

COVID-19: UN REPASO DE LA CLÍNICA, LOS TRATAMIENTOS EN ESTUDIO Y LAS POSIBLES VACUNAS.

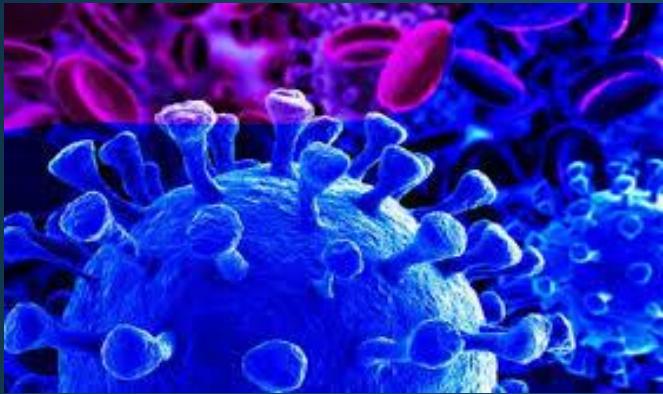
DR. JAVIER O. VILOSIO

DIRECTOR DEL ÁREA TÉCNICA



Nombre del virus: SARS-CoV-2.

Nombre de la enfermedad: COVID-19.



INCUBACIÓN

2-14 días.

TRANSMISIÓN

Contacto directo con secreciones.

Gotas respiratorias de más de 5 micras.

Fómites.

Heces y orina (?) No se ha demostrado transmisión materno-fetal. No se ha identificado el virus en: líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna.

No se ha demostrado la transmisión aérea fuera de circunstancias específicas en **procedimientos que generan aerosoles: intubación endotraqueal, broncoscopia, succión abierta, nebulizaciones, ventilación manual antes de la intubación, volviendo al paciente a la posición prono, desconectando al paciente del ventilador, ventilación no invasiva de presión positiva, traqueotomía y RCP.**

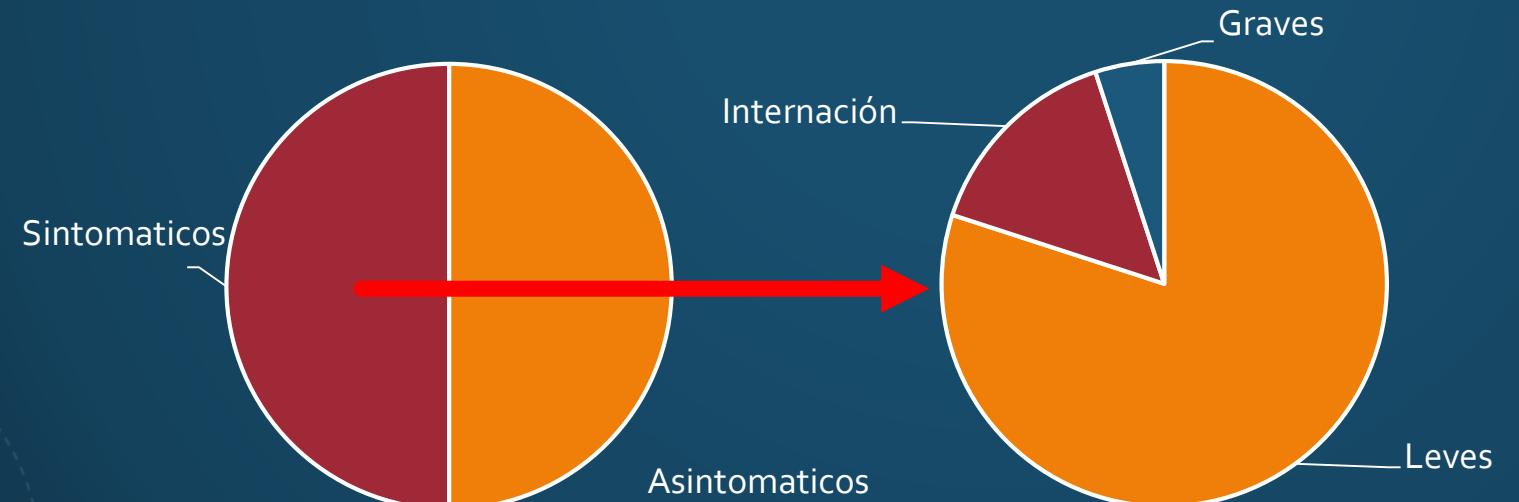
Vía de entrada: ojos, nariz, boca.

Cuadro clínico

El cuadro clínico, puede incluir un espectro de signos y síntomas con presentación leves como: fiebre y tos, malestar general, rinorrea, odinofagia, asociados o no a síntomas graves como dificultad respiratoria, taquipnea. Pueden presentarse como neumonía intersticial y/o con compromiso del espacio alveolar.

Caso confirmado COVID-19

Todo caso sospechoso o probable que presente resultados positivos por rtPCR para SARS CoV-2.



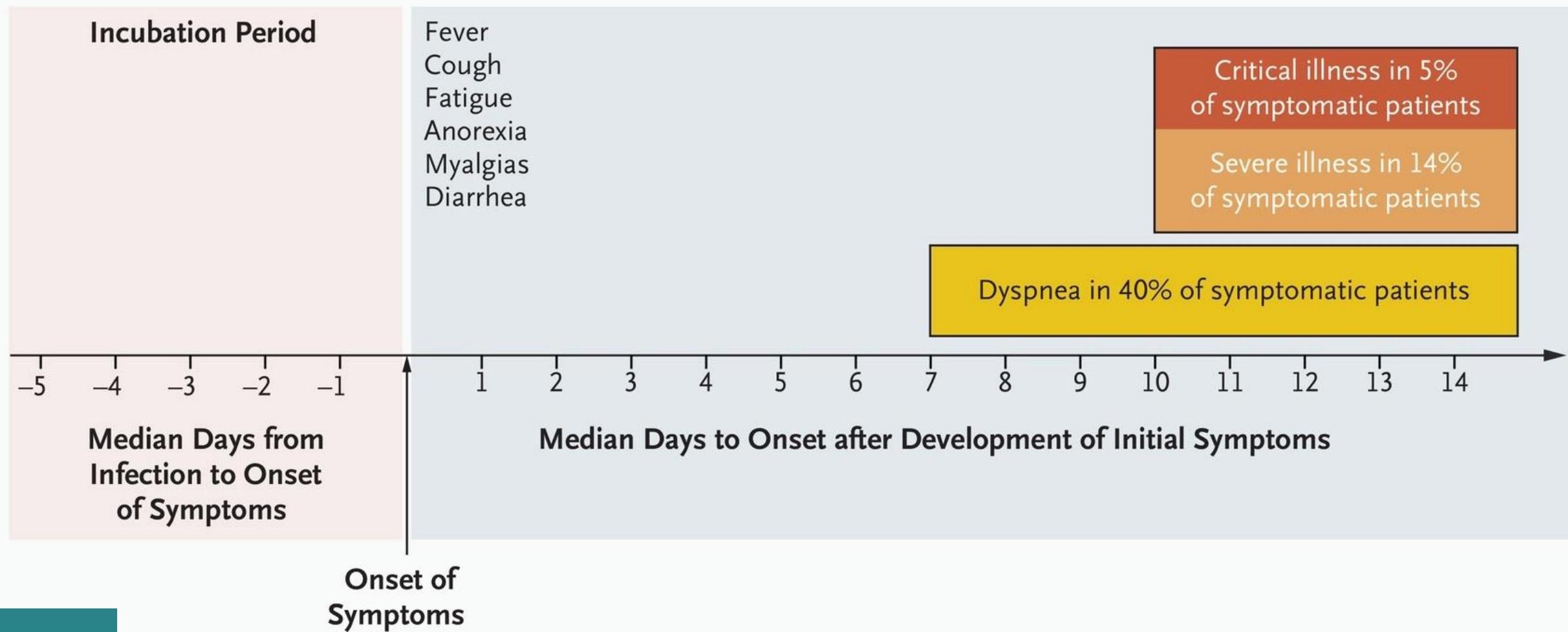
En pacientes internados se pueden observar **infiltrados bilaterales con linfopenia**, y esta combinación parece tener un alto valor predictivo para el diagnóstico de COVID.

Indicadores de peor pronóstico (neumonía, insuficiencia respiratoria) son: edad avanzada, SOFA elevado (*Sequential Organ Failure Assessment*) y dímero D 1 µg/l.

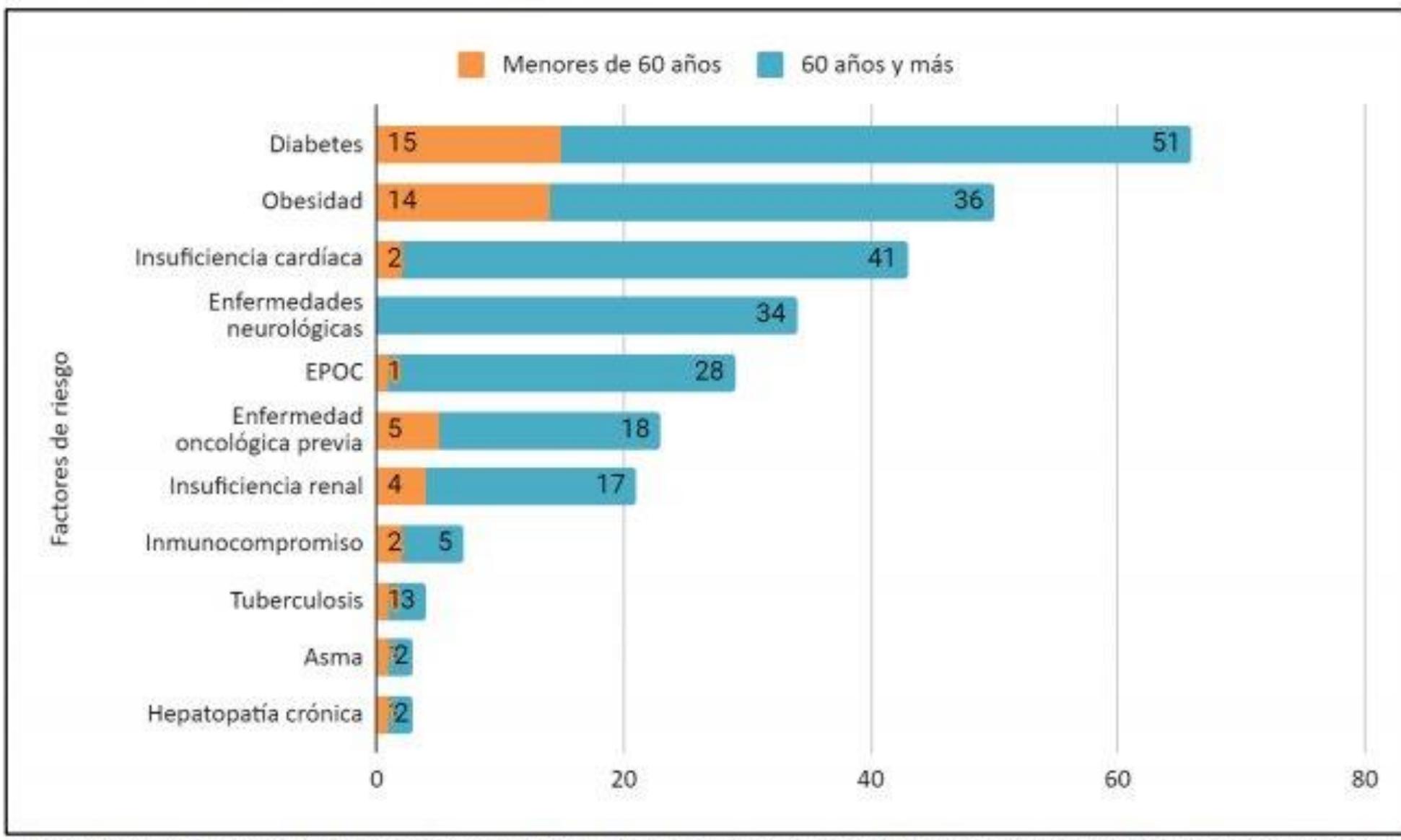
Cuadro I. Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

	SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FiO ₂ (torr)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ 100 con soporte ventilatorio
Coagulación Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hígado Bilimubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12
Cardiovascular Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina*	Dopamina > 5 o EP ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP > 0.1 o NE > 0.1
Sistema nervioso Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dL) o uresis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día

Abreviaturas: PAM = Presión arterial media. EP = Epinefrina. NE = Norepinefrina. * = Unidades en garris.



