155 (4895–7739)	326 (236–451)	3029 (2433–3772)	1905 (1498–2422)	2563 (2052–3201)	5256 (4513–6120)	3345 (2711–4127)
Day 29	2986 (2478–3598)	6224 (5282–7333)	5231 (4274–6402)	369 (291–467)	4560 (3544–5867)	2600 (2086–3240)	2277 (1833–2828)	5273 (4567–6088)	3164 (2649–3779)
Percent with ≥2 factor increase from baseline titer on day 15 (95% CI)	100 (93–100)	96 (86–100)	98 (89–100)	86 (73–94)	84 (70–93)	92 (81–98)	98 (90–100)	100 (93–100)	100 (93–100)
Increase in GMT from baseline (95% CI)	55 (40–75)	8 (6–10)	17 (13–22)	5 (4–6)	5 (4–6)	6 (5–8)	34 (26–45)	10 (8–12)	15 (12–19)

- Todos los participantes, salvo 1 (Ad26.COVS) tenían **anticuerpos de unión** frente a la **cepa original** antes de la vacunación de refuerzo.
- Los **títulos** de anticuerpos de unión fueron **más bajos** en los que habían recibido **1ª dosis única con Ad26.COVS** que en aquellos que habían recibido cualquiera de las vacunas de ARNm (mRNA-1273 o BNT162b2)

**Table 2. Binding and Neutralizing Antibody Responses.\***

Variable	mRNA-1273 Booster			Ad26.COVS.2.S Booster			BNT162b2 Booster		
	Primary Ad26.COVS.2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS.2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS.2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2
Group no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No. of participants on day 15	53	51	50	50	49	50	52	51	49
<b>IgG serum binding antibody titer†</b>									
GMT (95% CI)									
Day 1	59 (46–76)	872 (680–1117)	357 (262–484)	71 (48–106)	639 (514–794)	321 (251–410)	75 (55–103)	534 (445–642)	224 (177–282)
Day 15	3244 (2540–4142)	6865 (5840–8070)	6155 (4895–7739)	326 (236–451)	3029 (2433–3772)	1905 (1498–2422)	2563 (2052–3201)	5256 (4513–6120)	3345 (2711–4127)
Day 29	2986 (2478–3598)	6224 (5282–7333)	5231 (4274–6402)	369 (291–467)	4560 (3544–5867)	2600 (2086–3240)	2277 (1833–2828)	5273 (4567–6088)	3164 (2649–3779)
Percent with ≥2 factor increase from baseline titer on day 15 (95% CI)	100 (93–100)	96 (86–100)	98 (89–100)	86 (73–94)	84 (70–93)	92 (81–98)	98 (90–100)	100 (93–100)	100 (93–100)
Increase in GMT from baseline (95% CI)	55 (40–75)	8 (6–10)	17 (13–22)	5 (4–6)	5 (4–6)	6 (5–8)	34 (26–45)	10 (8–12)	15 (12–19)



- Se observó un **aumento en el nivel de anticuerpos** de unión tras la dosis refuerzo.
- Entre los participantes que habían recibido refuerzo con vacuna ARNm, se produjo un aumento en el título de anticuerpos de unión (factor >2) entre el 96-100% de los participantes.
- En el **día 15**, la **media del título de anticuerpos** de unión **aumentó**; mayor en los que había recibido **refuerzo con BNT162b2 o mRNA-1273** tras vacuna primaria con Ad26.COVS.2.S.

**Table 2. Binding and Neutralizing Antibody Responses.\***

Variable	mRNA-1273 Booster			Ad26.COVS Booster			BNT162b2 Booster		
	Primary Ad26.COVS	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2
Group no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No. of participants on day 15	53	51	50	50	49	50	52	51	49
IgG serum binding antibody titer†									
GMT (95% CI)									
Day 1	59 (46–76)	872 (680–1117)	357 (262–484)	71 (48–106)	639 (514–794)	321 (251–410)	75 (55–103)	534 (445–642)	224 (177–282)
Day 15	3244 (2540–4142)	6865 (5840–8070)	6155 (4895–7739)	326 (236–451)	3029 (2433–3772)	1905 (1498–2422)	2563 (2052–3201)	5256 (4513–6120)	3345 (2711–4127)
Day 29	2986 (2478–3598)	6224 (5282–7333)	5231 (4274–6402)	369 (291–467)	4560 (3544–5867)	2600 (2086–3240)	2277 (1833–2828)	5273 (4567–6088)	3164 (2649–3779)
Percent with ≥2 factor increase from baseline titer on day 15 (95% CI)	100 (93–100)	96 (86–100)	98 (89–100)	86 (73–94)	84 (70–93)	92 (81–98)	98 (90–100)	100 (93–100)	100 (93–100)
Increase in GMT from baseline (95% CI)	55 (40–75)	8 (6–10)	17 (13–22)	5 (4–6)	5 (4–6)	6 (5–8)	34 (26–45)	10 (8–12)	15 (12–19)

