

16. gennaio

Antiipertensivi e Covid: nessun problema, molti i vantaggi

*Non cercare la sicurezza:
è la cosa più pericolosa del mondo.*
Hugh Walpole

L'enzima convertitore **dell'angiotensina (ACE2)**, l'enzima che contrasta fisiologicamente l'attivazione del sistema **renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)**, è il recettore funzionale della SARS-CoV-2.

All'inizio della pandemia diversi studi clinici ipotizzavano che gli inibitori di **RAAS** potessero aumentare l'espressione di **ACE2**, sollevando non poche preoccupazioni riguardo la loro sicurezza nei pazienti con **Covid-19**

Inoltre, mancavano dati clinici "solidi" se questo avesse facilitato un ingresso facilitato del virus SARS-CoV-2 attraverso la proteina spike. Inoltre non erano disponibili dati sufficienti per determinare se queste previsioni si sarebbero di fatto realizzate nell'uomo.

Nessuno studio aveva valutato in maniera esaustiva effetti degli inibitori di **RAAS** in Covid-19.

Furono in molti a temere che una brusca sospensione terapeutica degli inibitori della **RAAS** nei pazienti ad alto rischio, compresi quelli con *insufficienza cardiaca* o *infarto del miocardio* potesse provocare instabilità clinica e conseguenze per la salute.

In attesa di dati affidabili **Muthiah Vaduganathan** e altri ricercatori del settore pensavano che terapie con gli **inibitori di RAAS** dovevano essere proseguiti in pazienti in condizioni altrimenti stabili a rischio di contrarre il **Covid-19**, o anche in corso di valutazione per **Covid-19**, opinioni supportate anche da più società cardiologiche.



Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Solomon SD, Vaduganathan M, Petrie MC, Jhund PS, McMurray JJV. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from CoViD-19: systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022 Feb 16;8(2):165-178.

Nel dettaglio :

L'ingresso di **SARS-CoV2** nelle cellule ospiti è avviato dal legame del dominio di legame del recettore della proteina spike del patogeno al recettore della cellula ospite, **l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)**

Fisiologicamente, **ACE2** fa parte del **sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)**. La vasocostrizione, la funzione più ben descritta dell'attivazione del **RAAS**, è mediata dal legame dell'angiotensina II al **recettore di tipo 1 dell'angiotensina II (AT1R)**.

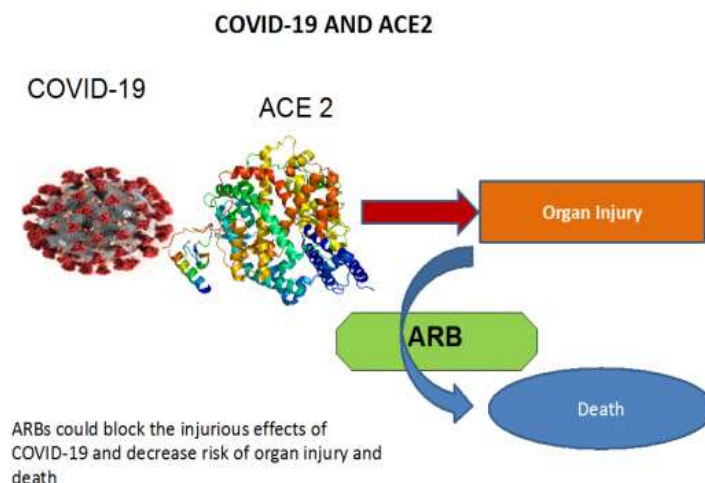
L'ACE2 svolge un ruolo fondamentale nel contrastare la vasocostrizione indotta dal **RAAS** catalizzando la conversione **dell'angiotensina II** in una molecola effettrice intermedia, **l'angiotensina 1-7**, che invece promuove la **vasodilatazione e le risposte antinfiammatorie**

Gli agenti che inibiscono **il RAAS**, inclusi gli **ACE inibitori (ACEi)** e i **bloccanti** del **recettore dell'angiotensina II (ARB)**, sono farmaci comunemente usati per il trattamento di pazienti con ipertensione e condizioni associate.

