

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19

Geleris J, New Engl J Med, Mayo 7, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2012410

Se trata de un estudio observacional hecho en un gran hospital de Nueva York (New York Presbyterian Hospital de Columbia University) en el que se ingresaron pacientes del 7 de marzo al 8 de abril con diagnóstico por PCR de COVID-19 y fueron seguidos hasta el 25 de abril. De 1446 iniciales, fueron excluidos 70 pacientes porque fueron intubados o murieron en las primeras 24 horas de haber ingresado. El estudio consistió en la observación de 1376 pacientes que si tenían menos de 94% fueron podrían haber sido tratados con hidroxiclороquina, con o sin azitromicina. La decisión de administrar o no este tratamiento fue de cada médico tratante. El estudio no es aleatorio y fue abierto. El punto final del estudio fue si el paciente requirió ventilación mecánica o si el paciente murió. Del total, 811 pacientes fueron tratados con hidroxiclороquina y 565 sin hidroxiclороquina. Los grupos tenían algunas diferencias pero no muy importantes. De los 1376 pacientes, 180 fueron intubados y 166 murieron antes de ser intubados. El seguimiento medio fue de 22 días. 1025 pacientes fueron dados de alta y 119 todavía estaban hospitalizados al momento del corte, de los cuales solo 24 no estaban intubados. El análisis del estudio concluyó que los pacientes que recibieron hidroxiclороquina tuvieron el mismo desenlace, ni mejor, ni peor, que los que no lo recibieron.

Comentario: Se trata de un estudio observacional, no aleatorizado y sin placebo, en el que la administración de hidroxiclороquina fue definida por cada médico tratante. Aunque no es el estudio ideal para rechazar la utilidad o no de la hidroxiclороquina, el estudio definitivamente no apoya la utilidad de este medicamento y a que siendo una serie grande de casos no se vio ninguna diferencia en los desenlaces entre quienes recibieron o no hidroxiclороquina.

Autores: Gerardo Gamba y Carlos Aguilar Salinas

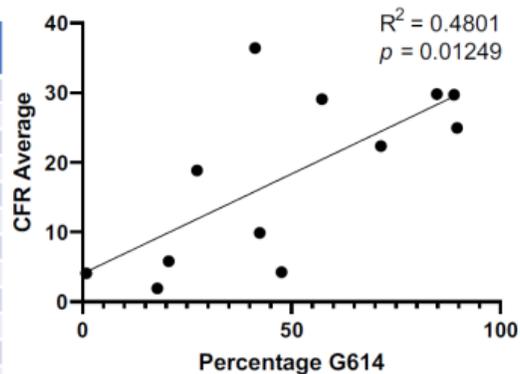
SARS-COV2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. Cardoso et al. Int J Clin Pract. 2020. doi:10.1111/ijcp.13525

La variante más común encontrada en la proteína spike (que participa en el ingreso del virus a la célula) es la sustitución de glicina por aspartato en la posición 614. Los autores exploran si su presencia se asocia a un curso clínico distinto que la variante silvestre.

Los autores usaron la base de datos del CDC europeo (<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>), con la información disponible al 6 de abril, 2020. Las secuencias de SARS-CoV-2 fueron obtenidas de la base de datos GISAID (<https://www.gisaid.org>)

Los autores informan que la variante G614 es rara en China y muy común en algunos países europeos donde se encontró la mayor tasa de eventos fatales (CFR). Se observó una correlación directa entre la prevalencia de la variante G614 y la tasa de eventos fatales (CFR)

Country	Percentage G614 Mutation	CFR Average
Belgium	88.89	29.73
France	84.82	29.83
China	0.89	4.07
Germany	47.62	4.25
Netherlands	57.30	29.07
Brazil	71.43	22.36
Canada	42.40	9.89
Italy	89.66	24.93
Australia	17.91	1.92
Japan	20.62	5.82
Spain	41.30	36.43
US	27.42	18.85



Comentario: Los datos sugieren que la búsqueda de esta y otras variantes deben ser incorporadas en los indicadores que componen la vigilancia epidemiológica de nuestro país

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala

Mandeep R. Mehra, et al, Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19.

