

COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 13, 1 Julio 2020.

CONTENIDOS.

- RECOVERY Trial y el impacto mediático de la ciencia inédita.
- Herpes zóster y COVID-19: A propósito de un caso.
- Tratamiento inmunomodulador en COVID-19: Parte 2.
- Figura de la semana: In memoriam a Dr. Carlos Balmore Cruz Villalta.

RECOVERY TRIAL Y EL IMPACTO MEDIÁTICO DE LA CIENCIA INÉDITA.

Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

En tiempos pre-COVID-19 toda investigación clínica con expectativas de ser publicada en una revista de amplio impacto debía pasar por los exigentes filtros de la revisión por pares y de los editores. Ya disponibles para la comunidad científica, los estudios han sido tradicionalmente escrutados, sin misericordia, por los expertos en todas las ramas del saber médico. Toda ciencia no publicada, por tanto inédita, no ha sido digna de consideración ni podría aspirar, en modo alguno, a cambiar las guías de tratamiento de ninguna condición. Aún gozando del beneplácito de los editores, hay niveles de evidencia que rápidamente encasillan las investigaciones, dándoles jerarquía según el diseño de los protocolos, la calidad de la metodología, la ética, la ejecución y un impecable análisis estadístico, así como por la relevancia, la “pegada” de sus hallazgos y recomendaciones. COVID-19 ha sido un escenario caótico que ha subvertido todos los cánones “sagrados” de las publicaciones científicas. Reportes de casos, experiencias anecdóticas, opiniones y editoriales de expertos, estudios de casos y controles... Se ha ensayado de todo en un mundo ávido de evidencia de calidad *gourmet* pero que se queda hambriento de platos sustanciosos (los estudios clínicos controlados y aleatorizados), conformándose con “comida rápida” o hasta “chatarra”, como queda evidenciado con una gran cantidad de artículos que han sido retractados de revistas de prestigio.

Así estaba el panorama cuando se anuncian a los medios de comunicación masiva los resultados de RECOVERY: Dexametasona reduciría la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. No hay una publicación preliminar: El parte de prensa se nutre de las declaraciones de los investigadores de la Universidad de Oxford, causando sensación y llevando a cambios dramáticos, inmediatos y a menudo no reflexionados en las pautas de manejo de hospitales de todo el mundo.

A esto llamamos “EL IMPACTO MEDIÁTICO DE LA CIENCIA INÉDITA”, si perdonan el exceso de palabras esdrújulas. ¿Se justifica este exabrupto? ¿Acaso exigimos estudios contra placebo a Fleming, Florey y Chain para autorizar el uso de penicilina durante la Segunda Guerra Mundial?

Dexametasona, un esteroide barato y harto conocido, sería el primer fármaco que reduce mortalidad en pacientes con complicaciones respiratorias por COVID-19, confrontar con el sitio web: <https://www.nihr.ac.uk/news/first-drug-to-reduce-mortality-in-hospitalised-patients-with-respiratory-complications-of-covid-19-found/25061>

Este mismo estudio ya ha desvirtuado que la hidroxiclороquina y la combinación de lopinavir/ritonavir tenga algún impacto en pacientes COVID-19 hospitalizados (respecto a los antirretrovirales los datos han sido presentados en su sitio web el 29 de junio 2020). El beneficio central de la humilde dosis de 6 mg diarios de dexametasona radicaría en una reducción significativa de mortalidad:

- Reducción de mortalidad en 35% de pacientes en ventilación mecánica: HR 0.65 (p=0.0003) y de 20% de pacientes que solo requieren de oxígeno (p=0.0021); no había beneficios si no se requería de soporte ventilatorio (p=0.14).
- Se podría prevenir una muerte por cada 8 pacientes ventilados y una muerte por cada 25 pacientes que requieren de oxígeno tan solo (NNT).