Tuttavia, gli agenti che inibiscono **RAAS** potrebbero anche facilitare la diffusione di **SARS-CoV-2** aumentando l'espressione di **ACE2** sollevando così le preoccupazioni **per l'uso continuo di ACEi** e trattamento **ARB** nel contesto di COVID-19

Al contrario, poiché la **down-regulation di ACE2** successiva all'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe attenuare **gli effetti protettivi di ACE2**, **l'uso continuato di ACEi** e **ARB** con conseguente aumento dell'espressione di **ACE2** può essere utile nel prevenire **l'eccessiva attivazione di RAAS** che potrebbe derivarne a seguito di COVID-19

Dato che la risposta predominante dell'attivazione di **AT1R** è **proinfiammatoria**, l'attivazione di **RAAS** sulle cellule immunitarie serve a limitare le loro **risposte proinfiammatorie**

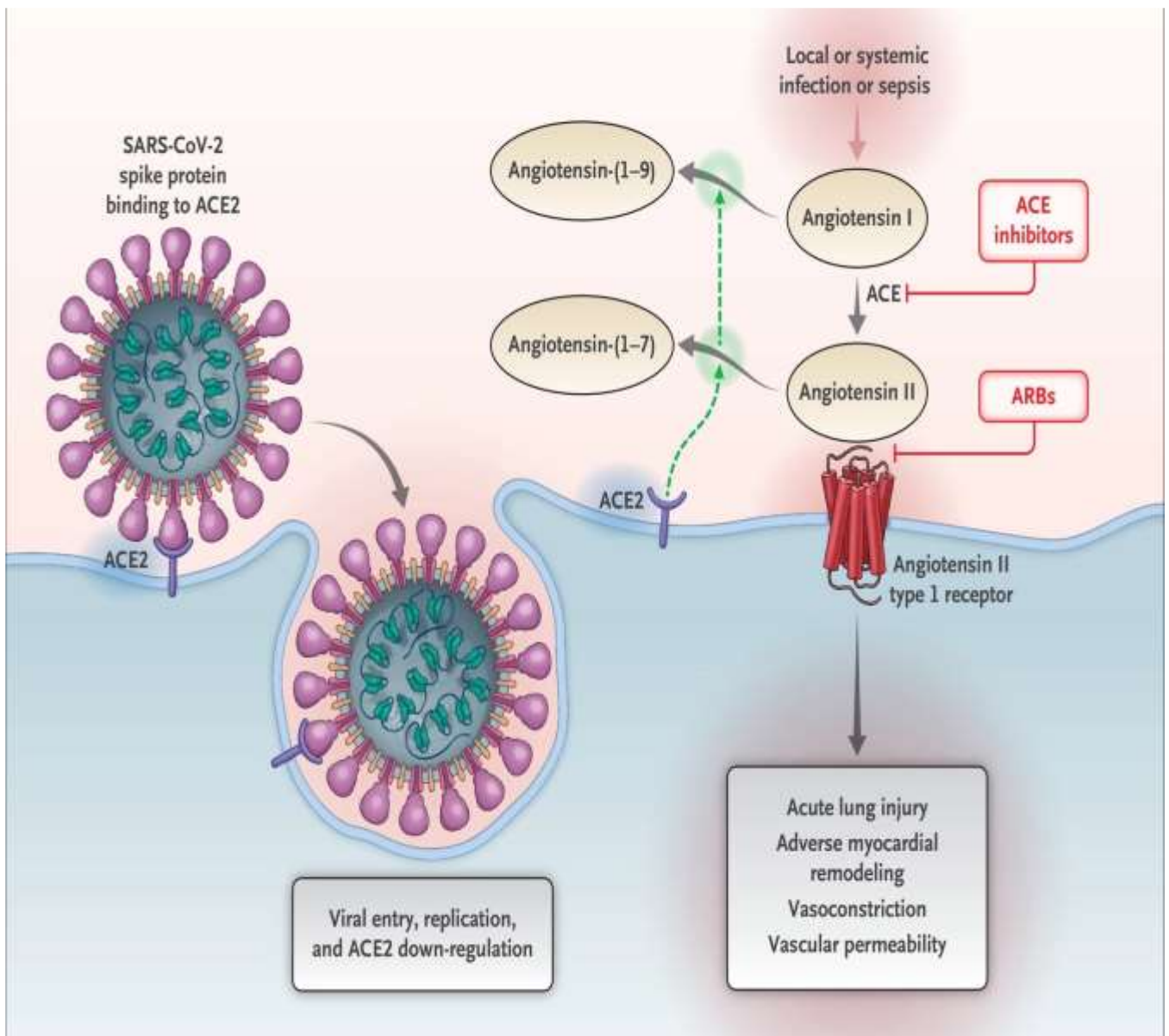


Inoltre **ARB** potrebbero ridurre la gravità e la mortalità degli adulti con infezione da **COVID-19** ospedalizzati. Una diminuzione della gravità significherebbe meno necessità di ventilazione, vasopressori (farmaci per aumentare la pressione sanguigna bassa), ossigenazione extracorporea della membrana (macchine per aggiungere ossigeno al sangue se i livelli di ossigeno sono estremamente bassi) o dialisi.

