

## Artículo de Opinión

Los editoriales representan la opinión de el/los autor/es, no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

## Del NUT-2 al COVID 19: ¿Qué nos enseña?. La Triple Terapia para el COVID 19.

*From NUT-2 to COVID 19: What it teaches us?. The Triple Therapy for COVID 19.*

Raúl Altman, Juan Muntaner, Héctor Luciardi

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Junio de 2020  
Aceptado después de revisión el  
30 de Junio de 2020  
[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

**Palabras clave:**  
COVID-19. NUT-2.  
Inflamación. Trombosis.  
Heprina. Bajo peso molecular.

**Keywords:**  
COVID-19. NUT-2.  
Inflammation. Thrombosis.  
Low-Molecular-Weight Heparin

Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses

Ya en el siglo XVIII John Hunter<sup>1</sup> menciona la relación entre inflamación de la pared del vaso y la trombosis, y en 1999 Russel Ross<sup>2,3</sup> desarrolla el concepto de la relación inflamación y aterosclerosis.

En base a investigaciones que relacionan inflamación con el desarrollo de aterosclerosis y su complicación trombótica<sup>4</sup>, se han realizado diferentes estrategias farmacológicas con la aspirina y las estatinas basadas en sus moderadas propiedades antiinflamatorias. Resultados de JUPITER<sup>5</sup> (Justificación para el uso de estatinas en la prevención: un ensayo de intervención que evalúa la rosuvastatina) mostraron que, entre pacientes con un nivel elevado de proteína C-reactiva de alta sensibilidad, (marcador inespecífico de inflamación) junto con una estatina resultó en un menor riesgo de eventos cardiovasculares que el placebo, pero a expensas de una gran disminución de LDL, poniendo en duda cual era el factor que favorecía la disminución de los eventos cardiovasculares.

En el 2002 nuestro grupo publica en Circulation el estudio NUT-2<sup>6</sup>, en el que la combinación terapéutica de un anti inflamatorio no esteroide, Meloxicam, junto con aspirina y heparina de bajo peso molecular disminuyeron de manera estadísticamente significativa los eventos combinados de muerte, infarto e isquemia recurrente, en pacientes con síndrome coronario agudo sin supra desnivel del segmento ST. Fue este estudio piloto uno de los primeros ensayos clínicos en mostrar el efecto beneficioso de inhibir la inflamación en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos<sup>7</sup>. Este estudio establecía que el manejo directo del estado inflamatorio podía disminuir eventos al disminuir la carga trombótica<sup>8</sup>.

En los últimos años vuelven el interés sobre la relación inflamación / trombosis y se desarrollan varios estudios. En el estudio CANTOS<sup>9</sup>, el Canakinumab un inhibidor de la interleucina 1 Beta, que disminuye la inflamación. El en-

sayo asignó al azar a pacientes con infarto de miocardio previo y un nivel elevado de proteína C reactiva de alta sensibilidad a recibir una de tres dosis de canakinumab o placebo, administradas por vía subcutánea cada 3 meses. La dosis de 150 mg alcanzó significación estadística con respecto a una menor incidencia de punto final primario compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular comparada con placebo, aunque el efecto general modesto fue completamente impulsado por una menor incidencia de infarto de miocardio. El efecto de la dosis de 300 mg fue similar, pero este nivel de dosis no alcanzó significación estadística debido a las complejidades de probar múltiples dosis contra placebo. En un análisis en el que se combinaron los datos de las tres dosis de canakinumab, encuentran que hubo significativamente más muertes por la infección en pacientes que recibieron canakinumab que en aquellos que recibieron placebo. Los investigadores notaron un intrigante menor riesgo de mortalidad por cáncer con canakinumab que con placebo, por lo que hubo un efecto neutral sobre la mortalidad general.