NEJM. May 1, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

La enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) puede afectar desproporcionadamente a personas con enfermedad cardiovascular. Asimismo, existe preocupación con respecto al efecto potencialmente dañino de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), en éste contexto clínico.

En este estudio observacional se confirmó que la enfermedad cardiovascular subyacente en pacientes con Covid-19 está asociada con mayor riesgo de muerte en el hospital. No obstante, este estudio no pudo confirmar las preocupaciones con respecto a una posible asociación dañina de los inhibidores de la ECA o BRA con muerte intrahospitalaria en este contexto clínico.

Se analizaron bases de datos obtenidas del Registro Colaborativo de Resultados, Quirúrgicos, de 169 hospitales en Asia, Europa y América del Norte. Se evaluó la relación de la enfermedad cardiovascular y el tratamiento farmacológico con la muerte hospitalaria en pacientes hospitalizados con Covid-19 que ingresaron entre el 20 de diciembre de 2019 y el 15 de marzo de 2020 y que fueron incluidos en el Registro como habiendo fallecido en el hospital o que sobrevivieron hasta su alta, el 28 de marzo de 2020.

De los 8910 pacientes con Covid-19 para quienes el status de alta estaba disponible al momento del análisis, un total de 515 fallecieron en el hospital (5,8%) y 8395 sobrevivieron hasta el día de su alta. Los factores independientemente asociados al mayor riesgo de muerte en el hospital se observaron en pacientes mayores de 65 años (mortalidad 10.0%, vs. 4.9% en aquellos ≤ 65 años de edad, OR, 1.93; IC 95% 1.60 a 2.41); enfermedad de arterias coronarias (10.2%, vs. 5.2% de aquellos sin la enfermedad; OR, 2.70; IC 95% 2.08 a 3.51), insuficiencia cardíaca (15.3%, vs. 5.6% sin insuficiencia cardíaca; OR, 2.48; IC 95%, 1.62 a 3.79); arritmia cardíaca (11.5%, vs. 5.6% sin arritmia; OR 1.95; IC 95%, 1.33 a 2.86), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14.2%, vs. 5.6% sin EPOC; OR, 2.96; IC 95%, 2.00 a 4.40), y tabaquismo (actual) (9,4%, vs. 5,6% entre ex fumadores o no fumadores; OR, 1,79; IC 95%, 1,29 a 2,47). No se encontró mayor riesgo de muerte en el hospital asociado con el uso de inhibidores de la ECA (2.1% vs. 6.1%; OR, 0.33; 95% CI, 0.20 a 0.54) o el uso de ARB (6.8% vs. 5.7%; OR, 1.23; IC 95%, 0.87 a 1.74).

A pesar de las incertidumbres del uso de ECA y BRA en pacientes con Covid-19, varias sociedades científicas, entre las que destacan, la Asociación Americana del Corazón (AHA), el Colegio Americano de Cardiología, el Consejo de Hipertensión de la Sociedad Europea

de Cardiología, entre otras, han pedido que estos medicamentos no deben ser interrumpidos en ausencia de evidencia clínica clara de daño.

Table 2. Cardiovascular Drug Therapy at Hospitalization among Survivors and Nonsurvivors of Covid-19.*

Drug Class	Survivors (N = 8395)	Nonsurvivors (N = 515)	Difference (95% CI)
	<i>number (percent)</i>		
ACE inhibitor	754 (9.0)	16 (3.1)	5.9 (4.3 to 7.5)
ARB	518 (6.2)	38 (7.4)	-1.2 (-3.5 to 1.1)
Beta-blocker	497 (5.9)	28 (5.4)	0.5 (-1.6 to 2.6)
Antiplatelet	282 (3.4)	13 (2.5)	0.8 (-0.6 to 2.2)
Statin	824 (9.8)	36 (7.0)	2.8 (0.5 to 5.1)
Insulin	279 (3.3)	23 (4.5)	-1.2 (-3.0 to 0.7)
Other hypoglycemic agent	792 (9.4)	59 (11.5)	-2.1 (-4.9 to 0.8)

* The 95% confidence intervals have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, and ARB angiotensin-receptor blocker.

