MEDICAMENTOS PARA CORONAVIRUS

SARS COV 2

En los barcos de crucero suele haber brotes de enfermedades infecciosas debido a que se trata de un entorno cerrado, hay contacto frecuente entre viajeros de muchos países, la tripulación se transfiere entre los barcos y suele haber poblaciones de alto riesgo (personas de 65 años de edad o más y con comorbilidades). Hubo más de 800 casos de COVID-19 durante los brotes en los viajes de crucero, con casos secundarios adquiridos en la comunidad vinculados a pasajeros que regresaron de un crucero. La transmisión se produjo en múltiples viajes y entre varios barcos.

- En el Diamond Princess, el 17,9 % de las personas infectadas presentaban infección asintomática, lo que podría explicar parcialmente la alta tasa de ataques entre los pasajeros del barco y la tripulación.

- Después del desembarco pero antes de la desinfección, se halló ARN viral en una variedad de superficies en las cabinas de pasajeros infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos, hasta 17 días después de que se desocuparan las cabinas. No obstante, no está claro si el ARN provenía de virus vivos o muertos. Si era de virus vivos, en teoría, las partículas virales se pueden transmitir. Se necesitan estudios sobre la transmisibilidad del virus identificado en diversas superficies para identificarlas como posibles fuentes de transmisión.

- En el Grand Princess, los miembros de la tripulación, que fueron transferidos entre barcos, probablemente se infectaron en un barco y luego transmitieron el SARS-CoV-2 a pasajeros y miembros de la tripulación de otro barco.

- Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) recomendaron que se aplazaran todos los viajes en crucero en todo el mundo, y las líneas de cruceros anunciaron una suspensión temporal y voluntaria de sus operaciones durante la pandemia de la COVID-19.

Fármacos:

No existen fármacos, anticuerpos o vacunas aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de EE. UU. específicamente para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El tratamiento de los casos es paliativo, e incluye el uso de oxígeno suplementario y ventilación mecánica cuando está indicado. Se están estudiando varios fármacos aprobados para otras indicaciones, así como varios fármacos en investigación, en muchos ensayos clínicos en curso en todo el mundo (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html).

- Remdesivir (RDV) es un fármaco antiviral IV de amplio espectro que está en investigación. RDV es un análogo nucleósido que inhibe la ARN polimerasa y la replicación vírica. Tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y actividad in vitro e in vivo frente a los coronavirus relacionados. Se ha utilizado RDV para uso compasivo (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191) según el empeoramiento del estado clínico del paciente. Se ha informado que se está utilizando RDV en ensayos controlados aleatorizados en todo el mundo para determinar su seguridad y eficacia, y también se está administrando en situaciones de uso compasivo no controlado en algunos pacientes (https://rdvcu.gilead.com/).

- Actualmente, se está utilizando en estudios clínicos de China favipiravir, otro inhibidor de la ARN polimerasa de amplio espectro aprobado para su uso en Japón para el tratamiento de la gripe, para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la COVID-19 (https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14\_2020.01012/\_pdf/-char/en).

- La cloroquina es un fármaco oral utilizado para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la malaria, y la hidroxicloroquina se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la porfiria cutánea tardía. Debido a que estos fármacos aumentan el pH del fagolisosoma intracelular y permiten que la doxiciclina tenga actividad bactericida contra Coxiella burnetii, la causa de la fiebre Q, la hidroxicloroquina se utiliza en combinación con doxiciclina en el tratamiento de la endocarditis en la fiebre Q. Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina tienen actividad in vitro contra el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 y otros coronavirus, y la hidroxicloroquina tiene una potencia relativamente mayor contra el SARS-CoV-2 (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html). En un estudio de China, se informó que el tratamiento con cloroquina de los pacientes con COVID-19 fue clínica y virológicamente eficaz frente a un grupo de comparación, y se añadió cloroquina como un antiviral recomendado para el tratamiento de la COVID-19 en China <https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32074550/full_citation>).

En un pequeño estudio de Francia, se informó que la hidroxicloroquina sola o en combinación con azitromicina redujo la detección de ARN de SARS-CoV-2 en las muestras de las vías respiratorias superiores, en comparación con un grupo de control no aleatorizado, pero no se evaluó el beneficio clínico (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub). Se ha informado que tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina han sido bien toleradas por los pacientes con COVID-19, aunque ambas pueden prolongar el intervalo QT. En función de datos in vitro limitados y datos clínicos basados en observaciones, en varios países se recomienda actualmente el uso de cloroquina o hidroxicloroquina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. En los Estados Unidos, hay varios ensayos clínicos planificados de hidroxicloroquina para profilaxis o tratamiento de la infección por el SARS-CoV-2.

