



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
José Arturo Bermúdez Gómez Llanos
Jesús Carlos Briones Garduño
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel †
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez †
Mario Antonio Mandujano Valdés
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Francisco T. Rodríguez Covarrubias
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienra Monge
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz †
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOL. XXIX, NÚMERO 4 JULIO - AGOSTO 2020

Contenido

| | |
|---|---|
| Manifestaciones Gastrointestinales del SARS-CoV-2 | 1 |
| Activación del sistema del complemento a través de la vía de las lectinas | 3 |

Manifestaciones Gastrointestinales del SARS-CoV-2.

El objetivo de esta revisión es analizar las consecuencias del SARS-CoV-2 en Aparato Digestivo.

Consideraciones generales

El SARS-CoV-2 es un Virus ARN perteneciente al género beta coronavirus. Este virus ingresa a las células a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Este receptor está ampliamente expresado en el aparato digestivo como es la mucosa oral, intestino e hígado. Por lo que se sugiere que el epitelio gastrointestinal es un blanco potencial para el virus. Asimismo, se ha demostrado la expresión proteica de la ACE2 en biopsias de mucosa gástrica, duodenal y rectal de pacientes infectados con SARS-CoV-2. La expresión de la ACE2 también se ha observado en las células epiteliales de los conductos biliares en el hígado.

Sintomatología

Los síntomas generales de COVID-19 incluyen fiebre, tos y disnea, cefalea, mialgias y astenia importante. Mientras que los síntomas gastrointestinales más frecuentes en un meta análisis publicado

recientemente que incluyó 60 estudios y un total 4243 pacientes con diagnóstico de COVID-19 de 6 países (China, Korea del Sur, Vietman, Singapur, Estados Unidos e Inglaterra) mostró que el 17.6% presentó síntomas gastrointestinales dentro de los cuales están: pérdida del apetito, náuseas/vómito, diarrea y dolor abdominal. Siendo la falta de apetito el más frecuente con 26.8%, seguido por la diarrea en el 12.5%, náuseas y vómito 10.2% y el dolor abdominal en el 9.2%. Otros síntomas observados son la anosmia y la ageusia. No obstante, la diarrea puede pasar desapercibida ya que suele presentarse al inicio de la enfermedad y autolimitarse, siendo difícil relacionarla con el diagnóstico posterior de COVID-19. Los síntomas gastrointestinales pueden estar presentes sin síntomas respiratorios asociados, lo cual tiene importantes implicaciones epidemiológicas. Además, se ha visto que aquellos pacientes que debutan únicamente con síntomas gastrointestinales presentan una evolución más favorable que aquellos que debutan con síntomas respiratorios. Sin embargo, la coexistencia de ambas manifestaciones gastrointestinales y respiratorias puede

indicar mayor gravedad de la enfermedad asociada a la presencia de datos de gravedad clínicos, radiológicos, y mayor necesidad de ventilación mecánica respecto a los pacientes con un cuadro clínico exclusivamente respiratorio. Asimismo, a pesar de detectarse ARN vírico en las heces, este puede negativizarse tardíamente comparativamente con el del tracto respiratorio. Sin embargo, no se ha conseguido cultivar el virus de las heces ni se ha demostrado fehacientemente la transmisión fecal-oral.

La anorexia podría explicarse por el estado inflamatorio, hipoxia, alteración en la función hepática, depresión o reacciones adversas a las drogas o medicamentos. Sin embargo, la evaluación de la pérdida del apetito es difícil por su naturaleza subjetiva. La diarrea es un hallazgo más objetivo. Hay varios factores potenciales para explicar la diarrea. En primer lugar la agresión directa del virus al tracto digestivo la cual está apoyada por la detección de la nucleocápside viral en células epiteliales. En segundo lugar, la administración de fármacos antivirales u otros medicamentos pueden contribuir o provocan náuseas y diarrea. En tercer lugar, disbiosis intestinal inducida por antibióticos.

Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático

En una revisión sistemática con meta análisis de 45 estudios realizados en dos países China y Singapur para un total de 1099 pacientes. Las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático se observaron en el 17% al ingreso al hospital y durante la hospitalización 36%. Las pruebas de funcionamiento hepático alteradas fueron la albúmina en 39.8%, gamma glutamil transpeptidasa 35.8% aspartato aminotransferasa 21.8%, alanina aminotransferasa 20.4%, bilirrubina total 8.8% y fosfatasa alcalina 4.7%. Estos hallazgos pueden explicarse por el efecto directo en el hepatocito, favorecido por la expresión del receptor ACE2, por hepatotoxicidad secundaria a medicamentos antivirales, como lopinavir/ritonavir; y por la propia inflamación mediada por el sistema inmunitario (tormenta de Citoquinas).

Grupos susceptibles con enfermedades del aparato digestivo con mayor riesgo para COVID-19

Existen grupos con enfermedades crónicas que se consideran de alto riesgo para COVID-19 dentro de los cuales se encuentra los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pacientes con hepatopatía crónica de origen autoinmune y con cirrosis de cualquier etiología y pacientes postrasplantados de hígado.

Hay datos preliminares de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal e infección por SARS-CoV-2, como

el registro Secure IBD, que cuenta actualmente con 582 pacientes en el que no se ha demostrado un mayor riesgo de contraer la infección.

En el intestino inflamado se sobreexpresa el ACE2 intestinal sobre todo en enfermedad de Crohn, lo que supone otra vía de entrada viral. Pero la ACE2 tiene dos formas funcionales distintas, una mayor con un dominio extracelular y estructura transmembrana, y otra soluble que circula libre en pequeñas cantidades y compete por el receptor de membrana con el SARS-CoV-2; esta isoforma está regulada al alta (“up regulated”) en los pacientes con EII y podría contribuir a limitar la infección.

Por otro lado, en los pacientes con hepatopatía autoinmune el uso de inmunomoduladores y prednisona debe emplearse con precaución en presencia de la infección por SARS-CoV-2. Se deberá valorar el riesgo beneficio de su uso. Los pacientes con hepatopatía crónica en lista de espera para trasplante hepático se sugieren la realización de pruebas diagnósticas de infección SARS-CoV-2 mediante estudio de PCR en exudado nasofaríngeo y tomografía de tórax. Mientras que los pacientes trasplantados que desarrollen COVID-19 se deberá valorar reducir la dosis de micofenolato o inhibidores de mTOR (everolimus y sirolimus) en caso de infección leve y valorar su suspensión en casos graves, así como reducir sin llegar a suspender la dosis de inhibidores calcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina). Sin embargo, no es necesario reducir o detener la inmunosupresión en pacientes asintomáticos después del trasplante hepático.

Finalmente es importante tomar en consideración las interacciones medicamentosas entre los medicamentos antivirales y micofenolato.

Estudios endoscópicos

La endoscopia digestiva alta -panendoscopia, ecoendoscopia, enteroscopia y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica- son procedimiento de riesgo alto debido a la presencia del SARS-CoV-2 en exudando nasofaríngeo, mientras que la endoscopia digestiva baja se considera de riesgo medio por la presencia más prolongada del virus en heces. Los principios generales de las recomendaciones en la endoscopia son detectar a los pacientes con riesgo de padecer COVID-19, proteger al paciente durante la endoscopia y a los profesionales especialmente en situación de alto riesgo, así como organizar la actividad e infraestructuras de las unidades de endoscopia para preservar la endoscopia de alta calidad.

En conclusión podemos decir que los síntomas gastrointestinales en la infección por SARS-CoV-2 son frecuentes- Siendo los más comunes a falta de apetito el más la diarrea, náuseas y vómito. Así como el dolor abdominal.

Activación del sistema del complemento a través de la vía de las lectinas.

(La paradoja entre protección y daño inmunológicos en COVID-19).

El sistema inmune innato es evolutivamente muy antiguo y biológicamente muy potente; constituye la primera línea de defensa contra patógenos y es extraordinariamente útil en la preservación de la integridad de los tejidos y de la homeostasis del organismo.

La protección eficiente a través del sistema inmune innato requiere la participación de una intrincada red de células epiteliales y fagocíticas con moléculas de reconocimiento además de factores solubles que incluyen la activación ordenada de mecanismos efectores entre los que están citoquinas, quimiocinas, proteínas del sistema del complemento y factores de la coagulación que de manera ordenada regulan las vías intrínseca y extrínseca de la Inflamación.