La Hidroxicloroquina parece tener ciertos efectos protectivos de la aterotrombosis en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. El efecto en pacientes con infarto de miocardio se está investigando en el estudio OXI<sup>10</sup>. Recientemente el estudio COLCOT<sup>11</sup> con colchicina en 4745 pacientes con infarto de miocardio mostró que la colchicina a dosis de 0,5 mg disminuye los eventos isquémicos cardiovasculares comparado con placebo.

En el año 2013 Nidort et al<sup>12</sup> mostraron que Colchicina 0.5 mg/día administrada junto con una estatina es efectiva en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable. El ensayo LoDoCo2<sup>13</sup> proporcionará información sobre la eficacia y

TABLA 1.

Infección viral agresiva

CAUSA	CONSECUENCIA	TRATAMIENTO TEMPRANO
Reacción Inmuno / Inflamatoria	Tormenta de citoquinas y de factores inflamatorios. Inflamo-Trombosis	Inmunoreguladores / Anti -inflamatorios (Hidroxicloroquina? / Dexametasona)
Lesión endotelial severa	Compromiso de la micro circulación / Oclusión vascular Inflamo - trombótica	Anticoagulantes (Heparinas de Bajo Peso Molecular)
Infección secundaria	Compromiso broncoalveolar	Antibióticos (evitar macrólidos en adultos mayores)

la seguridad de la dosis baja de Colchicina para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria estable. El estudio COLCOVID evalúa el rol de la colchicina en pacientes infectados con SARS-CoV-2<sup>14</sup>. El estudio GRECCO-19 recientemente publicado en JAMA<sup>15</sup>, mostró disminución de los pacientes que necesitaron respirador en el grupo tratado con colchicina. No hubo disminución de troponinas ni de la PCRus en ambas ramas, pero si una disminución del dímero-D en el grupo con Colchicina, lo que sugeriría que hubo una atenuación del estado protrombótico. Este estudio también demostró la seguridad de la droga. Es de notar que existen en curso al menos 12 estudios con Colchicina en pacientes con COVID-19<sup>16</sup>.

### ¿Qué nos han enseñado los estudios publicados sobre el COVID 19?

La nueva infección por el virus coronavirus (ahora clasificada como COVID-19)<sup>17</sup>, identificada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, ha contribuido a una mortalidad significativa en varios países con el número de casos infectados aumentando exponencialmente en todo el mundo<sup>18</sup>. Es una patología viral agresiva que afecta principalmente (pero no únicamente) al sistema bronquio/alveolar donde se ancla a través de la enzima convertidora de la angiotensina 2 provocando una inflamación severa con liberación de lo que se ha dado en llamar tormenta de citoquinas<sup>19</sup>. Así, se llega a una vasculitis en la que el endotelio se vuelve disfuncional y procoagulante<sup>20,21</sup>. Tabla 1.

El proceso de lesión endotelial (pasible de cuantificarse a través de la liberación del factor de von Willebrand que se encuentra en el subendotelio en los cuerpos de Weibel-Palade) y la inflamación (cuantificable por la proteína C reactiva ultra sensible) llevan a la trombosis local con oclusión de la microcirculación<sup>22</sup> (cuantificable por el dosaje de Dímero D). Los 3 marcadores indicados, von Willebrand, PCRus y Dímero D son determinaciones disponibles y de rápida realización. La secuencia en esta patología depende de las condiciones clínicas del paciente y los estudios muestran que existirían 3 posibilidades de inicio de la en-

fermedad: 1) Pacientes con síntomas leves o asintomáticos, 2) Con sintomatología moderada, 3) Pacientes severamente comprometidos. Tanto los pacientes leve como los moderadamente comprometidos pueden evolucionar hacia la curación clínica o hacia forma más severas que necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica y pueden terminar en el obito. La falta de una vacuna que inmunise frente al COVID 19, y la ausencia de un antiviral activo y seguro, la estrategia terapéutica es la de tratar de inhibir las reacciones orgánicas que condicionan la evolución torpida y la potencial muerte del paciente.

Las etapas de infección, invasión y respuesta inmunoinflamatoria aparecen en el COVID 19 como muy aceleradas y se pueden sobreponer una con otra. Por ello debemos tener marcadores, indicadores ciertos de la condición del paciente.

