



Elaborado por:

Robert Paulino-Ramírez, MD, MSc, DTM&H

Patofisiología

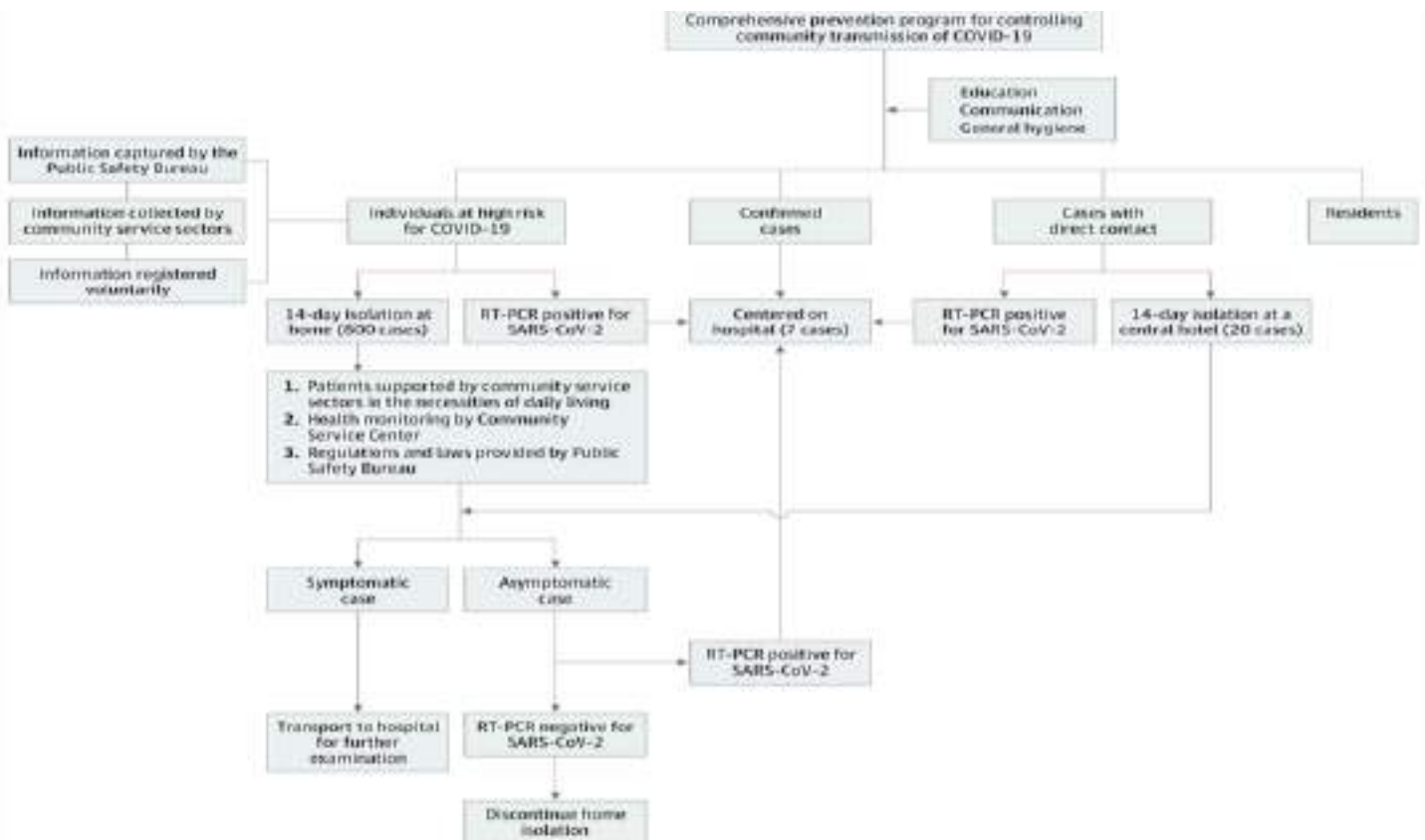
IECA/BRA y COVID-19

- Cuando existe una indicación clínica para su uso, los IECA/BRA no deben suspenderse en pacientes con COVID-19, a menos que los medicamentos no se puedan tolerar debido a la inestabilidad hemodinámica.
- La proteína viral clave involucrada en la entrada celular es la proteína espiga (S) ubicada en la superficie de la partícula viral. Dos proteínas de la célula huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa transmembrana serina S2 (TMPRSS2), también son críticas para la entrada celular. La proteína S viral se une a ACE2, que sirve como receptor de la membrana celular del SARS-CoV-2, pero solo después de que la proteína S ha sido adherida por la acción de la serina proteasa TMPRSS2. Por lo tanto, las enzimas huésped, ACE2 y TMPRSS2, actúan en concierto para facilitar la entrada viral, preparando el escenario para el desarrollo de COVID-19.
- La enzima convertidora de angiotensina (ACE) y ACE2 son enzimas distintas, y sus acciones conducen a efectos fisiológicos opuestos. Mientras que ACE convierte la angiotensina I en angiotensina II, que es un vasoconstrictor potente, ACE2 cataliza la hidrólisis de angiotensina II en angiotensina (1-7), que es un vasodilatador. De esta manera, la acción fisiológica de ACE2 contrarresta la acción fisiológica de ACE.
- Fosbøl et al, proporcionan evidencia convincente de que la terapia con IECA/BRA no está asociada con una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o una mayor gravedad de COVID-19.
- Utilizando registros administrativos que capturan datos de salud para todo el país de Dinamarca, los autores estudiaron una cohorte retrospectiva de 4480 pacientes con COVID-19 y descubrieron que la tasa de mortalidad a 30 días no difería significativamente entre los pacientes que recibían terapia con IECA/BRA (n = 895) frente a los que no reciben tratamiento con IECA/BRA (n = 3585) (18,1% frente a 7.3%, respectivamente; razón de riesgo ajustada, 0,83 [IC 95%, 0,67-1.03]).
- Los autores también realizaron un análisis de casos y controles dentro de una cohorte de 494170 pacientes con hipertensión, y concluyeron que entre los pacientes con hipertensión preexistente, los que recibieron IECA/BRA no tenían un riesgo significativamente mayor de adquirir COVID-19 que los pacientes recibiendo otros medicamentos antihipertensivos (cociente de riesgos, 1.05 [IC 95%, 0.80-1.36])¹.

¹ Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA* June 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.11301