Puede encontrar más información sobre los ensayos en https://clinicaltrials.gov. Mientras tanto, varios estados de EE. UU. han emitido restricciones sobre la prescripción de estos fármacos porque se dice que los médicos están recetando estos fármacos para ellos mismos o para familiares.

**- En un ensayo clínico de China, el fármaco contra el VIH lopinavir-ritonavir (Kaletra) no mostró resultados prometedores para el tratamiento de los pacientes hospitalizados con COVID-19 con neumonía (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282). Este ensayo no tuvo la potencia suficiente, y se ha informado que el lopinavir-ritonavir se encuentra en investigación en un estudio de la Organización Mundial de la Salud.**

Inmunoterapia: En las epidemias de SARS, MERS y COVID-19, se ha utilizado la inmunoterapia pasiva con suero de pacientes convalecientes, y los informes basados en observaciones sugieren que el suero de convalecientes puede conferir protección y reducir la carga viral (https://www.jci.org/articles/view/138003). Según su gobernador, el estado de Nueva York comenzará a tratar a personas infectadas con plasma de pacientes recuperados (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>).

Sin embargo, no está clara la eficacia del plasma de convalecientes estudiada en brotes previos de infecciones respiratorias virales, ya que faltaban grupos de control adecuados. Además, otros factores pueden haber afectado los resultados, tal como la gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades cuando se administró plasma de convalecientes durante el curso de la enfermedad, el título de anticuerpos neutralizantes administrados y el efecto de otros tratamientos concomitantes.

La interleucina 6 puede desempeñar un papel en la generación de una respuesta inflamatoria hiperactiva (“tormenta de citocinas”) en los pulmones de pacientes con COVID-19 que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda. En un ensayo clínico de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, se evaluará el uso de **sarilumab**, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe la vía de la IL-6 mediante la unión y el bloqueo del receptor de la IL-6. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de pacientes con COVID-19 y neumonía grave también se evaluará el uso de **tocilizumab**, otro inhibidor de la IL-6, que se ha utilizado en China para tratar a 21 pacientes con COVID-19 grave, y produjo mejora de la oxigenación y otras variables clínicas (https://www.onclive.com/web-exclusives/fda-oks-launch-of-phase-iii--tocilizumab-trial-for-covid19-pneumonia).

**Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y fármacos bloqueantes del receptor**: Los coronavirus patogénicos humanos SARS-CoV y SARS-CoV-2 se unen a un receptor, el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa en las células epiteliales de los pulmones y el intestino y en las células endoteliales vasculares (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1570>).

La expresión de ECA2 está aumentada en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 o hipertensión que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA (p. ej., ramipril, captopril, enalapril, lisinopril) o bloqueadores del receptor de tipo I de la angiotensina II (BRA, p. ej., candesartán, valsartán, losartán; <https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)11306-8/fulltext>).

También se informó el aumento de ECA2 por tiazolidinedionas e ibuprofeno. Estos datos sugieren que el tratamiento con inhibidores de la ECA o BRA, e incluso el ibuprofeno, que aumentan la expresión de ECA2, podría facilitar el contagio de la COVID-19 y aumentar el riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Debido a la frecuencia de uso de estos fármacos en el tratamiento de la diabetes y la hipertensión, es fundamental confirmar estas observaciones.

Tres sociedades de cardiología profesional estadounidenses (la Asociación Estadounidense del Corazón [American Heart Association, AHA], el Colegio Estadounidense de Cardiología [American College of Cardiology, ACC] y la Sociedad de Insuficiencia Cardíaca de Estados Unidos [Heart Failure Society of America, HFSA]), así como la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology, ESC), la Sociedad Europea de Hipertensión (European Society of Hypertension), la Sociedad Cardiovascular Canadiense (Canadian Cardiovascular Society) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension), han emitido declaraciones que aconsejan seguir usando los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los pacientes, a pesar de las preocupaciones teóricas acerca de que su uso podría empeorar la evolución en caso de contraer COVID-19.

EL SARS-CoV-2 puede unirse a los receptores ECA2 en las células endoteliales y podría causar daño a los vasos sanguíneos en la microcirculación, lo que provoca coagulopatía intravascular diseminada (CID) y niveles altos de dímero D (https://www.practiceupdate.com/content/abnormal-coagulation-parameters-and-poor-prognosis-in-patients-with-covid-19/97218).