- ✓ Existe riesgo de contagio por asintomáticos (aquellos que cursarán toda la enfermedad como tal).
- ✓ El riesgo de contagio en presintomáticos es menor que en sintomáticos pero pueden contagiar 2-14 días antes de desarrollar síntomas.
- ✓ El 97% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los primeros 11 días de la infección.
- ✓ Pacientes infectados aún podrían contagiar después de que parezcan estar recuperados (hasta 21 días o más del inicio de los síntomas) .



Fuente: Elaboración propia de la Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS^{2.0}).

Caso sospechoso (MSAL, 20/05/20)

Para
residentes
del AMBA

1	Población general	37.5 y 1 ó + síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • tos • odinofagia • dificultad respiratoria • anosmia/disgeusia
2	Residente o personal de Instituciones cerradas (geriátricos y 3er nivel) ¹ Personal Esencial ² Barrios Populares Pueblos originarios	2 ó + síntomas <ul style="list-style-type: none"> •37.5 •tos •odinofagia •dificultad respiratoria •anosmia •disgeusia
3	Contacto estrecho de caso confirmado o Personal de salud ³	1 ó + síntomas: <ul style="list-style-type: none"> •37.5 •tos •odinofagia •dificultad respiratoria •anosmia •disgeusia
4	Anosmia/disgeusia (si no es un contacto estrecho)	Como único síntoma, sin otra causa se aísla 72 hs y si persiste se realiza hisopado al 3er día
5	Neumonía	diagnóstico clínico y radiológico sin otra causa

Caso sospechoso (MSAL, 20/05/20)

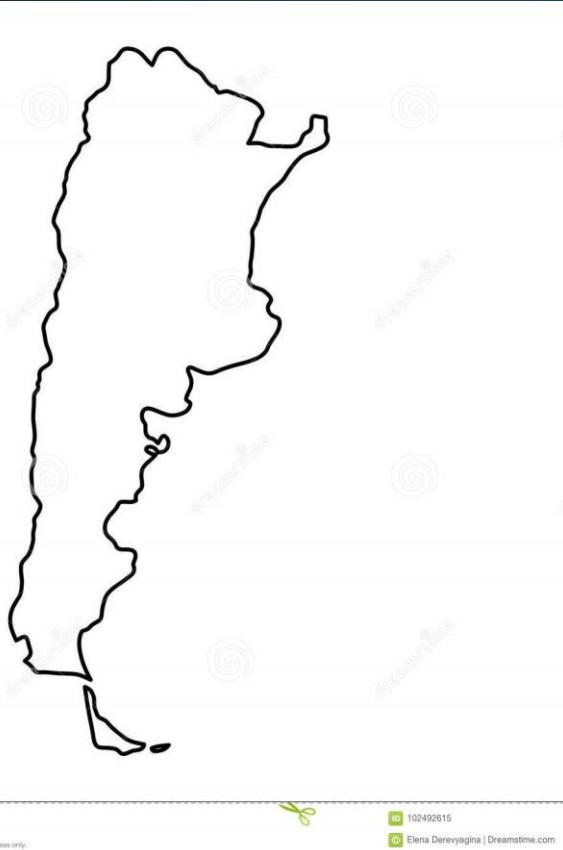
Jurisdicciones definidas con transmisión local:

Todo paciente con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía y sin otra etiología que explique el cuadro clínico.

Jurisdicciones definidas sin transmisión local:

Pacientes con infección respiratoria aguda grave (IRAG) (fiebre y síntomas respiratorios, con requerimiento de internación)

Zonas definidas con transmisión local en Argentina (20/05/20)



•Ciudad Autónoma de Buenos Aires

•Provincia de Buenos Aires:

Área Metropolitana de la provincia de Buenos Aires

- RS V (completa): General San Martín, José C. Paz, Malvinas Argentinas, San Fernando, San Isidro, San Miguel, Tigre, Vicente López, Campana, Escobar, Exaltación de la Cruz, Pilar, Zárate
- RS VI (completa): Almirante Brown, Avellaneda, Berazategui, Esteban Echeverría, Ezeiza, Florencio Varela, Lanús, Lomas de Zamora, Quilmes
- RS VII (completa): Hurlingham, Ituzaingó, Merlo, Moreno, Morón, Tres de Febrero, General Las Heras, General Rodríguez, Luján, Marcos Paz.
- RS XI en los siguientes municipios: Berisso, Brandsen, Cañuelas, Ensenada, La Plata, Presidente Perón, San Vicente.
- RS XII: La Matanza

•Provincia del Chaco:

- Resistencia
- Barranqueras,
- Fontana
- Puerto Vilelas.

•Provincia de Tierra del Fuego:

- Ushuaia

•Provincia de Córdoba:

- Ciudad de Córdoba

•Provincia de Río Negro:

- Bariloche,
- Choele Choel,
- Cipoletti

El número reproductivo básico (R0)

Tasa de crecimiento exponencial de una epidemia.

Gripe: número reproductivo (R0) de 1,3. Significa que cada infectado puede contagiar a 1,3 personas.

SARS-CoV-2: número reproductivo 2-3 (2,68).

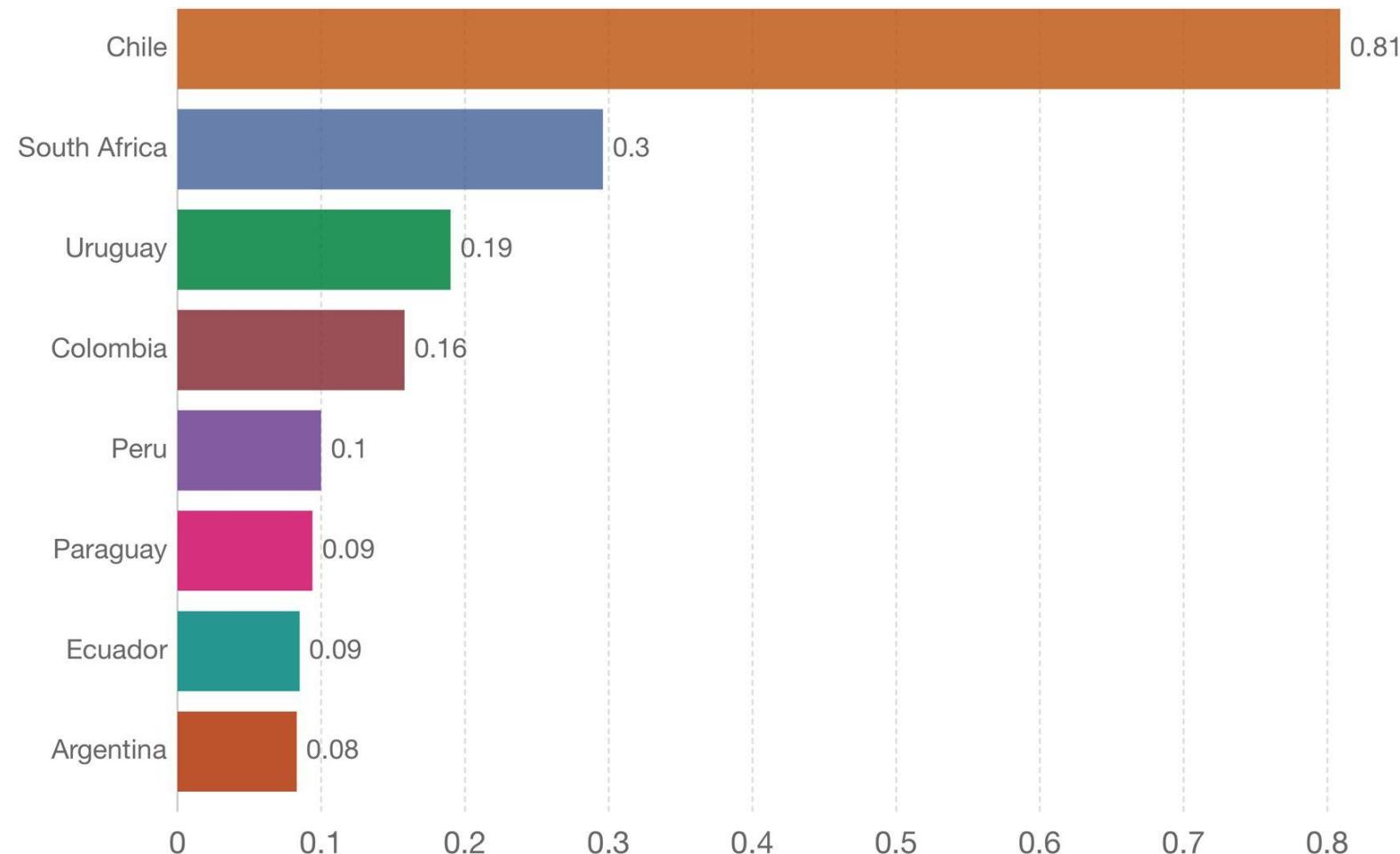
El valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública.

Aplicable a una población en particular, en un momento dado.

Obviamente, depende de la calidad de la vigilancia epidemiológica.

Daily COVID-19 tests per thousand people, May 24, 2020

The figures are given as a rolling 7-day average. For countries that do not report testing data on a daily basis, we assume that testing changed equally on a daily basis over any periods in which no data was reported.



Source: Official data collated by Our World in Data

Note: There are substantial differences across countries in terms of the units, whether or not all labs are included, the extent to which negative and pending tests are included and other aspects. Details for each country can be found at the linked page.

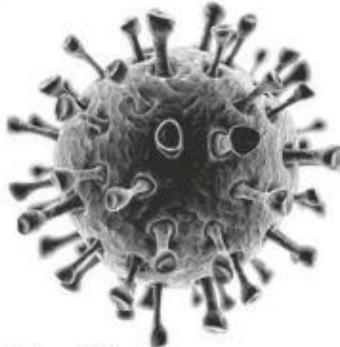
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Coronavirus

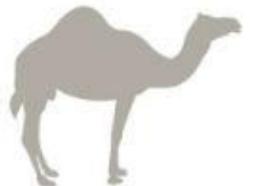
Una extensa familia de virus que provocan enfermedades leves (resfriados) pero también más graves, como el SRAS

Epidemias recientes

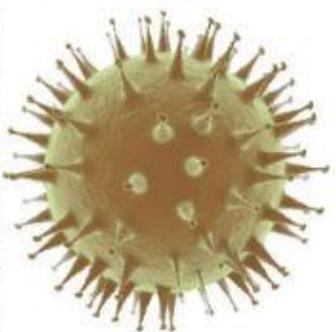
Síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV)



- Identificado por 1^{era} vez en Arabia Saudita en 2012
- Más de 800 muertos en Medio Oriente
- De los dromedarios a los humanos



Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV)



- Identificado en 2003, 1^{eros} humanos infectados en China en 2002
- Cerca de 650 muertos en China y Hong Kong en 2002-2003
- Los murciélagos serían la fuente que transmite el virus a la civeta y ésta a los humanos



Nueva cepa

Descubierta en China
Similar al SRAS



- Identificado a fines de diciembre en Wuhan, China
- Varios centenares de casos detectados en China, y decesos. Casos detectados en Japón, Tailandia, Corea del Sur, Taiwán y Estados Unidos
- El mercado de pescado de Wuhan sería el foco de la epidemia. Las autoridades chinas confirmaron la transmisión entre humanos

Familia Coronaviridae: 4 géneros(alfa, beta, gamma y delta)