El eje de estos sistemas lo constituye el sistema del Complemento el cual se activa por tres distintas vías, la más antigua está representada por azúcares presentes en las paredes bacterianas (vía alterna) aunque la más conocida es la que depende de la presencia de anticuerpos particularmente de isotipo IgG (vía clásica); posteriormente se identificó una tercera vía de activación (vía de las Lectinas) cuya función es el reconocimiento de patrones moleculares de patógenos a través de la Lectina unidora de Manosa (MBL) que potencia las distintas funciones de la inflamación y la coagulación. Este incremento protege eficientemente contra infecciones tanto locales como sistémicas, pero requiere también mecanismos de regulación poderosos y diversos los cuales están presentes en todos los tejidos incluyendo el endotelio vascular.

Se conoce además que MBL actúa en conjunto con otro grupo de serin-proteasas llamadas (MASP)-1/3, todas involucradas en la homeostasis de tejidos posterior al daño producido por infecciones virales, bacterianas o parasitarias.

Aproximadamente 95% de la proteína MBL se sintetiza en el hígado y el resto en riñón, amígdalas, intestino delgado y epitelio vaginal, demostrado por la presencia del RNA mensajero; la proteína también se detecta en piel, pero solo posterior a trauma o quemadura, en cerebro solo posterior a

trauma y en pulmones particularmente durante infecciones probablemente debido a que el espacio alveolar rodeado de capilares permite el paso de MBL; lo anterior sugiere un amplio y delicado sistema de vigilancia tanto de la inmunidad contra patógenos como del mantenimiento de la integridad de los tejidos y de la homeostasis.

ESTRUCTURA

La proteína circulante MBL posee dominios ricos en cisteína, dominios semejantes a colágena y un dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD) que identifica determinantes antigénicos (epítopes) presentes en muchos patógenos, en células apoptóticas o en tejidos dañados que exponen azúcares tales como alfa-manosa o N-acetilglucosamina que induce que funcione como opsonina formando complejos con MASP activando así el sistema del complemento y de la coagulación.

Esta estructura es característica de la familia de colectinas que incluyen a la conglutinina, a los surfactantes pulmonares (SP-A y SP-D), a la colectina 1 del riñón (CL-K1) y muy similar a otro grupo de proteínas sanguíneas llamadas ficolinas que también forman complejos moleculares con MASP y activan el complemento por la vía de las lectinas y la vía alterna además del sistema de la coagulación. Toda esta activación requiere la participación de moléculas regulatorias presentes en el suero que incluyen M_{Ap} 19 y M_{Ap} 44 cuyos detalles del mecanismo de acción aún están por definirse.

DEFICIENCIAS

La deficiencia de MBL es una inmunodeficiencia primaria resultado de defectos genéticos existentes hasta en 30% de la población según el grupo étnico. Los defectos pueden ser tan simples como cambios en polimorfismos (variación) de un solo nucleótido en la región promotora en los codones 52, 54 y 57 que dan lugar a los alelos C, B y D, los tres están presentes en población Caucásica pero los alelos C y D son muy raros en Asia. Las variantes genéticas del promotor se combinan con otras en el exón 1 de la región codificante lo cual resulta en siete distintos haplotipos que influyen en la secreción de MBL lo que origina amplia variación en las concentraciones de MBL que van desde ausencia de la proteína (proteína no detectable) o proteína disfuncional hasta niveles tan altos como 10 microgramos por mililitro.

Los pacientes deficientes en MBL muestran incremento en la susceptibilidad a infecciones producidas por el virus de la Influenza A, virus de Herpes simple tipo 2 Pseudomona aeruginosa y Estafilococo dorado, todo ello debido a déficit de la opsonización y fagocitosis con activación caótica del sistema de inflamación.

Los modelos experimentales carentes genéticamente de MBL (Knockout) reproducen la enfermedad en el humano ya que desarrollan coagulación intravascular diseminada y elevación de los niveles de IL-6 (pero no de TNF alfa) acompañados de respuestas inflamatorias sistémicas, de sepsis y daño hepático grave que eventualmente deriva en falla orgánica múltiple y muerte. El tratamiento con MBL recombinante evita el desenlace fatal.