Pruebas de diagnóstico:

Las pruebas de diagnóstico para detectar la presencia de ARN viral son fundamentales para realizar el seguimiento de la propagación de la COVID-19, informar el manejo de los casos y controlar la transmisión.

Aunque no se conoce exactamente la magnitud con la que la infección asintomática contribuye a la transmisión, se dice que los chinos divulgaron datos que documentan que hasta un tercio de los pacientes que obtuvieron un resultado positivo para el virus no presentaron síntomas o presentaron síntomas tardíos (<https://www.dw.com/en/up-to-30-of-coronavirus-cases-asymptomatic/a-52900988>).

De forma similar, entre los pacientes japoneses evacuados de Wuhan, el 30,8 % fueron asintomáticos (https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30139-9/pdf). China no cuenta los portadores asintomáticos como casos confirmados, pero de cualquier manera los colocan en aislamiento. Corea del Sur, en lugar de un cierre de emergencia a nivel nacional, realiza exhaustivamente pruebas para detectar la presencia de SARS-CoV-2, clasifica a aquellos que obtienen un resultado positivo como casos confirmados, independientemente de si presentan algún síntoma o no, y aíslan a todas las personas a quienes la prueba les da positivo. En EE. UU., solo se realizan pruebas a las personas con síntomas. Al no realizarse pruebas exhaustivas, se supone que toda persona que vive en comunidades en las que haya una propagación extensa de persona a persona es contagiosa, independientemente de que sea sintomática o asintomática, y se les recomienda aislarse en su casa, excepto quienes estén involucrados en servicios esenciales. Además, se les recomienda que cuando estén al aire libre mantengan una distancia segura (2 metros o 6 pies) entre sí.

Las agencias reguladoras de los EE. UU. en las últimas semanas han aprobado pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) desarrolladas por hospitales y laboratorios comerciales. Luego, las muestras de los pacientes deben enviarse a un centro de análisis, que con frecuencia queda lejos, donde se ejecutan las pruebas en lotes durante un período de horas, y los resultados están disponibles varios días después. Se ha aprobado una prueba rápida que puede procesar varias muestras de pacientes a la vez en dispositivos que ya están en uso en muchos centros sanitarios, y los resultados se obtienen en tan solo 45 minutos (https://www.statnews.com/2020/03/21/coronavirus-test-returns-results-in-45-minutes/). En EE. UU, al igual que en Corea del Sur, se han establecido cada vez más centros de extracción de muestras desde el automóvil.

Hay que tener cita previa, que solo se da si un médico indica que debe realizarse la prueba, y hay que llevar una identificación con foto y la tarjeta del seguro. Los resultados de las pruebas están disponibles en aproximadamente una semana.

**En el Reino Unido, se está evaluando una prueba mediante una punción en un dedo de la mano, que detecta la presencia de anticuerpos en sangre humana en un plazo de 10 a 15 minutos. Puede detectar infecciones que hayan ocurrido en algún momento en el pasado, pero no indica si el SARS-CoV-2 está presente en ese momento (**[**https://www.theguardian.com/world/2020/mar/25/uk-coronavirus-mass-home-testing-to-be-made-available-within-days**](https://www.theguardian.com/world/2020/mar/25/uk-coronavirus-mass-home-testing-to-be-made-available-within-days)**).**

**Se requieren estudios de seroprevalencia a gran escala realizados de manera sistemática para comprender la extensión de las infecciones asintomáticas en la población**.

ESCASEZ DE CAMAS Y EQUIPAMIENTO HOSPITALARIO: Se estima que el 15 % de los pacientes con COVID-19 deberán ser hospitalizados, y otro 5 % desarrollará enfermedad crítica que requerirá que se los ingrese en una UCI y, probablemente, necesiten ventilación mecánica. A menos que la curva epidémica de personas infectadas se aplane a lo largo de un período de tiempo muy prolongado, es probable que haya escasez de camas en hospitales y en UCI, respiradores y otros suministros, así como escasez de personal médico, incluidos terapeutas respiratorios y personal de enfermería de cuidados intensivos, que se enfermarán o estarán en cuarentena. Los hospitales rurales y los hospitales más pequeños que tienen mucho menos espacio, suministros y personal se verán afectados de forma desproporcionada. Las intervenciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas también serán escasas. Las medidas de salud pública que se sabe que reducen la transmisión viral, como quedarse en casa, el distanciamiento social, los buenos hábitos al toser y la higiene de las manos, pueden hacer que la escasez de recursos sea menos grave al reducir la brecha entre la necesidad médica y el suministro disponible.