Es así que en la infección el hisopado es diagnóstico de potencial enfermedad. Producida la invasión la respuesta orgánica puede observarse, además de la sintomatología clínica, por marcadores bioquímicos.

Cosideramos la inflamación como la respuesta del organismo a toda agresión que, en el COVID 19 el blanco es el endotelio vascular que finaliza en la trombosis de la microcirculación.

Tenemos entonces en la:

- **Fase inflamatoria** a la Proteína C reactiva us como marcador potencial de inflamación.
- **Fase de lesión endotelial** al factor de von Willebrand y la tormenta de citoquinas. Como ejemplo de estas últimas (IL-6), no se realizan fácilmente en el laboratorio de rutina, no es aplicable al esquema que estamos desarrollando.
- **Fase de complicación trombótica** de la microcirculación como marcador el Dímero D.

Es aceptado por la comunidad médica que las concentraciones del Dímero D<sup>23</sup>, PCRus e IL-6 son marcadores cuyo incremento indica evolución tórpida del paciente. Si bien el von Willebrand aumenta en los infectados con COVID-19, no conocemos estudios secuenciales que indiquen la potencial evolución de los pacientes según las concentraciones plasmáticas del von Willebrand.

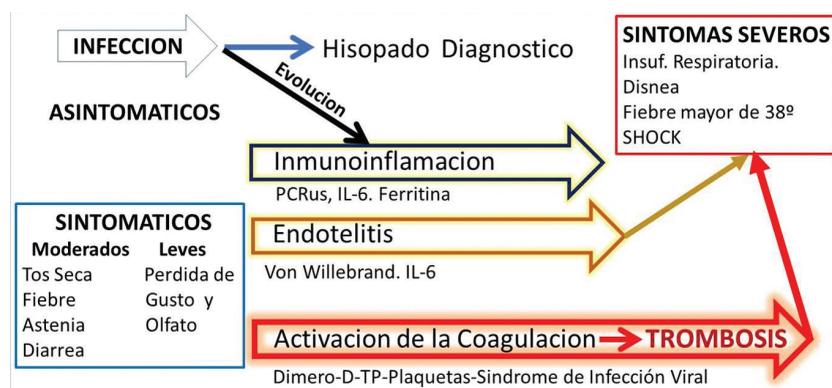
Descriptos entonces los marcadores de riesgo puntualizamos las condiciones clínicas de presentación de los pacientes con COVID-19.

Los pacientes pueden presentarse sin sintomatología clínica y ser detectados por estudios de hisopado de rutina. Grupo de asintomáticos.

Otros se presentan a la consulta con leve sintomatología y el hisopado confirma la infección viral. Clínicamente existen pacientes que consultan con signos mayores relacionados con el COVID-19. Figura 1.

Los grupos de pacientes asintomáticos o con sintomatología leve, pueden ir a la disminución espontánea de la sintomatología o a un agravamiento que obliga a su internación en unidades de cuidados intensivos, al empleo de soporte respiratorio y, en la evolución menos esperada, a la muerte.

En los asintomáticos o leves es probable que los marcadores estén en niveles normales o ligeramente aumentados.



**FIGURA 1.** Evolución de los pacientes con COVID-19 y relación con los marcadores de riesgo.

El control en 3 días consecutivos mostraría si el paciente evoluciona a una forma más severa o es posible de remisión de la enfermedad.

En los pacientes severos los exámenes seriados mostrarían el aumento de la gravedad y la necesidad de su internación en la UCI.

### Las condiciones de la triple medicación.

El cuerpo médico trabaja intensamente para desarrollar tratamientos efectivos. Las terapéuticas que están bajo investigación incluyen medicamentos que se han usado para tratar la malaria y las enfermedades autoinmunes; medicamentos antivirales que se desarrollaron para otros virus y anticuerpos de personas que se han recuperado de COVID-19.