El 11 de junio 2020 los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos presentaron las guías de manejo en COVID-19, destacando que no podía darse un veredicto a favor o en contra sobre el uso de metilprednisolona en pacientes con neumonía. ¿Por qué metilprednisolona podría no tener efecto decisivo y dexametasona ser exitosa? Otros protocolos como el MATH+ (Metilprednisolona, como componente principal; cantidades navegables de ácido Ascórbico, Tiamina, Heparina y otros tratamiento adyuvantes: +) reivindican a prednisolona, con una transición, a los 8 días, a prednisona oral (<https://covid19criticalcare.com/treatment-protocol/>).

Los corticosteroides tienen efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores (<https://www.medintensiva.org/es-utilidad-del-emp leo-esteroides-disfuncion-articulo-S0210569109721977>):

- Inhibición de la producción y secreción de citocinas proinflamatorias como interleukina (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) y factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófágicas (GM-CSF), por interferencia directa sobre las cascadas y mecanismos genómicos.
- Inhibición de la acumulación de macrófagos y neutrófilos en focos inflamatorios, por reprimir la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales y la síntesis del activador de plasminógeno.
- Inhibición de la síntesis y liberación de autacoides y enzimas lisosomales en las reacciones de fase aguda.
- Inhibición de la degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.
- Inhibición de la expansión clonal y citotoxicidad espontánea mediada por células T.

¿En qué se diferencian estos corticosteroides? ¿Son intercambiables? En la Tabla anexa se hace una comparación entre tres corticosteroides (metilprednisolona, prednisona y dexametasona) que se han empleado en diferentes protocolos de tratamiento para COVID-19.

Diferencias en la farmacología y usos clínicos potenciales de los corticosteroides en COVID-19			
Variable	Metilprednisolona (metabolito de prednisona)	Prednisona	Dexametasona
Vida media biológica	12-36 h	12-36 h	36-54 h
Unión a proteínas	77%	75-95%	66-70%
Potencia antiinflamatoria (hidrocortisona = 1)	5	4	27-30
Actividad mineralocorticoide	-	+	-
Metabolismo hepático	-	+	-

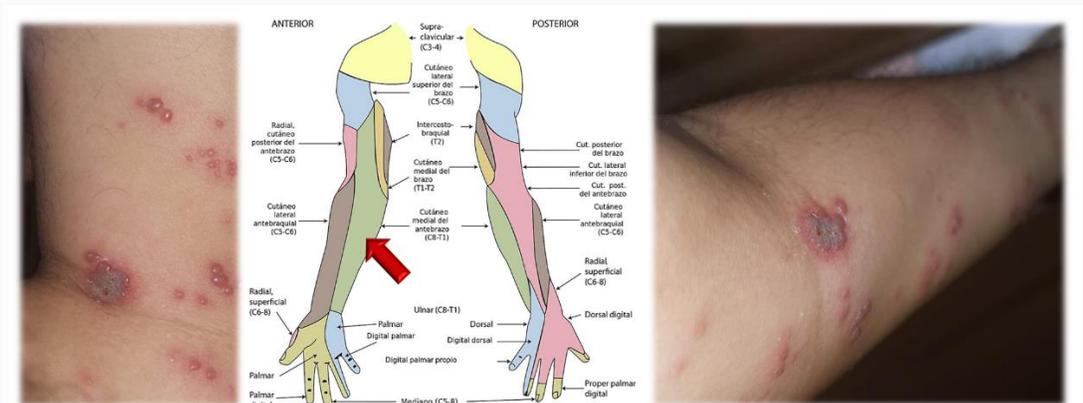
Conclusión: Estaremos atentos a la publicación oficial de RECOVERY. No hemos encontrado una explicación (basada en farmacocinética o farmacodinamia) que pueda dar cuenta del éxito de la dexametasona ante los resultados modestos en COVID-19 del fármaco de referencia empleado en distrés respiratorio (metilprednisolona), pero a medida se vaya recopilando más evidencia será también necesario visitar los conceptos aquí vertidos. Luego sabremos si podremos seguir confiando en ciencia inédita...

