

COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal

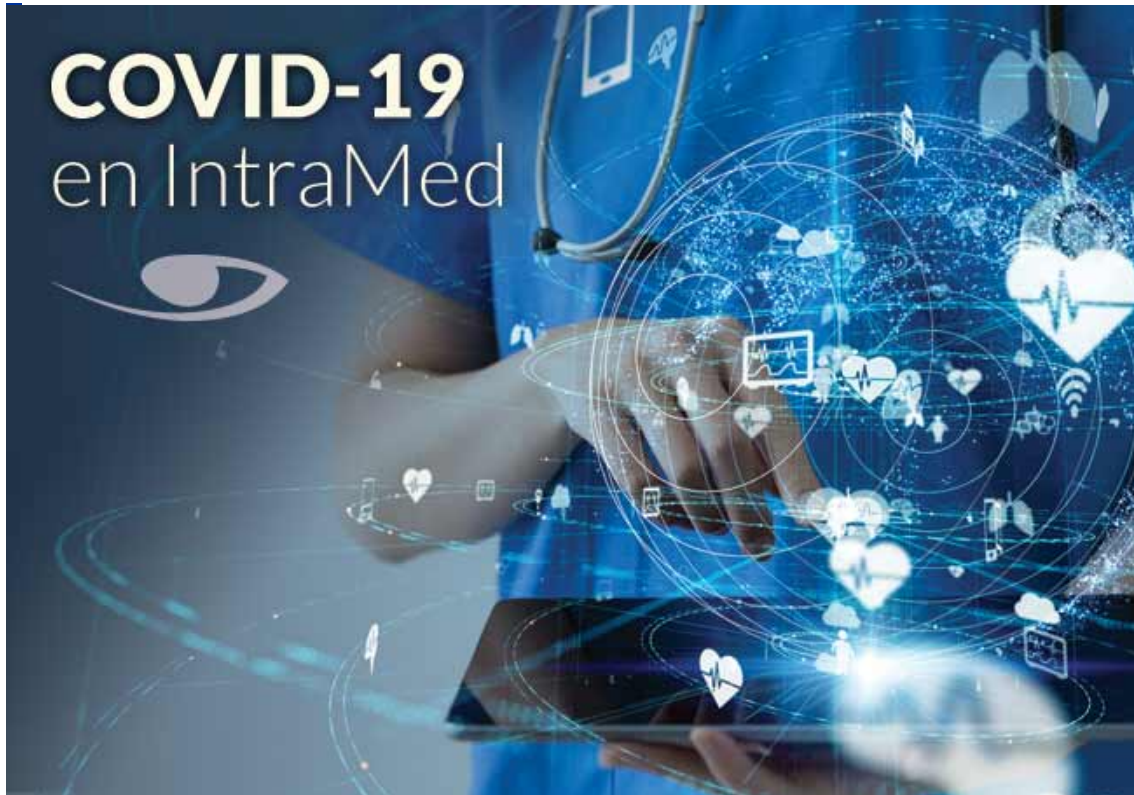
Hasan K. Siddiqi, MD, MSCR, and Mandeep R. Mehra, MD, MSc

NOTE: This pre-print paper is currently forthcoming in the *Journal of Heart and Lung Transplantation* and available to read now. A citable Digital Object Identifier (DOI) will be assigned to this paper once it enters the proofing stage, which will be no later than 25 March 2020. Please check jhltonline.org for an updated version of this article.

COVID-19: Una propuesta de estadificación clínico-terapéutica

Un marco para reconocer la progresión por etapas de la enfermedad COVID-19 para desplegar e investigar la terapia dirigida que probablemente salve vidas

2



Autor/a: Hasan K. Siddiqi, MD, MSCR, and Mandeep R. Mehra, MD, MSc Fuente: *Journal of Heart and Lung Transplantation* [COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States](#)

NOTA: Este documento de preimpresión está actualmente disponible en el [Journal of Heart and Lung Transplantation](#) y está disponible para leer ahora. Una vez que ingrese a la etapa de prueba, se asignará un identificador de objeto digital (DOI) citable a este documento, que será a más tardar el 25 de marzo de 2020. Consulte jhltonline.org para obtener una versión actualizada de este artículo.

Introducción

La embestida del coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 2019 (COVID-19) se ha apoderado del mundo en una pandemia y ha desafiado la cultura, la economía y la infraestructura sanitaria de su población. Se ha vuelto cada vez más importante que los sistemas de salud y sus médicos adopten un **marco consolidado universal** para reconocer la progresión por etapas de la enfermedad COVID-19 para desplegar e investigar la terapia dirigida que probablemente salve vidas.

El informe más grande de COVID-19 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de China resumió los hallazgos de 72.314 casos y señaló que si bien el 81% eran de naturaleza leve con una tasa de letalidad general del 2,3%, un pequeño subgrupo del 5% presentó insuficiencia respiratoria, shock séptico y disfunción multiorgánica que resultó en la muerte en la mitad de estos casos, un hallazgo que sugiere que es dentro de este grupo que la oportunidad de tomar medidas para salvar vidas puede ser más pertinente.