COAGULOPATÍA

El mantenimiento del fluido sanguíneo resulta del delicado equilibrio entre la actividad procoagulante y anticoagulante por lo que la distorsión resulta en coagulopatía catastrófica como la que ocurre en la coagulación intravascular diseminada (CID) y en el síndrome de antifosfolípido catastrófico, concurrentes con falla orgánica múltiple y alta letalidad; característicamente se acompaña de incremento en el tiempo de protrombina (PT) y del tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y cambios en la concentración de fibrinógeno y la cuenta plaquetaria. Cabe resaltar que CID puede resultar de infección o de traumatismo.

En problemas congénitos de coagulación debe considerarse las deficiencias de los factores VII y VIII.

Es interesante que más del 90% de pacientes con COVID-19 grave presentan anticoagulante lúpico positivo sugiriendo un fondo autoinmune en la fisiopatología y desde luego susceptibilidad genética identificable mediante el estudio de los genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) que incluyen a los antígenos del sistema HLA y a las proteínas del Sistema del Complemento.

DAÑO TISULAR

La CID puede resultar de daño por infecciones, inflamación, daño tisular por trauma o por hipoperfusión de órganos sensibles como hígado, detectable por elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) o riñón con disminución de la filtración glomerular y elevación de urea, creatinina y nitrógeno ureico (BUN).

El daño hepático es particularmente grave pues deteriora la función de macrófagos y del sistema reticuloendotelial y la generación de deficiencia de MBL que abarca otros órganos como piel y pulmón induciendo vulnerabilidad a infecciones por virus respiratorios como Influenza A y SARS-COV-2.

El lavado bronquial de modelos experimentales deficientes en MBL e infectados con virus respiratorio muestra elevación de interleuquina 1 alfa y leptina asociados con daño pulmonar agudo además de elevación de Interferón gamma asociado con fibrosis pulmonar con el consecuente deterioro de la sobrevivencia.

INTERDEPENDENCIA DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO, COAGULACIÓN E INFLAMACIÓN.

Estos tres sistemas están conectados tanto en los mecanismos efectores como en los reguladores por lo que el deterioro de uno de ellos desencadena el deterioro intenso y caótico de los otros dos. El deterioro inicial frecuentemente es un agente infeccioso y en caso de ocurrir en un individuo deficiente en MBL se desarrolla inflamación sistémica grave (detectada por elevación de IL-6) concomitante con daño orgánico múltiple y sepsis. La coagulopatía que acompaña a la infección afecta a las células del endotelio vascular que requieren la participación de MBL particularmente en un escenario de hipoxia, la unión del ligando citoqueratina 1 (CK-1) induce la expresión de VCAM-1 que se suma a la acción ya señalada de MSP-1 para contribuir a la protección del endotelio vascular. Nada de esto ocurre en ausencia de MBL.

EN RESUMEN:

- 1.- La inmunidad innata es la primera línea de defensa e incluye a la proteína unidora de manosa (MBL).
- 2.- La biología de la inmunidad innata es evolutivamente muy antigua y por lo tanto eficiente y controla la homeostasis del sistema del complemento, la coagulación y la inflamación.
- 3.- La deficiencia de MBL en un contexto de infección resulta en trastornos de la inflamación, la coagulación y daño orgánico múltiple.
- 4.- Es necesario estudiar marcadores genéticos que predigan complicaciones relacionadas con daño del sistema

inmune innato.

5.- La identificación de estos marcadores genéticos permitirá identificar individuos que resolverán la infección satisfactoriamente (la mayoría) de aquéllos con riesgo de gravedad y fatalidad.