HERPES ZÓSTER Y COVID-19: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Colaboración: Dra. Leana Quintanilla de Sánchez, médica, dermatóloga, especialista en cirugía dermatológica.

Resumen. Se siguen multiplicando los reportes de lesiones dermatológicas en pacientes con COVID-19. En el Boletín #2 la misma autora de este reporte presentó varias casuísticas, ilustradas con fotografías. En este artículo se presenta un caso autóctono de herpes zóster y se revisa brevemente la literatura.

Paciente de 53 años, hipertenso, diabético y obeso, con neumonía COVID-19 confirmada por RT-PCR, requirió hospitalización en cuidados intensivos y fue tratado con ivermectina, antibióticos de amplio espectro, metilprednisolona, tocilizumab, heparinas de bajo peso molecular, lopinavir/ritonavir y transfusiones de plasma de paciente convaleciente. Ya en franca recuperación, 20 días posterior al inicio de los síntomas, inicia dolor urente en brazo izquierdo, seguido, 3 días después, de la aparición de múltiples vesículas, con trayecto lineal en dicho brazo, siguiendo el recorrido de un dermatomo específico (ver fotografía).



Izquierda y derecha: lesiones vésico-ampollosas típicas de herpes zóster (distribuidas en zona). **Centro:** Dermátomos afectados (C8, T1 y T2), correspondiendo al nervio cutáneo medial del antebrazo.

Un día después hubo dolor urente y eritema linguales. Fue tratado con aciclovir y pregabalina, esta última en dosis elevadas; hubo muy satisfactoria y rápida mejoría clínica.

Hay pocos casos reportados de herpes zóster durante COVID-19, por lo que es valioso citar el presente. Se ha especulado que la linfopenia y el intenso estrés asociado a la infección por COVID-19 podrían explicar reactivación del herpesvirus varicela-zóster; hay datos que sugieren inflamación severa de ganglios de la raíz dorsal como parte de la explicación de algunos casos con persistente e intenso dolor neuropático, aún a pesar de tratamiento temprano. Por otra parte se ha reportado que casos de herpes zóster podrían ser síntomas debutantes de infecciones por SARS-CoV-2, sin síntomas respiratorios, pero con el potencial de transmitir la infección.

Si un paciente ha sido diagnosticado y tratado en las primeras 24 a 48 horas de evolución, sin antecedentes de diabetes, puede mejorar completamente en 1-2 meses; en caso de patologías de base la recuperación puede tardar hasta 4 meses. En COVID-19 habría que esperar que la recuperación fuera más prolongada y la neuralgia de más difícil manejo.

Referencias:

<https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.05.012>

Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267085/>

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN COVID-19: PARTE 2.

Un extracto del documento: “Posición de la Asociación Salvadoreña de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (ASAAIC)”. Última revisión: 6 de junio 2020.

Colaboradores: Dr. Mauricio Flores, médico alergólogo pediatra; Dr. Héctor Guidos, médico alergólogo pediatra e inmunólogo clínico; Dr. Eduardo Arévalo, médico internista inmunólogo; Dr. César Urquiza, médico internista inmunólogo.

Resumen. Como se explicó en los Boletines #11 y 12 de nuestro Task Force, la máxima respuesta inflamatoria en COVID-19 se da en la fase pulmonar, con detrimento del cuadro clínico: esta podría ser la ventana inmunopatológica más importante para intervenir farmacológicamente. En el presente boletín se da continuidad al tema de las terapias inmunomoduladoras para manejo de la hiperinflamación de casos que evolucionan a estadio II. En esta segunda parte se revisará el valor del papel de los corticosteroides y agentes biológicos; en la Parte 3 (8 de julio 2020) se analizará el rol del plasma convaleciente.

Glucocorticoides Sistémicos (GCS).