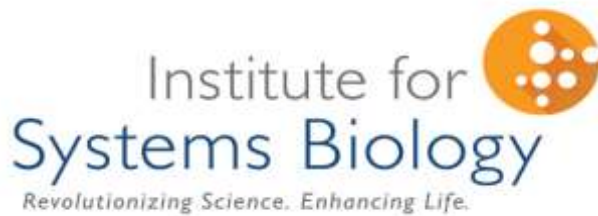
Diversi studi osservazionali hanno riportato le loro valutazioni sull'uso di farmaci antipertensivi che influenzano **l'espressione di ACE2** nel percorso RAAS per l'infezione da SARS-CoV-2 e gravi esiti clinici.

Tuttavia l'associazione di **ACEi** o **ARB** non corrispondeva in modo coerente con l'infezione da SARS-CoV-2 e gli esiti peggiori di COVID-19 .

Poiché **ACEi** e **ARB** inibiscono l'attivazione **RAAS** in modi diversi il loro effetto sugli esiti di COVID-19 può essere analizzato distintamente



Per chiarire queste ipotesi contrastanti e fuorvianti circa i livelli di espressione di **ACE2** indotti dal farmaco e gli esiti clinici associati l'uso corrente di farmaci antipertensivi tra i pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2, il team dell' **Institute for Systems Biology di Seattle**.



ha analizzato la relazione esistente tra l'uso corrente di trattamenti antipertensivi di prima linea e 2 esiti primari della patologia

- ventilazione meccanica invasiva (IMV)**
- mortalità a 30 giorni**

utilizzando dati osservazionali retrospettivi dalle *cartelle cliniche elettroniche (EHR) della rete sanitaria multistatale Providence St. Joseph Health (PSJH)*.



Inoltre sono stati analizzati i dati **ISB/Swedish INCOV**



di 139 pazienti COVID-19 che comprende cellule immunitarie circolanti e profili multiomici plasmatici associati ai PSJH-EHR per esaminare il potenziale immunomodulatore dovuto all'uso corrente di farmaci antipertensivi nei pazienti COVID-19 ospedalizzati.

Lo studio sulla risposta immunitaria ISB-Swedish COVID-19 ha rivelato nuove scoperte che suggeriscono che i trattamenti volti ad arrestare l'infezione nella fase di gravità moderata possono essere più efficaci. I sintomi di COVID-19 variano ampiamente, da condizioni molto lievi a gravi che richiedono cure in terapia intensiva. I ricercatori hanno studiato in modo completo un gran numero di pazienti durante la settimana successiva a una diagnosi di COVID-19 e hanno scoperto che il COVID-19 lieve è molto distinto dalle forme moderate o gravi della malattia, che appaiono sorprendentemente simili.

I risultati sono riportati nel report: **Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors May Moderate COVID-19 Hyperinflammatory Response: An Observational Study with Deep Immunophenotyping**

Risultati

L'analisi retrospettiva ha rivelato che non vi era alcun aumento del rischio associato all'uso di **ACEi** o **ARB** che ha mostrato una riduzione del rischio di mortalità. Le analisi di sopravvivenza utilizzando coorti compatibili con PS non hanno suggerito alcuna relazione significativa tra gli inibitori RAAS con una degenza ospedaliera e la mortalità in ospedale rispetto ai farmaci non RAAS e ai pazienti che non assumono farmaci antipertensivi.

Dall'analisi dei profili di espressione genica, è stato osservato una significativa up-regulation nell'espressione dei **geni 1L1R2** (un recettore antinfiammatorio) e **RETN** (un marcatore immunosoppressivo) nei monociti tra i precedenti utilizzatori di ACE-inibitori.

Conclusione:

nel complesso, i risultati non supportano l'interruzione del trattamento con **ACEi** o **ARB** e suggeriscono che **ACEi** può moderare la risposta iperinfiammatoria COVID-19.