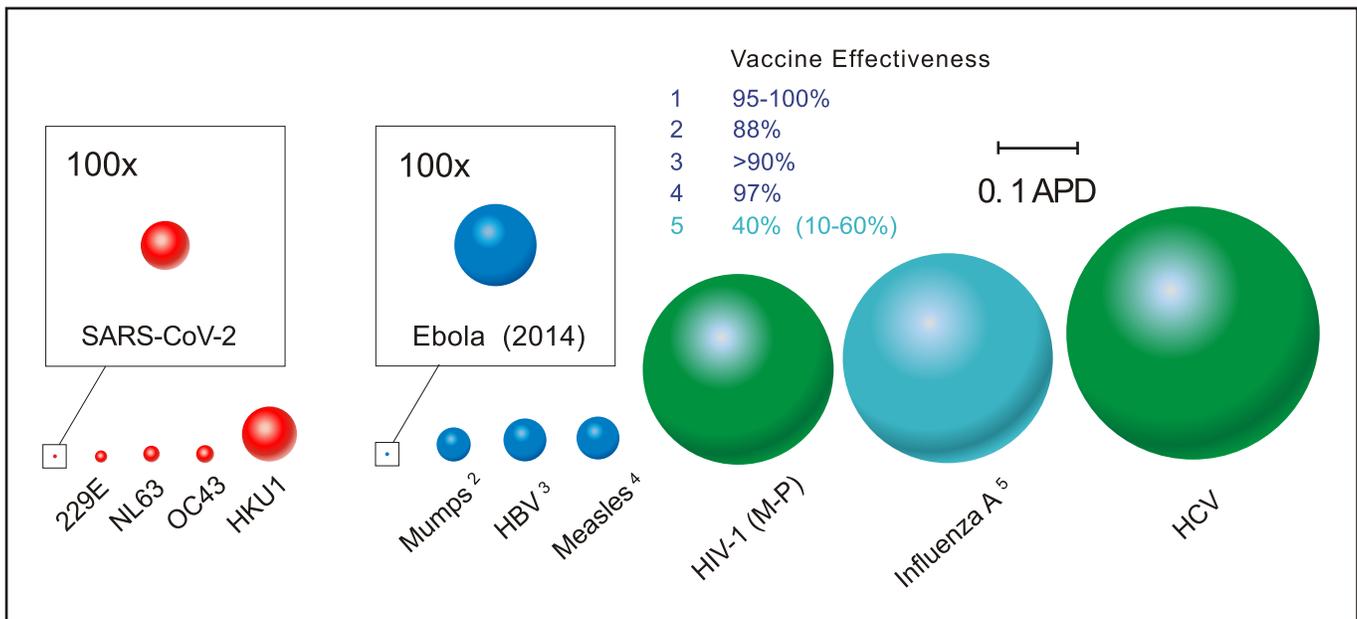
6.- Se requiere estudiar la interacción de moléculas de reconocimiento de patógenos, incluyendo MBL y la interacción con la activación del sistema del complemento, la coagulación y la inflamación.

7.- Se requiere estudiar y conocer más de la diversidad genética del SARS-CoV-2 y la respuesta a los diferentes mecanismos de inmunidad Innata, adaptativa y pasiva del hospedero.

Comentario:

“Las glicoproteínas de superficie de un buen número de virus contienen elementos necesarios para la unión específica de receptores celulares, fusión de membranas y entrada del virus en la célula del hospedero; también epítomos reconocidos por anticuerpos neutralizantes producidos como parte de una respuesta inmune adaptativa eficaz. Por lo tanto, rastrear la variación genética en la glicoproteína de superficie del SARS-CoV-2 es de suma importancia para determinar la probabilidad de efectividad de una vacuna. Para poner esta variación en perspectiva, la **Figura 1** muestra una ilustración gráfica de la diversidad genética comparativa entre las glicoproteínas de superficie de virus patógenos humanos, incluido el SARS-CoV-2, correlacionada con la seguridad y potencial eficacia de las vacunas en desarrollo”.

Figura 1



Diversidad genética comparativa entre coronavirus y patógenos virales seleccionados. Como lo indica la barra de escala, el radio de la esfera refleja las distancias promedio por pares (APD) de las secuencias de genes de glicoproteínas de superficie viral entre diferentes virus. Las diversidades entre los coronavirus (para los cuales no se han desarrollado vacunas hasta la fecha) se indican en rojo, y las de otros virus para los que hay vacunas eficaces disponibles o no disponibles se muestran en azul y verde, respectivamente. Desde 2005, la efectividad promedio de las vacunas combinadas contra la influenza estacional (Tomado de PNAS publicado por primera vez el 21 de septiembre de 2020; <https://doi.org/10.1073/pnas.2017726117>



Boletín
I.C.T. 2020
Vol. XXIX
No. 4

Mesa Directiva 2019 - 2020

Dra. Teresita Corona Vázquez
Presidente

Dr. José Halabe Cherem
Vicepresidente

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán
Secretaria General

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda
Tesorero

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Editor

Dr. José Arturo Bermúdez Gómez Llanos

Diseño y Formación
Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión
Germán Herrera Plata

R.04-2007-062510263000-106



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



BENEFICENCIA
PÚBLICA
ADMINISTRACIÓN DEL PATRIMONIO
DE LA BENEFICENCIA PÚBLICA