

Segunda Parte : Fisiopatología y Tratamiento

Dra Cecilia Piñera

Novedades

Epidemiología: realidad mundial y nacional (Dra Giannina Izquierdo)

Clínica y diagnóstico (Dra. Giannina Izquierdo)

Fisiopatología y tratamiento (Dra. Cecilia Piñera)

Prevención (Dr. Rodolfo Villena)



Fisiopatología:

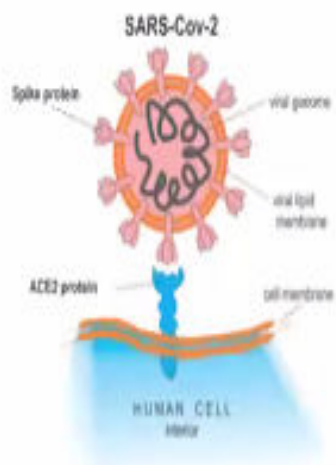
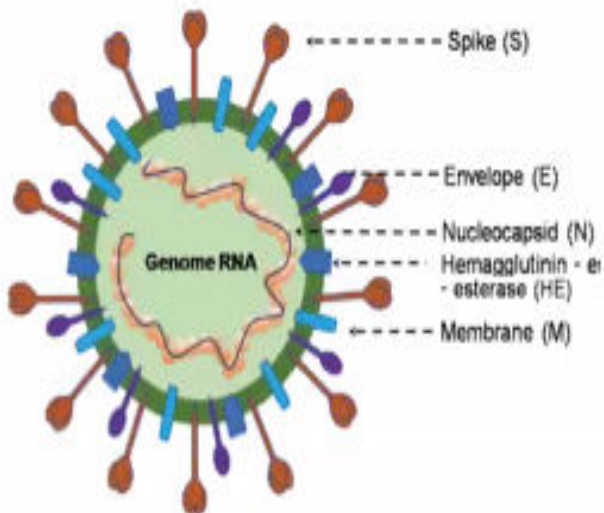
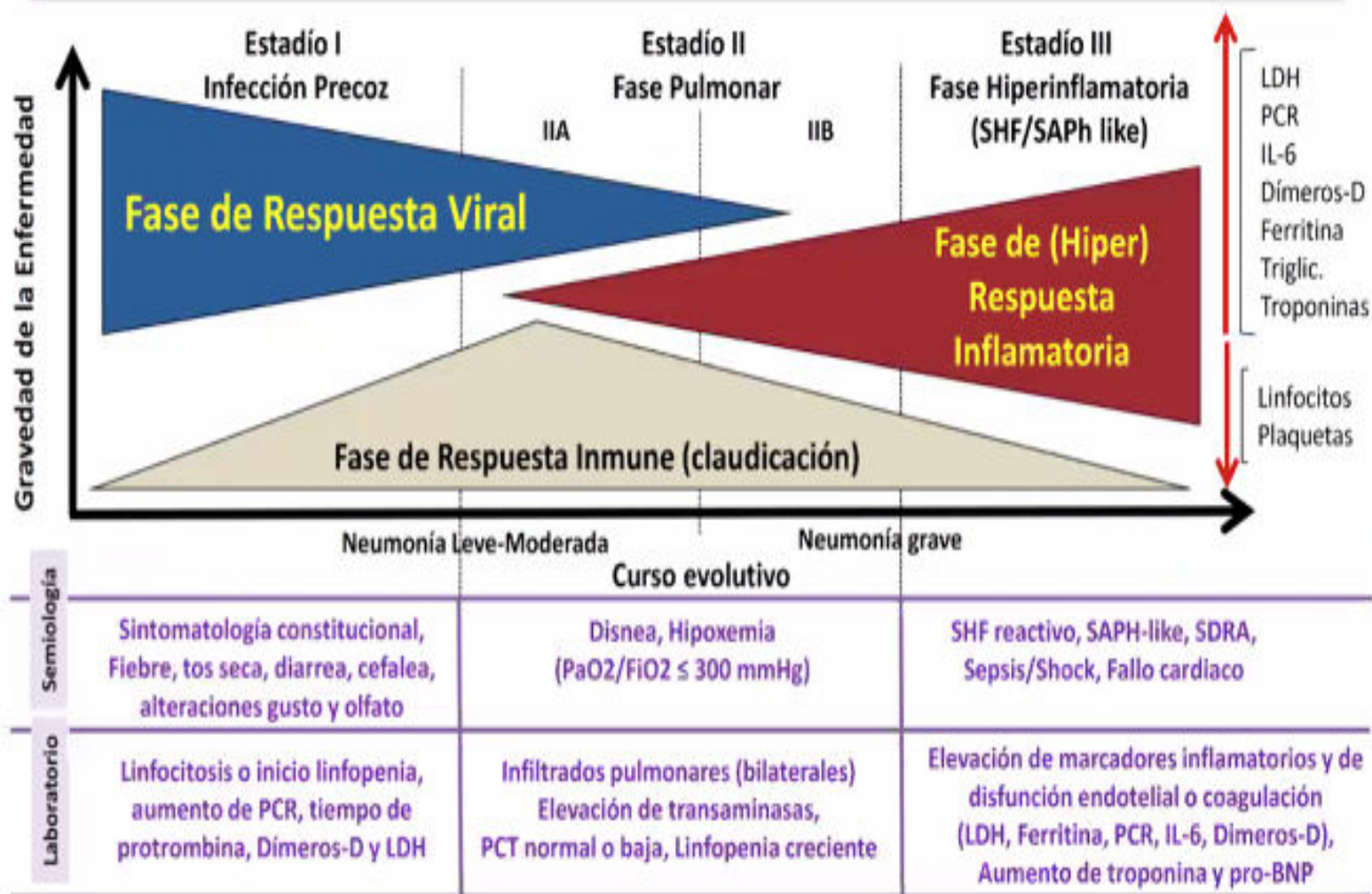


Figure 5. Postulated pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. Antibody-dependent enhancement (ADE); ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; RAS: renin-angiotensin system; ARDS: acute respiratory distress syndrome. Red words represent the important turning points in SARS-CoV-2 infection.