Non sono stati osservati cambiamenti evidenti nei sottotipi di cellule immunitarie circolanti nei gruppi di trattamento. I geni antinfiammatori e immunosoppressori sovraregolati negli utilizzatori di ACEi possono moderare la firma genica iperinfiammatoria dell'infezione da COVID-19

Discussione

Lo studio dimostra che l'uso di ACEi o ARB non è associato all'aumento del rischio di ricevere IMV e la mortalità a 30 giorni tra i pazienti COVID-19 ospedalizzati era paragonabile a quella degli utilizzatori di altri farmaci antipertensivi (COVID19-nonRAAS) e coloro che non assumono farmaci antipertensivi (solo COVID19).

I risultati rafforzano il fatto che l'interruzione di **ACEi** e **ARB** nei pazienti con indicazioni per agenti di inibizione del RAAS non è raccomandata quando vengono infettati da SARS-CoV-2.

Sebbene la popolazione di pazienti che assumono **ACEi** possa avere esiti peggiori, questo studio fornisce supporto al fatto che gli **ACEi** stessi non sono associati a un aumento del rischio.

Inoltre, dall'analisi dell'espressione genica, evidenzia un'espressione significativamente più elevata di **geni antinfiammatori e immunosoppressori** nei monociti MDSC tra gli utenti di COVID19-ACEi rispetto a COVID19-nonRAAS e solo COVID19.

La **resistina (RETN)** nell'uomo, dimostrata essere una citochina proinfiammatoria, è secreta prevalentemente da monociti e macrofagi e molto poco, se non nessuna, dagli adipociti maturi. È interessante notare che **RETN** ha dimostrato di esercitare effetti immunosoppressivi sui neutrofili riducendo la chemiotassi dei neutrofili e le esplosioni ossidative.

Dato il ruolo della neutrofilia e dell'aumentata attivazione dei neutrofili negli esiti gravi di COVID-19 è interessante osservare una maggiore espressione del **gene RETN** nei monociti di COVID19-ACEi; resta da studiare se questa espressione potenziata di **RETN** svolga un ruolo immunomodulatore sui neutrofili nel contesto dell'infezione da SARS-CoV2.

Osservazioni:

Lo studio utilizza la diagnosi di ipertensione per rappresentare una storia di ipertensione ma non ha incluso la pressione sanguigna ambulatoriale di base, che sarebbe un'area interessante per la ricerca futura

I risultati dei dati di espressione genica devono essere interpretati con attenzione perché l'analisi era basata sui primi **150 geni** (selezionati sulla base di rigorose procedure di pre-elaborazione) e perché lo studio aveva una piccola dimensione del campione e confronti di gruppo senza pari a causa della piccola dimensione di ciascuno dei gruppi di trattamento.

In sintesi, i risultati maturati dai dati osservazionali retrospettivi rafforzano l'uso continuo di farmaci antipertensivi, **ACEis** e **ARB** quando indicati per ipertensione, malattie cardiovascolari, malattia coronarica o malattia renale cronica. Inoltre, questo è il primo studio a segnalare l'up-regulation dei geni **IL1R2** e **RETN** nei monociti tra gli utilizzatori di COVID19-ACEi, che può svolgere un ruolo significativo nel controbilanciare le risposte proinfiammatorie.

Un anno fa... Badeker/Replay del 16 Gennaio 2022

Il bollettino della sera: i test antigenici rapidi

Non è un caso che a novembre del 2020 riportavo l'intervista del New York Times all'epidemiologo **Michael Mina** uno dei creatori dei test antigenici rapidi per il rilevamento del Sars-cov-2 attraverso la tecnologia del flusso laterale che diceva:

I test COVID possono essere effettivamente eseguiti su un pezzo di carta, proprio come un test di gravidanza. In effetti, è quasi esattamente come un test di gravidanza. Ma invece di cercare gli ormoni che dicono se qualcuno è incinta, cerca le proteine del virus che fanno parte della struttura molecolare del virus. L'esecuzione è molto semplice puoi prelevare con un cotton un po' di materiale dalla parte anteriore del naso, o un po' di saliva da sotto la lingua, e metterla su una di queste strisce di carta. E se vedi una riga, significa che sei positivo. E se non vedi nessuna linea significa che sei negativo, almeno per avere un'elevata carica virale che potrebbe essere trasmissibile ad altre persone.

I test a flusso laterale facevano parte di una tecnologia già utilizzata per l'identificazione di antigeni di molti patogeni. Viene utilizzato nelle cliniche di tutto il mondo, ad esempio per patologie specifiche come la malaria, ma non era stata adattata per il Sars-cov-2. Contemporaneamente nell'ufficio di e25 Bio, una piccola start-up a Cambridge, Massachusetts ed una in una mezza dozzina di altre aziende stavano mettendo a punto prodotti simili ed erano in avanzato stato di realizzazione test rapidi a flusso laterale basati sulla tecnologia di modifica genetica CRISPR.