- El refuerzo con **Ad26.COVS** aumentó los **títulos de anticuerpos de unión** en **todos los participantes**, pero en menor medida en caso de 1ª dosis homóloga, que en los que recibieron 1ª dosis con vacuna ARNm.
- Los niveles de anticuerpos de unión alcanzaron el pico el día 15 en los grupos reforzados con vacuna ARNm, mientras que en los grupos reforzados con Ad26.COVS el día 29 fueron similares o superiores a los del día 15.

# RESULTADOS

- Antes de la dosis de refuerzo, los niveles de anticuerpos de unión contra la **variante delta** eran de un 34 a un 45 % más bajos que los niveles contra cepa WA1. Tras la dosis refuerzo, **todos los participantes tenían anticuerpos de unión detectables contra la variante delta**, entre un 15 y un 36 % más bajo que el de la cepa WA1.

- **Todas las muestras** de participantes que habían recibido **1ª dosis de mRNA-1273** tenían **actividad neutralizante** contra **D614G**, mientras que 24 participantes (16 %) que habían recibido Ad26.COVS2.S y 5 (3 %) que habían recibido BNT162b2 no la tenían.
- Los **niveles de neutralización previo** a la dosis refuerzo fueron **más altos** en aquellos que recibieron **1ª dosis de mRNA-1273**, que en quienes recibieron **Ad26.COVS2.S** y **BNT162b2**.
- La cinética de las respuestas de anticuerpos neutralizantes tras refuerzo fue similar a la observada para las respuestas de anticuerpos de unión.

**Table 2. Binding and Neutralizing Antibody Responses.\***

Variable	mRNA-1273 Booster			Ad26.COVS2.S Booster			BNT162b2 Booster		
	Primary Ad26.COVS2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COVS2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2
Group no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No. of participants on day 15	53	51	50	50	49	50	52	51	49
<b>Pseudovirus neutralizing antibody†</b>									
GMT (95% CI)									
Day 1	9 (6–13)	89 (68–116)	25 (18–34)	8 (5–12)	62 (45–85)	19 (13–26)	9 (6–14)	58 (45–74)	21 (15–30)
Day 15	676 (518–883)	902 (728–1118)	786 (596–1035)	31 (22–44)	382 (290–503)	216 (158–297)	344 (244–484)	694 (578–832)	437 (334–573)
Day 29	432 (323–578)	700 (569–862)	496 (370–663)	30 (22–40)	528 (383–729)	267 (196–362)	242 (190–309)	515 (436–609)	306 (244–384)
Percent with ≥4 factor increase from baseline titer on day 15 (95% CI)	100 (93–100)	84 (71–93)	100 (93–100)	50 (36–64)	61 (46–75)	82 (69–91)	98 (90–100)	94 (84–99)	98 (89–100)
Increase in GMT from baseline (95% CI)	73 (52–101)	10 (8–13)	32 (24–42)	4 (3–6)	6 (4–9)	12 (9–18)	36 (25–53)	12 (9–15)	20 (15–27)

- En general, los **títulos de Ac neutralizantes** tras dosis refuerzo fueron más altos en los receptores de vacuna primaria de **ARNm-1273**, seguidos de BNT162b2 y Ad26.COV2.S, independientemente de la vacuna de refuerzo administrada.
- Los que recibieron **refuerzo con vacuna mRNA** tuvieron una **respuesta neutralizante mayor** (factor 4) que aquellos reforzados con Ad26.COV2.S.