Epidemiología

- Aproximadamente 34686 individuos viven en Haiyu, incluidos 2382 residentes de 65 años o más. Siete individuos con COVID-19 adquiridos fuera de la comunidad (edad: 20-70 años; 42% mujeres) fueron trasladados de la cuarentena a un hospital para el tratamiento con aislamiento estándar.
- Un total de 20 personas que eran asintomáticas y que habían tenido contacto directo con estas personas fueron observadas de cerca por trabajadores de la salud en un hotel cercano.
- Además, 800 personas consideradas de mayor riesgo fueron trasladadas de la cuarentena al aislamiento del hogar durante 14 días. No hubo casos adquiridos localmente de COVID-19 con enlaces indirectos reportados en la comunidad Haiyu desde el momento en que el estudio comenzó el 23 de enero de 2020 hasta el 10 de abril de 2020.
- Los resultados de este estudio sugieren que la implementación de estrategias de contención comunitaria, incluidas las estrategias de contención comunitaria para el seguimiento y la cuarentena por parte de un equipo multidisciplinario, puede limitar la transmisión comunitaria de COVID-19².



² Zhang X, Zhou H, Zhang W, et al. Assessment of Coronavirus Disease 2019 Community Containment Strategies in Shenzhen, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2012934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12934

Manifestaciones Clínicas

Perniosis o Dedos de COVID-19

- Los autores informan varios casos de perniosis que se producen principalmente en jóvenes durante la pandemia de COVID-19. La RT-PCR y los resultados de las pruebas serológicas no mostraron signos de COVID-19 en los 31 pacientes. También se excluyeron otros factores de riesgo importantes para los sabañones. Presumimos que estas lesiones cutáneas pueden ser causadas por cambios en el estilo de vida provocados por las medidas de contención y bloqueo. Las lesiones dermatológicas, incluso si se observan cada vez más durante la pandemia actual, deben interpretarse cuidadosamente.
- 31 pacientes que visitaron el Departamento de Dermatología en Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruselas, Bélgica tenían lesiones de color rojo púrpura en los dedos de los pies y/o dedos, que habían aparecido entre 1 y 30 días antes de la consulta.
- Once pacientes eran adolescentes (<18 años) y 19 eran mujeres. La mediana de edad fue de 22 (6-72) años. La mediana del índice de masa corporal fue de 19.13 (15.57–33.56), y 9 pacientes tenían un índice de masa corporal inferior a 20.³



³ Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol.* June 25, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2368