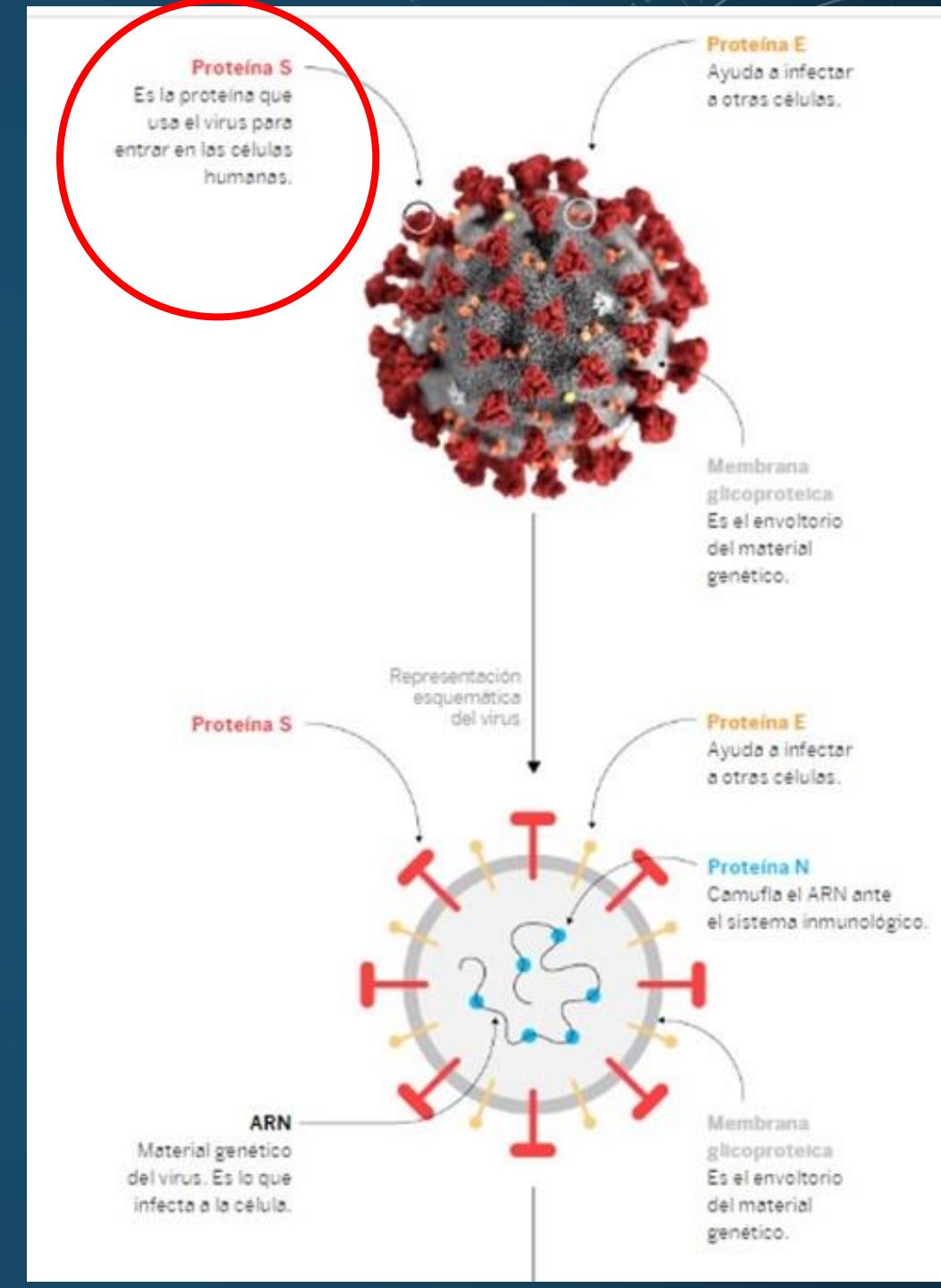
- Causan enfermedades de leves a graves en humanos y animales
- Coronavirus humanos endémicos: alfa coronavirus 229E, NL63, beta coronavirus OC43, HKU1
- Nuevos coronavirus en humanos:
- 2002: **Coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV)**
- 2012: **Coronavirus del Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)**
- 2020: **Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)**

Un virus es, básicamente, una cubierta proteica que encapsula y protege al material genético del virus.

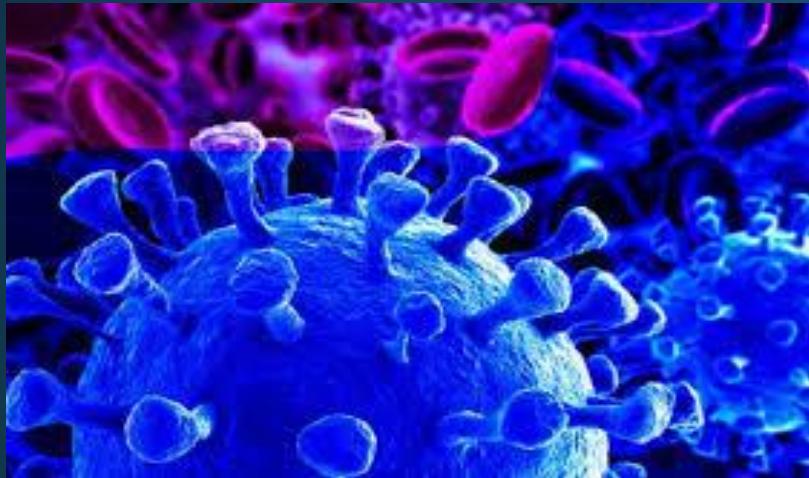
El SARS-CoV-2 tiene una envoltura membranosa y, a su vez, esa envoltura contiene espículas.

En el organismo el virus utiliza las espículas para ingresar a las células, y son las primeras estructuras virales detectadas por el sistema inmunológico con la subsiguiente generación de los anticuerpos específicos.

Estos dos eventos convierten a la proteína de la espícula, proteína S (por Spike), en una excelente candidata a ser el inmunógeno de una vacuna que prevenga el COVID-19.

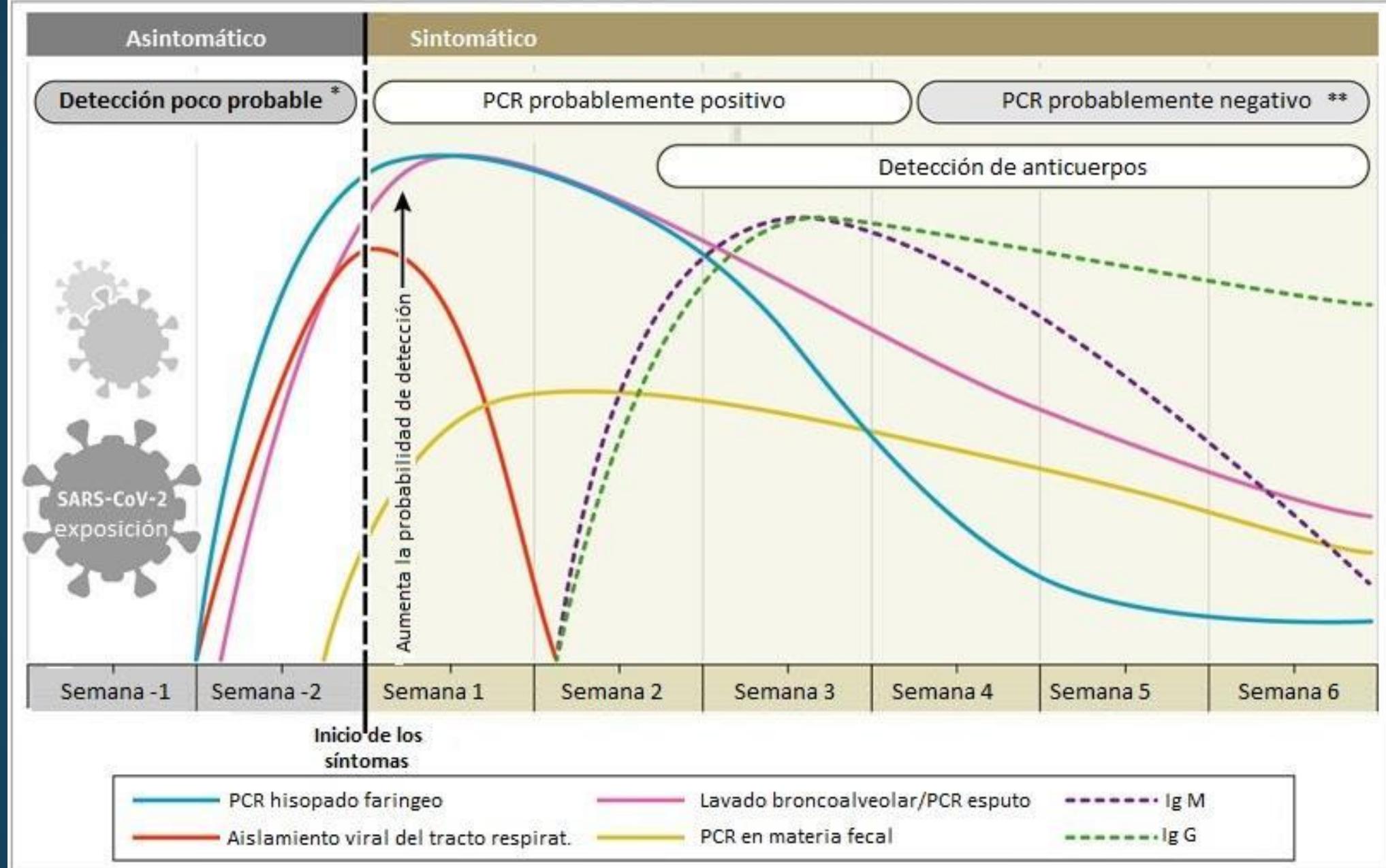


¿Por qué mutan los virus?



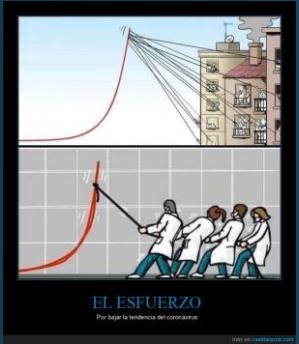
- *Intervención humana (conspiraciones).*
- *Cambio climático.*
- *Prácticas culturales de alimentación.*
- *Falta de control sanitario en mercados populares.*
- *“Presión” demográfica sobre hábitat salvajes.*
- *Etc.*