El uso de GCS ha sido motivo de debate en el manejo de la patología respiratoria asociada a infecciones virales, por el riesgo de efectos inmunosupresores y metabólicos. En COVID-19 la OMS los sugiere en casos de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) refractario al tratamiento, evaluando el riesgo/beneficio. En el estudio multicéntrico de Fadel et al (marzo 2020) se evaluó la eficacia de metilprednisolona asociada o no a terapia con lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y ribavirina; ciclos cortos de metilprednisolona en COVID-19 moderado-severo reduce el riesgo de mortalidad, transferencia a una UCI y necesidad de ventilación mecánica, así como el número de días de estancia hospitalaria.

El uso temprano de GCS ha sido considerado en protocolos para manejo temprano del síndrome liberador de citocinas y para prevenir la progresión de COVID-19, indicado en pacientes con neumonía modera-severa. Su uso también puede ser valorado en COVID-19 asociado a shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y broncoespasmo franco con sibilancias.

Se recomiendan 1-2 mg/kg/d de metilprednisolona, o dosis estándar de 40-80 mg/día por 5 días, el tratamiento puede prolongarse hasta 10 días según evolución clínica y hallazgos radiológicos. Sugerimos contemplar su uso a partir del quinto día de enfermedad en los siguientes casos:

- Pacientes en estados críticos, que no responden a la terapia estándar;
- Pacientes con cuadro febril intenso y persistente (temperatura >39°C);
- Pacientes con deterioro respiratorio, con cualquiera de los siguientes hallazgos radiológicos:
 - Radiografía de tórax con aumento de infiltrados con patrón intersticial o en vidrio esmerilado, o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
 - Tomografía axial computarizada (TAC) con lesiones en vidrio esmerilado afectando >30% del área pulmonar o que demuestre progresión rápida (>50% del área pulmonar afectada, 48 horas después de primera evaluación).
- Elevación de cualquiera de los siguientes biomarcadores:
 - LDH >300 U/L;
 - Dímero D >1000 ng/ml en adultos y >400 ng/ml en niños;
 - Ferritina >1000 ng/ml;
 - PCR >100 mg/L en adultos >40 mg/L en niños;
 - IL-6 >40 pg/ml en adultos y >35 pg/ml;
 - Citopenias (linfopenia <900 en adultos y <1500 en niños, y/o plaquetopenia).

Importante: Monitorizar temperatura, SatO₂, hemograma, PCR, perfil bioquímico cada 48 horas.

AGENTES BIOLÓGICOS.

La inmunopatología asociada a COVID-19 se debe a hiperactivación de células T efectoras asociada a una alta liberación de citoquinas, en especial IL-6, con posterior linfopenia y una substancial infiltración celular por mononucleares a nivel de tejidos pulmonares, cardíacos, bazo, ganglios linfáticos y riñón, observado en análisis *postmortem*. La mayoría de protocolos ha incorporado anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, como el tocilizumab, con buenos resultados. Revisiones recientes sugieren la probabilidad de otras intervenciones para modular la hiperrespuesta inmunológica asociada a SARS-CoV-2. La patogénesis asociada con SARS-CoV-2 asocia diversas vías inmunológicas como IL-6 e IL-1, que pueden ser manipuladas; inhibir estas vías podría mitigar la propagación de una respuesta inflamatoria sobre aumentada.

Tocilizumab.

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, utilizado en el manejo de artritis reumatoidea y artritis juvenil idiopática sistémica. Tocilizumab se une específicamente al receptor soluble y de membrana de IL-6, inhibiendo señales de transducción; por lo tanto es de utilidad para el tratamiento inicial en pacientes con síndrome activador de citoquinas o tormenta de citoquinas. En un estudio realizado en 2 hospitales de la provincia de Anhui, China, se realizaron intervenciones con tocilizumab en 21 pacientes con neumonía grave por COVID-19; 75% de los pacientes

disminuyeron su necesidad de oxígeno, 90% presentaron mejoría de sus lesiones pulmonares radiográficas, 84% redujeron niveles de PCR y 52% presentaron cambios en sus recuentos linfocitarios. En el mismo estudio, el 90% de los pacientes pudieron ser dado de alta 13.5 días en promedio posterior a la intervención; el resto presentó recuperación más tardía.