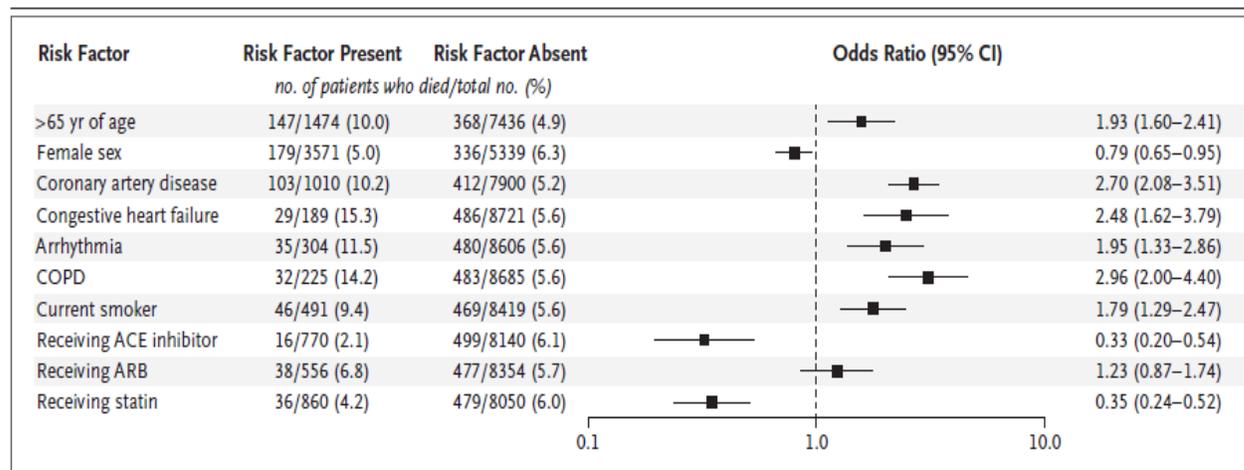


Figure 1. Independent Predictors of In-Hospital Death from Multivariable Logistic-Regression Analysis.

Numbers and percentages of patients with each risk factor who died (risk factor present) and of patients without each risk factor who died (risk factor absent) are shown. The 95% confidence intervals (CIs) of the odds ratios have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, and COPD chronic obstructive pulmonary disease.

Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study

Giulio Cavalli, Giacomo De Luca, Corrado Campochiaro, Emanuel Della-Torre, Marco Ripa, Diana Canetti, Chiara Oltolini, BarbaraTests in Patients with Covid-19. Lancet Rheumatol 2020 Published Online May 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)

Anakinra es un antagonista del receptor de interleucina-1 recombinante

Se reporta un estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital San Raffaele de Milán, Italia. Incluyeron casos consecutivos con COVID-19, insuficiencia respiratoria moderada a severa e hiperinflamación (definida como proteína C reactiva ≥ 100 mg/L, ferritina ≥ 900 ng / ml, o ambas) que fueron manejadas con ventilación no invasiva fuera de la UCI y quienes recibieron tratamiento estándar de 200 mg de hidroxiquina dos veces al día por vía oral y 400 mg de lopinavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día por vía oral. Se compara la supervivencia, supervivencia sin ventilación mecánica, cambios en la proteína C reactiva, la función respiratoria y el estado clínico en una cohorte de pacientes que recibieron tratamiento adicional con anakinra (ya sea 5 mg / kg dos veces al día por vía intravenosa [dosis alta] o 100 mg dos veces al día por vía subcutánea [dosis baja]) con una cohorte retrospectiva de pacientes que no recibieron anakinra (denominado grupo de tratamiento estándar). Todos los resultados fueron evaluados a 21 días. Este estudio es parte del estudio COVID-19 Biobank, que está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04318366.