Esquema fisiopatogénico de SARS-CoV-2 y estrategia terapéutica múltiple



Tratamiento adultos: que hay y cómo les ha ido?

www.ClinicalTrials.gov

351 estudios en marcha

157 ensayos clínicos

Antivirales precoz (primera semana)

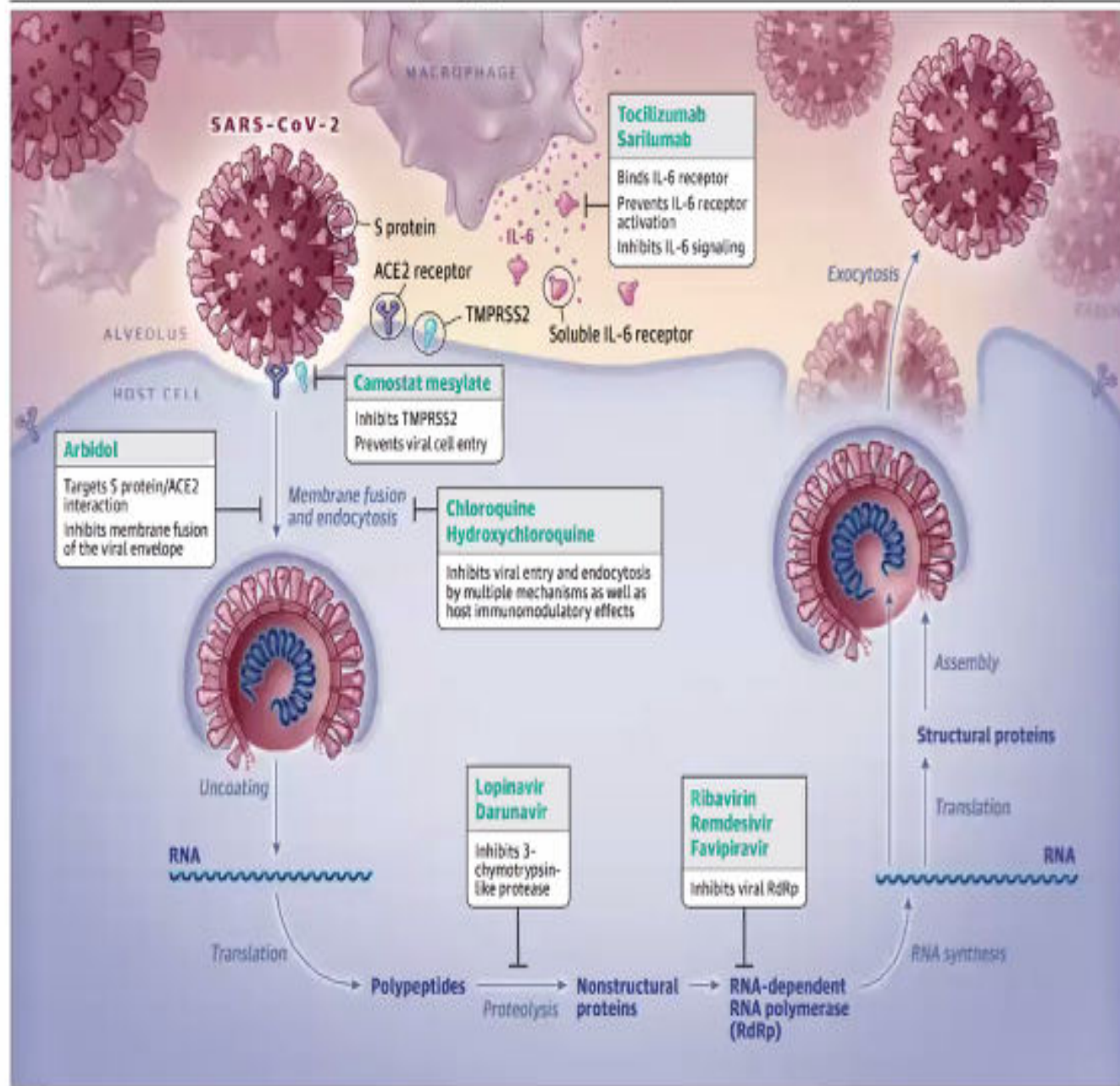
Tratamiento antiinflamatorio

A la fecha, no existe ningún tratamiento que haya demostrado, en estudios adecuadamente diseñados, ser efectivos para COVID-19

Opciones Terapéuticas

- Antivirales:
 - Lopinavir/ritonavir
 - Hidroxicloroquina
 - Remdesivir
 - Favipiravir
- Modificadores de la respuesta inmune
 - Corticoides
 - Azitromicina
 - Anticuerpos Monoclonales: Tocilizumab, Sarilumab, Zitivekumab
- Inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- Suero de convalescientes
- Otros
 - Rol Vacuna BCG
 - Ivermectina

Figure. Simplified Representation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Lifecycle and Potential Drug Targets

