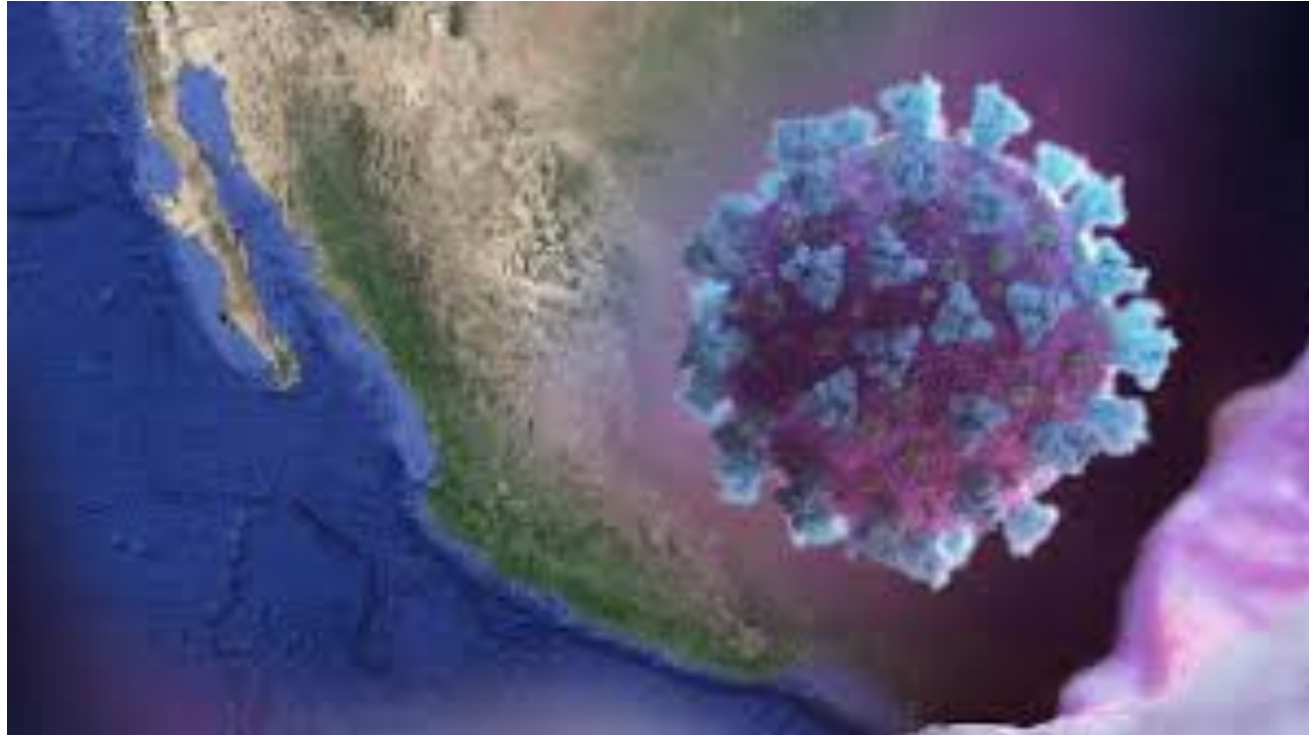


Coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19)



Brenda Crabtree Ramírez

Profesora Adjunta del Programa de Alta Especialidad en VIH (UNAM)
Investigadora Titular del Departamento de Infectología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

brenda.crabtree@infecto.mx



BrendaCrabtreeR

Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

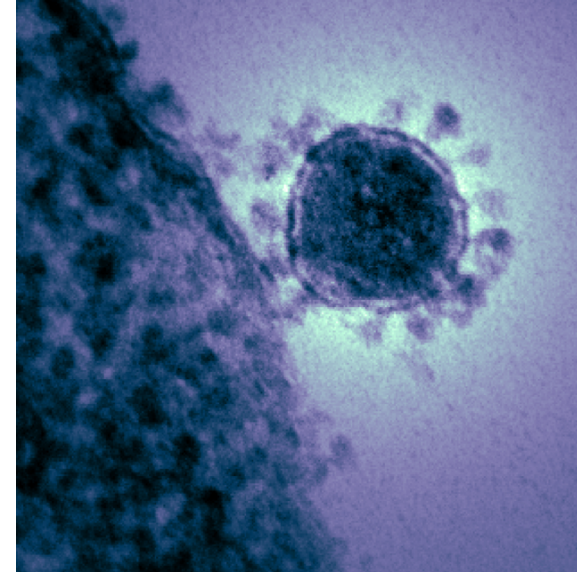
Siete Coronavirus que afectan a seres humanos (HCoVs)

Comunes HCoVs:

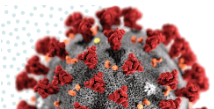
HCoV-229E (alpha)
HCoV-OC43 (alpha)
HCoV-NL63 (beta)
HCoV-HKU1 (beta)

Otros HCoVs:

SARS-CoV (beta)
MERS-CoV (beta)
COVID-19* (beta)



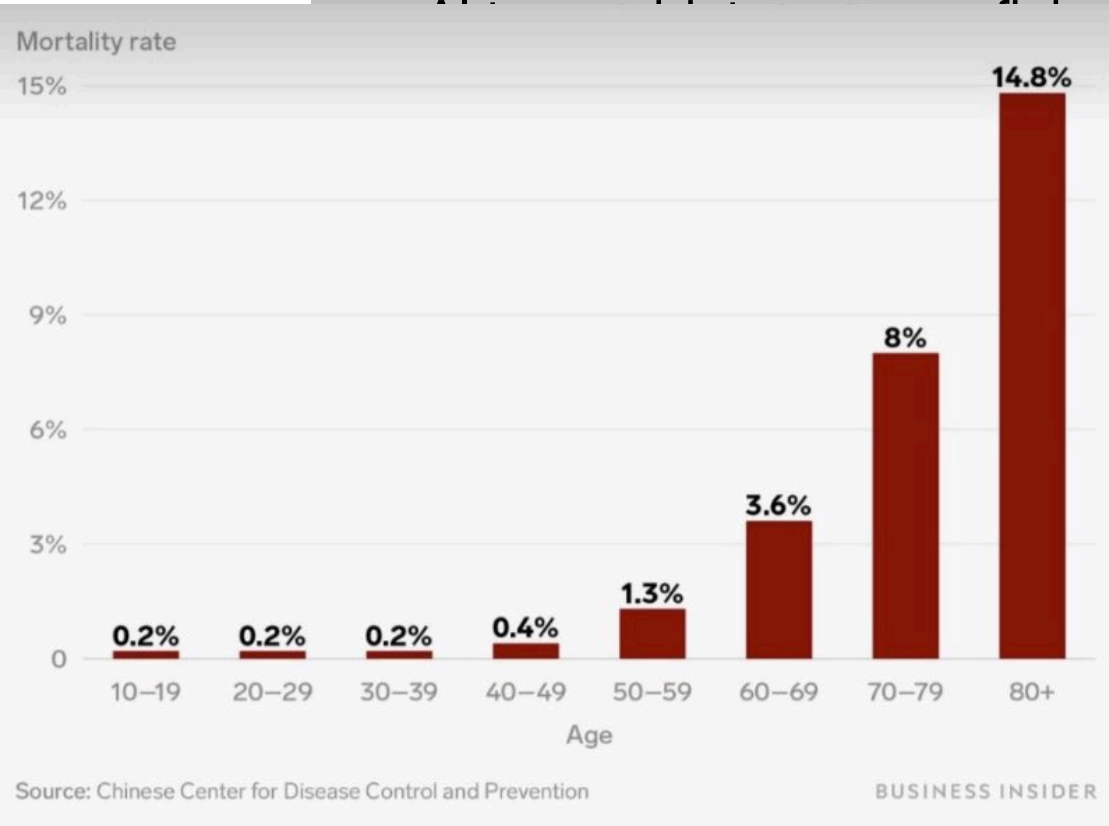
Produced by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), this highly magnified, digitally colorized transmission electron microscopic (TEM) image, reveals ultrastructural details exhibited by a single, spherical shaped, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) virion.