**Table 2. Binding and Neutralizing Antibody Responses.\***

Variable	mRNA-1273 Booster			Ad26.COV2.S Booster			BNT162b2 Booster		
	Primary Ad26.COV2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COV2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2	Primary Ad26.COV2.S	Primary mRNA-1273	Primary BNT162b2
Group no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No. of participants on day 15	53	51	50	50	49	50	52	51	49
<b>Pseudovirus neutralizing antibody†</b>									
GMT (95% CI)									
Day 1	9 (6–13)	89 (68–116)	25 (18–34)	8 (5–12)	62 (45–85)	19 (13–26)	9 (6–14)	58 (45–74)	21 (15–30)
Day 15	676 (518–883)	902 (728–1118)	786 (596–1035)	31 (22–44)	382 (290–503)	216 (158–297)	344 (244–484)	694 (578–832)	437 (334–573)
Day 29	432 (323–578)	700 (569–862)	496 (370–663)	30 (22–40)	528 (383–729)	267 (196–362)	242 (190–309)	515 (436–609)	306 (244–384)
Percent with ≥4 factor increase from baseline titer on day 15 (95% CI)	100 (93–100)	84 (71–93)	100 (93–100)	50 (36–64)	61 (46–75)	82 (69–91)	98 (90–100)	94 (84–99)	98 (89–100)
Increase in GMT from baseline (95% CI)	73 (52–101)	10 (8–13)	32 (24–42)	4 (3–6)	6 (4–9)	12 (9–18)	36 (25–53)	12 (9–15)	20 (15–27)

# RESPUESTA DE CÉLULAS T

- Se detectaron **linfocitos T CD4+ Th1** específicos frente a Spike de SARS-CoV-2 en el 69 % de los participantes al inicio del estudio, con **tasas de respuesta y en cantidades mayores** entre los participantes que había recibido vacuna de **ARNm**.
- En el día 15 (tras refuerzo) se produjo un **aumento en las respuestas Th1** específicas para Spike en todos los grupos, excepto en aquellos vacunación homóloga con Ad26.COV2.S.
- La **respuesta de células T CD4+ de tipo Th1** fue **predominante** antes y después del refuerzo (homólogo o heterólogo).
- Se detectaron células T CD8+ específicas para Spike en el **74 al 90 %** de los vacunados con **refuerzo Ad26.COV2.S**, en comparación con niveles del 10 al 30 % en los reforzados con ARNm.
- **La dosis refuerzo aumentó la tasa de respuesta y la cantidad de células T CD8+ específicas** en todos los grupos, excepto en el grupo de vacunación homóloga con Ad26.COV2.S (no se apreciaron cambios sobre la ya alta tasa de respuesta previa al refuerzo).

# DISCUSIÓN

- **Todas las vacunas** de refuerzo fueron **inmunogénicas** en los participantes, independientemente del régimen primario recibido.
- El **aumento** en los títulos tanto de **anticuerpos de unión** como **neutralizantes** fue **similar o mayor** tras el refuerzo **heterólogo** que tras el refuerzo homólogo.
- Las **reacciones adversas** fueron **similares** a las descritas en estudios previos de vacunas mRNA-1273, Ad26.COVS2 y BNT162b2 y **no hubo diferencias** entre refuerzos heterólogos y homólogos.
- Todos los grupos (excepto el grupo que recibió vacunación homóloga con Ad26.COVS2), tenían una GMT (media geométrica del título) de Ac neutralizantes tras la dosis refuerzo superiores a 100 UI50 por mililitro (correlación con eficacia de la vacuna del 90,7 % en estudio previo).

Sugiere que...

- Las dosis de refuerzo **aumentan la eficacia protectora** frente a la infección sintomática por SARS-CoV-2.
- Conocer el papel que juega la **inmunidad celular** en la respuesta humoral puede ser un punto importante que ayude a predecir la eficacia de la vacuna frente a la **infección grave**, la **hospitalización** o la **muerte** por SARS-CoV-2.

# DISCUSIÓN

- La **media del título de anticuerpos neutralizantes** tras el refuerzo **homólogo** en participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273 fue más alta que la alcanzada 4 semanas después de completar las dos dosis de la vacuna mRNA-1273.
  - Indica una **fuerte respuesta de memoria** tras la **vacunación de refuerzo**.
  - Respuestas similares después del refuerzo homólogo con las vacunas BNT162b2 y Ad26.COV2.S.
- La **actividad neutralizante** contra las **variantes delta y beta** también aumentó sustancialmente después de la vacunación de refuerzo con ARNm. A pesar de la menor actividad frente a delta que frente a D614G, las tres vacunas protegieron frente a hospitalización o muerte por infección con la variante delta.

Estos datos sugieren que **la vacunación de refuerzo puede mantener o aumentar la protección** contra las **variantes de nueva circulación**.

# DISCUSIÓN

- La respuesta de células T CD4+ y CD8+ generadas por la vacuna, pueden contribuir a la **durabilidad** de la respuesta de anticuerpos y la **protección frente a enfermedad grave**.
- Las tres vacunas indujeron una respuesta predominante de **células T CD4+ Th1** que persistió en la mayoría de los participantes hasta por 6 meses (similar a la cinética de la propia infección).