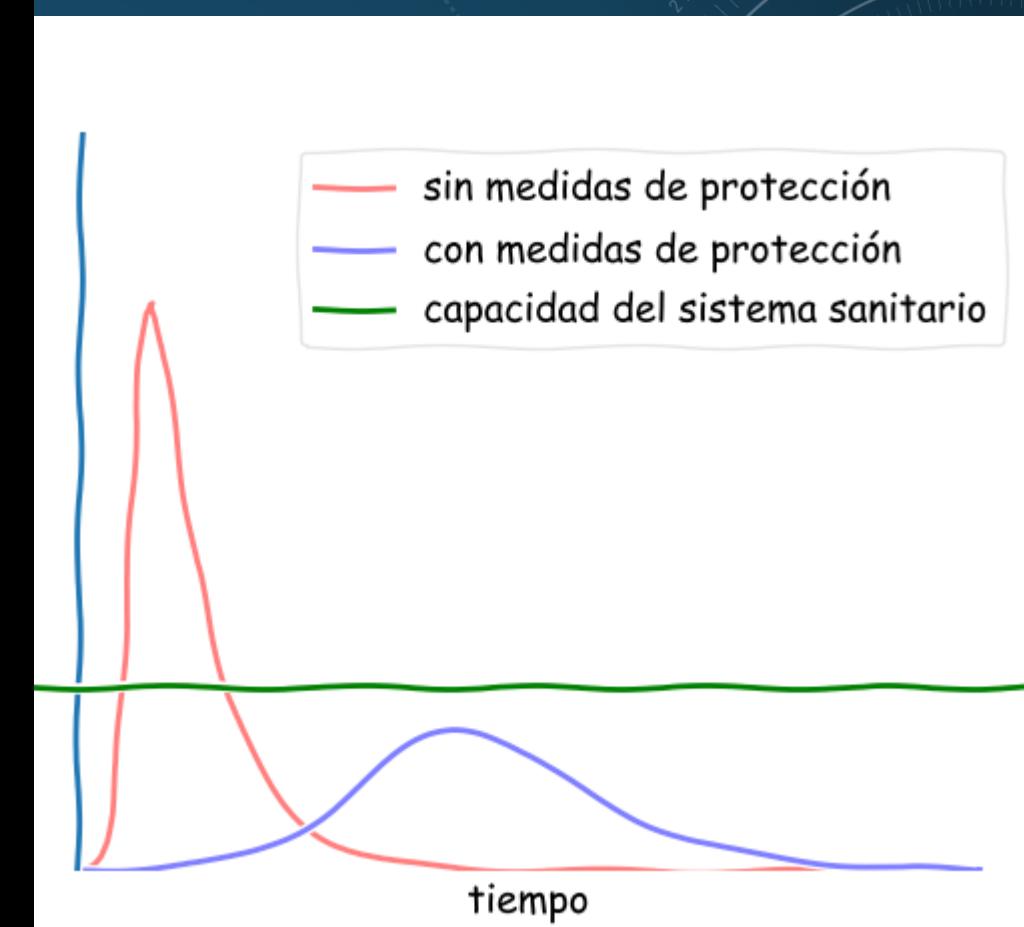
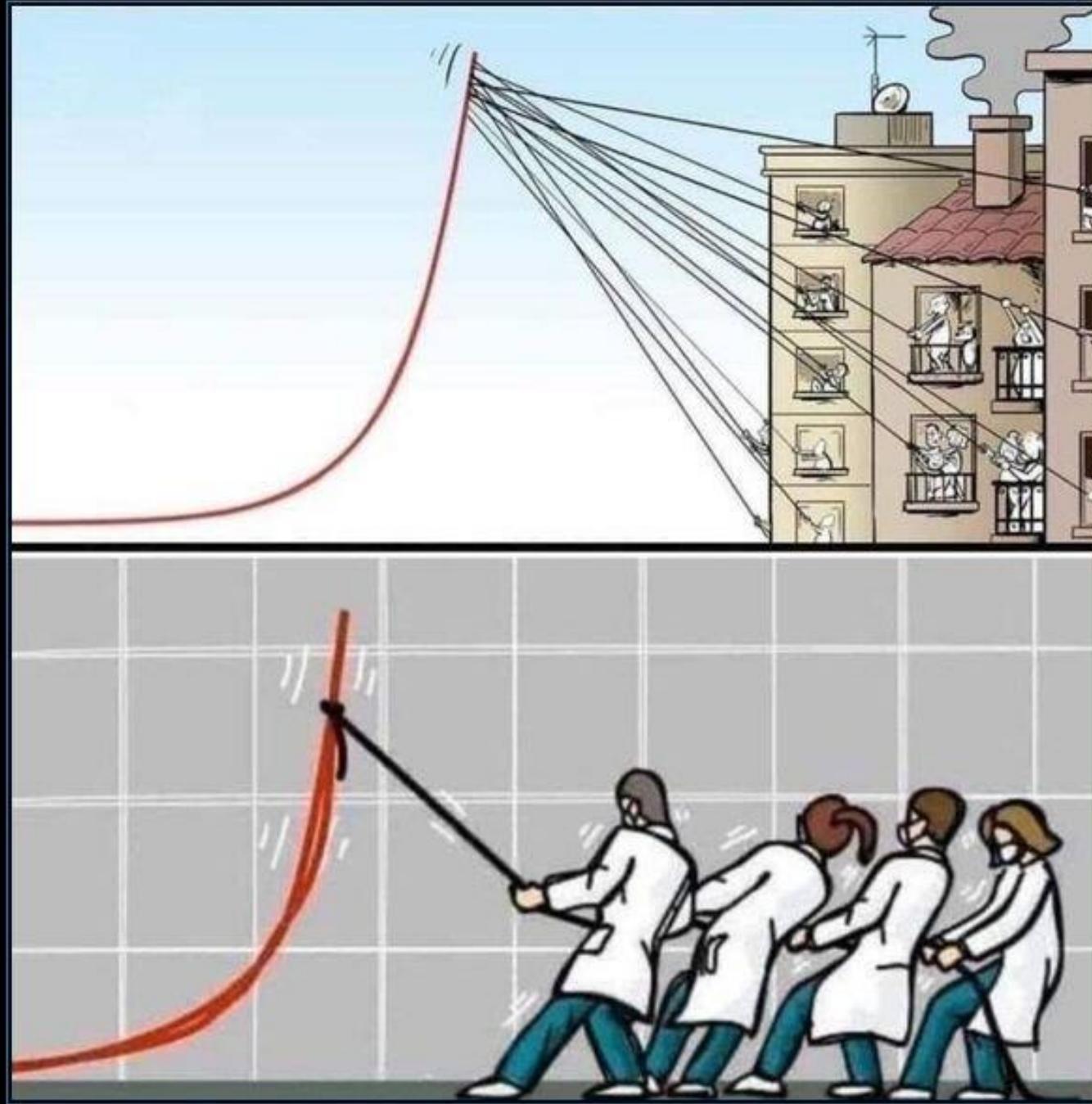
?

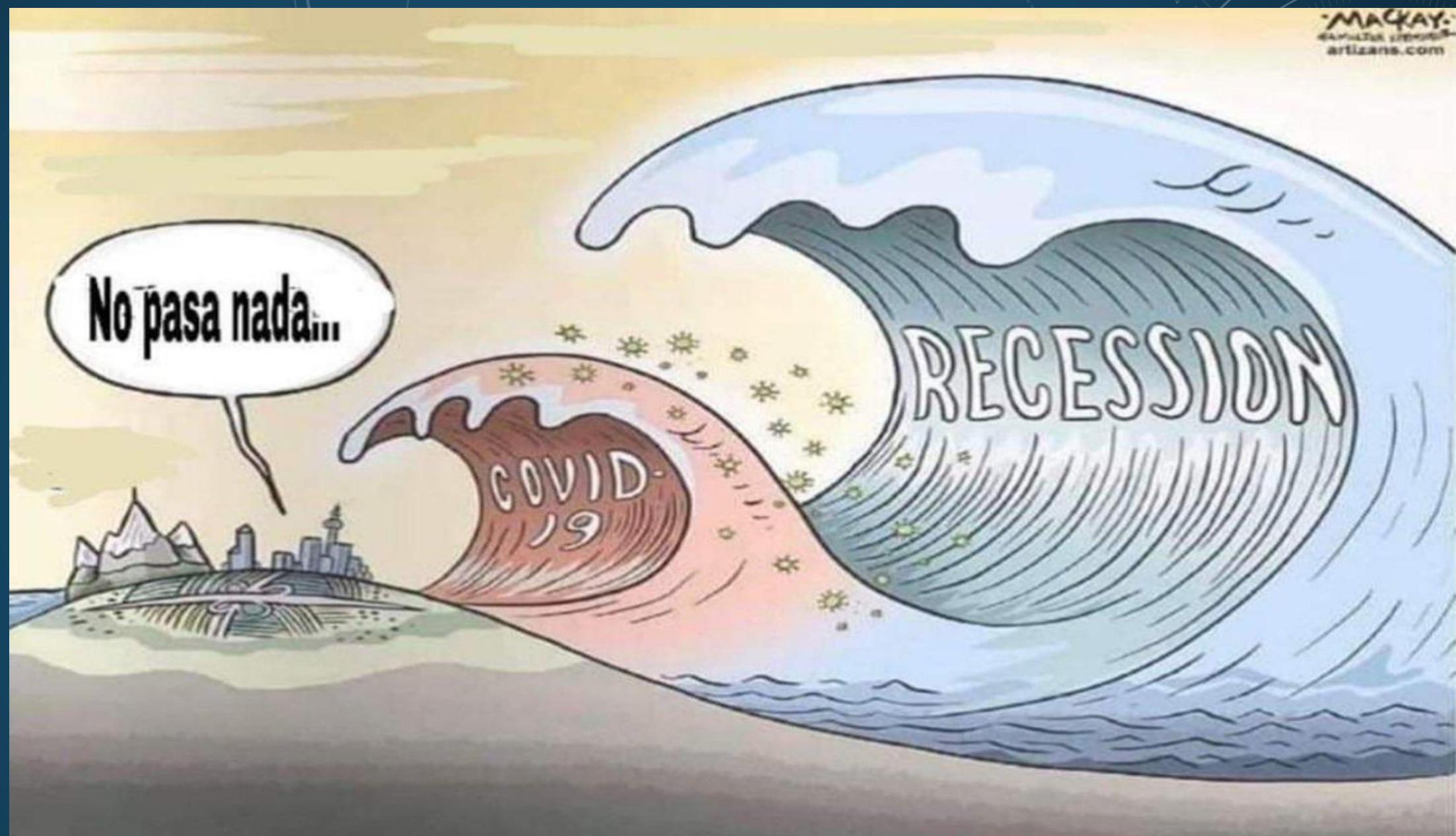


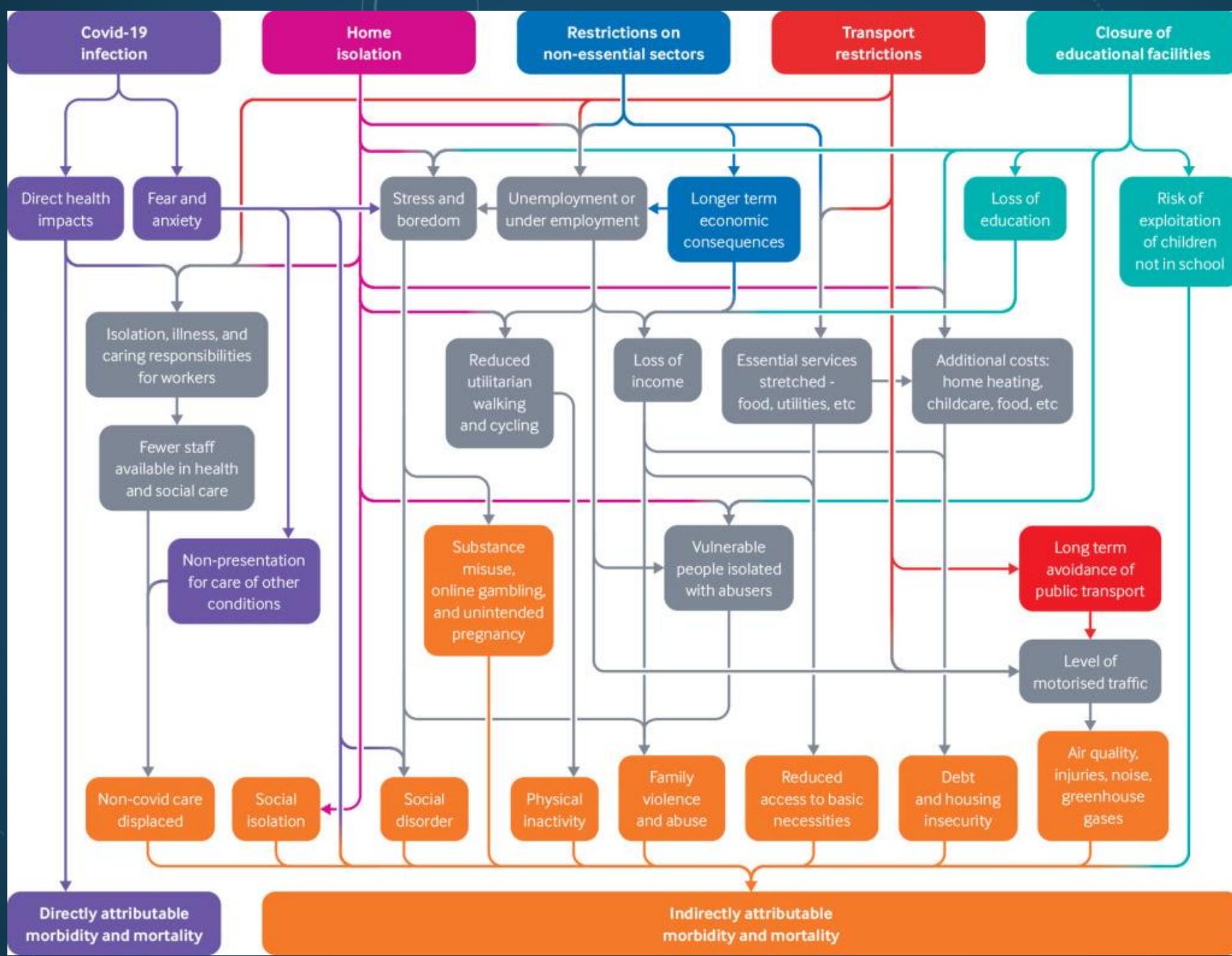
* La detección solo ocurre si los pacientes reciben un seguimiento proactivo desde el momento de la exposición.