Con respecto a la infección viral, actualmente no existe un tratamiento antiviral específico para COVID-19. Sin embargo, los medicamentos previamente desarrollados para tratar otras infecciones virales se están probando para ver si también podrían ser efectivos contra el virus que causa COVID-19. Un medicamento antiviral debe ser capaz de atacar el ciclo de vida de un virus que es necesaria para que se reproduzca, debe ser capaz de matar un virus sin matar la célula humana que ocupa.

Los vaivenes de la cloroquina / hidroxicloroquina y azitromicina<sup>24,25</sup> crearon dudas sobre el tratamiento de estos pacientes con estas drogas, acerca de si son seguras y efectivas para tratar el COVID-19<sup>26</sup>. El **RECOVERY** trial suspendió la rama hidroxicloroquina dado que, en 1542 pacientes incluidos aleatoriamente en este estudio, no mostró beneficio en mortalidad al compararlo con 3132 pacientes randomizados a tratamiento convencional<sup>27</sup>.

La infección pulmonar debe considerarse como un potencial agravante de la condición clínica del paciente y merecería una terapéutica antibiótica temprana y agresiva. En menores de 60 años sin patología cardíaca Azitromicina; en mayores de 60 años especialmente, si tienen alteraciones en el segmento QT, evitar los macrólidos. hERG (the human Ether-à-go-go-Related Gene) forma la porción principal de una de las proteínas del canal iónico que conduce los iones potasio (K+) fuera de las células musculares del corazón. El canal hERG media la repolarización del músculo cardíaco el cual, si es inhibido puede resultar en un desorden poten-

cialmente fatal (síndrome de QT largo). Drogas disponibles en el mercado farmacéutico, de indicación frecuente en medicina (antiarrítmicos, antipsicóticos y algunos antibióticos como las quinolonas y los macrólidos), tienen tendencia a inhibir el canal hERG y ocasionar, como efecto secundario, la posibilidad de muerte súbita.

Un medicamento que ha recibido mucha atención es el antiviral **Remdesivir**. Esto es porque el coronavirus que causa COVID-19 es similar a los coronavirus que causaron las enfermedades SARS y MERS, y la evidencia de estudios de laboratorio y animales sugiere que el Remdesivir puede ayudar a limitar la reproducción y propagación de este tipo de virus en el cuerpo.

Un estudio, publicado en el New England Journal of Medicine en mayo de 2020<sup>28</sup>, tuvo resultados prometedores. Al comparar Remdesivir con un placebo en más de 1.000 personas hospitalizadas con COVID-19, encontró que los pacientes que recibieron Remdesivir se recuperaron más rápidamente que aquellos que tomaron placebo (media de 11 días para Remdesivir en comparación con una media de 15 días para placebo), diferencia estadísticamente significativa. Remdesivir fue menos efectivo en pacientes enfermos con COVID-19, incluidos aquellos en ventilación asistida o en asistencia cardíaca y pulmonar.

Un informe reciente aun no publicado, rama del estudio RECOVERY muestra que Dexametasona disminuyó el riesgo de morir en pacientes hospitalizados con COVID-19 muy comprometidos. El informe fue dado a conocer antes de que se publicara en una revista médica, lo que significa que los resultados de la investigación aún no han sido sometidos a la revisión cuidadosa del proceso de arbitraje.

Como vemos los ensayos tienen un ritmo vertiginoso con vaivenes y muchas dudas.

La fisiopatología de la coagulopatía es compleja y obedece a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático con componentes de la respuesta inmunitaria innata. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, especialmente en aquellos ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Estos pacientes son candidatos a recibir tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular y/o medios físicos, en función del riesgo hemorrágico.