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

¿Cómo se transmite?

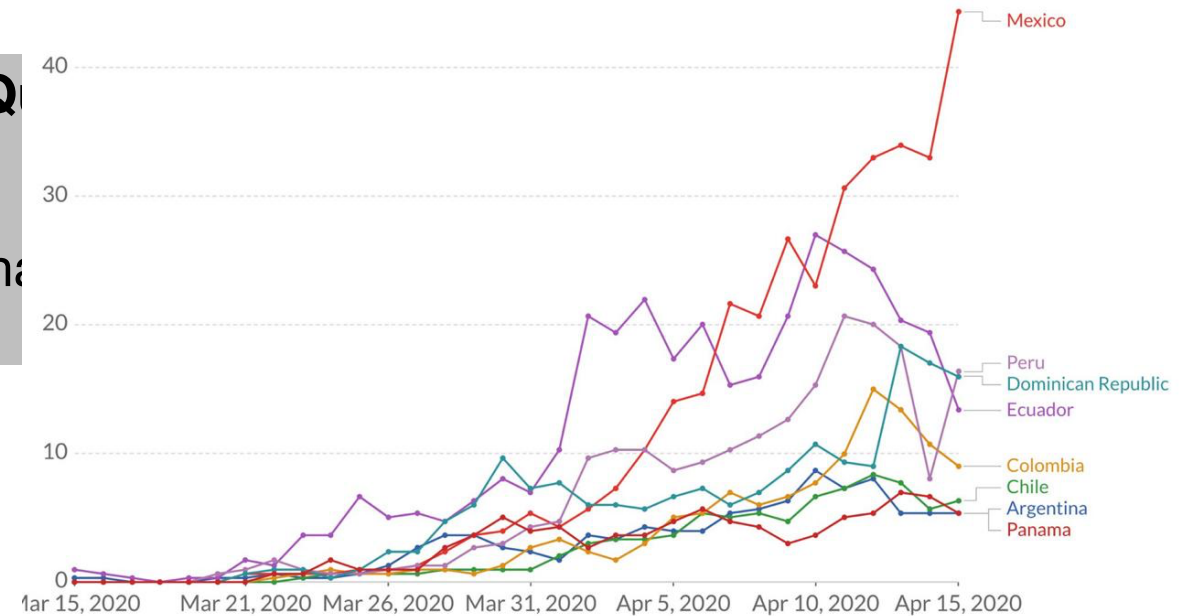
Por contacto personal cercano con una persona infectada
A través de personas infectadas al toser o estornudar



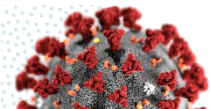
COVID-19: Daily new confirmed deaths, rolling 3-day average

Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.

Our World
in Data



Source: European CDC - Situation Update Worldwide - Last updated 15th April, 11:15 (London time) OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY
Note: The rolling average is the average across three days - the confirmed deaths on the particular date, and the two previous days. For example, the value for 27th March is the average over the 25th, 26th and 27th March.



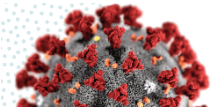
Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

COVID-19 es una infección respiratoria nueva que se identificó por primera vez en Wuhan, China pero que se ha expandido a nivel mundial

La propagación se da principalmente de **persona a persona**



*Los síntomas podrían aparecer de 2 a 14 días (promedio 5 días) después de la exposición al virus



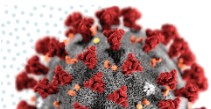
Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

¿Porqué es un problema para los Sistemas de Salud?

- 22 millones de habitantes en zona metropolitana de México
- Si 20% se infectan → 4'400,000
 - De estos, 15% necesitarán atención médica → 660,000
 - Si 1/3 parte de los hospitalizados requieren UTI seria ~ 220,000 (en 1-3 meses)

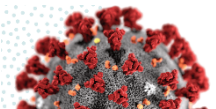
Latinoamérica tiene entre 1-4 camas/1000 habitantes (México 2.7)
Hay 1200 camas en UTI aproximadamente en México y se ampliarán a 5000 ahora

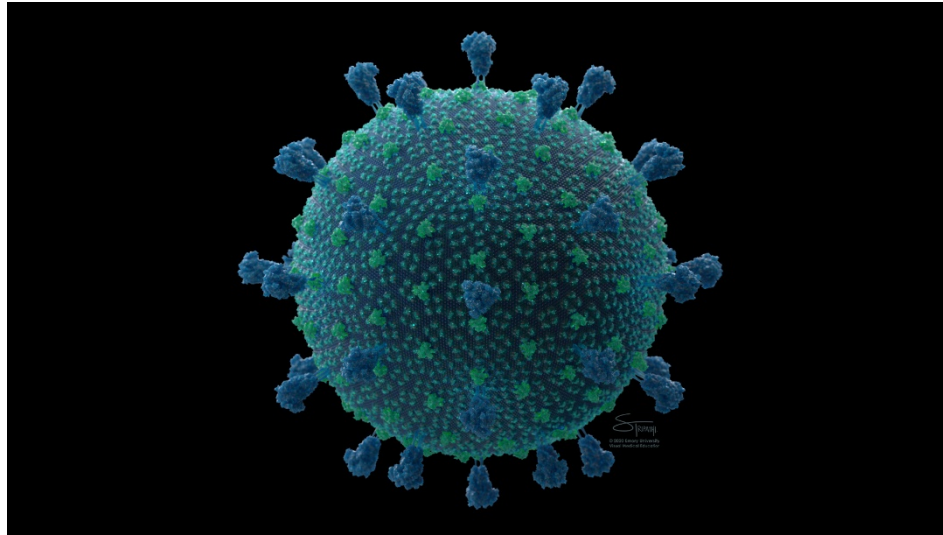
Europa tiene en promedio de 4 a 7 camas/1000 habitantes



Por tanto es urgente...

