



Elaborado por:

Robert Paulino-Ramírez, MD, MSc, DTM&H, HIVS

Pamela Piña, MD

Lineamientos Internacionales

El 23 de mayo de 2020 la Organización Panamericana de la Salud emitió un comunicado donde se resumen consideraciones respecto a la seguridad de las personas con COVID-19:

- Los pacientes con COVID19, frecuentemente adultos mayores y con comorbilidades establecidas están recibiendo en varios casos múltiples medicamentos concomitantes, sin considerar los posibles eventos adversos e interacciones.
- El uso de medicamentos como la cloroquina, la hidroxicloroquina (sola o en combinación con azitromicina), la ivermectina, los antivirales y los inmunomoduladores entre otros, debe hacerse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y eficacia de éstos.
- Los países debieran seguir la orientación de la OMS sobre el uso ético de medicamentos en situaciones de emergencia, incluidos el uso en indicaciones no autorizadas y el uso compasivo.
- Resguardar la seguridad de los pacientes con COVID19 requiere de sistemas de información y de vigilancia que incluyan procedimientos normalizados a fin de notificar eventos adversos e interacciones según la normativa local a la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos.¹

Autopsias

- Entre el 4 y el 19 de abril de 2020, se realizaron una serie de autopsias en pacientes con infección por SARS-CoV-2 que fallecieron en el Centro Médico de la Universidad de Augsburgo (Alemania).
- Los 10 casos con COVID-19 mostraron daño alveolar difuso agudo y persistencia de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio fueron los hallazgos histopatológicos predominantes y constituyeron la principal causa de muerte en pacientes con y sin ventilación invasiva.
- **La infiltración de linfocitos hepáticos periportales se consideró por inflamación inespecífica. No está claro si las alteraciones mioepicárdicas se debieron a inflamación sistémica o miocarditis temprana; No se**

¹ <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>

cumplieron los criterios para la miocarditis franca. La afectación del sistema nervioso central por COVID-19 no se pudo detectar.²

Tratamiento

Remdesivir

- Se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de remdesivir intravenoso en adultos hospitalizados con COVID-19 con evidencia de afectación del tracto respiratorio inferior.
- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir remdesivir (dosis de carga de 200 mg en el día 1, seguido de 100 mg diarios hasta 9 días o placebo hasta 10 días. El resultado primario fue el tiempo de recuperación, definido por el alta hospitalaria o la hospitalización solo con fines de control de infecciones.

Los resultados preliminares de los 1059 pacientes (538 asignados a remdesivir y 521 a placebo) con datos disponibles después de la aleatorización indicaron que aquellos que recibieron remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación de 11 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9 a 12), como en comparación con 15 días (IC 95%, 13 a 19) en aquellos que recibieron placebo (índice de tasa de recuperación, 1.32; IC 95%, 1.12 a 1.55; P <0.001). Las estimaciones de mortalidad de Kaplan-Meier a los 14 días fueron del 7,1% con remdesivir y del 11,9% con placebo (razón de riesgo de muerte, 0,70; IC del 95%, 0,47 a 1,04).³ Los hallazgos de este reporte preliminar están pendientes de otros 1063 pacientes que aun están pendientes de análisis.

Hidroxicloroquina (HCQ)

- En un análisis de 96,032 pacientes (edad media 53.8 años, 46.3% mujeres) con COVID-19. De estos, 14,888 pacientes estaban en los grupos de tratamiento (1868 recibieron cloroquina, 3783 recibieron cloroquina con un macrólido, 3016 recibieron hidroxicloroquina y 6221 recibieron hidroxicloroquina con un macrólido) y 81,144 pacientes estaban en el grupo de control. De estos 10,698 (11.1%) pacientes murieron en el hospital.
- En comparación con el grupo control, hidroxicloroquina, hidroxicloroquina con un macrólido, la cloroquina y la cloroquina con un macrólido fueron independientemente asociados con un mayor riesgo de arritmia ventricular de novo durante la hospitalización.

No se puede confirmar un beneficio de hidroxicloroquina o cloroquina, cuando se usa solo o con un macrólido, en pacientes hospitalizados. Cada uno de estos regímenes farmacológicos se asoció con una disminución de la supervivencia en el hospital y una mayor frecuencia de arritmias ventriculares cuando se usa este tratamiento.

² Schaller T, Hirschtbühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. JAMA. Published online May 21, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8907

³ Beigel, J, et al. Remdesivir for the treatment of Covid19-Preliminary report. N Engl J Med Published online May 22,2020:

Meplazumab

- El tratamiento con meplazumab mejoró significativamente el alta hospitalaria ($p = 0.006$) y gravedad del caso ($p = 0.021$) en pacientes crítico y severo vs control; el tiempo de ser negativo al virus en el tratamiento se redujo en relación con el grupo control (mediana 3, IC 95% (1.5–4.5) vs. 13, (6.5–19.5); $p = 0.014$, HR = 0.37, IC 95% (0.155–0.833)); sugiriendo la necesidad de más estudios en ensayos clínicos como una posible opción terapéutica en COVID-19⁴.