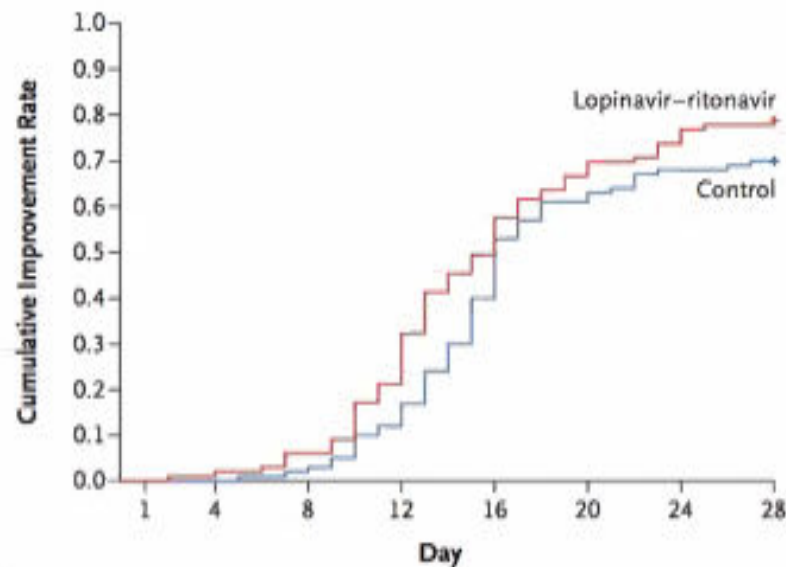


Lopinavir/ ritonavir

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai,



No. at Risk

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

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

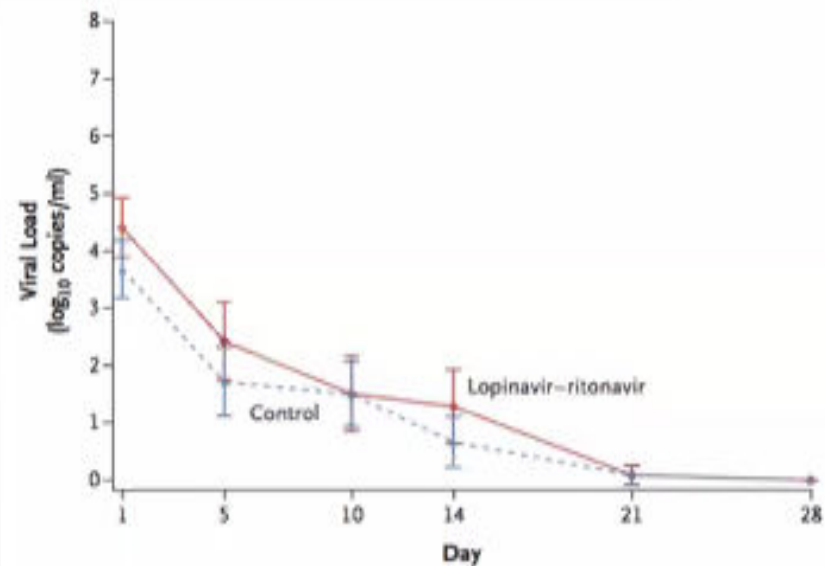


Figure 3. Mean Change from Baseline in SARS-CoV-2 Viral RNA Load by qPCR on Throat Swabs.

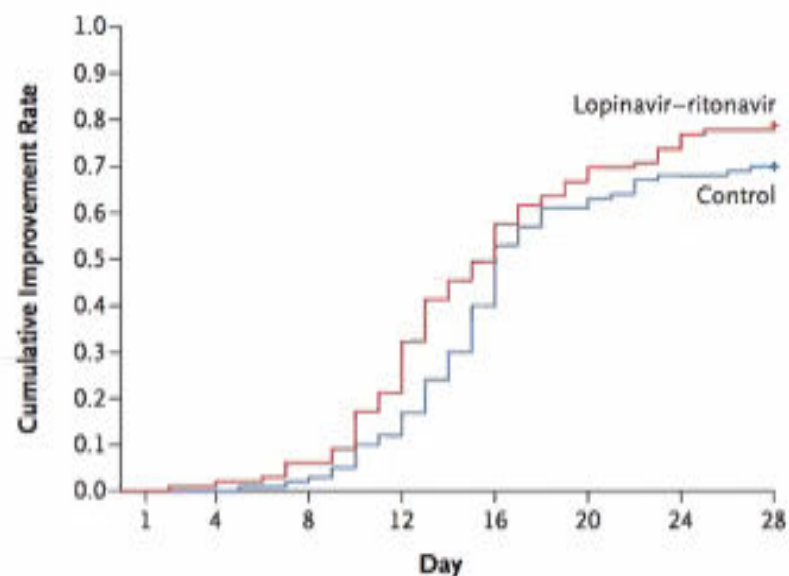
I bars indicate 95% confidence intervals. Results less than the lower limit of quantification of polymerase-chain-reaction (PCR) assay and greater than the limit of qualitative detection are imputed with 1 log₁₀ copies per milliliter; results for patients with viral-negative RNA are imputed with 0 log₁₀ copies per milliliter. Among the 199 patients, 130 (59 patients in the lopinavir-ritonavir group and 71 in the standard-care group) had virologic data that were used for viral load calculation, whereas the rest of the patients had undetectable viral RNA on throat swabs over the time.