Hallazgos= Entre el 17 y el 27 de marzo de 2020, 29 pacientes recibieron dosis altas de anakinra intravenosa. A los 21 días, el tratamiento con dosis altas de anakinra se asoció con reducciones en la proteína C reactiva en suero y mejoras progresivas en la función respiratoria en 21 (72%) de 29 pacientes; cinco (17%) pacientes estaban en ventilación mecánica y tres (10%) murieron. En el grupo de tratamiento estándar, ocho (50%) de 16 pacientes mostraron problemas respiratorios y siete (44%) fallecieron. A los 21 días, la supervivencia fue 90% en el grupo de anakinra en dosis altas y 56% en el grupo de tratamiento estándar ($p = 0.009$). Sin ventilación mecánica, la supervivencia fue del 72% en el grupo de anakinra frente al 50% en el grupo de tratamiento estándar ($p = 0.15$). La interrupción de anakinra no fue seguida por recaídas inflamatorias.

Comentario: El estudio aporta evidencia preliminar sobre el uso de Anakinra. Se limitaron los autores a casos con un estado inflamatorio severo. Se requieren criterios diagnósticos estandarizados de la tormenta de citocinas para implementar estudios controlados destinados para el control de la tormenta de citocinas. Llama la atención la tasa de letalidad encontrado en el grupo control (menor a la informado por otros grupos)

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala

Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation

Tests in Patients with Covid-19. *NEJM*

DOI: 10.1056/NEJMc2013656

Pacientes con enfermedad por Covid-19 tienen hipercoagulabilidad. Una de las anormalidades reportadas es la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Este hallazgo podría verse como una razón para evitar el uso de anticoagulación tanto terapéutica como profiláctica. Un aPTT prolongado puede indicar una deficiencia de algún factor de coagulación o la presencia de un inhibidor de coagulación (p. ej., anticuerpo al factor VIII o el anticoagulante lúpico).

Los autores informan una cohorte de 216 pacientes en que 44 (20%) tenían un aPTT prolongado. El 91% de ellos tenían anticoagulante lúpico. Analizaron otra cohorte en forma retrospectiva de 540 muestras de pacientes positivos para COVID-19. Se replicó la asociación entre anticoagulante lúpico positivo y aPTT prolongado.

Los autores sugieren que un aPTT prolongado no debería ser una barrera para el uso de terapias de anticoagulación en la prevención y tratamiento de trombosis en pacientes con Covid-19. Una causa común en la presencia del anticoagulante lúpico

Comentario: El estudio aporta un mecanismo potencial que explica la hipercoagulabilidad asociada a la infección por COVID-19. La presencia del anticoagulante lúpico ha sido reportado en otras infecciones (sífilis, el VIH/SIDA, la hepatitis C o la enfermedad de Lyme). Podría estar involucrado en los síntomas neurológicos o las complicaciones obstétricas observados en pacientes con COVID-19

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala

Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>

Existe una urgente necesidad de identificar biomarcadores que distinga los cuadros que evolucionaran a formas graves de la infección por COVID-19.

Se midieron cuarenta y ocho citocinas en las muestras de plasma de 50 casos de COVID-19, incluidos 11 críticamente enfermos, 25 pacientes graves y 14 pacientes con formas moderadas.

Catorce citocinas se encontraron significativamente elevadas en los casos de COVID-19 y mostraron perfiles de expresión diferentes en pacientes con distinta gravedad de la enfermedad. Además, IP-10, MCP-3, HGF, MIG y MIP-1 α , que mostraron estar altamente asociados con la enfermedad severa.