** Más probabilidades de registrar un resultado negativo que positivo por PCR de un hisopo nasofaríngeo.





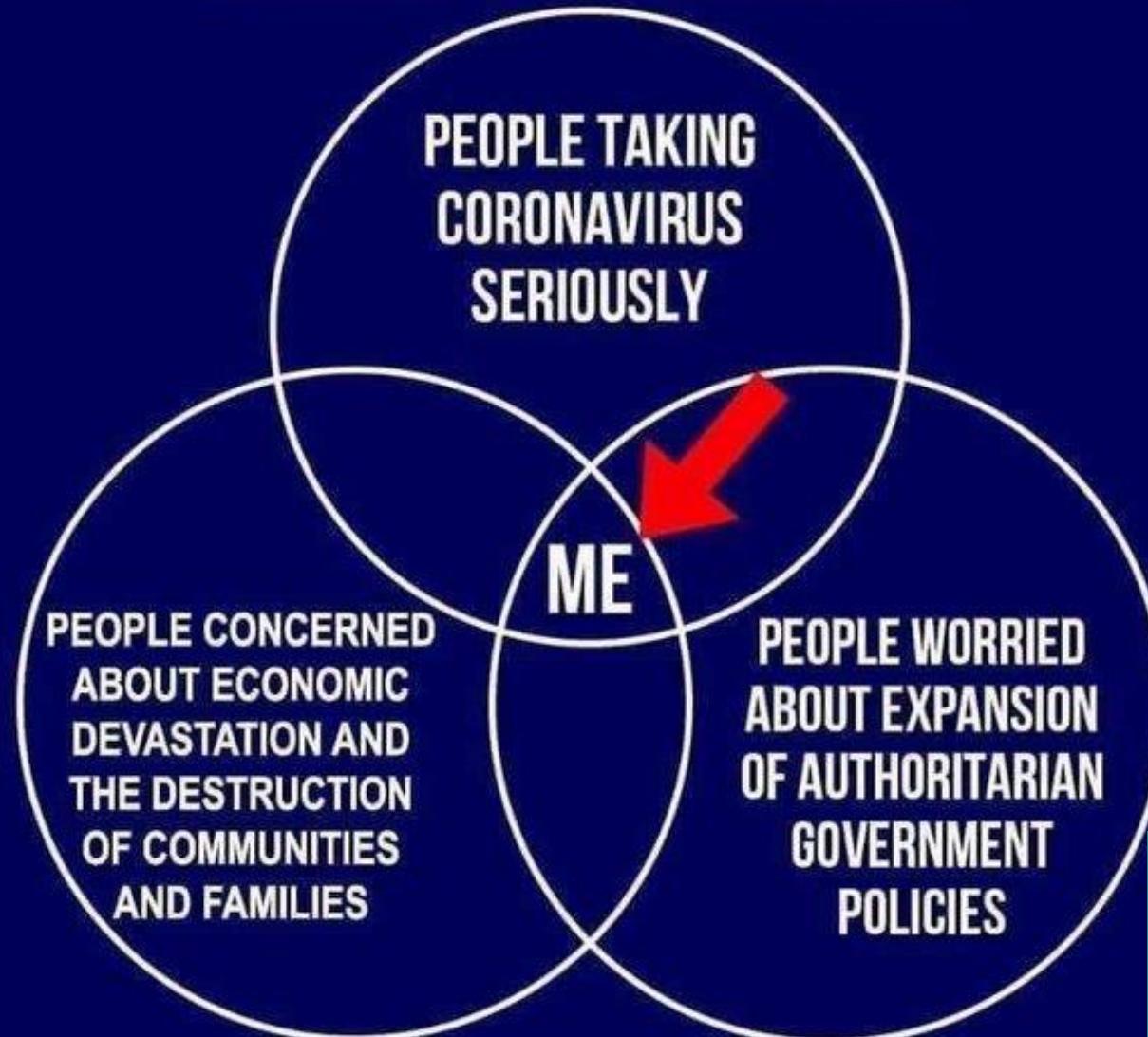






**BELIEVE IT OR NOT, IT'S OK
TO BE ALL THREE**

**BIG BROTHER
IS WATCHING YOU**



¿Inmunidad?...

In summary, existing limited data on antibody responses to SARS-CoV-2 and related coronaviruses, as well as one small animal model study, suggest that recovery from COVID-19 might confer immunity against reinfection, at least temporarily. However, the immune response to COVID-19 is not yet fully understood and definitive data on postinfection immunity are lacking. Amidst the uncertainty of this public health crisis, thoughtful and rigorous science will be essential to inform public health policy, planning, and practice.



¿60%?

Sobre la base del R_0 estimado (aproximadamente $2 \cdot 2$), el cálculo de la inmunidad del rebaño sugiere que **al menos el 60% de la población** necesitaría inmunidad protectora, ya sea contra la infección natural o la vacunación.

Este porcentaje aumenta si R_0 ha sido **subestimado**.

No hay certeza en cuanto a los correlatos inmunológicos de la protección antiviral o la proporción de la población que debe alcanzarlos, lo que hace imposible identificar un punto cuando se ha alcanzado este nivel de inmunidad.



La ampliación de las **pruebas de anticuerpos** determinará quién es inmune, dando así una indicación del grado de inmunidad del rebaño y confirmando quién podría reingresar a la fuerza laboral.

¿Qué tan sólida es la suposición de que los anticuerpos contra la proteína S de SARS-CoV-2 equivalen a una protección funcional?

El anticuerpo total medible no es exactamente el mismo que el anticuerpo protector neutralizador de virus

¿Cómo se puede decidir qué proporción de la población requiere estos anticuerpos para mitigar las oleadas posteriores de casos de COVID-19?



Los datos de 17 millones de pacientes británicos permiten identificar los principales factores de muerte por la COVID-19

Estudios COVID-19
07 mayo 2020 | Centro Cochrane Iberoamericano

Mensajes clave

Investigadores de Universidad de Oxford y la London School of Hygiene & Tropical Medicine han creado una plataforma que permite analizar a tiempo real gran cantidad de datos producidos por el National Health Service para identificar los principales factores de riesgo de morir por la COVID-19.

- La plataforma OpenSAFELY ha permitido construir una [cohorte de 17 millones y medio de pacientes](#) entre los que se han registrado 5707 muertes en su primer análisis
- Estos datos han confirmado la [relevancia de algunos factores de riesgo como el sexo masculino, la edad o algunas comorbilidades](#)

De 17 millones y medio de adultos trazados, se identificaron **5638** muertes atribuibles a la COVID-19.

El riesgo de morir por la COVID-19 estuvo considerablemente asociado a:

Hombre (con el doble de riesgo que las mujeres)

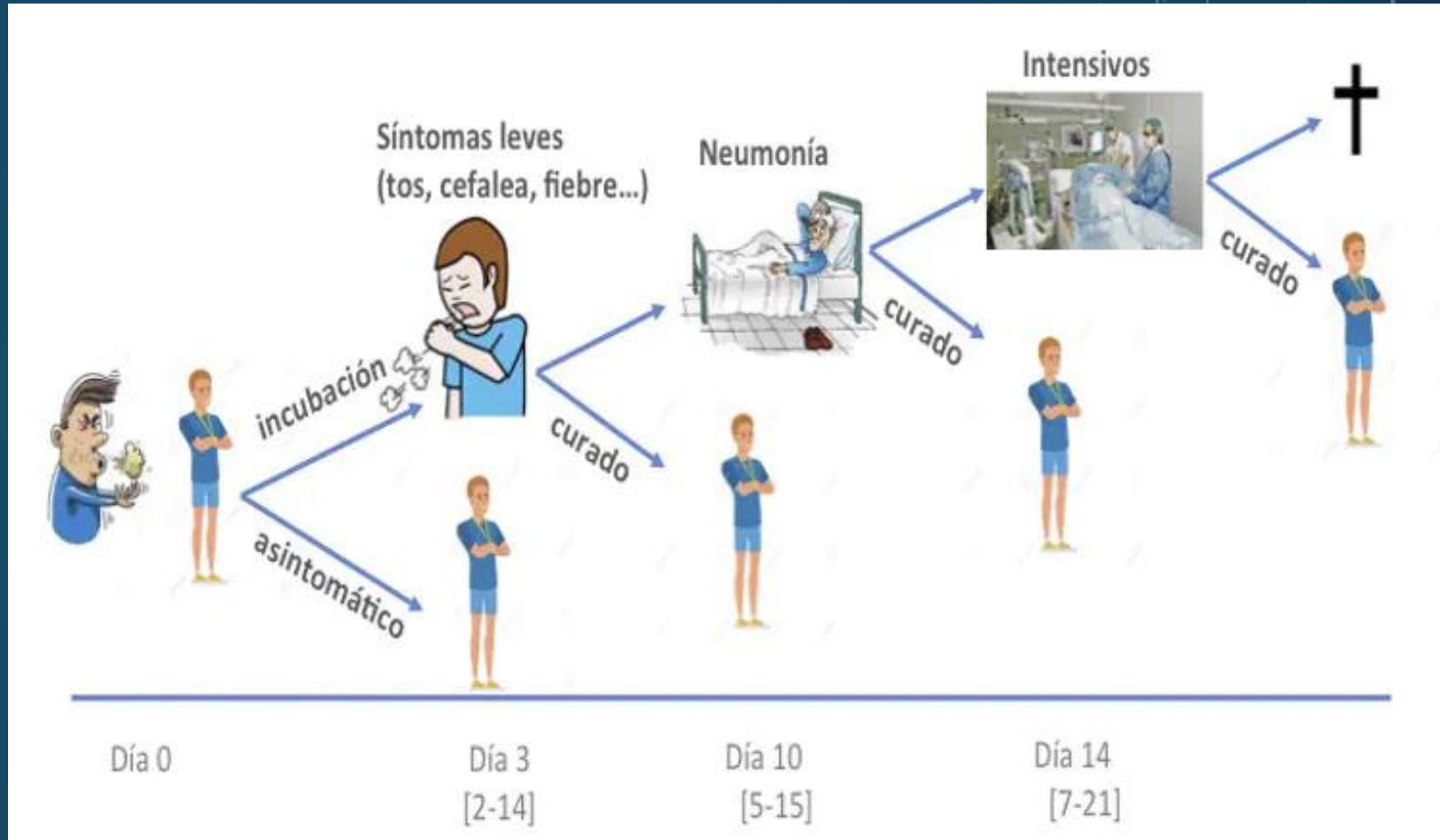
Edad (más de 80 años era hasta 12 veces mayor que entre 50 a 59 años).

Más **dificultades sociales**, doble de riesgo.

Comorbilidades: diabetes poco controlada, trasplante, diagnóstico reciente de cáncer (especialmente hematológicos), insuficiencia cardíaca crónica, asma, problemas reumatólogicos, ictus.

Por otro lado, los datos mostraron un riesgo mayor entre algunos orígenes étnicos, comparado con las personas caucásicas las personas de color y asiáticas mostraron un mayor riesgo de morir, incluso tras ajustar los modelos a posibles comorbilidades o condicionantes sociales.

Tratamientos...



Remdesivir interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola, pero presenta también actividad in vitro frente a éste y otros virus, incluyendo el coronavirus. Tiempo medio hasta mejoría clínica de 11 días para los pacientes tratados, y 15 días para los que recibieron placebo. Mortalidad de 8.0% para el grupo que recibió remdesivir versus 11.6% para el grupo placebo ($p = 0.059$).

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) inhibidor de la proteasa del VIH indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento del VIH

Cloroquina/Hidroxicloroquina antimaláricos.