Por lo tanto, la estrategia de inmunización con **refuerzo heterólogo** proporciona una **respuesta inmune** que puede ser **eficaz** en una **prevención y control más duraderos** de la infección Covid-19.

# LIMITACIONES

- No diseñado para comparar las respuestas entre diferentes regímenes de dosis de refuerzo.
- No incluyó un grupo de control sin refuerzo.
- Tamaño de la muestra insuficiente para realizar comparaciones entre grupos.
- Las características demográficas de los participantes no son representativas de la población de EEUU.
- Los voluntarios no fueron asignados aleatoriamente a los grupos ni estratificados según las características de la población o el periodo de tiempo desde la última vacunación.
- El tamaño de la muestra y el período de seguimiento no fueron suficientes para identificar eventos adversos raros o tardíos tras la vacunación de refuerzo.
- El intervalo de tiempo entre la vacunación primaria y la de refuerzo fue variable y menor a los 6 meses autorizados.
- La dosis de refuerzo de mRNA-1273 fue superior a la autorizada por la FDA.
- Los datos de inmunogenicidad se limitan a las respuestas de anticuerpos hasta el día 29 del ensayo y las respuestas de células T hasta el día 15 del ensayo.
- Los diferentes regímenes de vacunación homólogos y heterólogos también variaron en términos de respuesta inmune celular y humoral, lo que puede afectar a la duración de la protección.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PROBLEM-SOLVING

## Calm before the Storm

Manuel B. Braga Neto, M.D., Ph.D., Andrew D. Badley, M.D., Sameer A. Parikh, M.B., B.S, Rondell P. Graham, M.B., B.S, and Patrick S. Kamath, M.D.

3 Febrero 2022



# MOTIVO DE CONSULTA



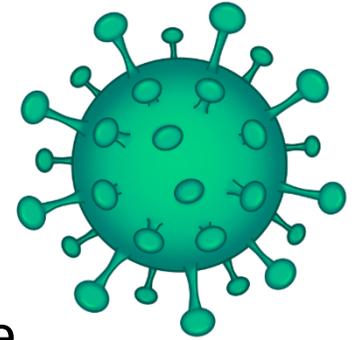
- Varón de 61 años.
- Hospital de África occidental.
- **Heces de color claro, orina oscura, prurito, astenia y fiebre (38,5 °C)** de 1 semana de evolución
- **Dolor en hipocondrio derecho, náuseas, no vómitos.**

# ANTECEDENTES PERSONALES

- Hipertensión arterial.
- Hiperlipidemia.
- No hábitos tóxicos.
- No antecedentes familiares ni personales de enfermedad hepática ni de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Tratamiento habitual: amlodipino, carvedilol, esomeprazol.



# ENFERMEDAD ACTUAL



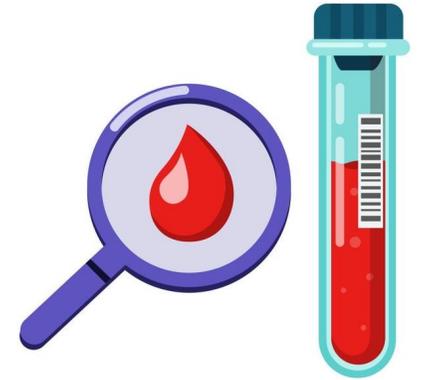
- Seis semanas antes, el paciente fue hospitalizado por **infección Covid-19**. Recibió **glucocorticoides intravenosos** (remdesivir no estaba disponible en su país) y **antibióticos de amplio espectro** (meropenem, ceftriaxona y doxiciclina) por sospecha de infección pulmonar bacteriana secundaria.
- Los antibióticos se suspendieron 1 mes antes del cuadro actual.
- Ligera elevación de transaminasas durante el ingreso, se normalizaron al alta.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

**Ictericia**, sin hepatoesplenomegalia ni ascitis.

No se palpa la vesícula biliar.