Lopinavir/ ritonavir

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai,



No. at Risk

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

Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

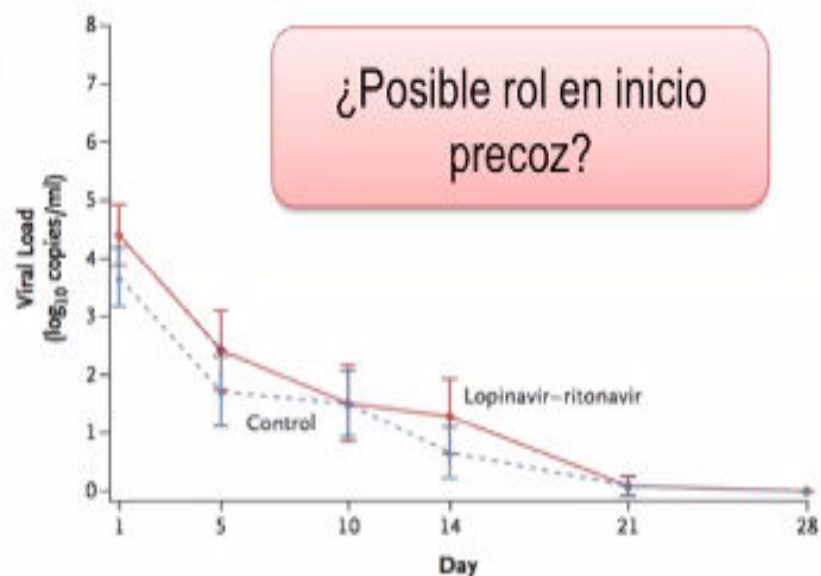
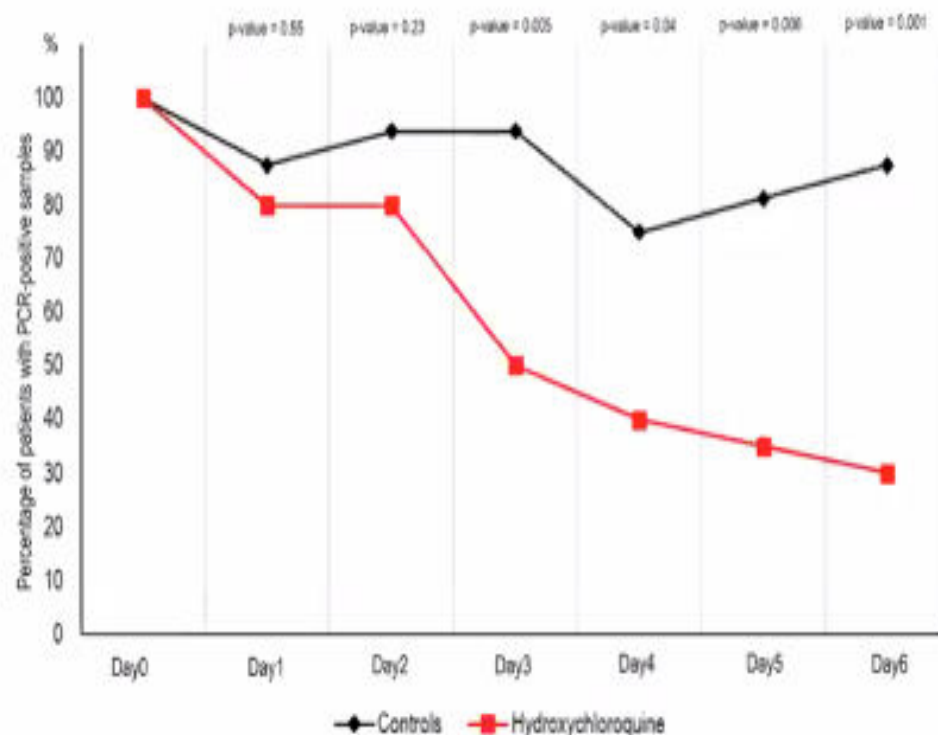


Figure 3. Mean Change from Baseline in SARS-CoV-2 Viral RNA Load by qPCR on Throat Swabs.

I bars indicate 95% confidence intervals. Results less than the lower limit of quantification of polymerase-chain-reaction (PCR) assay and greater than the limit of qualitative detection are imputed with 1 log₁₀ copies per milliliter; results for patients with viral-negative RNA are imputed with 0 log₁₀ copies per milliliter. Among the 199 patients, 130 (59 patients in the lopinavir-ritonavir group and 71 in the standard-care group) had virologic data that were used for viral load calculation, whereas the rest of the patients had undetectable viral RNA on throat swabs over the time.

Hidroxicloroquina

- Doble efecto:
 - Antiviral: bloqueo de la entrada de muchos virus hacia la célula, elevando el pH del endosoma
 - Rol antiinflamatorio
- Hasta ahora, fármaco más prometedor:
 - Bajo costo, accesible
 - Perfil Seguro (rQT)
 - Estudios en curso



Group	All	Exacerbated	Unchanged	Improved		
				Moderate	Significant	Total
All	62	11 (17.7 %)	9 (14.5 %)	18 (29.0 %)	24 (38.7 %)	42 (67.7 %)
Control, n (%)	31	9 (29.0 %)	5 (16.1%)	12 (38.7 %)	5 (16.1%)	17 (54.8%)
HClQ, n (%)	31	2 (6.5 %)	4 (12.9 %)	6 (19.4%)	19 (61.3%)	25 (80.6%)
P value	0.0476					

Hidroxicloroquina

Estudio francés (Raoult)
no publicado

- 1061 pacientes
tratados precozmente
con HCQ + AZT

- 91.7% evolución
favorable

- No observaron
toxicidad cardiaca

- Diseño del estudio?

Table 1. Baseline characteristics according to clinical and virological outcome of 1061 patients treated with HCQ AZ ≥ 3 days at IHU Méditerranée infection Marseille, France with Day 0 between March 3 and March 31, 2020.