PACIENTES ASINTOMATICOS		PACIENTES SINTOMATICOS	
No Estudios, Control Clínico en 48 hs No Internación, En domicilio con explicación de Factores de Riesgo		<b>LEVES</b>	<b>MODERADOS</b>
		Dimero-D x 2	Dimero-D x 3
		PCRus x 5	PCRus x 10
		Von Willebrand ≤ 200 %	Von Willebrand ≥ 200 %
		No Medicación, Control a las 24, 48 y 72 hs	<b>MEDICACION</b>
		No Internación	Inmunoreguladores Enoxaparina 40 c/24hs, Antibióticos INTERNACION
<b>PACIENTES CON SINTOMAS SEVEROS</b>			
Dimero -D X 6 PCRus x 20 Von Willebrand ≥300 %			
<b>MEDICACION</b>			
INMUNOREGULADORES ENOXAPARINA 30 mg c/12 HORAS ANTIBIOTICOS			
<b>INTERNACION EN UCI</b>			

**FIGURA 2.**  
Propuesta terapéutica en pacientes con covid-19 según marcadores de riesgo.

La *Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)* propone la determinación y la monitorización de 4 parámetros: Dimero D, tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y fibrinogeno, para estratificar a los pacientes e identificar a aquellos con mal pronóstico, y someterlos a una monitorización mas intensiva e incluso modificar su tratamiento (*Figura 2*).

## CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV2 que produce la enfermedad del COVID-19 presenta muy alta contagiosidad, baja letalidad y una mortalidad cercana al 6%. La prevención y los tests son hasta ahora los métodos más eficaces para prevenir la propagación de esta pandemia.

Una vez infectado por el virus, el paciente activa el sistema inmunoinflamatorio en distintos grados, que llevan a un espectro de presentaciones desde asintomáticos, a síntomas leves, o moderados, o incluso una evolución grave y muerte. El desarrollo de la enfermedad produce severa disfunción endotelial que induce un estado protrombotico que avanza a medida que progresa esta patología.

El tratamiento de este estado de alta carga trombotica es una de las piedras angulares en el manejo de estos pacientes. Por lo que las conductas terapeuticas se sustentan en las bases fisiopatologicas de la enfermedad: Inhibir la carga viral; modular la respuesta inflamatoria, para pasivizar la disfunción endotelial; con el fin de reducir el entorno trombotico.

Esta **TRIPLE TERAPIA**, antiviral, antiinflamatoria y anti-trombotica es la base del tratamiento en paciente infectados con COVID-19. En los pacientes sintomáticos, moderados o severos, iniciar la triple medicación tempranamente, desde el momento de la consulta con control diario de los marcadores, con el objeto final de: 1) Mejorar su evolución, 2) Evitar la respiración asistida, y 3) Evitar la muerte del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hunter J. A Treatise on the Blood, Inflammation and Gunshot Wounds. (1794) London: Nicol.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.

- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J 1999; 138: S419-20.
- Muntaner J, Luciardi H, Altman R: Atherosclerosis ¿por qué una enfermedad inflamatoria? Fundamentos, marcadores, biología molecular. Rev Fed Arg-Cardiol 1999; 28: 201-16.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207.
- Altman R, Luciardi HL, Muntaner J, Del Rio F, Berman SG, López R, González C. Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation; The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) Pilot Study. Circulation 2002, 106 (2): 191-95. doi: 10.1161/01.cir.0000021599.56755.a1.
- Pitt B, Pepine C, Willerson JT. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events. Circulation 2002; 106: 167-69.
- Altman R, Scazzio A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la ateroinflamación a la aterotrombosis. Rev Esp Cardiol 2003; 56 (1): 9-15.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377 (12): 1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
- Hartman O, Kovanen PT, Lehtonen J, et al. Hydroxychloroquine for the prevention of recurrent cardiovascular events in myocardial infarction patients: rationale and design of the OXI trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2017; 3 (2): 92-97.
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019; 381 (26): 2497-2505.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013; 61 (4): 404-10.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al. The Effect of low-dose Colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J 2019; 218: 46-56.
- The ECLA PHRI COLCOVID Trial. Effects of Colchicine on Moderate / High-risk Hospitalized COVID-19 Patients. (COLCOVID). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04328480.
- Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al; GRECCO-19 Investigators. 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.
- 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 Network Open 2020; 3 (6): e2013556. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13556.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 181-92.