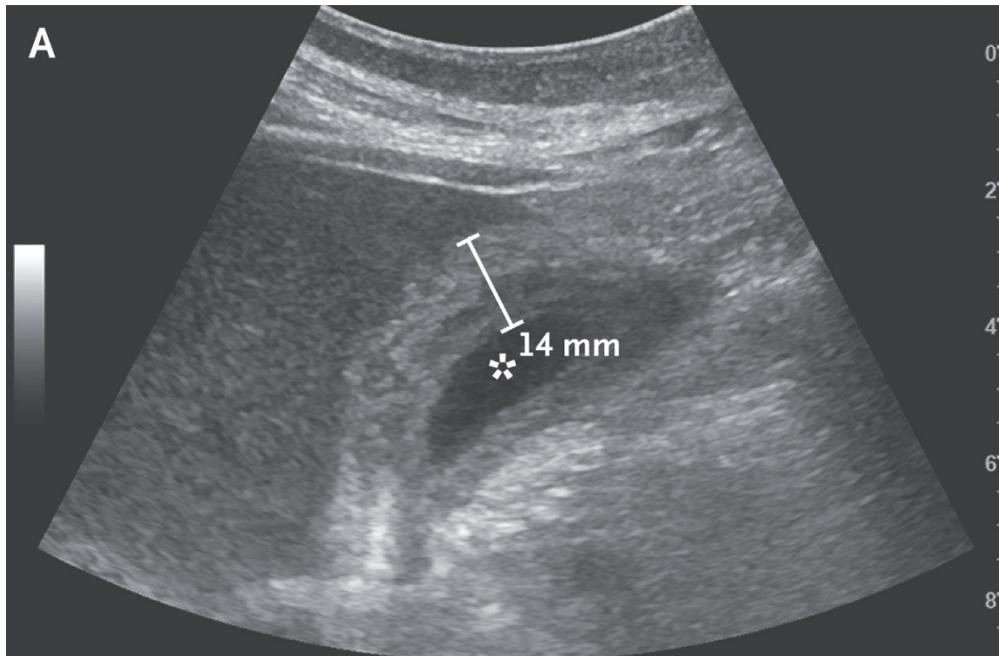
# PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (I)



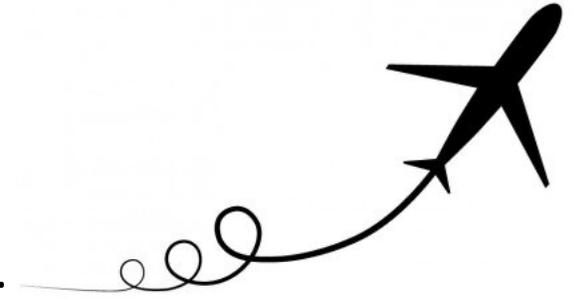
- ANALÍTICA:
  - Bioquímica: **bilirrubina total 3,5 mg/dl** (0,2 -1,2), bilirrubina **directa 2,9 mg/dl** **ALT 495 U/l**por (0 a 41), **AST 127 U/l** (0 a 40) **FA 251 U/l** (40 -130).
  - Hemograma normal.
- SEROLOGÍAS: hepatitis A, B, C y E, VIH tipo 1 y 2 negativos.
- AUTOINMUNIDAD: anticuerpos antimitocondriales, anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antinucleares negativos.
- CULTIVOS bacterianos y SEROLOGÍAS de CMV, EBV, HSV, *rickettsia* y hongos: negativos.

# PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (II)

Marcado engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, sin evidencia de neoplasia, hepatoesplenomegalia o adenopatías.



# EVOLUCIÓN



- Los **síntomas persisten 3 semanas después** → Se traslada a su ciudad de origen.
- Presenta **mayor ictericia, astenia, fiebre (de hasta 39°C) e hinchazón en cara y labios** desde hace 1 semana.

## EXPLORACIÓN FÍSICA:

- Afebril.
- **Hinchazón en labios, cara y párpados.**
- **Ictericia conjuntival**
- No conjuntivitis, rash o arañas vasculares.
- **Hepatomegalia no dolorosa** sin esplenomegalia.
- No atrofia muscular.