- Evidencia científica sobre tratamiento eficaz
- Medidas extremas de prevención en la comunidad
- Vacuna





Tratamiento del COVID-19

Carlos del Rio, MD

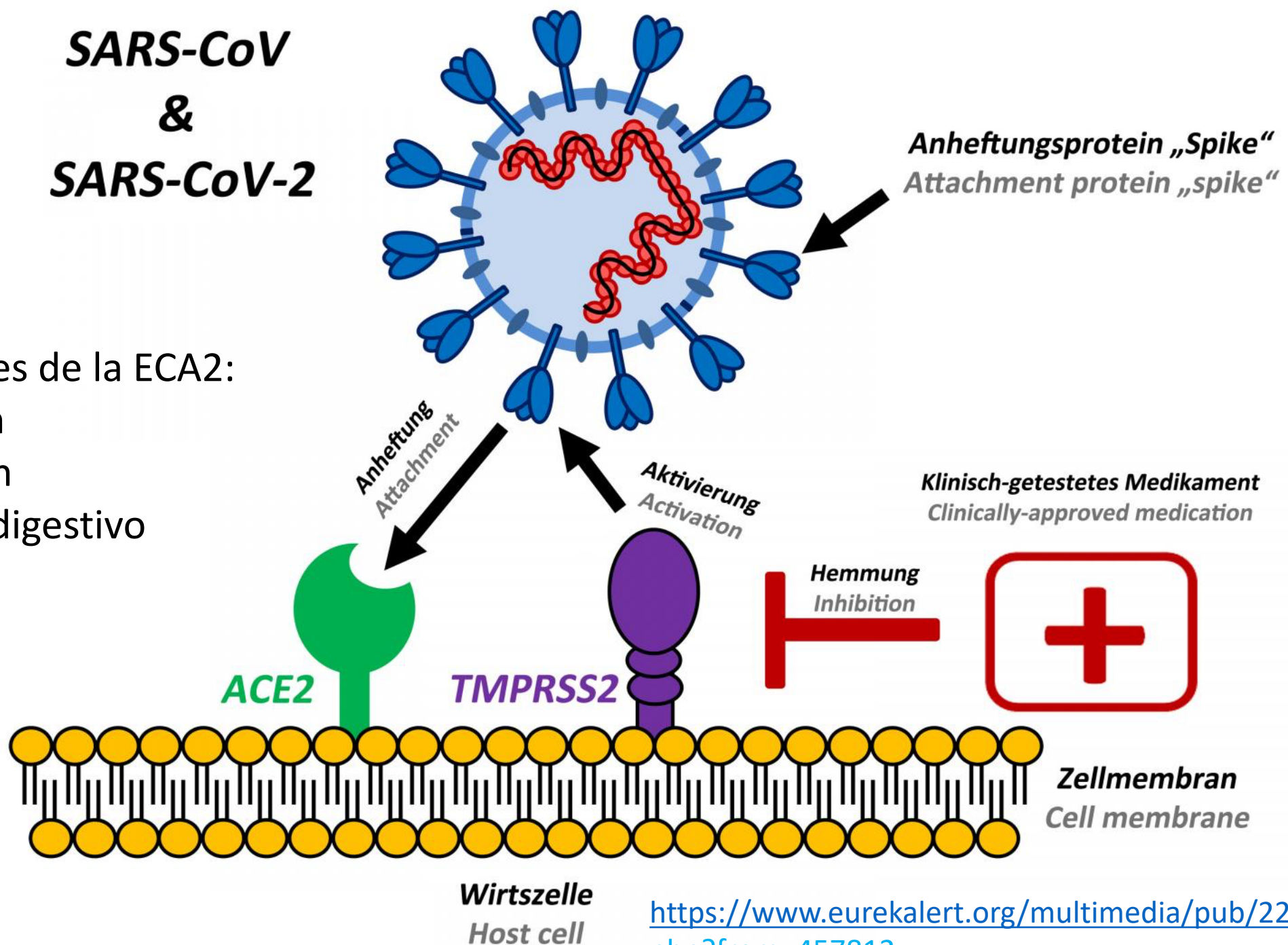
Emory University



CarlosdelRio7

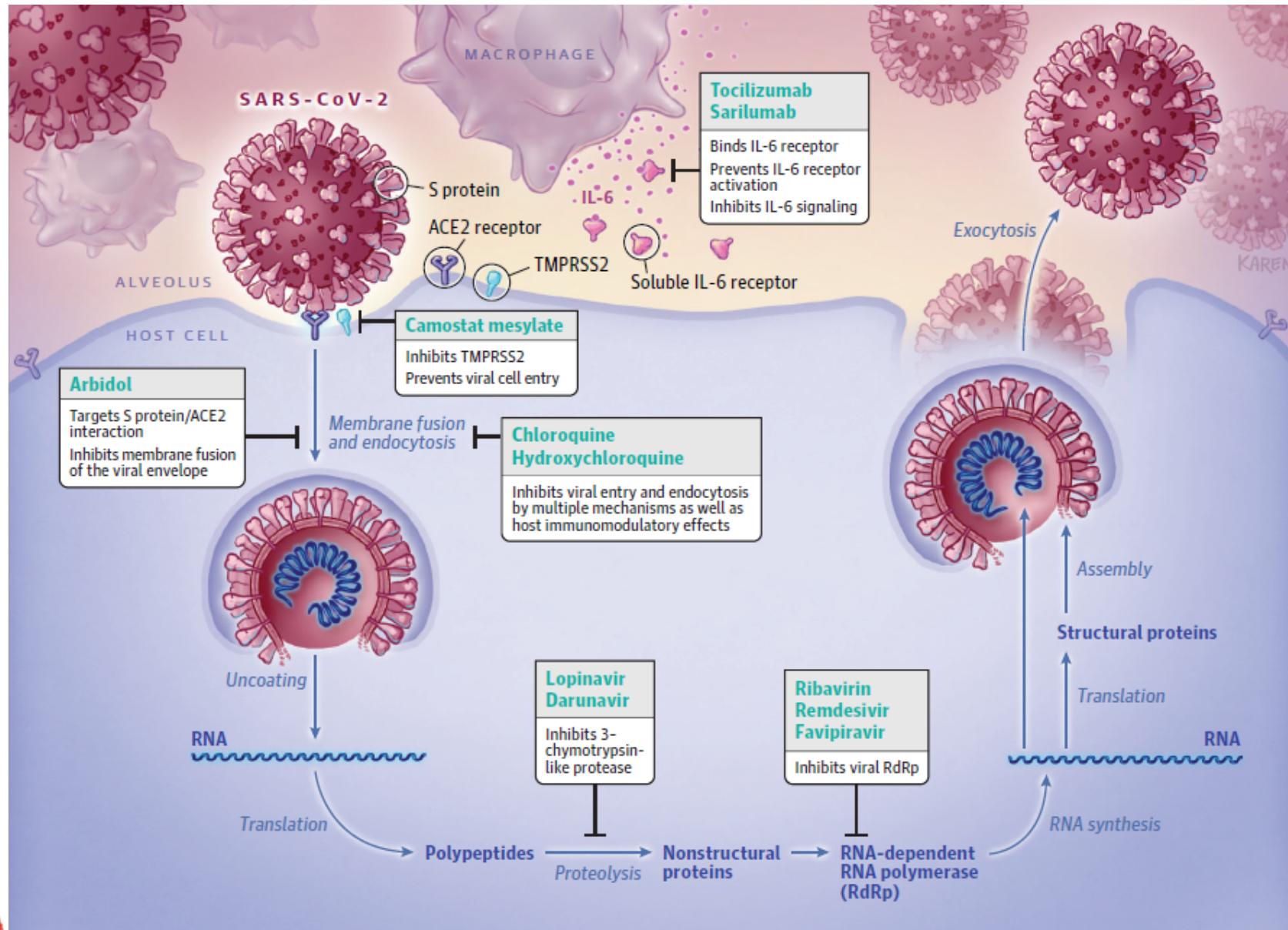
SARS-CoV & SARS-CoV-2

Receptores de la ECA2:
Pulmón
Corazón
Tracto digestivo
Riñón



<https://www.eurekalert.org/multimedia/pub/226254.php?from=457812>.

Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

JAMA | Review

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review

James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD

IMPORTANCE The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) presents an unprecedented challenge to identify effective drugs for prevention and treatment. Given the rapid pace of scientific discovery and clinical data generated by the large number of people rapidly infected by SARS-CoV-2, clinicians need accurate evidence regarding effective medical treatments for this infection.

OBSERVATIONS No proven effective therapies for this virus currently exist. The rapidly expanding knowledge regarding SARS-CoV-2 virology provides a significant number of potential drug targets. The most promising therapy is remdesivir. Remdesivir has potent in vitro activity against SARS-CoV-2, but it is not US Food and Drug Administration approved and currently is being tested in ongoing randomized trials. Oseltamivir has not been shown to have efficacy, and corticosteroids are currently not recommended. Current clinical evidence does not support stopping angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with COVID-19.