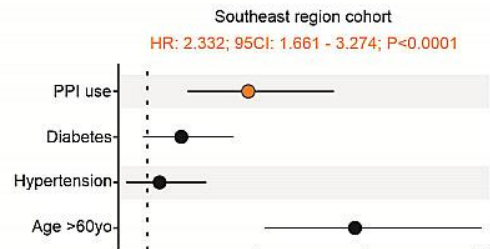
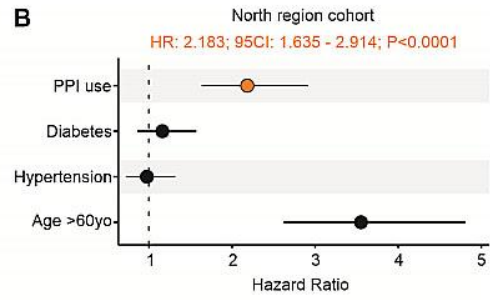
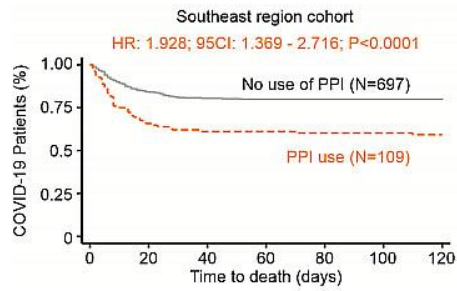
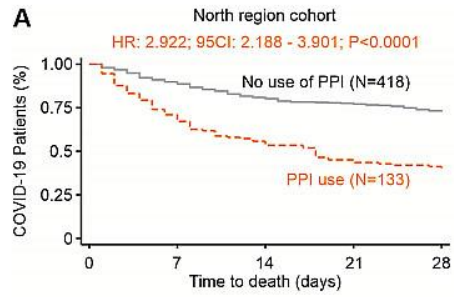


¿Influirá el pH en la COVID-19?

Inhibidores de la bomba de protones (PPIs) vs Antagonistas H2



The influence of pH on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity

Leandro Jimenez, Ana Campos Codo, Vanderson de Souza Sampaio, Antonio E.R. Oliveira, Lucas Kaoru Kobo Ferreira, Gustavo Gastão Davanzo, Lauar de Brito Monteiro, João Victor Virgilio-da-Silva, Mayla Gabriela Silva Borba, Gabriela Fabiano de Souza, Nathalia Zini, Flora de Andrade Gandolfi, Stéfanie Primon Murano, José Luiz Proença-Modena, Fernando Almeida Val, Gisely Cardoso Melo, Wuelton Marcelo Monteiro, Maurício Lacerda Nogueira, Marcus Vinícius Guimarães Lacerda, Pedro M. MoraesVieira, Helder I Nakaya.

medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20179135>

Antecedentes: el receptor ACE2, utilizado por el SARS-CoV-2 como vía de entrada en las células, se expresa en diferentes tejidos (pulmones, esófago, estómago, duodeno o recto) y está sobrepresado ante ciertos estresantes celulares (hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glucemia elevada, hipoxia,...).

Objetivo: comprobar si la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el esófago de Barret pueden constituir nuevas comorbilidades que influyan en la COVID-19.

Material y método: el estudio se podría resumir en 3 apartados:

1. **Parte teórica:** realizaron un metanálisis sobre el transcriptoma esofágico en el esófago de Barrett, así como de líneas celulares en relación a la acidosis y la reducción del pH, obteniendo la información de la base de datos “Gene Expression Omnibus”, así como las secuencias de RNA de células de esófago, esófago de Barrett, estómago y duodeno en pacientes con esófago de Barrett (obtenidos de Owen et al. 2018).
2. **Parte de laboratorio:** aislaron células mononucleares de sangre periférica que fueron mantenidas a diferentes pH para observar la expresión de ACE2 y la capacidad de ser infectados por el SARS-CoV-2.
3. **Parte clínica:** se recolectaron los datos clínicos de 2 cohortes independientes de pacientes diagnosticados de COVID-19 mediante RT-PCR frente al SARS-CoV-2 y con más de 18 años de edad (una de las cohortes compuesta por 551 pacientes pertenecía a la región Norte de Brasil y fueron seguidos al menos durante 28 días mientras que la otra compuesta por 806 pacientes pertenecía a la región Sudeste y fueron seguidos durante 120 días). Se indagó sobre el uso previo de inhibidores de la bomba de protones como marcador subrogado de la presencia de enfermedades relacionadas con bajo pH gástrico.