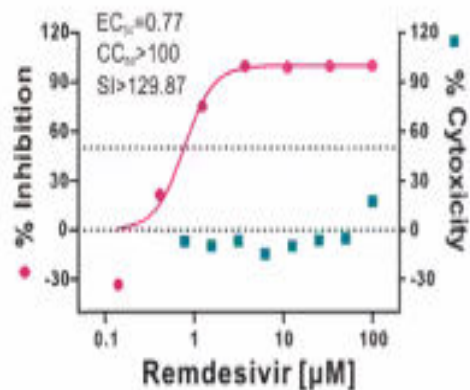
	Poor virological outcome ^a	Good outcome	Poor clinical outcome ^{a,b}	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Group size	47 (4.4%)	973 (91.7%)	46 (4.3%)	1061 (100%)
Age (years)				
Mean (SD)	47.9 (17.5)*	42.4 (14.7)	69.2 (14.0)***	43.6 (15.6)
Male	19 (40.4%)	450 (46.3%)	23 (50%)	492 (46.4)
Chronic condition(s) and treatment(s)				
Chronic conditions				
Cancer	0 (0.0%)	21 (2.2%)	7 (15.2%)***	28 (2.6%)
Diabetes	3 (6.4%)	66 (6.8%)	9 (19.6%)***	78 (7.4%)
Coronary artery disease	2 (4.3%)	36 (3.7%)	9 (19.6%)***	46 (4.3%)
Hypertension	8 (17%)	120 (12.3%)	23 (50.0%)***	149 (14%)
Chronic respiratory diseases	8 (17%)	96 (9.9%)	8 (17.4%)	111 (10.5%)
Obesity	1 (2.1%)	57 (5.9%)	4 (8.7%)	62 (5.8%)
Comedication(s)				
Biguanides (metformin)	1 (2.1%)	15 (1.5%)	4 (8.7%)**	20 (1.9%)
Selective beta blocking agents	6 (12.8%)**	22 (2.3%)	9 (19.6%)***	34 (3.2%)
Dihydropyridine derivatives	3 (6.4%)	23 (2.4%)	8 (17.4%)***	34 (3.2%)
Angiotensin II receptor blockers	6 (12.8%)**	22 (2.3%)	14 (30.4%)***	40 (3.8%)
HMG CoA reductase inhibitors	4 (8.5%)	28 (2.9%)	7 (15.2%)***	38 (3.6%)
Diuretics	2 (4.3%)	28(2.9%)	5 (10.9%)*	35(3.3%)
Time between onset of symptoms and first day of treatment start (days)^c				
Mean (SD)	4.3 (2.5)	6.5 (3.9)	5.9 (4.0)	6.4 (3.8)
Median [Min-Max]	4.0 [0.0-9.0]***	6.0 [0.0-27.0]	5.0 [0.0-16.0]***	6.0 [0.0-27.0]

*: p<0.05; **:p<0.01; ***p<0.001

Otros antivirales en estudio...

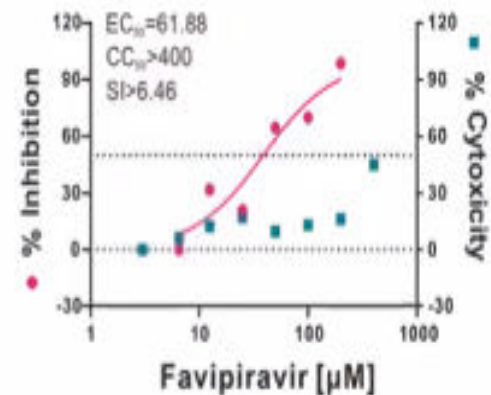
Remdesivir

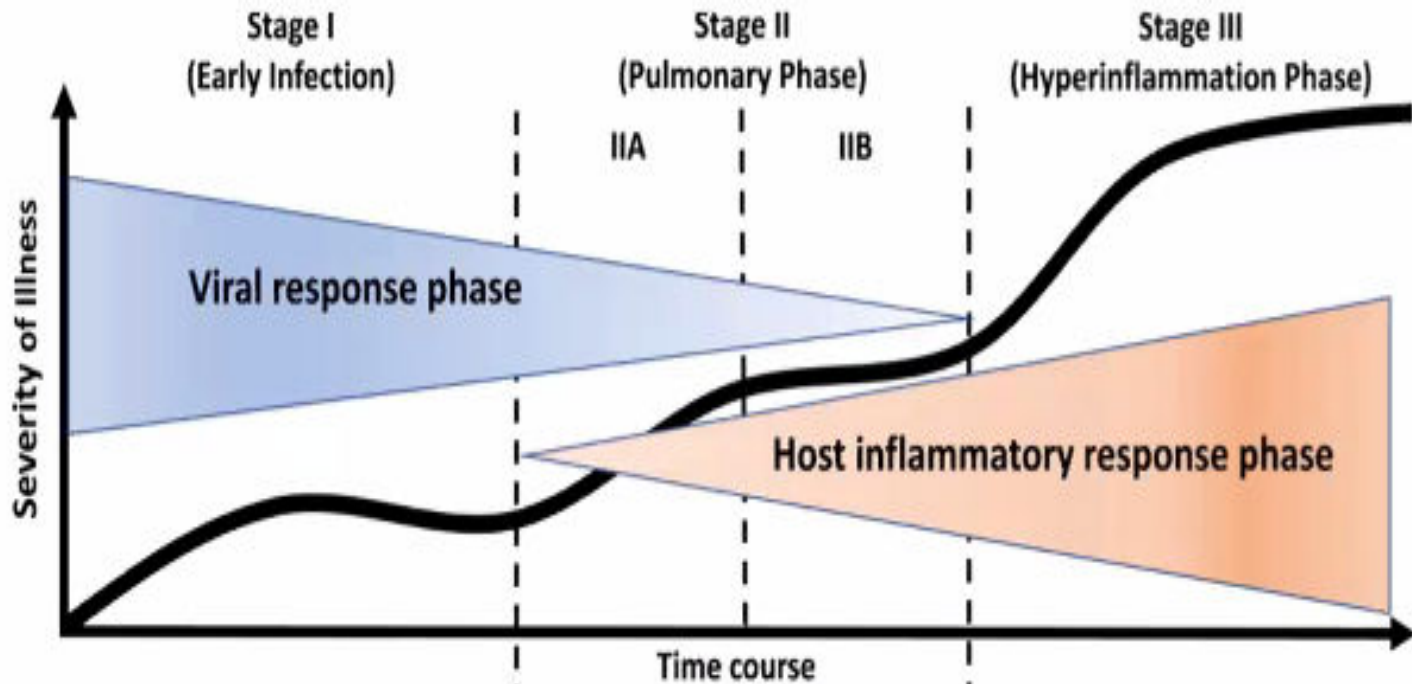
- Inhibidor RNA polimerasa
- Actividad in vitro contra Ebola, SARS, MERS y SARS-CoV-2 en modelos animales
- Muchos estudios RCT en curso