## Analítica

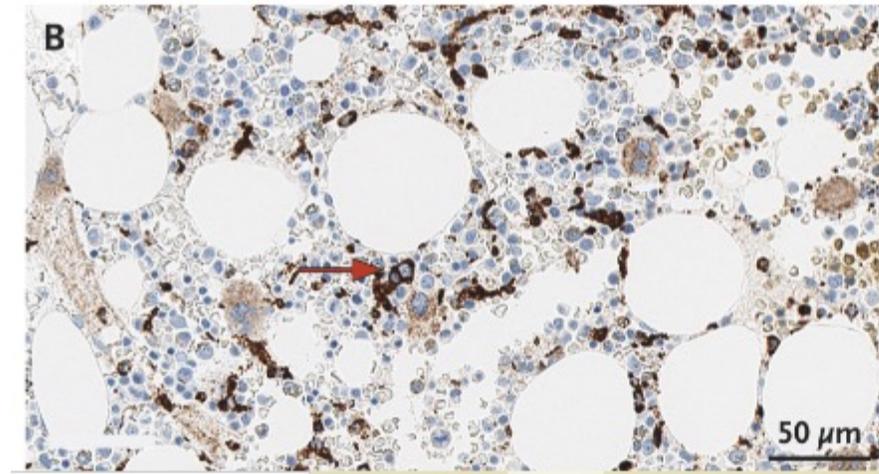
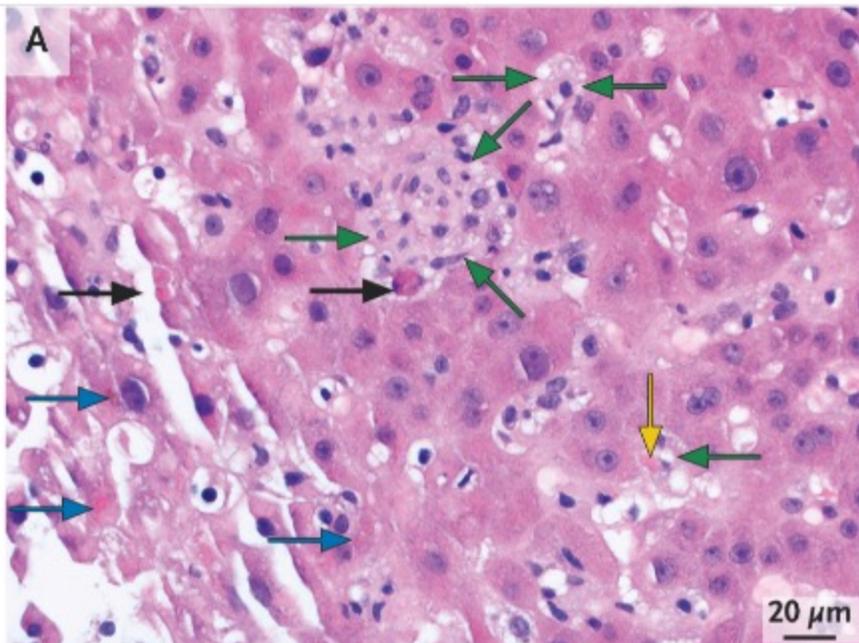
- Leucocitos 4,6 /mcl, **neutrófilos abs 260 /mcl (1500 - 6400)**, Hemoglobina 12,9 g/dl, Plaquetas de 261 /mcl
- **INR 2,0 dímero D 970 ng/ml**
- Creatinina 1,3 mg/dl, Iones normales
- **Bilirrubina total 14,3 mg /dl (bilirrubina directa 13,2 mg/dl)**
- **ALT 305 U/l (7 - 55), AST 156 U/l (8 - 48), fosfatasa alcalina 241 U/l (40 a 129), albúmina 3,0 g/dl (3,5 a 5,0)**
- **Ferritina 2292 ng/ml PCR 58,7 mg/l**
- PCR SARS COv2 negativa; Serologías SARS COv2 positivas.

# EVOLUCIÓN

- Ecografía abdominal: confirma la **hepatomegalia**, no esplenomegalia. **Engrosamiento de la pared de la vesícula biliar**, sin dilatación de la vía biliar.
- Ante la **persistencia de la clínica** el paciente ingresa.
- Afebril, normotenso; orientado x3. No encefalopatía hepática.
- Exploración cardiaca y ecocardiograma normales.
- Se extraen hemocultivos x3 y se inicia antibioterapia con cefepima y metronidazol
  - Probable proceso infeccioso tras dosis altas de corticoides?

# EVOLUCIÓN

- Biopsia hepática transyugular → Inicio **Prednisona oral (60 mg diarios)**
- Hemocultivos negativos.
- Hepatitis moderada con colestasis e histiocitosis sinusoidal con **hemofagocitosis**.
- **Hemofagocitosis** ocasional en una biopsia de médula ósea.



Hallazgos en la biopsia hepática y médula ósea.

- A) Hemofagocitosis: macrófagos (flechas verdes) envuelven glóbulos rojos. Hepatitis colestásica: hepatocitos con colestasis (pigmento biliar, flecha azul) y muerte de hepatocitos (apoptosis, flecha negra).
- B) Hemofagocitosis en la médula ósea (flecha roja)

# EVOLUCIÓN

- Citocinas séricas: **TNF- $\alpha$  56,4** pg/mcl (<10,0), **interleucina-6 7,8** pg/mcl (<5,0) y **receptor de interleucina-2  $\alpha$  > 4000** pg /mcl ( $\leq$ 959).
- Actividad de células NK normal.
- **Triglicéridos en ayunas 329** mg / dl (<150)
- Fibrinógeno 353 mg /dl (200 - 500).