Resultados:

- el pH puede influenciar la expresión de ACE2

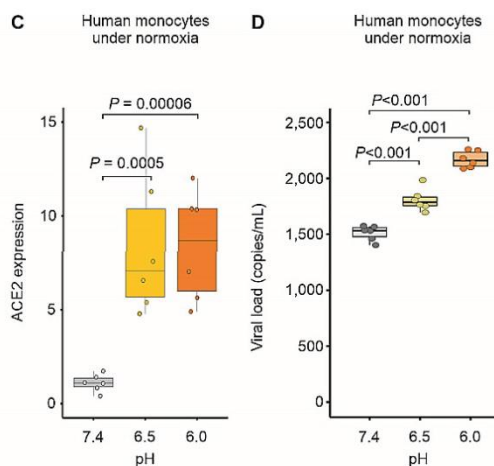
- El gen del ACE2 se encuentra sobre-expresado en el esófago de Barret, en comparación con el esófago normal.
- Cuando se tratan células endoteliales de arterias coronarias con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol o lansoprazol) la expresión de ACE2 se ve disminuida en comparación con las células no tratadas.

- cultivos de monocitos humanos a diferentes pH (7.4, 6.5, y 6.0) en condiciones de normoxia:

- la expresión de ACE2 se incrementaba significativamente a pH de 6,5 y 6,0 en comparación a pH de 7,4.

- El pH influye en la infección por SARS-CoV-2 mediada por ACE2

- La reducción del pH incrementaba significativamente la infección de los monocitos humanos.



- el **análisis de la supervivencia** mostró que los sujetos que utilizan PPIs tienen mayor riesgo de muerte en comparación a los que no los tomaban.

- **OR_{ajustado}** (por edad, diabetes e hipertensión) **2.183** (IC 95%: 1.635-2.914; P<0.0001) en la cohorte de la región del Norte y de **2.332** (95CI: 1.661 - 3.274; P<0.0001) en la región del Sudeste.

A destacar:

- el pH influye tanto en la expresión del ACE2 como en la infectividad del SARS-CoV-2 a través del ACE-2.

- aquellos pacientes diagnosticados de COVID-19 que se encuentra en situaciones de hiperacidez (indirectamente identificados como los que utilizan PPIs) presentaban mayor riesgo de muerte.

- datos recientes de otros estudios:

- en población americana, la toma de PPIs incrementa el riesgo de presentar un test positivo frente al SARS-CoV-2 respecto a los que no los tomaban [OR_{ajustado} 2,15 (IC 95% 1,90-2,44) para los que tomaban PPI una vez al día u OR_{ajustado} 3,67(IC 95% 2,93-4,60) para los que lo tomaban 2 veces], hecho no observado entre los sujetos que tomaban un inhibidor de los receptores H2 de la histamina (antagonista H2) (Almario CV, et al. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. American Journal of Gastroenterology NA (2020).

- por otro lado, un estudio retrospectivo observó que el empleo de famotidina en las primeras 72 horas tras el ingreso hospitalario por COVID-19, disminuía el riesgo de muerte o de intubación: hazard ratio (ajustado) 0.42 (IC 95% 0,21-0,85), mientras que ese efecto protector no se observó entre los que tomaron PPIs (1.34, 95% CI 1.06–1.69) (D. E. Freedberg et al., Famotidine

Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology*, (2020)).

- estos últimos resultados pudieran estar en consonancia con los publicados en el año 2017 (previo a la existencia del SARS-CoV-2) que mostraban en un estudio longitudinal prospectivo que el uso de PPIs incrementaba el riesgo de muerte en comparación al uso de antagonistas H2 [HR 1.25 (IC 95% 1.23-1.28)] (Xie Y, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017;7:e015735. doi:10.1136/bmjopen-2016-015735).

- **en resumen**, y a la espera de ensayos bien diseñados que clarifiquen los datos anteriores, se puede presumir que el pH pudiera estar asociado con la infección por el SARS-CoV-2 y la gravedad de la COVID-19; que el uso de PPI tendría peores resultados frente al empleo de antagonistas H2; y que en el caso de tener que utilizar PPIs es preciso hacerlo en el marco de las indicaciones aprobadas, a la dosis mínima terapéuticamente eficaz, limitando su uso al tiempo estrictamente necesario.