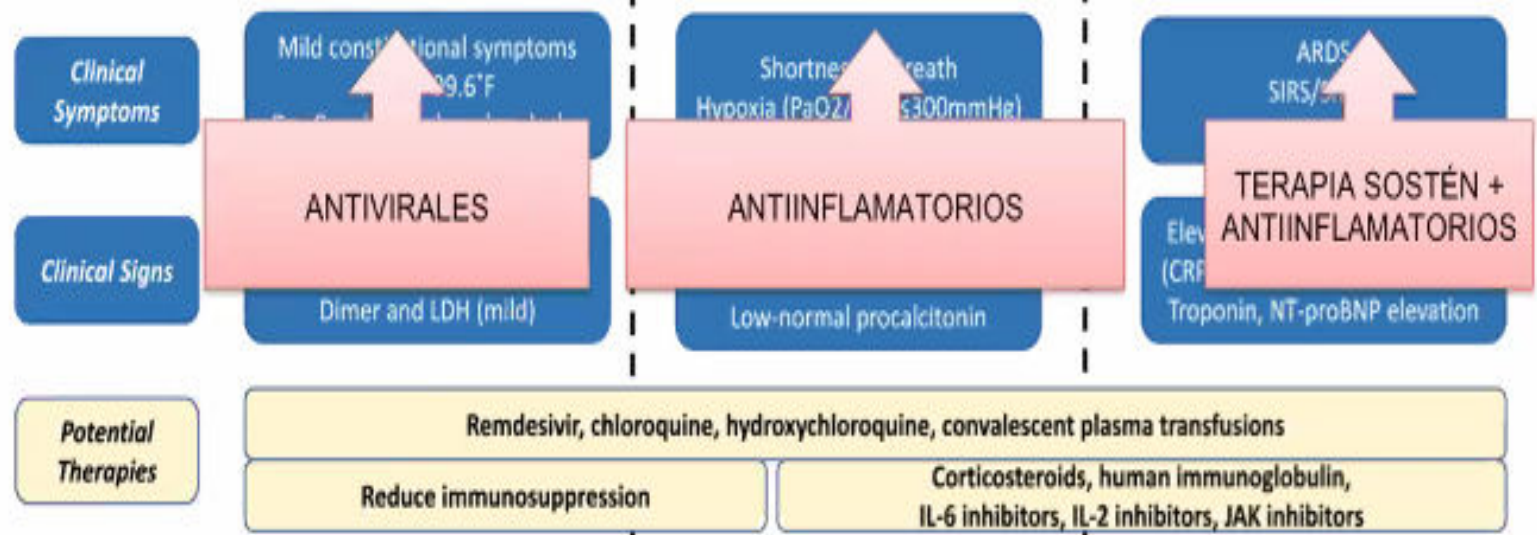
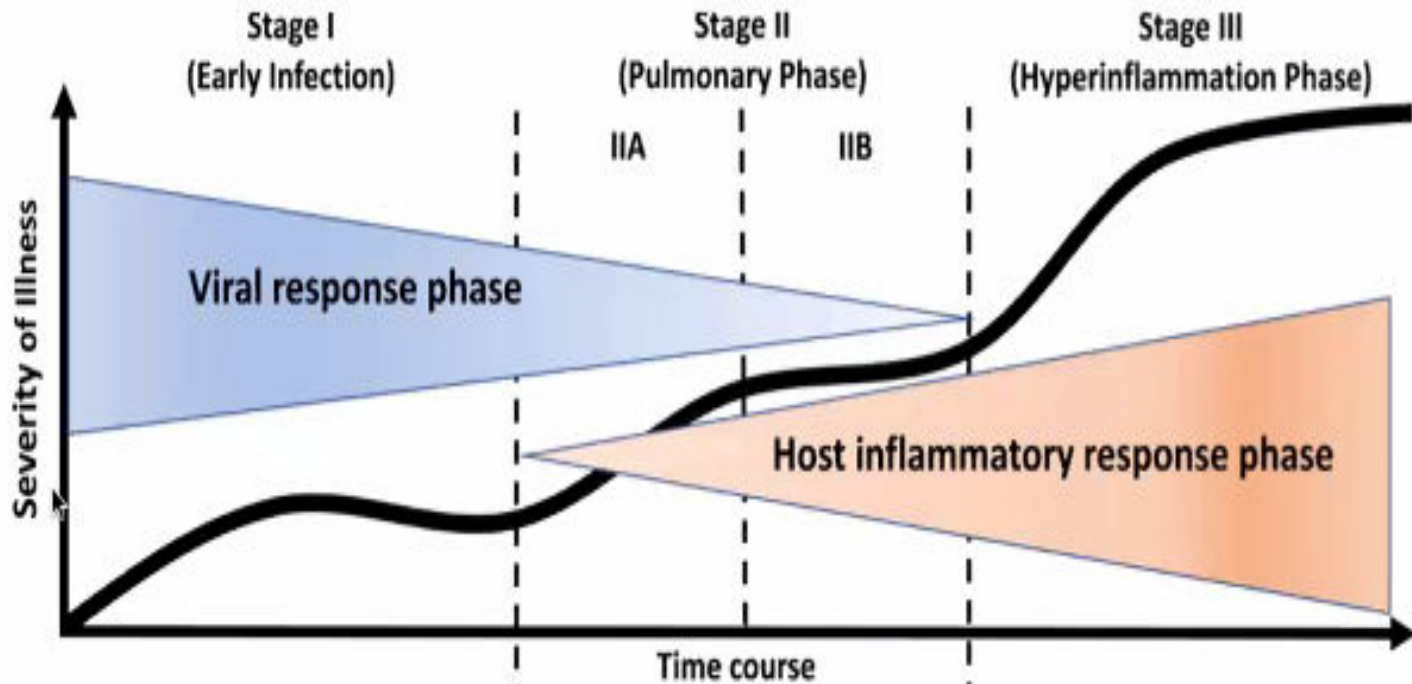
Favipiravir

- Inhibidor RNA polimerasa de “amplio espectro”
- Actividad in vitro contra SARS-CoV-2 e Influenza.
- Estudio piloto mostró rápido clearance del virus