Una vez que la enfermedad es manifiesta las medidas de apoyo se inician con cuarentenas; sin embargo, un enfoque terapéutico sistemático que modifica la enfermedad sigue siendo empírico.

*La **farmacoterapia** dirigida contra el virus es muy prometedora cuando se aplica temprano en el curso de la*

enfermedad, pero su utilidad en etapas avanzadas puede ser dudosa.

De manera similar, el uso de **terapia antiinflamatoria** aplicada demasiado temprano puede no ser necesaria e incluso podría provocar la replicación viral, como en el caso de los corticosteroides.

Parece que hay **dos subconjuntos patológicos** distintos pero superpuestos:

1. El primero desencadenado por el virus.
2. El segundo, la respuesta del huésped.

Ya sea en estado nativo, en estado inmunoquiescente como en los ancianos o en estado inmunosuprimido como en el trasplante de corazón, la enfermedad tiende a presentarse y seguir estas dos fases, aunque en diferentes niveles de gravedad.

Los primeros informes sobre **trasplante de corazón** sugieren que la expresión de los síntomas durante la fase de establecimiento de la infección es similar a la de los individuos no inmunodeprimidos; sin embargo, en series limitadas, la segunda ola determinada por la respuesta inflamatoria del huésped parece ser más leve, posiblemente debido al uso concomitante de fármacos inmunomoduladores.

De manera similar, un estudio epidemiológico de Wuhan en una cohorte de 87 pacientes sugiere que las medidas de precaución de distanciamiento social, desinfección e higiene general permiten a los receptores de trasplantes de corazón experimentar una baja tasa de enfermedad COVID-19.

Por supuesto, no sabemos si son portadores asintomáticos, ya que en este estudio basado en encuestas, pruebas universales durante el los primeros 3 meses no fueron empleados. Un hecho interesante en este estudio fue que muchos receptores de trasplantes de corazón tienen cambios hematológicos de **linfopenia** debido a los efectos de la

terapia inmunosupresora que pueden ofuscar la interpretación de laboratorio de la infección en tales pacientes si se infectan.

Abunda mucha **confusión** en las tácticas terapéuticas empleadas en COVID-19. Es imperativo que se adopte un enfoque estructurado para el **fenotipo clínico** para distinguir la fase en la que la patogenicidad viral es dominante frente a cuando la **respuesta inflamatoria del huésped** supera a la patología.

En este editorial, proponemos un sistema de estadificación clínica para establecer una nomenclatura estandarizada para una evaluación uniforme e informes de esta enfermedad, para facilitar la aplicación terapéutica y evaluar la respuesta. Proponemos el uso de un sistema de clasificación de 3 etapas, reconociendo que la enfermedad COVID-19 exhibe tres grados de severidad creciente que se corresponden con hallazgos clínicos distintos, respuesta a la terapia y resultado clínico (Figura).