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The COVID-19 pandemic represents the greatest global public health crisis of this generation and, potentially, since the pandemic influenza outbreak of 1918. The speed and volume of clinical trials launched to investigate potential therapies for COVID-19 highlight both the need and capability to produce high-quality evidence even in the middle of a pandemic. No therapies have been shown effective to date.

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019
Published online April 13, 2020.

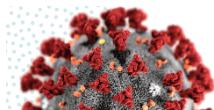
 [Viewpoint](#)

 [Related article](#)

Author Affiliations: Department of Pharmacy, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue); Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue, Cutrell); Pharmacy Service, VA North Texas Health Care System, Dallas (Jodlowski).

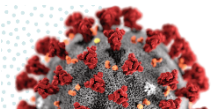
Corresponding Author: James B. Cutrell, MD, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-9113 (james.cutrell@utsouthwestern.edu).

Section Editors: Edward Livingston, MD, Deputy Editor, and Mary McGrae McDermott, MD, Deputy Editor.



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

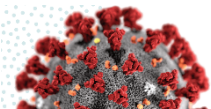
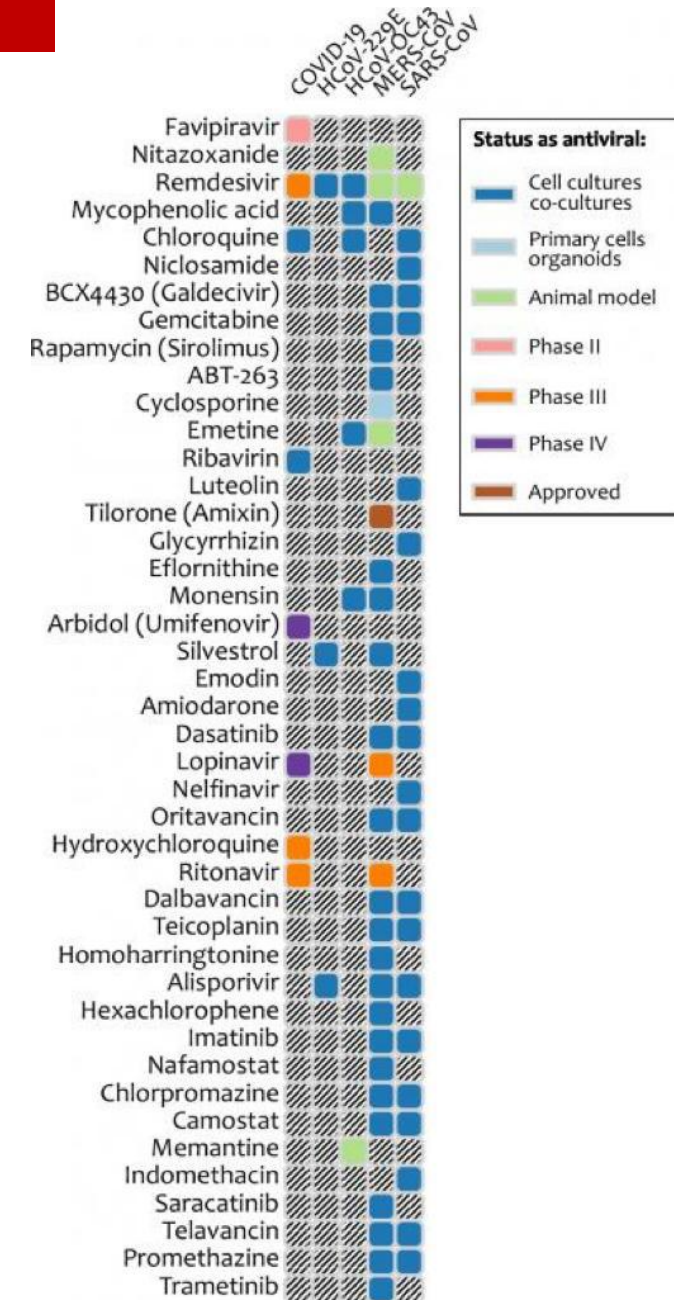
Esta es la lista de medicamentos aprobados para tratar el COVID-19...