	Stage I (Early Infection)	Stage II (Pulmonary Phase) IIA IIB	Stage III (Hyperinflammation Phase)
Clinical Symptoms	Mild constitutional symptoms Fever >99.6°F Dry Cough, diarrhea, headache	Shortness of Breath Hypoxia (PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg)	ARDS SIRS/Shock Cardiac Failure
Clinical Signs	Lymphopenia, increased prothrombin time, increased D- Dimer and LDH (mild)	Abnormal chest imaging Transaminitis Low-normal procalcitonin	Elevated inflammatory markers (CRP, LDH, IL-6, D-dimer, ferritin) Troponin, NT-proBNP elevation
Potential Therapies	Remdesivir, chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma transfusions		
	Reduce immunosuppression	Corticosteroids, human immunoglobulin, IL-6 inhibitors, IL-2 inhibitors, JAK inhibitors	



Corticoides: controversial



- Rol en etapa inflamatoria (después 8vo día)
- Experiencia cohorte China y Española (no publicado)



Experiencia en MERS CoV e Influenza:

- replicación viral más prolongada
- mayor necesidad VMI y mortalidad

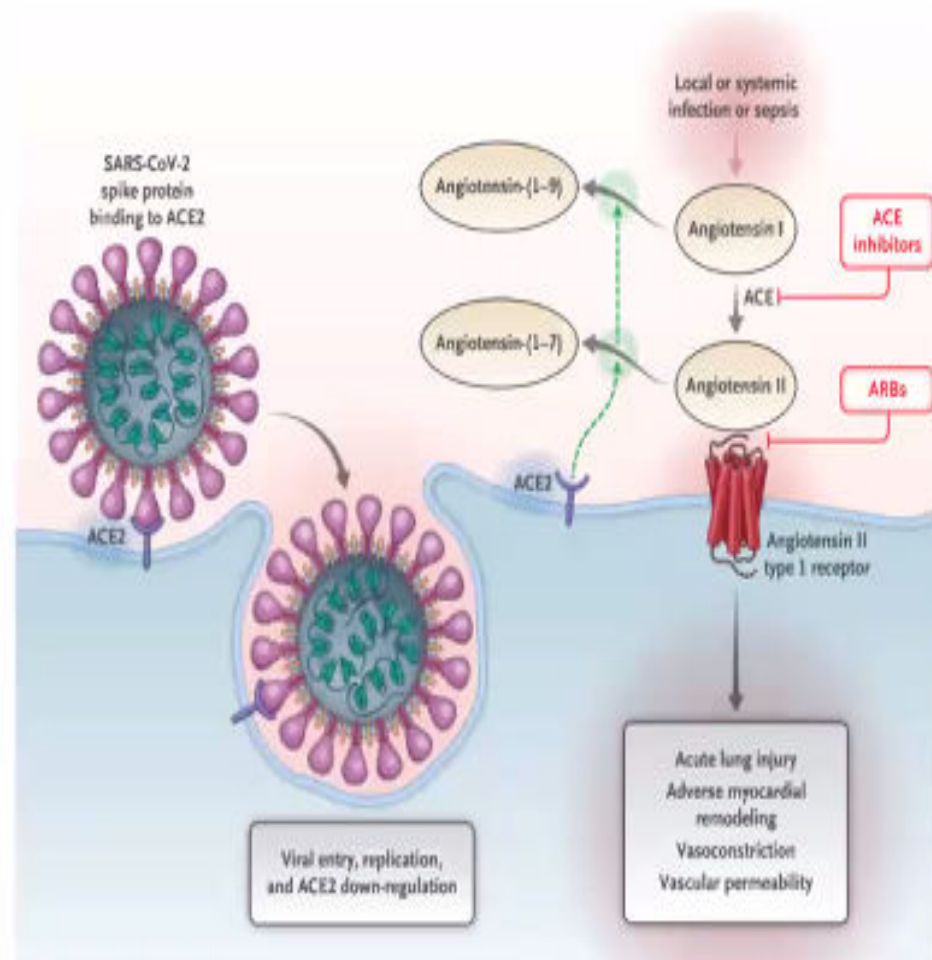


Recomendación actual: No se recomienda uso rutinario salvo por patología de base (asma, EPOC), manejo shock séptico R catecolaminas