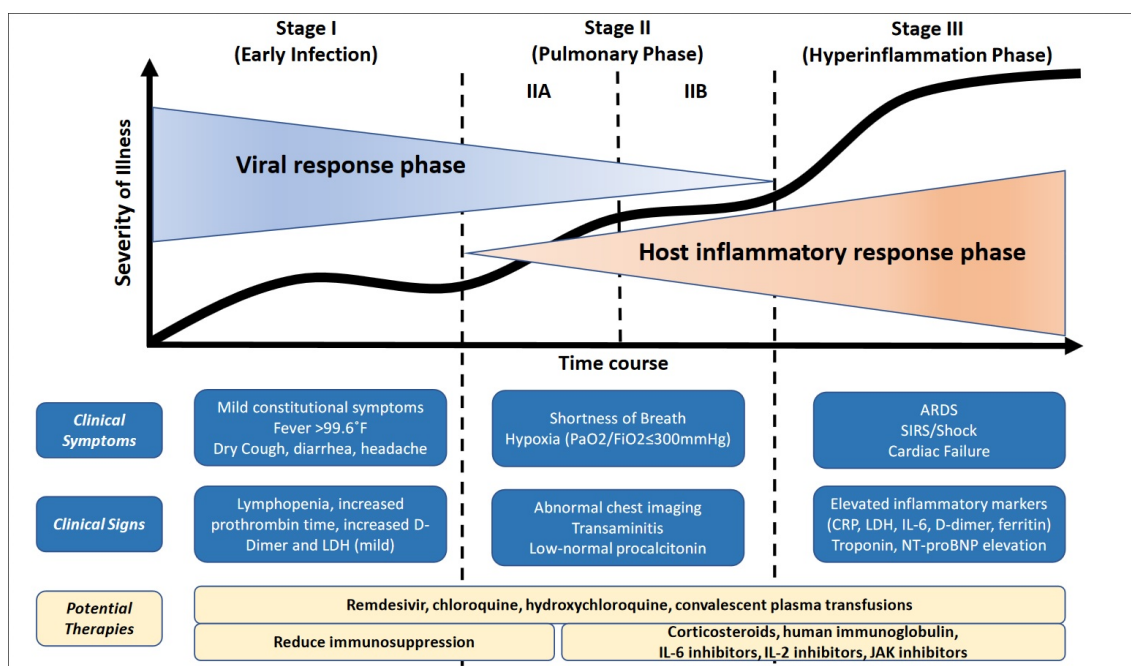


Figura 1: Clasificación de los estados de enfermedad de COVID-19 y posibles objetivos terapéuticos. Leyenda: La figura muestra 3 fases crecientes de progresión de la enfermedad con COVID-19, con signos asociados, síntomas y posibles terapias específicas de fase. SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda; CRP = proteína C reactiva; IL = interleucina; JAK = Janus quinasa; LDH = lactato deshidrogenasa; SIRS = Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Etapa I (leve), infección temprana:

La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el **sistema respiratorio**.

Al igual que su pariente más antiguo, SARS-CoV (responsable del brote de SARS 2002-2003), el SARS-CoV-2 se une a su objetivo utilizando el **receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)** en las células humanas. Estos receptores están abundantemente presentes en el epitelio del pulmón humano y el intestino delgado, así como en el endotelio vascular. Como resultado del método de transmisión en el aire, así como la afinidad por los receptores pulmonares ACE2, la infección generalmente se presenta con síntomas respiratorios y sistémicos leves.

El **diagnóstico** en esta etapa incluye PCR de muestra respiratoria, pruebas de suero para IgG e IgM de SARS-CoV-2, junto con imágenes de tórax, recuento sanguíneo completo (CBC) y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar **linfopenia y neutrofilia** sin otras anomalías significativas.

El **tratamiento** en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. Si una **terapia antiviral** viable (como remdesivir) se demuestra beneficiosa, dirigirse a pacientes seleccionados durante esta etapa puede reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la gravedad.

En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes.

Etapa II (participación pulmonar (IIa) sin hipoxia y (IIb) con hipoxia:

En la segunda etapa de la enfermedad pulmonar establecida, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma.

- Durante esta etapa, los pacientes desarrollan una **neumonía viral**, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO_2 / FiO_2 de <300 mmHg).
- Las **imágenes** con radiografía de tórax o tomografía computarizada revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado.
- Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con la transaminitis.
- Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente.

Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos.

El **tratamiento** consistiría principalmente en medidas de apoyo y terapias antivirales disponibles como **remdesivir** (disponible bajo uso compasivo y de prueba). Cabe señalar que la **procalcitonina** sérica es baja a normal en la mayoría de los casos de neumonía por COVID-19.

En el **estadio II temprano** (sin hipoxia significativa), se puede **evitar el uso de corticosteroides** en pacientes con COVID-19.4

Sin embargo, si se produce **hipoxia**, es probable que los pacientes progresen y requieren **ventilación mecánica** y en esa situación,

creemos que el uso de **terapia antiinflamatoria**, como con los corticosteroides, puede ser útil y puede emplearse juiciosamente.

Por lo tanto, la enfermedad en estadio II debe subdividirse en estadio IIa (sin hipoxia) y estadio IIb (con hipoxia).

Etapa III (grave) de hiperinflamación sistémica

Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un **síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar**. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras.

Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están **significativamente elevados** en aquellos pacientes con enfermedad más grave. Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también se puede elevar.

Una forma similar a la **linfocitosis hemofagocítica** (SHLH) puede presentarse en pacientes en esta etapa avanzada de la enfermedad.

En esta etapa, se pueden detectar shock, vasoplejia, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación de los órganos sistémicos, incluso la miocarditis, se manifestaría durante esta etapa.

La **terapia personalizada** en el estadio III depende del uso de **agentes inmunomoduladores** para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte abrumadoramente en una disfunción multiorgánica.

En esta fase, el uso de **corticosteroides** puede justificarse junto con el uso de inhibidores de citocinas como **tocilizumab** (inhibidor de IL-6) o **anakinra** (antagonista del receptor de IL-1). La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también puede desempeñar un papel en modulando un sistema inmune que está en un estado hiperinflamatorio. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.

Recientemente se informó el primer ensayo clínico controlado aleatorio abierto de **terapia antiviral**. Una razón para esto puede haber sido que los pacientes fueron reclutados durante la etapa pulmonar **con hipoxia** (etapa IIb) cuando la patogenicidad viral pudo haber sido solo un aspecto dominante **menor** de la fisiopatología general, y las respuestas inflamatorias del huésped fueron la fisiopatología predominante.

Creemos que este sistema de clasificación de 3 etapas propuesto para la enfermedad de COVID-19 servirá para desarrollar un andamio uniforme para construir una experiencia terapéutica estructurada a medida que los sistemas de salud a nivel mundial están asediados por esta crisis, en pacientes con o sin trasplante.