



Comité de Emergencia y Gestión Sanitaria
Informe Científico #15
25 de julio de 2020

Prevención

Al momento de este informe un total de 25 candidatas a vacunas contra el SARS-CoV-2 se encuentran en fases de evaluación clínica, estas han sido registradas a la Organización Mundial de la Salud:

Tipo	Tipo de Vacuna Candidata	Compañía	Estadio Actual de Evaluación Clínica
Inactivada	Inactivada + alum	Sinovac	Fase 3 NCT04456595 Fase 1/2 NCT04383574 NCT04352608
Inactivada	Inactivada	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase 3 ChiCTR2000034780 Fase 1/2 ChiCTR2000031809
Inactivada	Inactivada	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase 3 ChiCTR2000034780 Fase 1/2 ChiCTR2000032459
Vector viral no-replicable	ChAdOx1-S	University of Oxford/AstraZeneca	Fase 3 ISRCTN89951424 Fase 2b/3 2020-001228-32 Fase 1/2 PACTR202006922165132 2020-001072-15
Vector viral no-replicable	Vector Adenovirus 5	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Fase 2 ChiCTR2000031781 Fase 1 ChiCTR2000030906
Subunidad de Proteína	Proteína recombinada adyuvante (RBD-Dimero)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Fase 2 NCT04466085 Fase 1 NCT04445194
RNA		Moderna/NIAID	Fase 3 (no reclutando aún)

Para la fecha ya se han publicado resultados preliminares de algunas de ellas:

1) Vacuna de mRNA

- En un ensayo abierto de fase 1, aumento de la dosis, que incluyó a 45 adultos sanos, de 18 a 55 años de edad, que recibieron dos vacunas, con 28 días de diferencia, con ARNm-1273 en una dosis de 25 µg, 100 µg o 250 µg. Hubo 15 participantes en cada grupo de dosis.
- La vacuna mRNA-1273 indujo respuestas inmunitarias anti-SARS-CoV-2 en todos los participantes, y no se identificaron problemas de seguridad limitantes de los ensayos. Estos hallazgos apoyan un mayor desarrollo de esta vacuna.

La vacuna candidata mRNA-1273, fabricada por Moderna, codifica el antígeno S-2P, que consiste en la glucoproteína SARS-CoV-2 con un anclaje transmembrana y un sitio de escisión S1-S2 intacto. S-2P se estabiliza en su conformación de prefusión mediante dos sustituciones consecutivas de prolina en las posiciones de aminoácidos 986 y 987, en la parte superior de la hélice central en la subunidad S2.8 La cápsula de nanopartículas lipídicas compuesta de cuatro lípidos se formuló en una proporción fija de ARNm y lípidos. La vacuna de ARNm-1273 se proporcionó como un líquido estéril para inyección a una concentración de 0,5 mg por mililitro. Se usó solución salina normal como diluyente para preparar las dosis administradas¹.

Los resultados de dos ensayos aleatorizados informados esta semana en The Lancet dan un gran estímulo a la opinión de que una vacuna contra el SARS-CoV-2 se puede producir en los próximos 18 meses. No hay garantías Pero la evidencia es esperanzadora.

- a) **Pedro Folegatti y cols del Instituto Jenner de la Universidad de Oxford utilizaron un vector viral de adenovirus de chimpancé que expresa la proteína de pico de SARS-CoV-2 para crear una vacuna administrada por una sola inyección intramuscular.² La vacuna ChAdOx1 nCoV-19, probada en cinco sitios de prueba en el Reino Unido, fue segura y bien tolerada, y condujo a hallazgos sorprendentes de respuestas inmunes tanto humorales como celulares. Esta vacuna candidata se encuentra en fase 3 en Brasil, Sudáfrica y el Reino Unido.**
- b) **Feng-Cai Zhu y cols completaron un ensayo aleatorizado de fase 2 de un solo centro en Wuhan, China, utilizando una vacuna COVID-19 vectorizada con adenovirus recombinante tipo 5³. Encontraron un inicio rápido de una respuesta inmune en 14 días, con evidencia de respuestas inmunes humorales y celulares en el día 28. Esta vacuna también fue segura y bien tolerada. Había signos de que producía una respuesta inmune más pobre en receptores mayores. A medida que la vacuna ingresa a los ensayos de fase 3, se considerará una segunda dosis para este grupo para aumentar su inmunidad.**

¹ Jackson, L., et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2-Preliminary Report, New Eng J Med July 14, 2020.

² Folegatti, P, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet, July 20, 2020.