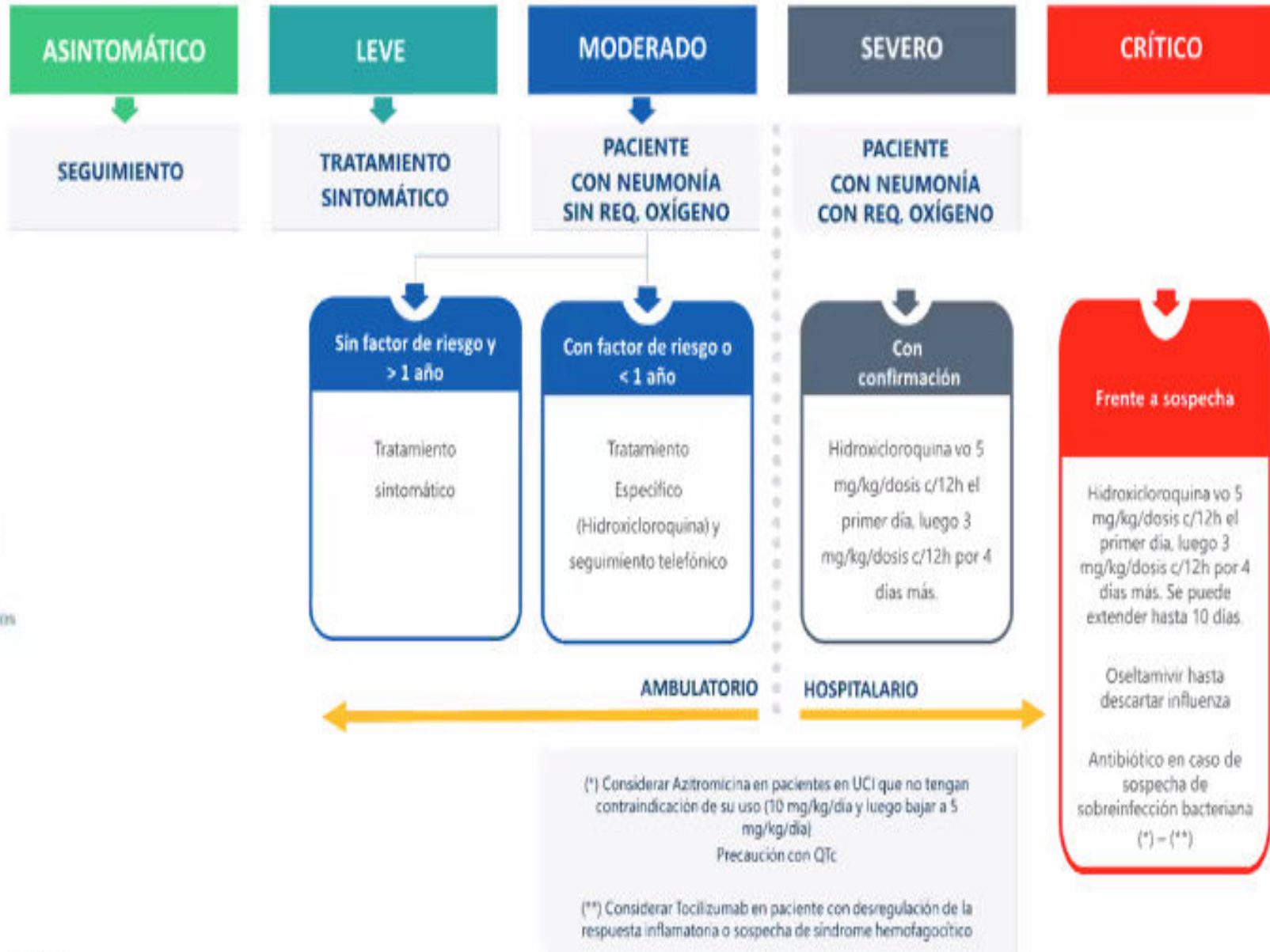
A futuro ¿uso en segunda fase de la enfermedad, antes de la cascada inflamatoria?

Otros: Uso de IECA – Uso de AINES

- En la práctica:
- **IECA**
 - No existe evidencia de que uso de IECA sean beneficiosos o deletéreos en COVID-19
 - Sociedades Científicas (Nefrología, Cardiología) sugieren mantenerlo en pacientes que lo usaban previamente
- **AINES**
 - Ningun reporte de que se asocie a mayor gravedad (salvo rumores).
 - Preferir Paracetamol hasta tener más información



Algoritmo manejo de paciente pediátrico con infección por COVID-19



CLINICA	Definición	Exámenes	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
COVID-19 leve Hospitalizado (HMQ) por otras causas (edad, caso social, otra patología). Con o Sin factores de riesgo	Síntomas respiratorios altos, con o sin fiebre. Sin Neumopatía radiológica	Rx tórax	Sintomático	Preferir Paracetamol. Broncodilatador sólo IDM (no nebulizaciones). Si sospecha Influenza, iniciar Oseltamivir
COVID-19 moderado Hospitalizado HMQ y Sin Factores de riesgo	Síntomas respiratorios altos y/o bajos, con o sin fiebre. CON neumopatía aguda, SIN insuficiencia respiratoria	Hemograma, PCR, Virus respiratorios (IFI, ó RPC si sospecha ADV ó Influenza) Rx torax	Sintomático	Considerar uso de Hidroxicloroquina si deterioro clínico parámetros inflamatorios elevados. Si sospecha Influenza, iniciar Oseltamivir
COVID-19 severo hospitalizado HMQ Con Factores de Riesgo* ó Menor de 1 año con neumonía	Síntomas respiratorios altos y/o bajos, con o sin fiebre. Con neumopatía aguda, CON insuficiencia respiratoria	Hemograma, PCR, Virus respiratorios (IFI, ó RPC si sospecha ADV ó Influenza). Creatinina, BUN, p hepáticas, Ferritina, LDH, fibrinógeno, procalcitonina, Dímero-D Rx tórax- Considere Eco tórax	Hidroxicloroquina Dosis carga 5mg/K/dosis x 2v, luego 3mg/K/dosis cada 12h VO Si tiene neumonía, asociar Azitromicina 10mg/K/día x 1 vez, luego 5mg/K/día por 4 días VO	Si sospecha Influenza, iniciar Oseltamivir Tomar ECG basal, vigilar QT
COVID-19 crítico Hospitalizado UPC	Neumopatía aguda que requiere soporte ventilatorio, o compromiso hemodinámico, distrés respiratorio	Hemograma, PCR, PCR Virus respiratorios. Creatinina, BUN, p hepáticas, Ferritina, fibrinógeno, LDH, Procalcitonina, Dímero-D Rx tórax- Considerar Eco tórax ó TAC	Hidroxicloroquina + Azitromicina Considerar: Tocilizumab, Inmunoglobulina EV, Corticoides, Lopinavir/ritonavir	Oseltamivir hasta descartar Influenza Tomar ECG, vigilar QT Considere medir IL-6

Tips prácticos de Manejo Covid-19

- Antipiréticos:
 - Evite AINES, prefiera Paracetamol
- IECA:
 - Mantenga su uso según patología de base
- Evitar en lo posible terapéuticas que producen aerosolización (o tome las precauciones adecuadas)
 - Nebulizaciones, Nariceras Alto Flujo- NAF, VMNI.
- Recuerde Influenza: si sospecha → Oseltamivir
- ATB: Si sospecha sobreinfección. Útil determinar procalcitonina
 - PCR alta y PCT alta: sobreinfección bacteriana
 - PCR alta y PCT normal-baja: inflamación
- Diseñe algoritmos de flujos y manejo en su hospital

Fin de la Segunda Parte