Tocilizumab (TCZ) inmunosupresor, inhibidor de la IL-6, autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el síndrome de liberación de citoquinas asociado al tratamiento con CART.

Sarilumab. inmunosupresor, autorizado para el tratamiento de la AR.

Ruxolitinib (RXT). inmunosupresor, inhibidor selectivo de las quinasas.

Siltuximab (STX) inmunosupresor, tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM), y el herpesvirus humano.

Baricitinib (BAR) inmunosupresor autorizado para la artritis reumatoide en adultos, inhibidor selectivo y reversible de las quinasas.

Anakinra (ANK) antagonista del receptor de IL-1. Está autorizado para el tratamiento de la AR, y Enfermedad de Still.

Interferón Beta-1B (IFNb) e Interferón Alfa-2B

Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Preliminary Report

John H. Beigel, M.D., Kay M. Remdesivir, M.D., M.P.H., Lori E. Dodd, Ph.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Barry S. Zingman, M.D., Alan E. Kam, M.D., M.P.H., Elizabeth Hohmann, M.D., Helen Y. Chu, M.D., M.P.H., Annie Luetkemeyer, M.D., Susan Kline, M.D., M.P.H., Diego Lopez de Castilla, M.D., M.P.H., Robert W. Finberg, M.D., *et al.*, for the ACTT-1 Study Group Members*

Article Figures/Media

Metrics

May 22, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

14 References

Abstract

BACKGROUND

Although several therapeutic agents have been evaluated for the treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19), none have yet been shown to be efficacious.

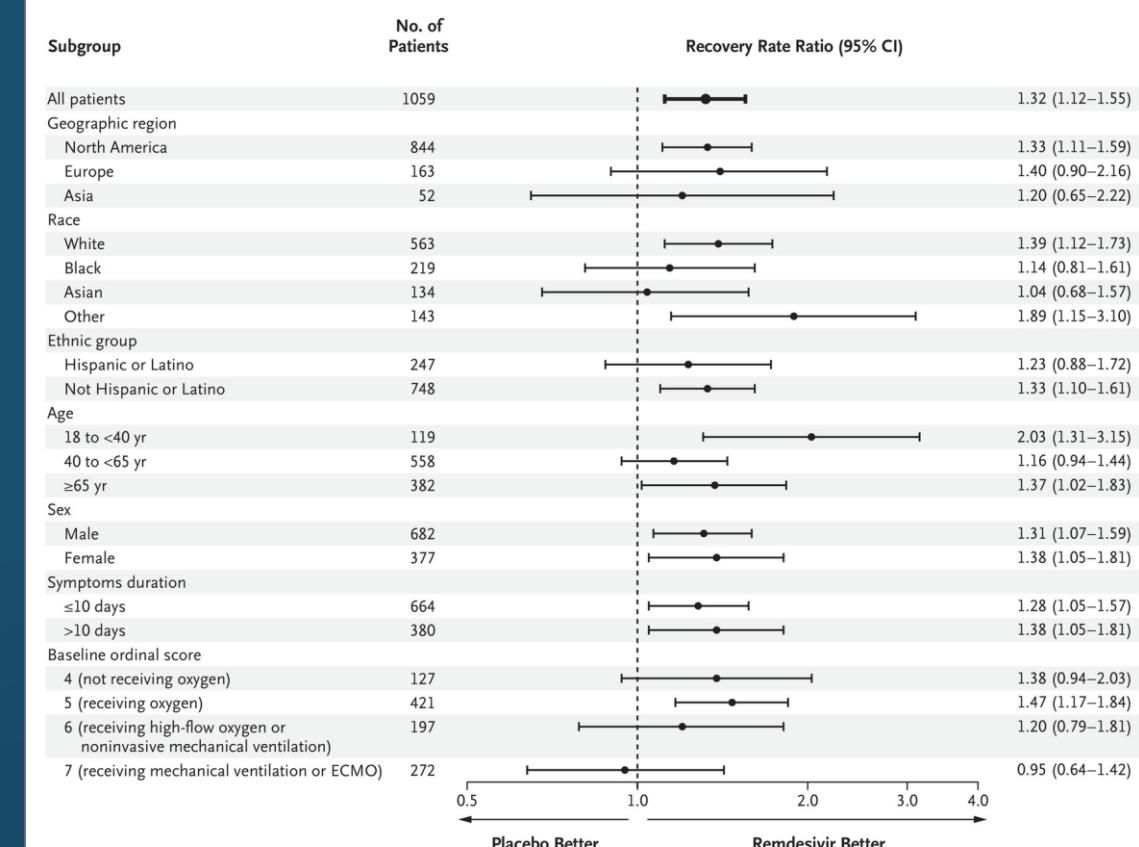


Patients in the remdesivir group had a shorter time to recovery than patients in the placebo group (median, 11 days, as compared with 15 days)

Mortality was numerically lower in the remdesivir group than in the placebo group, but the difference was not significant.

These preliminary findings support the use of remdesivir for patients who are hospitalized with Covid-19 and require supplemental oxygen therapy. However, given high mortality despite the use of remdesivir, it is clear that treatment with an antiviral drug alone is not likely to be sufficient. Future strategies should evaluate antiviral agents in combination with other therapeutic approaches or combinations of antiviral agents to continue to improve patient outcomes in Covid-19.

Of the 1107 patients who were assessed for eligibility, 1063 underwent randomization; 541 were assigned to the **remdesivir** group and 522 to the **placebo** group



Gilead to start selling remdesivir in coming weeks, expects 'multi-year commercial opportunity'

by Angus Liu | May 20, 2020 11:37am



As Gilead's initial 1.5 million doses of donated remdesivir runs out, the biotech will start charging the drug from around July. (Gilead Sciences)

Gilead Sciences' initial donation of remdesivir will be exhausted by early summer. The biotech will start charging for the drug in COVID-19 after that, and it might not be just a year or two of revenue flow.

The company will pivot to a commercial plan after the donated supply of 1.5 million doses runs out around June or early July, SVB Leerink analyst Geoffrey Porges wrote in an investor note Monday after talking to Gilead's Andrew Dickinson.

Its price? Dickinson quoted the \$30,000-per-patient price that one recent cost-effectiveness analysis suggested, and said Gilead will charge a fraction of that, Porges wrote.

APN01. Es un análogo de la ECA. Para el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo y la hipertensión arterial pulmonar.

Colchicina. Antiinflamatorio.

Eculizumab. inhibición del complemento.

Favipiravir. Es un inhibidor de la polimerasa viral

Imatinib. propiedades antivirales.

Ivermectina. Antiparasitario.

Tofacitinib. inhibe la señalización de diversas citoquinas

REGN3048 and REGN 3051 (Regeneron). anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína S.

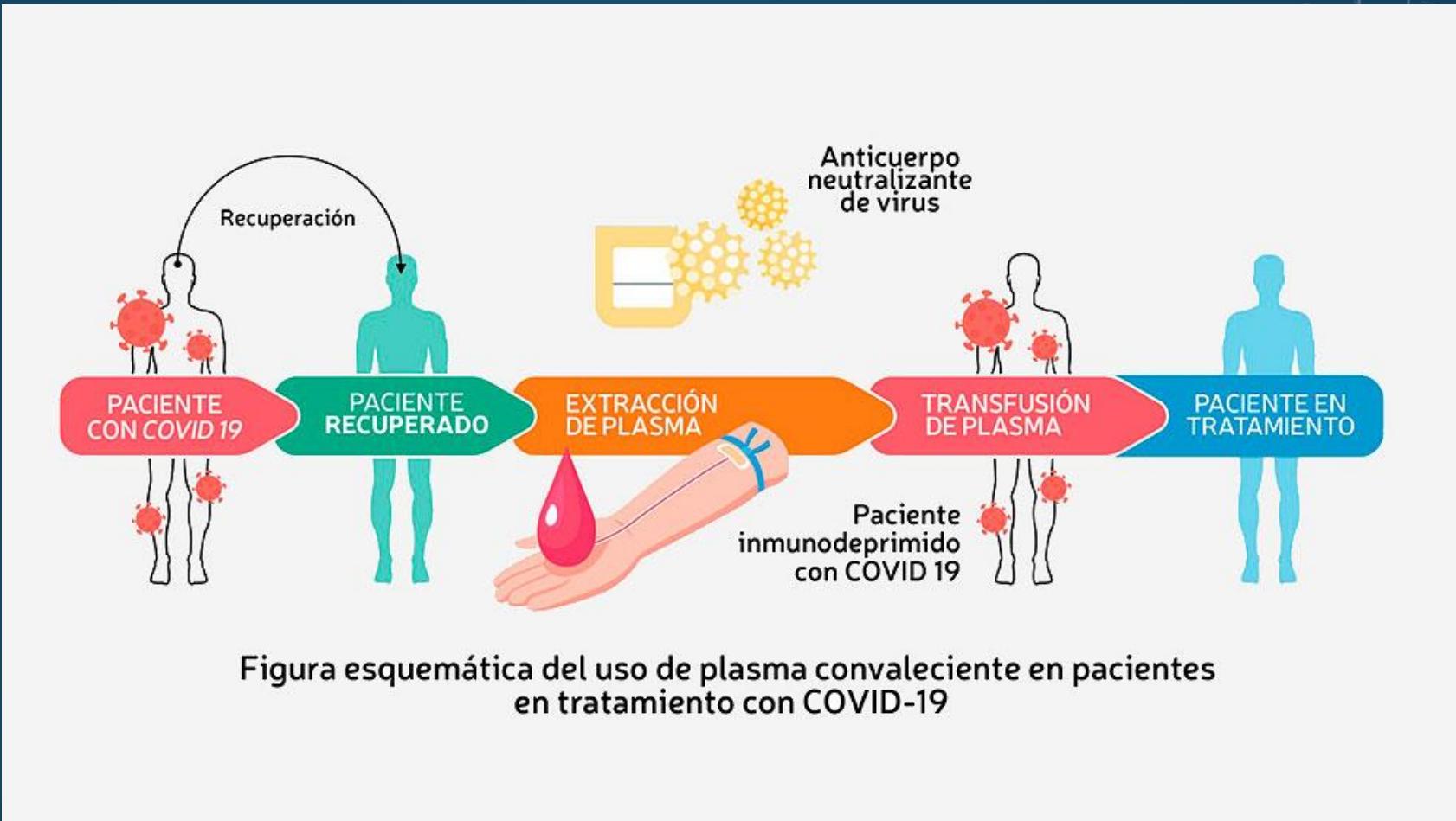
Vafidemstad. propiedades inmunomoduladoras .

Umifenovir. Es un inhibidor de la fusión de la membrana del virus de la gripe comercializado en China.



Ibuprofenato de sodio

Centro de Excelencia en
Productos y Procesos de
Córdoba (CEPROCOR)-
laboratorio Química - y
Gobierno de Córdoba



“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments



Argentina, Bahréin, Canadá, Francia, Irán, Noruega, Sudáfrica, España, Suiza y Tailandia



Remdesivir was previously tested as an Ebola treatment. It has generated promising results in animal studies for Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and severe acute respiratory syndrome (SARS), which are also caused by coronaviruses, suggesting it may have some effect in patients with COVID-19.