Este tratamiento, al momento, no está disponible para menores de 2 años y requiere, idealmente, determinación sérica de IL-6 pre y 24 horas post tratamiento. En la guía española de manejo del paciente pediátrico con infección por COVID-19 se plantea su uso en casos de neumonía severa, asociado a niveles de IL-6 >35pg/ml y/o dímero D >400 ng/ml, o en progresivo aumento.

Anakinra.

Antagonista de receptor IL-1, bloquea la actividad proinflamatoria de IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y factores de necrosis tumoral (FNT), dependientes de la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Ha sido utilizado en enfermedades auto inflamatorias como enfermedad de Still, artritis juvenil idiopática sistémica y fiebre mediterránea, a dosis de 100 mg subcutánea en adultos.

La medición de niveles de ferritina e IL-6 es altamente específica del estado hiperinflamatorio y predictor de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19, pero hay dificultad para la medición sistemática de citoquinas en diversos hospitales, dificultando la toma de decisiones. King et al sugieren una evaluación más pragmática para identificar candidatos a beneficiarse de Anakinra: PCR y linfopenia (marcadores de severidad y progresión de COVID-19).

Anakinra vía subcutánea (SC) podría asegurar concentraciones plasmáticas consistentes, con biodisponibilidad de 80-95%; respecto a la idoneidad de la administración SC de medicamentos en pacientes en cuidados intensivos, debe recordarse que son susceptibles al desarrollo de edema periférico y mala perfusión de la piel; sin embargo, hay considerables beneficios, que incluyen fácil administración, mayor rentabilidad (sin bombas de infusión) y menor carga de líquidos. La reducción de la carga de líquidos es importante ya que las pautas actuales para el tratamiento del SDRA severo recomiendan un balance de negativo de 0.5–1.0 L por día y el Anakinra intravenoso requiere de un mínimo de 400 ml para dilución.

Actualmente hay 10 estudios prospectivos activos con Anakinra, con diversas metodologías de evaluación de resultados, dosis y vías de administración; hay estudios evaluando efectividad (mejoría clínica) y otros evaluando eficacia (mejoría de biomarcadores). Evidencias disponibles:

- En un estudio retrospectivo (Hospital San Raffaele de Milán, Italia), adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, con SDRA moderado-severo e hiperinflamación, manejados con ventilación no invasiva fuera de UCI, fueron distribuidos en dos grupos con Anakinra: un grupo a dosis habituales subcutáneas de 100 mg, 2 veces al día; el otro, con dosis altas intravenosas de 5 mg/kg/dosis, 2 veces al día. Ambos grupos fueron comparados con una cohorte retrospectiva manejada con el protocolo habitual (hidroxicloroquina/lopinavir/ritonavir). Comparado con terapia estándar, Anakinra a alta dosis se asoció con alta supervivencia a 21 días de la evaluación post intervención (56% vs 90%, $p=0.009$). La supervivencia sin ventilación mecánica no difirió entre los grupos, con supervivencia sin ventilación mecánica acumulada del 72% en el grupo de Anakinra frente al 50% en el grupo estándar ($p=0.15$).
- El estudio Ana-COVID, en Francia, comparó una cohorte histórica y otra prospectiva de adultos con neumonía moderada-severa por SARS-CoV-2. En la prospectiva se añadió Anakinra como tratamiento adjunto al estándar (hidroxicloroquina, azitromicina, profilaxis tromboembólica y antibióticos β -lactámicos, según el caso); dosis; 100 mg SC cada 12 horas por 3/d, luego 100

mg/d por 7 días. Se reportó disminución de necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en 25% de pacientes del grupo de Anakinra frente a 73% de los de cohorte histórica ($p < 0.0001$).

Inhibidores de JAK-STAT.