³ Feng-Cai, Z, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Tratamiento

Ivermectina

La ivermectina, un fármaco antiparasitario, mostró una reducción in vitro del ARN viral en las células Vero-hSLAM 2 horas después de la infección con el aislado clínico de SARS-CoV-2 Australia/ VIC01/2020.⁴ Los autores señalan que este estudio preliminar no se traduce en uso humano y la dosis efectiva no se establece en esta etapa temprana del descubrimiento. Se necesita más investigación para determinar si se produciría un efecto antiviral en humanos, ya que las concentraciones probadas fueron mucho más altas de lo que se logra con la dosis oral normal. Los datos farmacocinéticos disponibles de estudios de dosificación clínicamente relevantes y excesivos indican que las concentraciones inhibitorias del SARS-CoV-2 para la ivermectina no son posibles en humanos⁵.

Chaccour y cols creen que los hallazgos recientes con respecto a la ivermectina justifican la implementación rápida de ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia contra COVID-19. También plantean inquietudes con respecto a la neurotoxicidad asociada a la ivermectina, particularmente en pacientes con un estado hiperinflamatorio posible con COVID-19. Además, las interacciones farmacológicas con inhibidores potentes del CYP3A4 merecen una consideración cuidadosa de los medicamentos coadministrados.⁶

La evidencia sugiere que los niveles plasmáticos de ivermectina con actividad significativa contra COVID-19 no se alcanzarían sin aumentos potencialmente tóxicos en las dosis de ivermectina en humanos. Se necesitan más datos para evaluar los niveles de tejido pulmonar en humanos.

Un estudio de cohorte retrospectivo (n = 280) en pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 en cuatro hospitales de Florida mostró tasas de mortalidad significativamente más bajas en aquellos que recibieron ivermectina en comparación con la atención habitual (15% vs 25.2%; P = 0.03). La tasa de mortalidad también fue menor entre 75 pacientes con enfermedad pulmonar severa tratados con ivermectina (38.8% vs 80.7%; P = 0.001), aunque la tasa de extubación exitosa no difirió significativamente.⁷

Previas publicaciones han identificado la molécula de ivermectina como un inhibidor de la entrada nuclear de la integrasa del VIH-1, y posteriormente que podría inhibir la importación nuclear de NS5 del Dengue (DENV), así como limitar la infección por virus como el VIH-1 y el DENV. Mostramos aquí que la actividad antiviral de amplio espectro de la ivermectina se relaciona con su capacidad para apuntar a las proteínas de transporte nuclear α/β 1 de la importina (IMP) del huésped responsables de la entrada nuclear de

⁴ Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020 Apr 03.

⁵ Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view. 2020 Apr 17. medRxiv

⁶ Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 16.

⁷ Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020 Jun 09

cargas como la integrasa y NS5. Yang et al⁸, establecen por primera vez que la ivermectina puede disociar el heterodímero IMP α / β 1 preformado, así como evitar su formación, mediante la unión al dominio de repetición IMP α (ARM) para impactar la estabilidad térmica de IMP α y la helicidad α . Mostrando que la ivermectina inhibe la interacción NS5-IMP α en un contexto celular utilizando la complementación cuantitativa de fluorescencia bimolecular. Finalmente, la ivermectina puede limitar la infección por el virus del Nilo Occidental relacionado con DENV en concentraciones bajas (μ M). **Como está aprobado por la FDA para indicaciones parasitarias, la ivermectina merece una consideración más cercana como un antiviral de amplio espectro de interés.**

Patel et al, publican el primer estudio realizado en humanos con Ivermectina en COVID-19. Patel et al, estudiaron 1408 pacientes que habían recibido Ivermectina versus tratamiento convencional. Reportan que, en el grupo de Ivermectina hubo disminución de la mortalidad (7.3% vs 21.3%) en aquellos con ventilación mecánica y disminución de la tasa de mortalidad global (1.4% vs 8.5%) vs el grupo control. Concluyen que este fármaco se asocia a menor mortalidad y disminución en la estadía hospitalaria. La dosis administrada fue 150mcg/kg. En los resultados, se observa que la mortalidad fue mayor en el grupo sin Ivermectina, pero también era este el grupo con mayor cantidad de pacientes en ventilación mecánica. Entendemos que, a pesar de ser un avance en este tratamiento, no es evidencia suficiente para recomendar su uso. Resta confirmación con estudios randomizados que demuestren seguridad y eficacia⁹. **Las publicaciones a las que se hace referencia no se encuentran en una revista por revisión de pares, y el autor principal asociado a una universidad en EE.UU. no presenta tampoco sus hallazgos en una pagina oficial. Basada en la dimencion de un hallazgo de este tipo, se entiende que estas conclusiones no tienen el rigor científico correspondiente. Tampoco se demuestra un analisis consiso sobre su impacto en la detección de SARS-CoV-2 en los participantes de los estudios.**

En un estudio de farmacocinética publicado por Schmidt et al, usando modelos farmacocineticos 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 (0.0857 μ M) o en dosis 10 veces más altas que la dosis aprobada administrada por vía oral (0.817 μ M)¹⁰

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.

⁸ Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α / β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

⁹ Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. :12. NO INDEXADO.

¹⁰ 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.

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 hidroxiclороquina (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.¹¹

¹¹ <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>