H SCORE: estima el riesgo de linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria, en función de variables clínicas y biológicas y hemofagocitosis en la histología.

189 → probabilidad del 79 % de HLH secundaria.

Supplementary Table 1. The HScore

Parameter	No. of points
Immunosuppression	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (38.4), 33 (38.4 – 39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no) 23 (hepatomegaly), 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias (hemoglobin $\leq$ 9.2 g/dL ( $\leq$ 5.71 mmol/L) and/or WBC $\leq$ 5,000/mm <sup>3</sup> and/or platelets $\leq$ 110,000/mm <sup>3</sup> )	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000 – 6,000), or 50 (>6,000)
Triglycerides (mg/dL)	0 (<132.7), 44 (132.7 – 354), or 64 (>354)
Aspartate transaminase (IU/L)	0 (<30) or 19 ( $\geq$ 30)
Hemophagocytosis features on bone marrow biopsy	0 (no) or 35 (yes)

Linfocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria a COVID-19

# EVOLUCIÓN

Tras el inicio de corticoides ...

- La PCR se normalizó 3 semanas después.

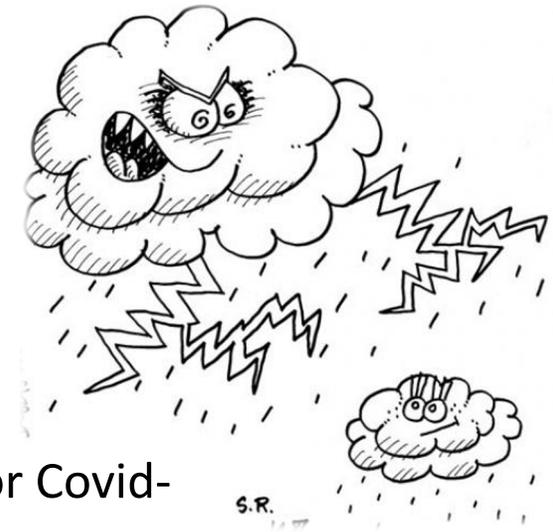
Descenso en la pauta de corticoides..

- La ferritina y dímero D se normalizaron 7 semanas después.
- Bilirrubina y fosfatasa alcalina se normalizaron a las 9 semanas (Prednisona 7,5 mg/día).

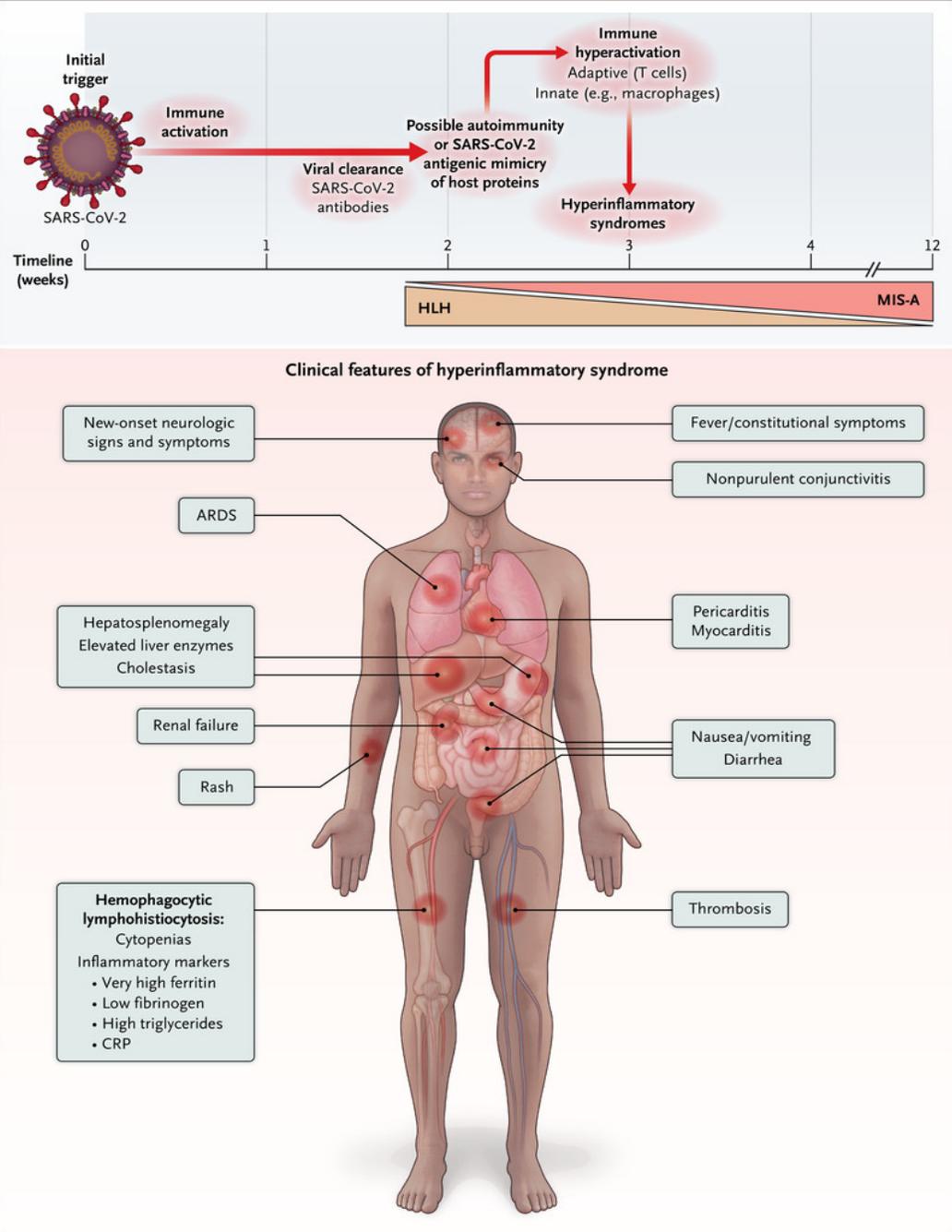
A los 6 meses de seguimiento, el paciente había retomado sus actividades normales y los niveles de AST y ALT eran menores de dos veces el LSN.