Diagnóstico

Sensibilidad de la PCR e interpretaciones

- Después de la infección, los individuos se someten a un período de incubación durante el cual los títulos virales generalmente son demasiado bajos para ser detectados, seguidos por un crecimiento exponencial del virus, que conduce a una carga viral máxima e infecciosidad, y termina con una disminución de los niveles virales y la eliminación.
- Dado el patrón de la cinética de la carga viral, modelamos la efectividad de la vigilancia teniendo en cuenta las sensibilidades de la prueba (hasta 10 copias), la frecuencia y el tiempo de informe de muestra.
- Esto demuestra que la vigilancia efectiva, incluido el tiempo hasta la primera detección y el control de brotes, depende en gran medida de la frecuencia de las pruebas y la velocidad de los informes, y solo se mejora marginalmente por la alta sensibilidad de las pruebas. Por lo tanto, concluimos que la vigilancia debe priorizar la accesibilidad, la frecuencia y el tiempo de muestra a respuesta; Los límites analíticos de detección deben ser secundarios⁴.

Nota: Se debe considerar la carga viral de los pacientes al momento de definir eliminación negativización de carga viral y probable re-infección, esto se ha descrito relacionado con controles de calidad en los laboratorios, y la alta sensibilidad de la PCR con capacidad de amplificar regiones virales que no son infecciosas en bajas cantidades⁵.

Sensibilidad de las Pruebas Serológicas

- El estudio proporciona los primeros datos comparativos sobre la sensibilidad y especificidad de 4 ELISA disponibles comercialmente y 2 pruebas rápidas en 77 pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- Demuestra que las sensibilidades de los ELISA de IgM e IgA anti-SARS-CoV-2 evaluados fueron bajas dentro de los 5 días posteriores al inicio de la enfermedad, pero posteriormente aumentaron al 84% para el Euroimmun IgA y al 92% para el ELISA Wantai IgM entre 6 y 10 días. después del inicio de los síntomas.
- Además, mostró sensibilidades muy altas para todas las pruebas (incluyendo IgG y ELISA de anticuerpos totales) en la fase posterior de la infección (más allá del undécimo día después del inicio de los síntomas, con un intervalo medio de 15 días entre el inicio de los síntomas y la adquisición de la muestra). Es de destacar que todas las muestras de la fase posterior de la infección mostraron títulos significativos de IgM, IgA e IgG (excediendo los límites respectivos), y la mayoría (86%) de estas muestras se obtuvieron dentro de los 21 días posteriores al inicio de la enfermedad (máximo 29 días). Sin embargo, aunque las especificidades de la prueba para IgM, IgG y anticuerpos totales fueron $\geq 97\%$, la especificidad para el ensayo de IgA fue solo del 83%⁶.

Anticuerpos contra SARS-CoV-2 a las 8 semanas

⁴ Larremore, D, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 surveillance medRxiv 2020.06.22.20136309; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136309>

⁵ <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00502-w>

⁶ Traugott, M. et al. Performance of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Assays in Different Stages of Infection: Comparison of Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assays and Rapid Tests, *The Journal of Infectious Diseases*, , jiaa305, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa305>

- Se analizaron pacientes con COVID-19 completamente asintomáticos que fueron aislados en un centro de tratamiento comunitario (CTC) operado por el Hospital de la Universidad Nacional de Seúl (SNU) en respuesta a un gran brote de COVID-19 en Daegu, Corea del Sur. Durante la estadía en el CTC, los médicos y las enfermeras evaluaron exhaustivamente a los pacientes mediante un sistema de consulta por video dos veces al día.
- Los pacientes completamente asintomáticos se definieron como aquellos con temperatura corporal $<37.5^{\circ}\text{C}$ y sin síntomas (p. Ej., Fiebre subjetiva, mialgia, rinorrea, dolor de garganta, tos, esputo, molestias en el pecho) durante toda la estadía de CTC. Un total de 15 pacientes completamente asintomáticos fueron confirmados entre 113 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el CTC.
- El título de anticuerpos neutralizantes se correlacionó con la gravedad de la enfermedad. Este resultado sugiere que los pacientes con enfermedad más grave podrían estar más protegidos contra la reinfección y aquellos con enfermedad asintomática o leve podrían ser más vulnerables a la inmunidad menguante con el tiempo porque la respuesta inmune inicial no fue tan fuerte como en los pacientes con enfermedad más grave.
- Los resultados de ELISA mostraron coincidencia entre los resultados de anticuerpos neutralizantes y la severidad del cuadro clínico. Los resultados negativos de ELISA en algunos pacientes asintomáticos pueden ser una limitación del ELISA o pueden atribuirse a pacientes con anticuerpos neutralizantes cruzados en el suero. A pesar de la limitación de nuestro pequeño tamaño de muestra, nuestros hallazgos sugieren que los estudios seroepidemiológicos pueden detectar infección leve por COVID-19 en pacientes completamente asintomáticos por la presencia de anticuerpos neutralizantes a las 8 semanas después de la infección⁷.