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Medicamentos y estrategias que están siendo estudiados para el tratamiento

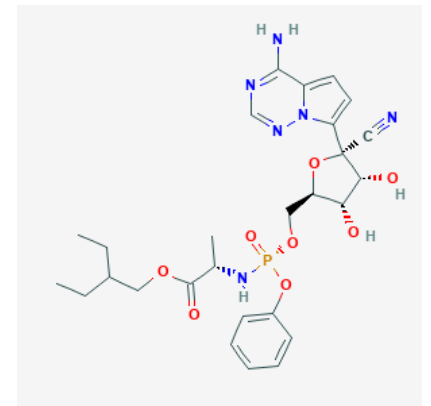
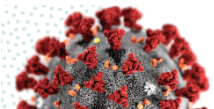
- Remdesivir
- Chloroquina
- Hidroxicloroquina
- Lopinavir/ritonavir
- Darunavir/cobicistat
- Ribavirina
- Nitazoxanida
- Niclosamida
- Favipiravir
- Suero convalescente
- Anticuerpos monoclonales
- Nelfinavir
- Penciclovir
- Mefloquina
- Oseltamivir
- Immunomoduladores
 - Corticosteroides
 - Tocilizumab
 - INF-alfa (inhalaado)
 - IVIG
 - Baricitinib
 - Interferon lambda



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

REMDESIVIR (GS-5734)

- Análogo nucleósido que inhibe la polimerasa del NRN viral
 - Requiere de fosforilación intracelular para su activación
- Desarrollado originalmente contra el Ebola pero no fue eficaz
- Hay una homología del 96% entre la secuencia de la polimerasa ARN dependiente entre la del SARS-CoV y la del SARS-CoV-2
- Actividad en modelos animales contra MERS-CoV, SARS-CoV

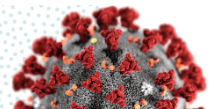


Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

REMDESIVIR ensayos clínicos

- Seis estudios registrados en ClinicalTrials.gov (4 en EUA y dos en China)
- Estudios en EUA:
 - **Gilead COVID-19 de severidad moderada** (NCT04292730)
 - Fase 3, abierto, aleatorizado con n = 600
 - R brazos: (1) RDV 5 días, (2) RDV 10 días, (3) Control
 - **Gilead COVID-19 grave**(NCT04292899)
 - Fase 3, abierto, aleatorizado con n = 400
 - 2 brazos: (1) RDV 5 días, (2) RDV 10 días
 - **NIAID Estudio adaptivo** (NCT04280705)
 - Fase 2, doble ciego, aleatorizado con n = 800 (cierra el domingo)
 - 2 brazos (1) RDV 10 días, (2) Placebo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402766>



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

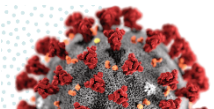
CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

- Aumenta el pH endosomal requerido para la fusión del virus con la célula blanco e interfiere con la glucosilación celular de los receptores del SARS-CoV-2
- Actividad inmunomoduladora
- Reportes anecdóticos y estudios pequeños no controlados de “mejoría”
- Estudio fase III contra placebo en China (NCT04261517) en casos de neumonía
- Se recomienda en guías Chinas y de algunos otros países para casos leves, moderados y severos
- Medicamento recomendado por Trump pero no por las guías de la IDSA!

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. Clin Infect Dis. doi:10.1093/cid/ciaa237

Chin J Tuberc Respir Dis. 2020;43(0):E019. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019

Gao J, Tian Z, Yang X. Biosci Trends. 2020;advpub. doi:10.5582/bst.2020.01047



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA - TOXICIDAD

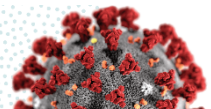
- GENERALES – nausea y mareo (frecuentes y leves)
- CARDIOTOXICIDAD – con uso prolongado, alteraciones de la conducción
- PROLONGACION DEL QTc – posibilidad de TdP
- DEFICIENCIA DE G6PD – de poca relevancia clínica
- OTROS – retinopatía, toxicidad hematológica

Chin J Tuberc Respir Dis. 2020;43(0):E019. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019

Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers Y-M. Drug Saf. 2018;41(10):919-931. doi:10.1007/s40264-018-0689-4

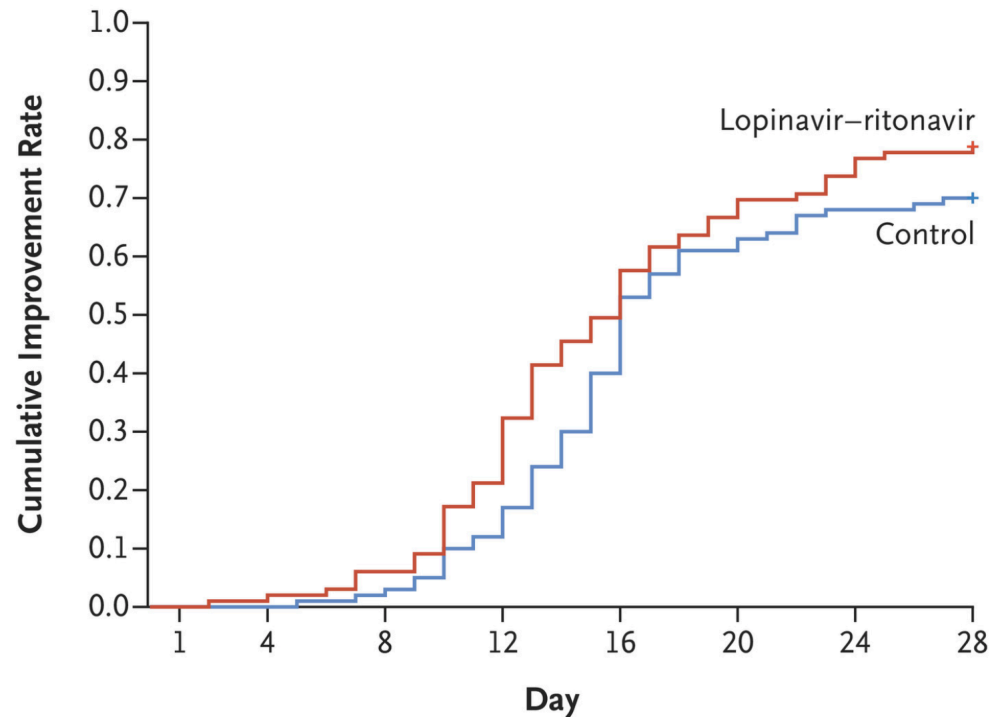
Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Clin Toxicol. 2006;44(2):173-175. doi:10.1080/15563650500514558

Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Arthritis Care Res. 2018;70(3):481-485. doi:10.1002/acr.23296



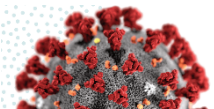
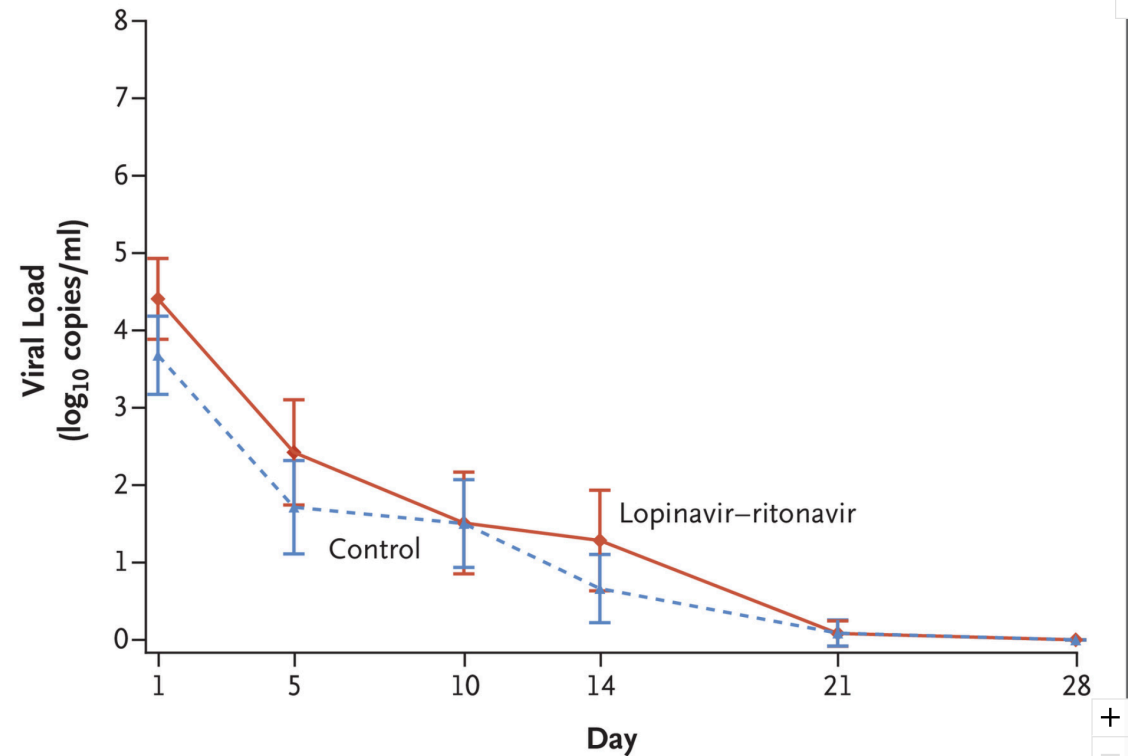
Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

LOPINAVIR/RITONAVIR



No. at Risk

Lopinavir-ritonavir	99	98	93	78	50	33	26	22
Control	100	100	98	88	60	39	32	30



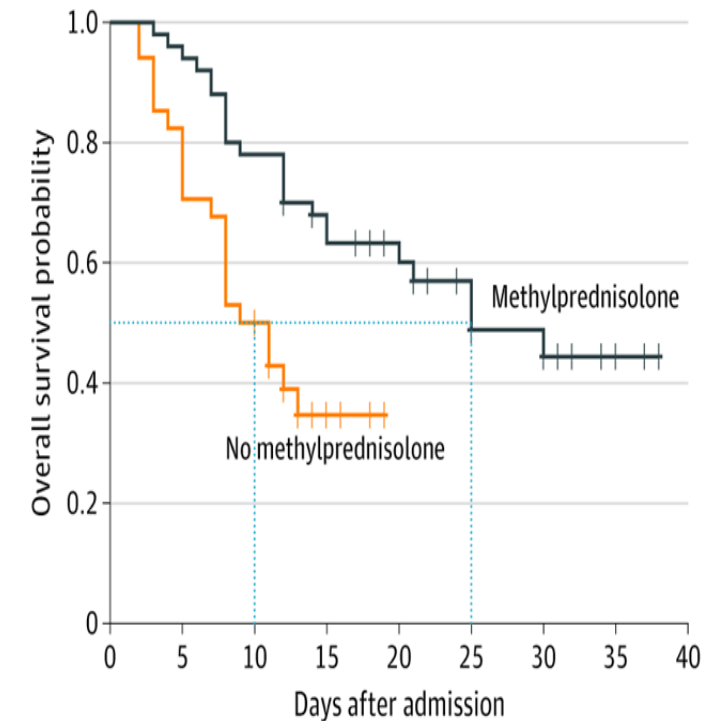
Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

CORTICOSTEROIDES

Estudio retrospectivo de cohorte con 201 pacientes con COVID-19 en el hospital Jinyintan de Wuhan, China

Table 3. Clinical Characteristics and Initial Laboratory Indices Among Patients With and Without ARDS