# SÍNDROMES HIPERINFLAMATORIOS



- Un **síndrome hiperinflamatorio** puede ocurrir durante una enfermedad grave por Covid-19 o tras su resolución.
- “**Tormenta de citoquinas**”: activación exagerada del sistema inmunitario, la inflamación sistémica y el fallo multiorgánico que puede seguir a la infección por SARS-CoV-2.
- En casos graves de Covid-19: niveles elevados de IL-6, IL-7, TNF, R $\alpha$  IL-2 y otras citocinas inflamatorias (productos de monocitos y macrófagos hiperactivados).
- Leucopenia intensa, infiltrados de células mononucleares en pulmones, bazo, corazón y ganglios linfáticos.
- La **linfocitosis hemofagocítica (HLH)** (asociada con infecciones virales o trastornos autoinmunes): hiperactivación de macrófagos y estado hiperinflamatorio.
  - superposición fisiopatológica con la patogénesis de Covid-19.



## Tormenta de citocinas asociada a COVID-19:

- Fiebre, síndrome general, SDRA, afectación hepática y fallo multiorgánico.
- En neumonías graves por Covid-19.
- Superposición con las características clínicas asociadas con los dos **síndromes inflamatorios sistémicos graves**, inmunomediados, que pueden seguir a la enfermedad por Covid-19.

**HLH:** < 14 días después del inicio de la infección.

Hepatoesplenomegalia, citopenias, coagulopatía, disfunción hepática y hemofagocitosis en la médula ósea o tejidos (hígado).

**MIS-A:** varias semanas después de Covid-19.

Disfunción cardíaca (citopenias y alteración hepática).

Manifestación tardía de HLH en este caso sugiere que las complicaciones inmunomediadas probablemente representan un espectro de trastornos en lugar de síndromes diferenciados.  
 ¡Dificultad en el diagnóstico!

Figura 3. Patogenia y Manifestaciones del Síndrome Hiperinflamatorio Post-Covid-19.

# CONCLUSIONES

- La **identificación precoz** de la tormenta de citoquinas es fundamental para el manejo.
- Aparte del tratamiento de soporte, la **terapia inmunosupresora** es necesaria para contener el daño inducido por la respuesta inmunitaria exagerada.
- En pacientes con tormenta de citocinas secundaria asociada a HLH, el tratamiento con glucocorticoides, inhibidores IL-1 $\beta$  o inhibidores JAK1 y JAK2 proporciona beneficios.

En este caso..

6 semanas después de la infección Covid-19, el paciente desarrolló un síndrome hiperinflamatorio severo compatible con HLH. La mejoría clínica tras iniciar la terapia inmunosupresora subraya la importancia del reconocimiento precoz de esta entidad.