Nota: No hubo diseño no aleatorios, estratificación y enmascaramiento, pequeño tamaño muestral, eventos pequeños, no óptimamente comparativo, informes subóptimos de métodos y resultados. Estos primeros datos son para ser considerados como generadores de hipótesis, ya que requiere estudios clínicos aleatorios bien diseñados.

Tocilizumab

- Tocilizumab redujo significativamente la necesidad de ventilación mecánica (OR ponderada: 0,42; IC del 95% [0,20-0,89]; $p = 0.025$), el análisis no ajustado mostró una tendencia hacia un reducción de la mortalidad (OR: 0.25 IC 95% [0.05-0.95], $p = 0.04$), este significado se desvaneció con el análisis ponderado.
- Además, basado en solo 23 pacientes (y 16 controles) tratados fuera de UCI, tocilizumab redujo significativamente el riesgo de posteriores de admisión en la UCI (OR: 0.17; IC 95% [0.06-0.48]; $p = 0,001$)⁵.

Nota: estudio no aleatorizado, confusos, óptimos y aunque no está claro dónde está la fuente del grupo de control, los valores p fueron sacados de la misma población como tratamiento, tamaño de muestra pequeño, eventos pequeños y no es óptimamente comparativo.

⁴ Bian et al. (2020). Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. url: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.2004069>

⁵ Roumier et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861>

Prevención

Vacuna

Vacuna de ADN Recombinante

- Se desarrolló una serie de candidatos a vacunas de ADN que expresan diferentes formas de la proteína Spike (S) SARS-CoV-2 y se evaluaron en 35 macacos rhesus.
- Los animales vacunados desarrollaron respuestas inmunes humorales y celulares, incluidos títulos de anticuerpos neutralizantes comparables a los encontrados en humanos convalecientes y macacos infectados con SARS-CoV-2.
- Después de la vacunación, todos los animales fueron infectados con SARS-CoV-2, y la vacuna que codifica la proteína S de longitud completa produjo reducciones > 3.1 y > 3.7 log₁₀ en las cargas virales medias en el lavado broncoalveolar y la mucosa nasal, respectivamente, en comparación con el grupo control.
- Los títulos de anticuerpos neutralizantes provocados por la vacuna se correlacionan con la eficacia protectora, lo que sugiere un hallazgo inmune de protección. Estos datos demuestran la protección de la vacuna contra el SARS-CoV-2 en primates no humanos.
- **Estos hallazgos sugieren que una vacuna de ADN recombinante podría ser probada en estudios posteriores.**⁶

Vacuna Vectorizada por Adenovirus

- Un ensayo de fase 1 de aumento de dosis, de céntrico, abierto, no aleatorio, de una vacuna vectorizada con Ad5 en Wuhan, China.
- Los adultos sanos de entre 18 y 60 años se inscribieron secuencialmente y fueron asignados a uno de tres grupos de dosis (5×10^{10} , 1×10^{11} y 1.5×10^{11} partículas virales) a través de una inyección intramuscular.
- El resultado primario fueron los eventos adversos en los 7 días posteriores a la vacunación. La seguridad se evaluó durante 28 días después de la vacunación.

La vacuna COVID-19 vectorizada con Ad5 es tolerable e inmunogénica a los 28 días después de la vacunación. Las respuestas humorales contra el SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo en el día 28 después de la vacunación en adultos sanos, y se observaron respuestas específicas rápidas de células T a partir del día 14 después de la vacunación. Estos hallazgos sugieren que la vacuna vectorizada Ad5 podría moverse a estudios Fase 2^a.^{7, 8}

⁶ Yu, J, Tostanoski, L, Peter, L, et al. DNA Vaccine protection against SARS-CoV-2 in Rhesus macaques. Science 20 May 2020:eabc6284. Doi:10.1126/science.abc6284

⁷Feng-Cai Zhu, et al. **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.** The Lancet, May 22, 2020; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3

⁸ The Lancet. "First human trial of COVID-19 vaccine finds it is safe and induces rapid immune response." ScienceDaily. ScienceDaily, 22 May 2020. <www.sciencedaily.com/releases/2020/05/200522113708.htm>.

Anticuerpos Monoclonales

- Múltiples anticuerpos monoclonales dirigidos al SARS-CoV-2 S han sido identificados a partir de las células B de memoria de un individuo que fue infectado con el SARS-CoV en 2003.
- Un anticuerpo, llamado **S309**, neutraliza potentemente los pseudovirus SARS-CoV-2 y SARS-CoV, así como los viriones de SARS-CoV-2 comprometiendo el dominio de unión al receptor S. Usando microscopía crioelectrónica y ensayos de unión, se demostró que S309 reconoce un epítipo que contiene glucano que se conserva dentro del subgénero del sarbecovirus, sin competir con la unión del receptor.
- Los cócteles de anticuerpos que incluyen S309 junto con otros anticuerpos identificados aumentaron aún más la neutralización del SARS-CoV-2 y pueden limitar la aparición de mutantes de neutralización.
- **Estos resultados sugieren la investigación para el uso de cócteles de anticuerpos que contienen S309 y S309 para la profilaxis en individuos con alto riesgo de exposición o como una terapia posterior a la exposición para limitar o tratar enfermedades graves.**⁹

⁹ Pinto, D., Park, Y., Beltramello, M. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature(2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>