Clinical characteristics	All patients Without ARDS, No. (%) (n = 117)	With ARDS, No. (%) (n = 84)	Difference (95% CI) ^a	P value ^b	Patients with ARDS		Difference (95% CI) ^a	P value ^b
					Alive, No. (%) (n = 40)	Died, No. (%) (n = 44)		
Age, median (IQR), y	48.0 (40.0 to 54.0)	58.5 (50.0 to 69.0)	12.0 (8.0 to 16.0)	<.001	50.0 (40.3 to 56.8)	68.5 (59.3 to 75.0)	18.0 (13.0 to 23.0)	<.001
Highest patient temperature, median (IQR), °C	38.60 (38.2 to 39.0)	39.0 (38.5 to 39.6)	0.3 (0.0 to 0.5)	.004	39.0 (38.5 to 39.7)	38.9 (38.0 to 39.2)	-0.3 (-0.6 to 0.0)	.05
≥39 (high fever)	36 (36.4)	41 (57.7)	21.3 (5.3 to 37.5)	.006	27 (73.0)	14 (41.2)	-31.8 (-56.5 to -7.1)	.007
<39	63 (63.6)	30 (42.3)			10 (27.0)	20 (58.8)		
Gender								
Male	68 (58.1)	60 (71.4)	13.3 (-0.9 to 27.5)	.05	31 (77.5)	29 (65.9)	-11.6 (-33.0 to 9.9)	.24
Female	49 (41.9)	24 (28.6)			9 (22.5)	15 (34.1)		
Initial symptoms								
Fever	110 (94.0)	78 (92.9)	-1.2 (-9.2 to 6.8)	.74	39 (97.5)	39 (88.6)	-8.9 (-21.8 to 4.1)	.25
Cough	95 (81.2)	68 (81.0)	-0.2 (-11.5 to 11.0)	.97	35 (87.5)	33 (75.0)	-12.5 (-31.3 to 6.3)	.15
Productive cough	42 (35.9)	41 (48.8)	12.9 (-1.9 to 27.7)	.07	22 (55.0)	19 (43.2)	-11.8 (-35.5 to 11.8)	.28
Dyspnea	30 (25.6)	50 (59.5)	33.9 (19.7 to 48.1)	<.001	21 (52.5)	29 (65.9)	13.4 (-9.8 to 36.7)	.21
Fatigue or myalgia	38 (32.5)	27 (32.1)	-0.3 (-13.8 to 13.1)	.96	12 (30.0)	15 (34.1)	4.1 (-18.2 to 26.4)	.69
Comorbidities								
Hypertension	16 (13.7)	23 (27.4)	13.7 (1.3 to 26.1)	.02	7 (17.5)	16 (36.4)	18.9 (-2.0 to 39.7)	.05
Diabetes	6 (5.1)	16 (19.0)	13.9 (3.6 to 24.2)	.002	5 (12.5)	11 (25.0)	12.5 (-6.3 to 31.3)	.15
Cardiac disease	3 (2.6)	5 (6.0)	3.4 (-3.4 to 10.2)	.40	4 (10.0)	4 (9.1)	-0.9 (-14.4 to 12.6)	.13
Treatment in hospital								
Oxygen therapy ^c								
Nasal cannula	81 (69.2)	17 (20.2)	-49.0 (-62.0 to -36.0)	<.001	17 (42.5)	0	-42.5 (-60.2 to -24.8)	<.001
NMIV	0	61 (72.6)	72.6 (62.1 to 83.2)		23 (57.5)	38 (86.4)	28.9 (8.1 to 49.6)	
IMV	0	5 (6.0)	6.0 (-0.1 to 12.0)		0	5 (11.4)	11.4 (-0.4 to 23.1)	
IMV with ECMO	0	1 (1.2)	1.2 (-2.2 to 4.5)		0	1 (2.3)	2.3 (-4.4 to 8.9)	
Methylprednisolone	12 (10.3)	50 (59.5)	49.3 (36.4 to 62.1)	<.001	27 (67.5)	23 (52.3)	-15.2 (-38.3 to 7.9)	.16
Antibiotic therapy	113 (96.6)	83 (98.8)	2.2 (-2.8 to 7.3)	.59	40 (100.0)	43 (97.7)	-2.3 (-8.9 to 4.4)	>.99
Antiviral therapy	106 (90.6)	64 (76.2)	-14.4 (-26.0 to -2.9)	.005	39 (97.5)	25 (56.8)	-40.7 (-58.5 to -22.9)	<.001



No. at risk

No methylprednisolone	34	28	17	4	0	0	0	0	0
Methylprednisolone	50	48	39	29	20	14	11	4	0

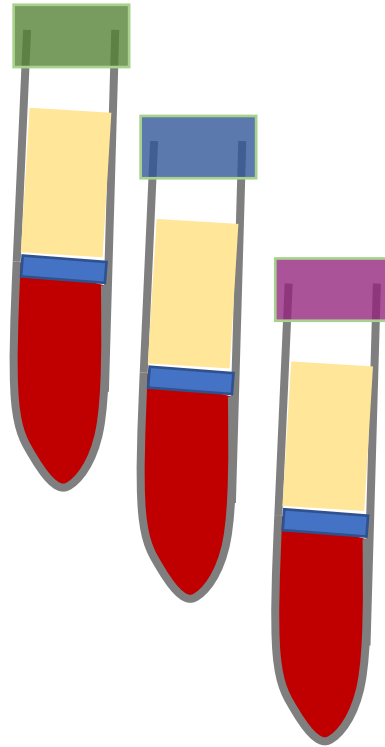
Uso de plasma convaleciente en enfermedades infecciosas

Dra Jeannette Guarner
Universidad de Emory

Diferencia entre plasma y suero

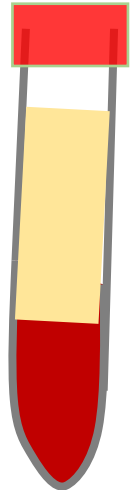
- Plasma

- Es sangre que ha sido anticoagulada
- Tiene factores de coagulación, en especial fibrinógeno
- Puede tener plaquetas



- Suero

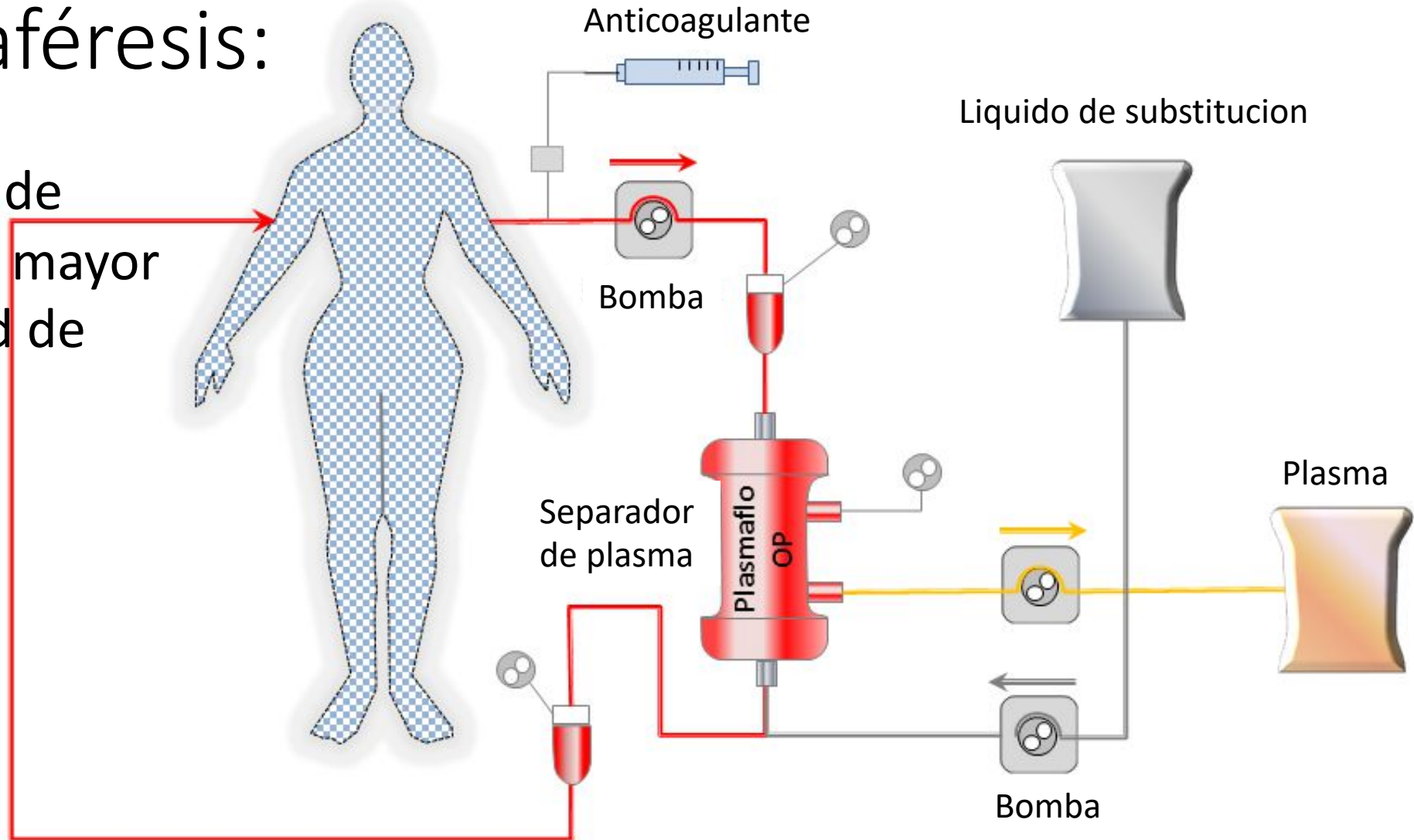
- No está anticoagulado
- Se forma un coágulo y por tanto no tiene factores de la coagulación incluyendo plaquetas