IP-10 y MCP-3 fueron excelentes predictores de la progresión de COVID-19, y la combinación de las dos citocinas mostró el área bajo la curva (AUC) de 0,99. En forma individual el area bajo la curva ROC fue 0.97 para IP-10, IL-1ra 0.866 y MCP-3 0.803. MIG y MIP-1 α se incrementaron en casos graves en forma tardía.

Comentario: El estudio aporta información nueva ya que evalúa el poder predictivo de deterioro clínico midiendo la mayoría de las citocinas posibles de ser medidas. Valores altos y creciente s de IP-10 son un indicador sensible y específico de los casos que evolucionaran a formas graves. La vía CXCL10 (IP-10)-CXCR3 juega un papel importante en la patogénesis de ARDS.

Las limitantes del estudio son el tamaño de muestra y la ausencia de control de variables de confusión. Además, pocas instituciones tienen disponible la medición de IP-10. Sin embargo, el estudio dará pie a nuevas herramientas predictivas de la evolución de la infección por COVID-19

Autores: Dr Carlos A Aguilar Salinas, Dr Gerardo Gamba Ayala

Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Ni L. et al. *Immunity* (2020). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>

Se caracterizó la inmunidad integrada (humoral y celular) en 8 pacientes que se recuperaron de la infección por SARS-CoV-2. Para ello se sintetizaron y purificaron proteínas recombinantes de la nucleocápside (NP) y el dominio de unión al receptor ACE2 de la proteína S (S-RBD), para posteriormente colocar sueros de pacientes convalecientes. Se encontraron anticuerpos anti-NP y anti-S-RBD en el suero de 8 pacientes egresados. Dos semanas después 6 pacientes mantenían elevación del isotipo IgG específicos. Se demostró que los anti-S-RBD tienen actividad neutralizante al correlacionarlos con los títulos de anticuerpos neutralizantes NAT50 ($r^2=0.399$, $p=0.0153$), mientras que los anti-NP no. Posteriormente se aislaron células mononucleares de pacientes (PBMCs) y controles sanos, se incubaron con las proteínas recombinantes (S-RBD/NP) y mediante citometría de flujo multiparamétrica se demostró una mayor producción de IFN γ en las células de los pacientes que reaccionaron a la NP en comparación con las células de los controles sanos. Al encontrar una mejor respuesta humoral neutralizante contra la S-RBD (mayores anticuerpos neutralizantes anti-S-RBD), y una mayor respuesta T específica frente a la NP (mayor producción de IFN γ en PBMCs activadas con la NP); se identificó una correlación positiva entre ambas respuestas ($r^2=0.577$ $p=0.0016$).

Comentario: La respuesta inmune adaptativa se caracteriza por la formación de anticuerpos y subpoblaciones T efectoras y de memoria; estas premisas básicas se tienen que cumplir para apostar a la producción de vacunas capaces de montar respuestas humorales y celulares inducibles, específicas, transferibles y perdurables. La respuesta celular integrada a la respuesta humoral puede hacer más duradera y efectiva la inmunidad protectora contra SARS-CoV-2, como sugiere la correlación positiva entre el ensayo de anticuerpos neutralizantes anti-SRBD con la producción de IFN γ por linfocitos específicos para la proteína NP; es decir, la colaboración de una respuesta integrada entre la inmunidad celular y humoral es esencial para la adecuada resolución de la infección por COVID19, evitando la extensión del daño y conteniendo la respuesta inflamatoria sistémica lo que implica desenlaces favorables para los pacientes. Como fortalezas: es un estudio exploratorio que propone una visión más completa de la inmunidad en infecciones, más allá de la seroconversión. Como limitantes: la ausente caracterización de las células T (CD4+ o CD8+) y el número reducido de pacientes, por lo que es difícil extrapolar conjeturas más allá; sin embargo, es un buen precedente para la producción de vacunas dirigidas contra las NP y S-RBD del nuevo coronavirus; única solución definitiva de la pandemia.

Autores: Daniel Alberto Carrillo Vázquez y Brian de Jesús Bernal Alferes