



Informe Científico #5

Comité Nacional de Emergencia para la Respuesta a la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)

Elaborado por: Robert Paulino-Ramírez, MD, DTM&H, HIVS

Fecha: 16 de mayo de 2020

Economía y Reapertura

Un análisis de publicaciones realizadas por The Economist, y Preventing Epidemics permite resumir los elementos a considerar en un país que planea su reapertura luego de la primera ola de COVID-19.

Epidemiología	Servicios de Salud	Salud Pública
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de casos en el contexto de aumento prueba (o prueba estable con positividad decreciente) por al menos 14 días • Números decrecientes y proporciones de casos no vinculado a un caso fuente (objetivo menos de 3 desvinculados casos por período de 2 semanas) • Disminución constante de ILI en vigilancia sindrómica por al menos 14 días • Disminución de muertes por al menos 14 días • Decreciente infecciones de trabajadores de salud tanto que las infecciones ahora sean raras 	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad - incluyendo personal- doblar el número de pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos del censo actual • Capacidad - incluyendo personal- para filtrar grandes números de pacientes sintomáticos de forma segura (por ejemplo, al aire libre, carpas, conducir) • PPE suficiente para todos trabajadores de salud incluso si los casos se duplican • Máscaras faciales suficientes para proporcionar a todos los pacientes buscando atención incluso si los casos se duplican • Más dadas de alta que admisiones para COVID-19 • Asegurar al menos la línea de base capacidad en general servicios de salud, incluidos a través de la expansión de telemedicina para COVID-19 y atención habitual • Centros médicos hacen cumplir políticas y rediseño para minimizar posibilidad de exposición en triaje y otros lugares 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los casos entrevistados para obtener contacto de casos • Contactos obtenidos para en al menos el 90% de los casos, y 100% de sintomáticos y otros con síntomas se le realiza una prueba dentro de las 12 horas de identificación de síntomas • Desinfectante de manos y mascarillas suficiente para colocar en la entrada y colocado estratégicamente en edificios que incluyen lugares de trabajo • Existen instalaciones designadas para infectados no hospitalizados suficientes (gente que no se puede cuidar de forma segura en casa por ejemplo, por limitaciones de espacio, falta de vivienda, hogar vulnerable o de otra manera) • Demostrar capacidad de transmitir recomendaciones de

		<p>distanciamiento físico y lograr cambio de comportamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizaciones de pruebas y reportes al sistema de salud de las mismas de manera oportuna en los espacios laborales
--	--	--

Referencias: ^{1,2}

Tratamiento

Hidroxicloroquina (HCQ)

- Geleris et al., estudiaron 1376 pacientes tratados en NY, de los cuales 59% recibió HCQ. Un total de 346 (25%) fueron intubados o fallecieron antes de la intubación. En el análisis, la administración de HCQ no se asoció con disminución o aumento de riesgo de intubación o mortalidad³
- Igualmente, Rosenberg et al, estudiaron 1438 pacientes admitidos en hospitales de NY, y de estos 51% recibió HCQ + Azitromicina, otros recibieron solo HCQ, solo Azitromicina o placebo. No hubo diferencia en la mortalidad entre aquellos que recibieron o no el tratamiento. El arresto cardíaco fue más frecuente en aquellos recibiendo ambos fármacos⁴. De forma consecutiva vemos como la HCQ falla en demostrar su beneficio en esta enfermedad. Resta la publicación de estudios randomizados que demuestren su eficacia.

**Varios de los hospitales involucrados en estos estudios han retirado la HCQ de sus protocolos de manejo. La Sociedad de Medicina Crítica y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas han publicado guías de manejo para COVID-19 y en ambos casos se abstienen de realizar recomendaciones sobre el uso de las terapias discutidas contra esta enfermedad. Refieren que existe evidencia insuficiente para hacer una recomendación⁵ o que pudieran utilizarse en el contexto de un ensayo clínico⁶

¹ <https://preventepidemics.org/covid19/press/clear-criteria-must-be-met-before-gradually-reopening-after-covid-19-outbreaks/>

² <https://www.economist.com/leaders/2020/05/14/has-covid-19-killed-globalisation>

³ Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. Published online May 7, 2020:NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410

⁴ Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630

⁵ Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5

⁶ Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. Published online April 27, 2020:ciaa478. doi:10.1093/cid/ciaa478

Ivermectina

- Caly et al, informaron que la ivermectina inhibió el SARS-CoV-2 in vitro por hasta 48 h usando ivermectina a 5 μM ⁷. La concentración que resultó en una inhibición del 50% (IC₅₀, 2 μM) fue > 35 veces mayor que la concentración plasmática máxima (C_{máx}) después de la administración oral de la dosis aprobada de ivermectina cuando se administró en ayunas.
- En un estudio de farmacocinética publicado por Schmidt et al, usando modelos farmacocinéticos poblacionales disponibles encontraron que las concentraciones plasmáticas de ivermectina de las concentraciones totales (unidas y no unidas) y no unidas no alcanzan la CI₅₀, incluso para un nivel de dosis 10 veces mayor que la dosis aprobada. Incluso con una exposición mayor en los pulmones que en plasma, es poco probable que la ivermectina alcance la CI₅₀ en los pulmones después de la administración oral única de la dosis aprobada (pulmón previsto: 0.0857 μM) o en dosis 10 veces más altas que la dosis aprobada administrada por vía oral (pulmón predicho: 0.817 μM)⁸

La probabilidad de un ensayo clínico exitoso con la dosis aprobada de ivermectina es baja. La terapia combinada debe evaluarse in vitro. La reutilización de medicamentos para su uso en el tratamiento con COVID-19 es una estrategia ideal, pero solo es factible cuando se ha establecido la seguridad del producto y los experimentos de medicamentos reutilizados se realizan a concentraciones clínicamente relevantes.