Tratamiento

Colchicina

- Los pacientes con COVID-19 y lesión miocárdica activa tienen un riesgo muy alto, con tasas de mortalidad que alcanzan el 40%. En particular, el subconjunto de pacientes con evidencia de lesión miocárdica y enfermedad cardiovascular subyacente tienen un riesgo extremadamente alto, con tasas de mortalidad de casi el 70%.
- Si bien se han postulado varios mecanismos sobre cómo el SARS-CoV-2 puede dañar los pulmones, el corazón y otros órganos, el daño indirecto de las respuestas inmunes innatas, celulares y/o humorales, incluida una tormenta de citocinas severas, es una hipótesis principal respaldada por Numerosos estudios informaron biomarcadores inflamatorios significativamente elevados en pacientes con COVID-19.

El estudio de Devereaux et al, proporciona datos iniciales interesantes sobre el efecto de la colchicina en los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. El ensayo **GRECCO-19** fue un estudio abierto con aleatorización 1:1 que comparó el tratamiento

⁷ Choe PG, Kang CK, Suh HJ, Jung J, Kang EK, Lee SY, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 at 8 weeks postinfection in asymptomatic patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2610.202211>

médico óptimo más colchicina con el tratamiento médico óptimo solo (grupo control) entre 105 pacientes de 16 centros médicos griegos.

- Es importante destacar que este diseño abierto permitió a los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento inscribirse en otros ensayos clínicos y recibir medicamentos en investigación. Los criterios de inclusión incluyeron una infección por SARS-CoV-2 confirmada con pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y 2 indicadores adicionales de infección clínica. El análisis del estudio se realizó en 2 fases: el primario de la fase bioquímica temprana fue la diferencia en los niveles máximos de troponina de alta sensibilidad entre los 2 grupos, mientras que el punto final primario para la fase clínica posterior fue el deterioro clínico.

Los autores encontraron que aunque la evidencia bioquímica de lesión miocárdica entre los 2 grupos fue similar, los pacientes que recibieron colchicina tuvieron un deterioro clínico significativamente menor (1 paciente [1,8%] frente a 7 pacientes [14,0%]; odds ratio; 0,11; IC 95%, 0,01-0,96; P = 0,02). Este deterioro en el grupo de control fue impulsado principalmente por la necesidad de ventilación mecánica. Hallazgos adicionales no incluyeron diferencias entre los grupos en los niveles de proteína C reactiva, pero disminuyeron significativamente los niveles de fragmento de plasma dimerizado D en el grupo de colchicina, lo que sugiere una atenuación inducida por colchicina del medio protrombótico. En particular, no hubo diferencias significativas en los eventos adversos entre los 2 grupos⁸.

- Los primeros datos revelaron que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) da como resultado una respuesta inflamatoria intensa que afecta predominantemente el sistema respiratorio, lo que conduce a una lesión pulmonar aguda o al síndrome de dificultad respiratoria aguda en ciertos casos.
- Dentro de este marco fisiopatológico, los candidatos de tratamiento potencialmente exitosos deben poseer una potente acción antiinflamatoria sin los efectos adversos de los esteroides y los agentes antiinflamatorios no esteroideos.
- La colchicina se ha utilizado tradicionalmente para tratar la gota y la enfermedad reumática, y en los últimos años, una serie de estudios han demostrado un perfil favorable de seguridad-beneficio entre los pacientes con enfermedad cardiovascular, incluida la pericarditis. La acción antiinflamatoria de la colchicina está mediada por rutas fisiopatológicas completamente diferentes a la de los corticosteroides y los agentes antiinflamatorios no esteroideos. **Además, la colchicina inhibe la quimiotaxis y la actividad de los neutrófilos en respuesta a la lesión vascular, inhibe la señalización del inflammasoma y reduce la producción de interleucina-1 β activa, reduce la interacción y agregación de plaquetas y neutrófilos, y tiene un inicio rápido de efectos antiinflamatorios cuando el régimen oral estándar de colchicina utilizada para los brotes de gota (1,2 mg seguidos inicialmente de 0,6 mg cada hora durante 6 horas o hasta que se presenten síntomas gastrointestinales graves)⁹.**

⁸ Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the Treatment of Myocardial Injury in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An Old Drug With New Life? *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013556. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13556

⁹ Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136