Cerca de 50 citoquinas utilizan el sistema JAK-STAT como mecanismos de señalización intracelular. Tofacitinib no se ha usado en protocolos en COVID-19, los otros cinco otros agentes disponibles (baricitinib, ruxolitinib, jakotinib, upatacitinib y fedratinib) parecen tener afinidad similar frente a la proteinkinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), molécula crucial para la endocitosis viral. Baricitinib (aprobado para artritis reumatoide) parece más esperanzador: dosis única de 2-4 mg suele ser suficiente para alcanzar concentraciones inhibitorias. Los inhibidores de JAK-STAT puede entorpecer la generación y acción de interferones, moléculas cruciales para el control de infecciones virales, incluyendo el SARS-CoV-2.

Otros agentes biológicos.

- **Sarilumab**, antagonista de receptores de IL-6, se ensaya en un estudio multicéntrico, doble ciego, en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo; se encuentra en fase III: los resultados preliminares en paciente no comprometidos no muestran mejoría respecto a placebo.
- **Bevacizumab**, agente anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF); útil en el tratamiento de diversos cánceres. Un ensayo en el Hospital Qilu de la Universidad de Shandong enroló 118 pacientes, con dosis de 500 mg vía intravenosa. Su uso se limita por sus efectos secundarios: hipertensión arterial, sangrado, tromboembolismo, perforaciones intestinales.
- **Fingolimod**, agente inmunomodulador contra esclerosis múltiple. En pacientes con dicha dolencia, graves con COVID-19, en tratamiento con Fingolimod, se ha requerido rescate con tocilizumab: preliminarmente su uso específico en COVID-19 no es esperanzador.
- **Eculizumab**. Inhibidor de la fracción activada de C5 (C5a), usado en microangiopatías trombóticas mediadas por complemento y miastenia gravis. En los brotes de SARS y MERS se observó desregulación inmune con masiva activación del sistema del complemento, por lo que se postula su uso en las infecciones por SARS-CoV-2.
- **Icatibant**, antagonista selectivo de B2R utilizado en la profilaxia de angioedema hereditario, puede evitar la generación de angioedema local en el pulmón. El mismo mecanismo se postula para **lanadelumab**, inhibidor de la actividad proteolítica de la calicreína plasmática.
- Otros ensayos en curso incluyen una compestatina nominada **Cp40/AMY-10128**, antagonistas de IL-6 (**siltuximab** y **clazakizumab**), otros inhibidores del sistema de FNT-alfa (**golimumab**, **certolizumab**), de las señales de GM-CSF (**lenlizumab**, **sargramostin**), de los receptores de G-CSF (**axatilimab**), de interferón-gamma (**emapalumab**) y otros agentes antiqumioquinas: **CCR2** y **CCR5**.

FIGURA DE LA SEMANA:

Reconociendo el legado de un gran clínico y profesor: Dr. Carlos Balmore Cruz Villalta.

**DR. CARLOS BALMORE
CRUZ VILLALTA**



**IN MEMORIAM DE UN GRAN
MÉDICO Y SER HUMANO**

Quienes lo conocimos damos testimonio de la trayectoria profesional y calidad humana de Carlos Balmore. Médico internista y gastroenterólogo, se desempeñó como tutor de muchas generaciones de médicos internistas y fue Jefe de Enseñanza del ISSS. La pandemia COVID-19 ha cobrado un alto precio en términos de vidas humanas, sin respetar condición social, económica y profesional; cada pérdida es irrecuperable, pero en el caso de profesionales de la medicina se erosiona además el ejército capaz de enfrentar este enemigo formidable, el SARS-CoV-2. No encontramos palabras que puedan tener un efecto analgésico o curativo para mitigar el dolor de su familia y sus amigos, pero sí somos capaces de pronunciar este modesto homenaje, de parte de todos sus alumnos, colegas, amigos y pacientes.

Nos resulta inaceptable y odioso reconocer que no estábamos preparados para enfrentarnos a la magnitud de la crisis que desnudó todas las falencias y limitaciones de los sistemas de Salud de todo el mundo. Tomados por sorpresa pero siempre dispuestos a responder al desafío, van cayendo los más valientes, los más dispuestos, los mejores de entre nosotros.

Muchas bendiciones a todos los médicos de todas las latitudes del mundo.