****Nota: Se deben hacer cálculos de ajuste de dosis si se plantea realizar algún ensayo clínico de este tipo, recomendamos grupos con dosis diferentes y parámetros de carga viral, mejoría en cuadro clínico y estancia hospitalaria para poder hacer cálculos de eficacia con poder estadístico adecuado.**

Propuestas de Investigación usando Ivermectina:

En una búsqueda en ClinicalTrials.gov se encontraron (al 16 de mayo de 2020) un total de 10 estudios donde se utiliza ivermectina con grupos placebos o como parte de esquemas terapéuticos:

Título de Estudio ⁹	Intervenciones	Lugar
Efecto de la Ivermectina en la replicación de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19	Ivermectina brazo 600 ug/kg una vez al día IV+SoC vs Control solo SoC	Argentina
Terapia de Combinación de Ivermectina y Nitazoxanida para COVID-19	Ivermectina + Nitazoxanida vs SoC	Egipto
Ivermectina para SARS-CoV-2/COVID-19	Ivermectina vs Placebo	España
Estudio para promover la recuperación de COVID-19 con Ivermectina o Terapia Endocrina	Bicalutamida 150 mg Oral/Ivermectina 3 mg Tabs	Johns Hopkins, US

⁷ Caly, L., Druce, J., Catton, M., Jans, D. & Wagstaff, K. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res* **Pre-proof**, (2020).

⁸ Virginia D Schmith, Jie Zhou, Lauren RL Lohmer. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. MedRxiv 2020.04.21.20073262.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=Ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=>

Ivermectina como adyuvante para Hidroxicloroquina y Azitromicina en pacientes con COVID-19	- Ivermectina - Sulfato de Hidroxicloroquina - Placebo - Azitromicina	Iran
Eficacia de Ivermectina y Nitazoxanida en Tratamiento de COVID-19	- Cloroquina - Nitazoxanida - Ivermectina	Egipto
Nuevos Agentes para el tratamiento de pacientes COVID-19 de alto riesgo	- Hidroxicloroquina - Hidroxicloroquina/Azitromicina - Hidroxicloroquina/Ivermectina - Mesilato de Camostat	Universidad de Kentucky, US
Estudio Piloto de Uso Máximo de Ivermectina vs SoC en el tratamiento de COVID-19	Ivermectina	India
Experiencia en Vida Real en pacientes con COVID-19	- Cloroquina - Favipiravir - Nitazoxanida - Ivermectina - Niclosamida - Otras drogas: Oseltamivir, etc	Egipto
* SoC= Atención Estándar		

COVID-19 Pediátrico

El 15 de Mayo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un comunicado refiriendo lo siguiente:

Informes de Europa y América del Norte han descrito grupos de niños y adolescentes que requieren ingreso a unidades de cuidados intensivos con una afección inflamatoria multisistémica con algunas características similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock tóxico. Los informes de casos y series han descrito una presentación de enfermedad aguda acompañada de un síndrome hiperinflamatorio, que conduce a falla multiorgánica y shock. Las hipótesis iniciales son que este síndrome puede estar relacionado con COVID-19 según las pruebas de laboratorio iniciales. Los niños han sido tratados con tratamiento antiinflamatorio, que incluye inmunoglobulina parenteral y esteroides.^{10, 11}

Definición de Caso Preliminar:

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre > 3 días

Y **dos** de los siguientes:

- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).

¹⁰ Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020. Epub 2020/05/11.

¹¹ Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. Hosp Pediatr. 2020. Epub 2020/04/09

- Hipotensión o shock.
- Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos de Ecocardiografía o troponina elevada / NT-proBNP),
- Evidencia de coagulopatía (por PT, PTT, Dimeros-D elevados).
- Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

- Marcadores elevados de inflamación, como ESR, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

- Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana, los síndromes de choque estafilocócicos o estreptocócicos.

Y

- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o probable contacto con pacientes con COVID-19.

Prevención

Vacuna Contra la Tuberculosis y SARS-CoV-2

- En una cohorte de adultos israelíes de 35 a 41 años, la vacuna BCG en la infancia se asoció con una tasa similar de resultados positivos para el SARS-CoV-2 en comparación con ninguna vacuna. Debido al pequeño número de casos graves, no se puede llegar a una conclusión sobre la asociación entre el estado de BCG y la gravedad de la enfermedad. Aunque la vacuna BCG se administra para proteger contra la tuberculosis, también se ha descubierto que ejerce efectos beneficiosos inespecíficos, como la protección contra otras enfermedades infecciosas³ y aumenta la inmunogenicidad de ciertas vacunas, como la vacuna contra la gripe. Se cree que estos efectos están mediados en parte por los efectos heterólogos sobre la inmunidad adaptativa, como la reactividad cruzada mediada por células T, pero también por la potenciación de la respuesta inmune innata.¹²

¹² Hamiel U, Kozler E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. Published online May 13, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8189