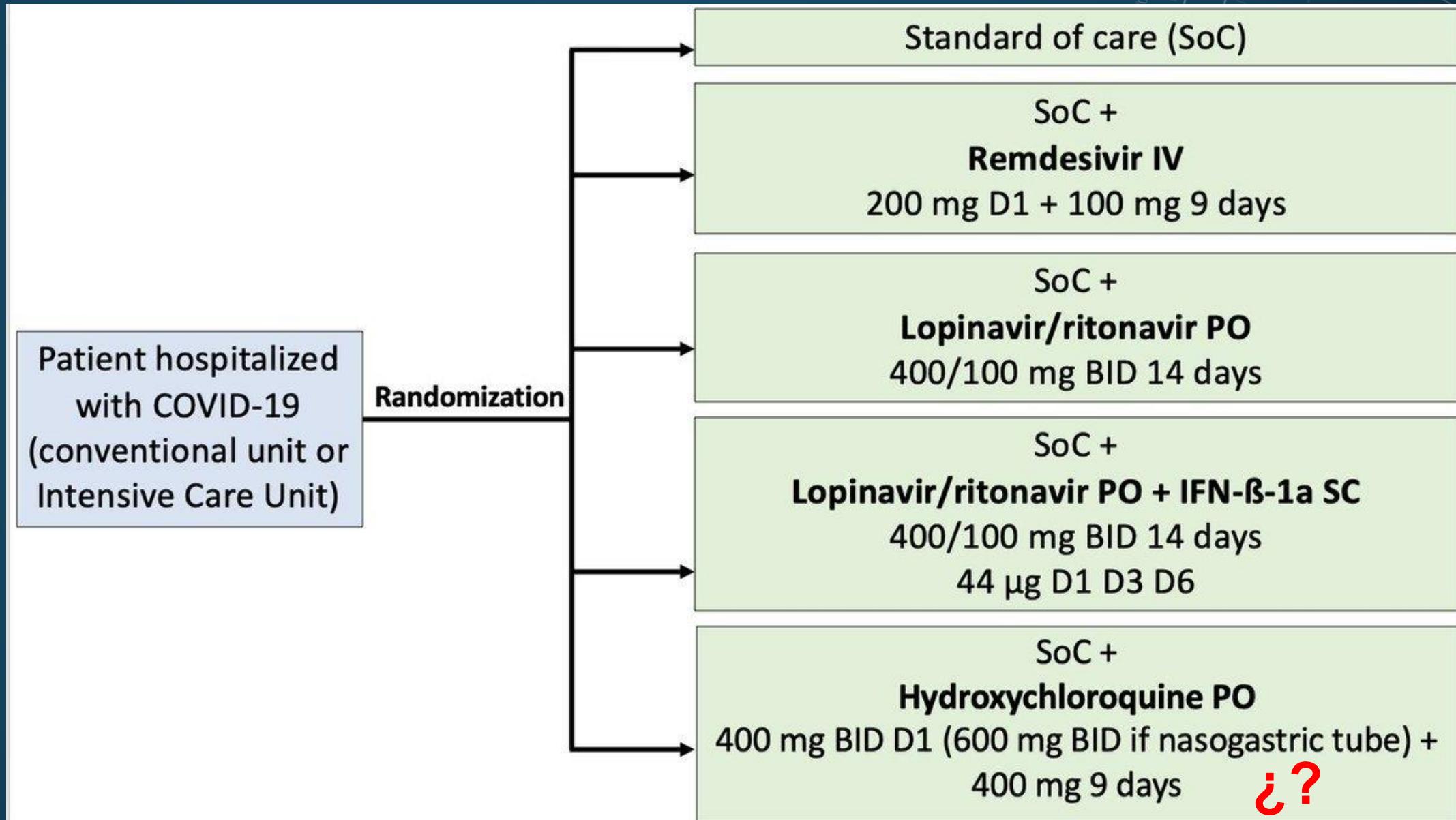
Lopinavir/Ritonavir is a licensed treatment for HIV. Evidence for COVID-19, MERS and SARS is yet to show it can improve clinical outcomes or prevent infection. This trial aims to identify and confirm any benefit for COVID-19 patients. While there are indications from laboratory experiments that this combination may be effective, no studies done so far in COVID-19 patients have shown a benefit.

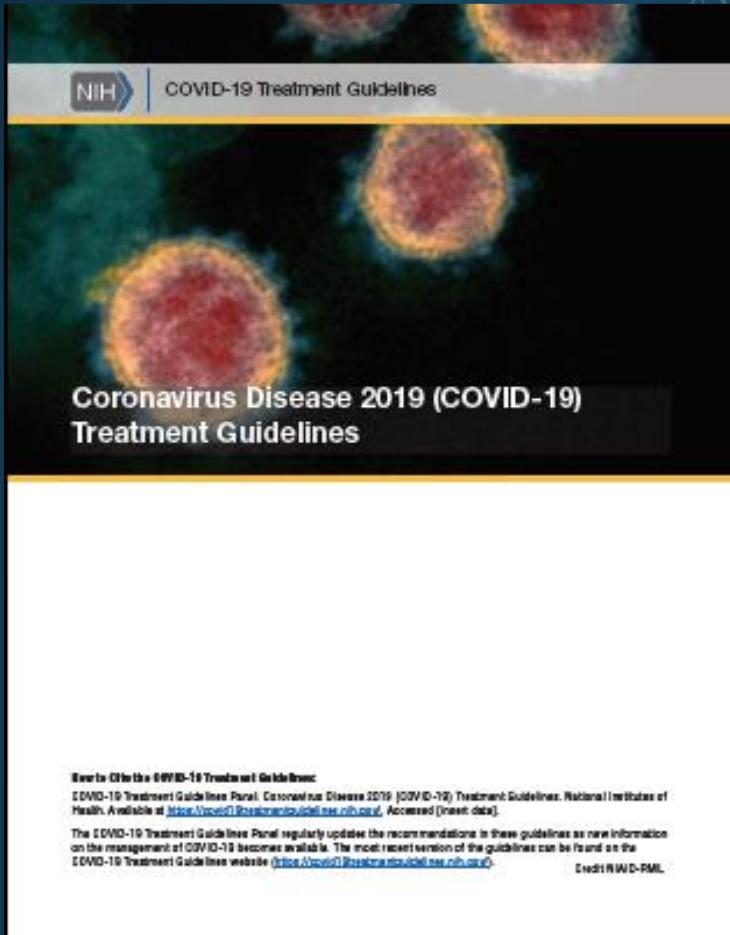
Interferon beta-1a is used to treat multiple sclerosis and hepatitis C.

Chloroquine and hydroxychloroquine are antimalarial drugs used to treat malaria and rheumatological diseases. In the United States and France, small studies provided some evidence that hydroxychloroquine phosphate against pneumonia, but this needs confirmation through randomized trials.



“Discovery” (Francia) 800 pacientes.





Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19	41
Remdesivir	42
Chloroquine or Hydroxychloroquine	47
Hydroxychloroquine plus Azithromycin	56
Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors	59
Table 2a. Potential Antiviral Agents Under Evaluation for Treatment of COVID-19: Clinical Data to Date	62
Table 2b. Characteristics of Potential Antiviral Agents Under Evaluation for Treatment of COVID-19	76
Immune-Based Therapy Under Evaluation for Treatment of COVID-19	82
Convalescent Plasma and Immune Globulins	84
Interleukin-1 Inhibitors	87
Interleukin-6 Inhibitors	89
Other Immunomodulators	93
Table 3a. Immune-Based Therapy Under Evaluation for Treatment of COVID-19: Clinical Data to Date	96
Table 3b. Characteristics of Immune-Based Therapy Under Evaluation for Treatment of COVID-19	103
Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19	110
Association Between COVID-19 and Thrombosis	111

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.

Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>

Get the latest research information from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>

NIH | COVID-19 Treatment Guidelines

Home / Antiviral Therapy

What's New

Introduction

Overview +

Critical Care +

Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19

Last Updated: May 12, 2020

Summary Recommendations

Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19

Last Updated: May 12, 2020

Summary Recommendations

There are no Food and Drug Administration (FDA)-approved drugs for the treatment of COVID-19.

Although reports have appeared in the medical literature and the lay press claiming successful treatment of patients with COVID-19 with a variety of agents, definitive clinical trial data are needed to identify safe and effective treatments for this disease. Recommended clinical management of patients with COVID-19 includes infection prevention and control measures and supportive care, including supplemental oxygen and mechanical ventilatory support when indicated. As in the management of any disease, treatment decisions ultimately reside with the patient and their health care provider.

Antivirals:

- On the basis of preliminary clinical trial data, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends the investigational antiviral agent **remdesivir** for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients with severe disease defined as SpO₂ ≤ 94% on ambient air (at sea level), requiring supplemental oxygen, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (EBO).
 - Remdesivir is not approved by the FDA. It is available through an FDA emergency use authorization, in clinical trials, or through an emergency access program for children and pregnant patients.
- The Panel **does not recommend remdesivir** for the treatment of mild or moderate COVID-19 outside of a clinical trial (AIII).
- There are insufficient clinical data to recommend either for or against using **chloroquine** or **hydroxychloroquine** for the treatment of COVID-19 (AIII).
- The Panel **recommends against** using high-dose chloroquine (600 mg twice daily for 10 days) for the treatment of COVID-19 (AII).
- Except in the context of a clinical trial, the Panel **recommends against** the use of the following drugs for the treatment of COVID-19:
 - The combination of **hydroxychloroquine plus azithromycin** (AIII) because of the potential for toxicities.
 - Lopinavir/ritonavir** (AII) or **other HIV protease inhibitors** (AIII) because of unfavorable pharmacodynamics and negative clinical trial data.

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel

Summary

Background Hydroxychloroquine or chloroquine, often in combination with a second-generation macrolide, are being widely used for treatment of COVID-19, despite no conclusive evidence of their benefit. Although generally safe when used for approved indications such as autoimmune disease or malaria, the safety and benefit of these treatment regimens are poorly evaluated in COVID-19.



Published Online
May 22, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
See Online/Comment

96 032 patients (mean age 53.8 years, 46.3% women) with COVID-19 were hospitalised during the study period and met the inclusion criteria. Of these, 14 888 patients were in the treatment groups (1868 received chloroquine, 3783 received chloroquine with a macrolide, 3016 received hydroxychloroquine, and 6221 received hydroxychloroquine with a macrolide) and 81 144 patients were in the control group.

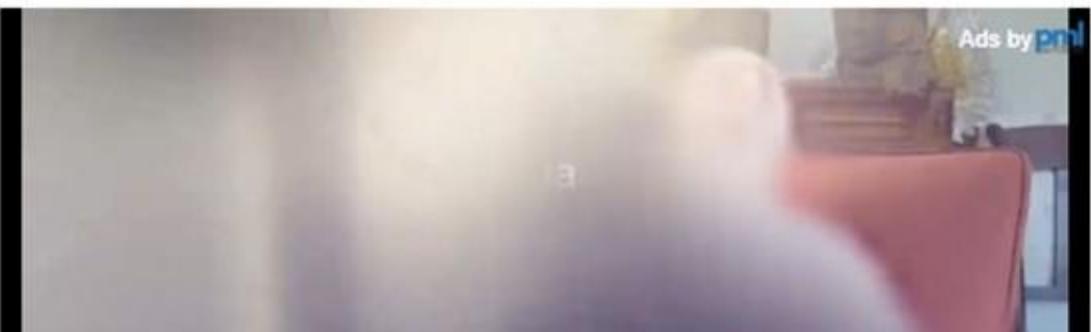
In summary, this multinational, observational, realworld study of patients with COVID-19 requiring hospitalisation found that the use of a regimen containing hydroxychloroquine or chloroquine (with or without a macrolide) was associated with **no evidence of benefit**, but instead was **associated with an increase in the risk of ventricular arrhythmias and a greater hazard for in-hospital death with COVID-19**. These findings suggest that these drug regimens should not be used outside of clinical trials and urgent confirmation from randomised clinical trials is needed.



CORONAVIRUS

Anunciada como posible remedio, la hidroxicloroquina se receta en forma masiva en Francia

13 de mayo de 2020 - Forbes US



10

Vacunas



- **Actualmente existen 54 vacunas candidatas a vacunas contra la COVID-19.**
- **51 candidatas en fase preclínica y tres han iniciado los ensayos clínicos fase 1 en humanos.**

En comparación con el desarrollo de otras vacunas:

- Tomó 20 meses iniciar los primeros ensayos en humanos para la vacuna contra el SARS en el 2003.
- Cuatro meses para la vacuna contra Influenza A (H1N1) en el 2009.

La primera vacuna candidata contra el SARS-CoV-2 tardó solo 2 meses, desde la secuenciación del virus hasta la administración de la primera vacuna en un ensayo clínico en humanos.