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Plasmaféresis:

manera de
obtener mayor
cantidad de
plasma



Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)



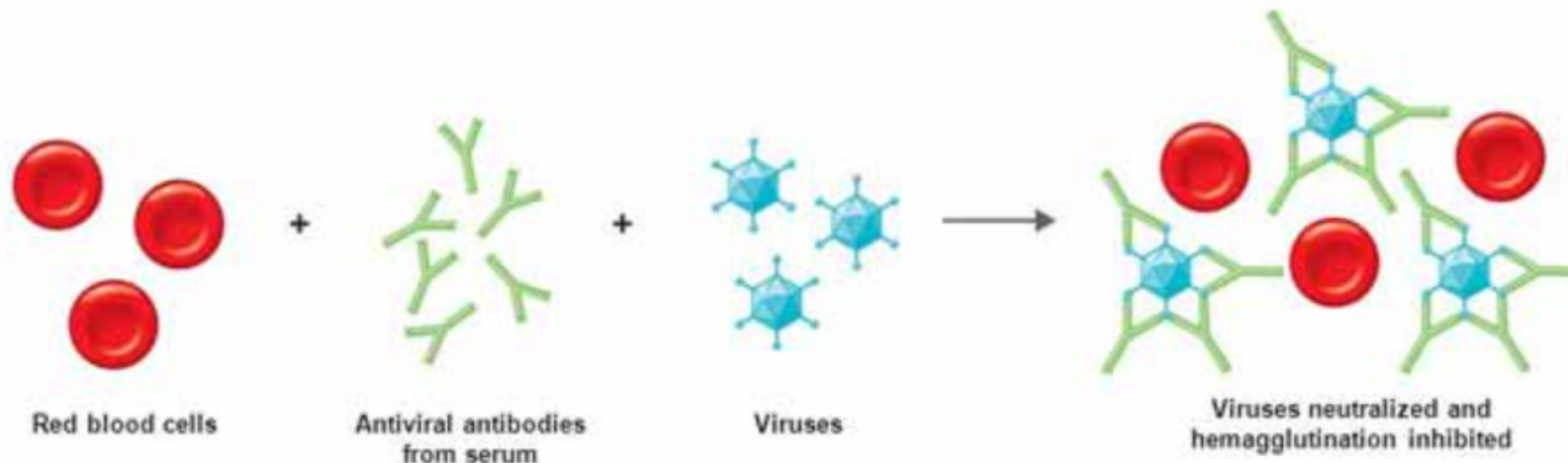
Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

- Como es un producto de sangre hay que hacerle las pruebas habituales: VIH, Hepatitis B y C...

Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Plasma convaleciente

- Convaleciente: recuperación de una enfermedad. Generalmente se basa en signos y síntomas.
- En el caso de uso de plasma vamos a requerir que tenga anticuerpos en contra de la infección, de ser posible que estos anticuerpos neutralicen la infección (virus).



Infecciones en las que se ha usado plasma convaleciente

- SARS 
 - Influenza H1N1 2009 pandémica
 - Influenza aviar
 - Fiebres hemorrágicas: Ébola 
- Fiebres hemorrágicas: Ébola por lo que es posible que existan otros factores, no solo presencia de anticuerpos.
 - En 2003, se trataron 80 pacientes en el Hospital Príncipe de Gales en Hong Kong.
 - Menor mortalidad en aquellos que recibieron el plasma convaleciente 12.5% comparada con la mortalidad general de SARS (17%).
 - Si se transfundía al paciente en los primeros 14 días, los resultados eran mejores.

Uso de plasma convaleciente para COVID-19

- 5 pacientes en China
- Todos con insuficiencia respiratoria severa en ventiladores, uno en ECMO, y 2 con neumonías fúngicas o bacteriana.
- 4 recibieron la transfusión a los 20 días mientras que uno en los primeros 10 días.
- Pacientes continuaron recibiendo tratamiento antiviral con lopinavir/ritonavir e interferón.
- Una semana después de la transfusión mejoraron síntomas (fiebre y oxigenación).
- En el plasma convaleciente se encontraron anticuerpos neutralizantes.

Problemas

- No es un estudio randomizado por lo que no es posible definir si realmente fue el plasma lo que contribuyo a la mejoría.
- Pero probaron el concepto del uso de plasma convaleciente.
- Se necesitan mejores estudios para definir si el uso realmente funciona.

EDITORIAL

Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges

John D. Roback, MD, PhD; Jeannette Guarner, MD

In this issue of *JAMA*, Shen et al report findings from a preliminary study of 5 severely ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The use of convalescent plasma for severe COVID-19 is a promising approach, but it is not clear whether it is effective. The use of convalescent plasma for severe COVID-19 is a promising approach, but it is not clear whether it is effective.

Gracias
Preguntas