Nei primi giorni di agosto la Food and Drug Administration autorizzava l'uso del Abbott BinaxNOW, il primo test antigenico rapido a ricevere un EUA. (autorizzazione all'uso di emergenza). Un test dell'antigene o RAT è un test diagnostico rapido indicato per il test point-of-care che rileva direttamente la presenza o l'assenza di un antigene del SARS-CoV-2, il virus che causa il COVID-19

Attualmente sul mercato sono disponibili almeno una decina di test differenti. L'introduzione nella diagnostica di BinaxNOW, Sd Biosensor, Standard F Covid-19 Ag Fia) si accompagnò ad inevitabili polemiche come ad esempio la reale sensibilità del test Abbot di circa il 70% inferiore a quella dichiarata (critica del pronto Soccorso dell'Università di Padova) e una efficacia del SD Biosensor del 21.95% nettamente inferiore a quella dichiarata nel foglietto illustrativo del produttore, stimato superiore all'80% (critica

Istituto Spallanzani). Divenne subito evidente che i test rapidi non potevano sostituire i PCR test, ma considerato il costo basso, la praticità di esecuzione e la possibilità di ripeterli più volte tuttavia possedevano una tuttavia una “compliance intrinseca” capace di rassicurare l’utente e di interrompere, forse, le catene di trasmissione dell’infezione fornendo alle persone la cognizione del loro potenziale stato di trasmissibilità e in particolare la consapevolezza del “tempo” a loro disposizione . Questi test avrebbero dovuto integrare, non sostituire, gli attuali test diagnostici clinici. Così come per PCR test si sono accumulate numerose ed importanti segnalazioni dei loro limiti e la loro inadeguatezza diagnostica In india il Division of Infectious Diseases, Nitte University Centre for Science Education and Research (NUCSER) ribadiva che RT-qPCR era la tecnica di prima linea e gold standard per il rilevamento dell'infezione da SARS-CoV-2. I test di rilevamento dell'antigene mostravano una sensibilità inferiore rispetto ai test a base di acido nucleico e i risultati negativi dovevano essere riconfermati mediante RT-PCR o altri test a base di acido nucleico (Rai P 2021) Contemporaneamente il Microbiology Division, Public Health Laboratory Services Branch, Centre for Health Protection, Department of Health, Hong Kong dimostrava che test su pazienti sospettati di infezione da SARS-CoV-2 attraverso test basati sull'antigene potevano dare falsi negativi nella pratica clinica. Con una sensibilità complessiva del 30,2% rispetto ai 106 campioni positivi per SARS-CoV-2 RT-PCR (MakGC 2021)

Il 9 maggio del 2020 la Food and Drug Administration sanciva che:

“i test antigenici potrebbero non rilevare tutte le infezioni attive, poiché non funzionano allo stesso modo di un test PCR. ...potrebbe essere necessario confermare i risultati negativi di un test dell'antigene con un test PCR prima di prendere decisioni terapeutiche o per prevenire la possibile diffusione del virus a causa di un falso negativo.

Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update May 9, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fdaauthorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>.

Il prestigioso team di Seya Yamayoshi del Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo Ha confrontato la sensibilità tra quattro RAT utilizzando gli isolati di coronavirus 2 (SARS-CoV-2) di sindrome respiratorio acuto severo e diversi tipi di campioni di pazienti COVID-19 e abbiamo confrontato la loro sensibilità con quella di RT-qPCR e isolamento del virus infettivo.

Sebbene i RAT leggano come positivi i campioni contenenti grandi quantità di virus, anche il RAT più sensibile legge i campioni contenenti piccole quantità di virus come negativi. Inoltre, tutti i RAT testati non sono riusciti a rilevare gli antigeni virali in diversi campioni dai quali il virus è stato isolato. Gli attuali RAT probabilmente mancheranno di alcuni pazienti COVID-19 che stanno perdendo SARSCoV-2 infettivo. (Yamayoshi S 2021). Il valore ed il significato dei numeri dei positivi e dei negativi attraverso i test rapidi nel bollettino della sera si commenta da solo....

(per continuare vai all'originale)

16 Agosto

Deep Learning: pappagalli stocastici e cavalieri inesistenti

A domani, to be continued...