Empresas que desarrollan vacunas frente a Covid-19 en el mundo

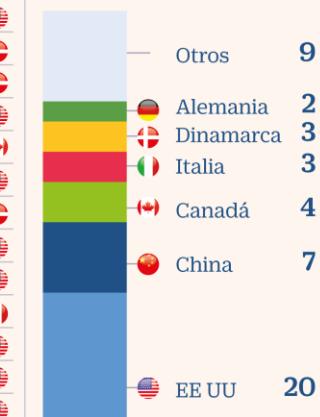
Empresa

CON I+D CLÍNICA	PAÍS
CanSino Biologics	China
Moderna	EE UU
CON I+D PRECLÍNICA	
Inovio Pharmaceuticals	EE UU
Takis / Evvivax / Applied DNA Sciences	Italia / EE UU
Zydus Cadila	India
Sinovac Biotech	China
Codagenix	EE UU
GeoVax / BravoVax	EE UU / China
Janssen	EE UU
Altimmune	EE UU
Greffex	EE UU
Vaxart	EE UU
AdaptVac	Dinamarca
ExpreS2ion	Dinamarca
Clover / GSK / Dynavax	China / R. Unido / EE UU
Vaxil Bio	Canadá
Flow Pharma	EE UU
AJ Vaccines	Dinamarca
Generex / EpiVax	Canadá / EE UU
EpiVax	EE UU
Sanofi	Francia
Novavax	EE UU
Heat Biologics	EE UU
Dynavax / GSK	R. Unido / EE UU
Ibio / CC Pharming	EE UU / China
Themis	Austria
Tonix / Southern Research	EE UU
Batavia	Paises Bajos
RNAcure Biopharma	China
Sterminal	China
Arcturus	EE UU
BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer	Ale. / China / EE UU
CureVac	Alemania
Medicago	Canadá
Reithera	Italia
BioNet Asia	Tailandia
ImmunoPrecise	Canadá

¿Quién realiza los ensayos?



¿De dónde son las empresas?



¿Cuántas cotizan?



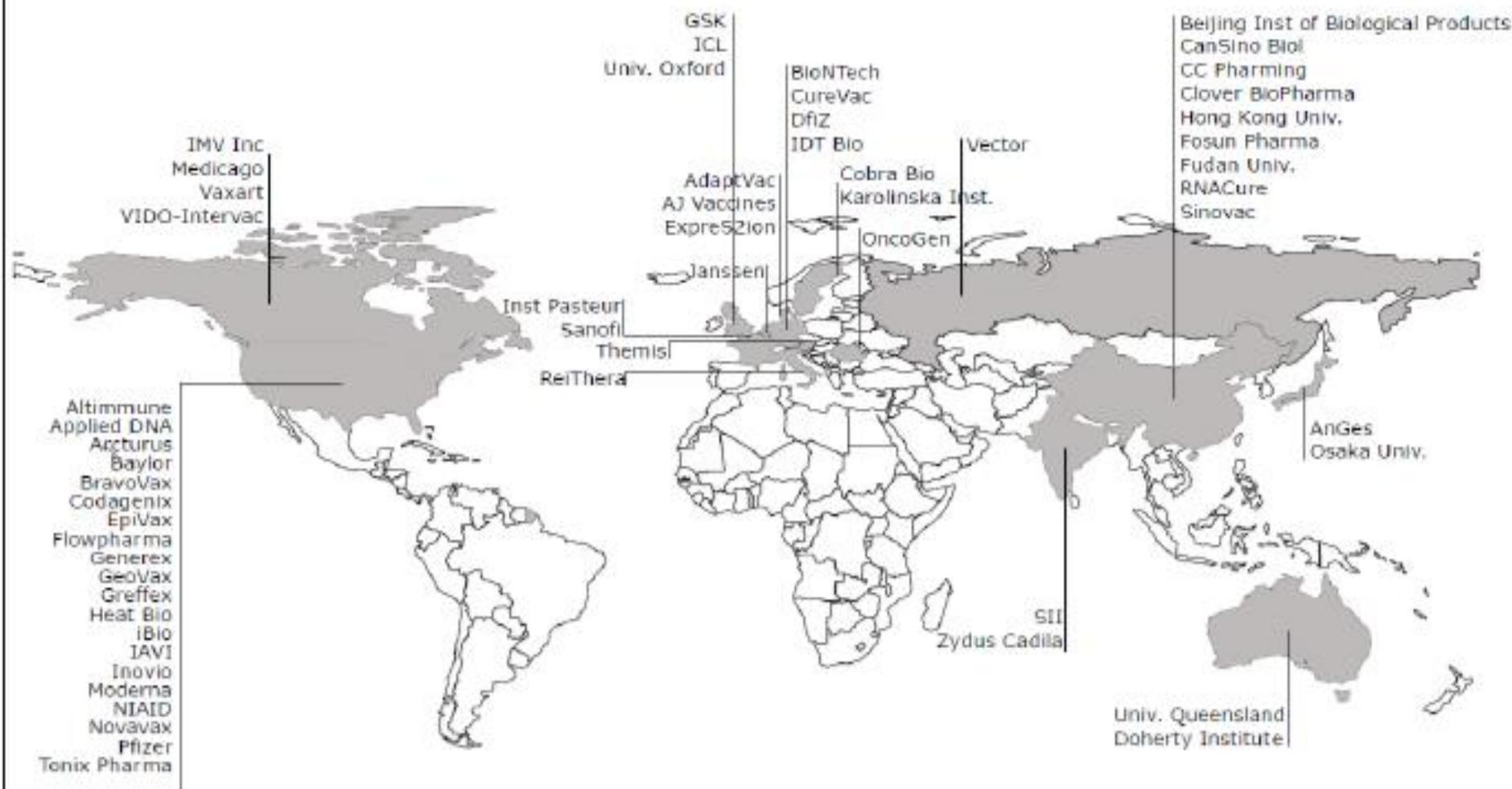
Fuente: elaboración propia con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

BELÉN TRINCADO / CINCO DÍAS

Vaccine Platforms, Their Attributes, and the Status of Vaccine Candidates.*						
Technology	Attributes			Candidates in Preclinical Development		Candidates in Phase I
	Single Dose	Licensed Platform	Speed	Current Scale		
DNA	No	No	Fast	Medium	Inovio Pharmaceuticals Takis/Applied DNA Sciences/Envivax Zydus Cadila	
Inactivated	No	Yes	Medium	Medium to high	Sinovac	
Live attenuated	Yes	Yes	Slow	High	Codagenix/Serum Institute of India	
Nonreplicating vector	Yes	No	Medium	High	GeoVax/BravoVax Janssen Pharmaceutical Companies University of Oxford Altimmune Greffex Vaxart ExpresSion	CanSino Biologics (ChiCTR2000030906)
Protein subunit	No	Yes	Medium to fast	High	WRAIR/U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases Clover Biopharmaceuticals Inc/GSK Vaxil Bio AJ Vaccines Genmex/EpiMax/University of Georgia Sanofi Pasteur Novavax Heat Biologics/University of Miami University of Queensland/GSK/ Baylor College of Medicine iBio/CC-Pharming	
Replicating viral vector	Yes	Yes	Medium	High	Zydus Cadila Institut Pasteur/Themis Tonix Pharma/Southern Research	
RNA	No	No	Fast	Low to medium	Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNAcure Biopharma China CDC/Tongji University/Sterimina Arcturus/Duke-NUS Imperial College London/Curevac BioNTech/Pfizer	Moderna/NIAID (NCT04283461)
Uncertain					University of Pittsburgh University of Saskatchewan ImmunoPrecise MIGAL Galilee Research Institute Doherty Institute Tulane University	

* Attributes refer to general attributes of the platform, and assessments are not intended as inferences about a particular candidate. NIAID denotes National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and WRAIR Walter Reed Army Institute of Research.

COVID-19 vaccine candidates



Pfizer y BioNTech (4) ¿fines de 2020?



ARNm: actúan en el citoplasma celular, sin necesidad de llegar hasta el núcleo, ni de interactuar con el genoma de las células huésped. El proceso de fabricación es más corto que el estándar actual y los dispositivos inyectores sin aguja permiten abordar con seguridad las campañas de vacunación de grandes cantidades de personas con dispositivos multidosis.

Johnson&Johnson-Janssen ¿primer semestre de 2021?

Vector viral. adenovirus no replicante que no genera infección ni enfermedad en el receptor (tecnologías AdVac y PER.C6). La misma tecnología fue utilizada para desarrollar la vacuna para el Ébola, Zika, virus sincicial respiratorio y el VIH.

Sanofi-GSK ¿segundo semestre 2021?

ADN recombinante.

Moderna mRNA-1273 ¿2021?

ARNm. Marzo 2020: ensayo clínico sin estudio previo en animales.



Merck-Jenner Institute ChAdOx1 nCoV-19 ¿segundo semestre 2021?

Vector viral

UPMC- University of Pittsburgh PittCoVacc

Proteína S. Matriz de microagujas.

INOVIO INO-4800

ADN

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



Feng-Cai Zhu*, Yu-Hua Li*, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia, Hu-Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen

Summary

Background A vaccine to protect against COVID-19 is urgently needed. We aimed to assess the safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 (Ad5) vectored COVID-19 vaccine expressing the spike glycoprotein of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) strain.

Published Online
May 22, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

108 participants

[•MEDICAL NEWS](#) | [•PHYSICIAN'S FIRST WATCH](#)

May 25, 2020

COVID-19: Vaccine Trial / Hydroxychloroquine

By Kelly Young

Edited by [Jaye Elizabeth Hefner, MD](#)

Have a look at some of the latest developments on novel coronavirus disease (COVID-19):

Vaccine trial: A phase I trial in China found CanSino's non-replicating adenovirus type-5 (Ad5) vectored vaccine to be safe and induce an immune response in humans. Over 100 healthy adults were randomized to receive various doses of the vaccine candidate. Fever, headache, muscle pain, and fatigue were common among recipients. A positive antibody response was found in 97% of the low-dose group, 94% of the middle-dose group, and 100% of the high-dose group.

(51% male, 49% female; mean age 36·3 years) were recruited and received the low dose (n=36), middle dose (n=36), or high dose (n=36) of the vaccine. All enrolled participants were included in the analysis. At least one adverse reaction within the first 7 days after the vaccination was reported in 30 (83%) participants in the low dose group, 30 (83%) participants in the middle dose group, and 27 (75%) participants in the high dose group. The most common injection site adverse reaction was pain, which was reported in 58 (54%) vaccine recipients, and the most commonly reported systematic adverse reactions were fever (50 [46%]), fatigue (47 [44%]), headache (42 [39%]), and muscle pain (18 [17%]). Most adverse reactions that were reported in all dose groups were mild or moderate in severity. No serious adverse event was noted within 28 days post-vaccination. ELISA antibodies and neutralising antibodies increased significantly at day 14, and peaked 28 days post-vaccination. Specific T-cell response peaked at day 14 post-vaccination

Funding National Key R&D Program of China, National Science and Technology Major Project, and CanSino Biologics.



- ✓ Aceleración de plazos / Marco regulatorio...
- ✓ ¿Patentes?
- ✓ Capacidad de producción
- ✓ Logística
- ✓ Financiamiento
- ✓ Equidad



Technology & Ideas

The Pandemic Is Exposing the Limits of Science

The financial crisis tarnished the field of economics. Will the coronavirus do the same for medicine?

By **Ferdinando Giugliano**
25 de mayo de 2020 2:00 GMT-3



Get your mask ready. Photographer: Laura Lazzari/Getty Images Europe

Ferdinando Giugliano writes columns and editorials on European economics for Bloomberg View. He is also a economics columnist for La Repubblica and was a member of the editorial board of the Financial Times.

Read more opinion
Follow
[@FerdGiugliano](#) on Twitter

Photo: Bloomberg



The 2008 financial crisis led the public to discover the limits of economics. The Covid-19 pandemic risks having the same effect on scientists and medical doctors.

Since the start of the outbreak, citizens have struggled to get clear answers to some basic questions. Consider masks, for example: The World Health Organization said, early on that there was no point in encouraging healthy people to use them, but now most doctors agree that widespread mask-wearing is a good idea. There was also confusion around lockdowns: In the U.K., scientists argued for weeks over the merits of closing businesses and keeping people at home – a quarrel that may have cost the country lives. And now that the outbreak is fading in Italy, there is growing debate between the country's public health experts and doctors over whether the virus has lost strength or remains just as deadly.

...It is often said that economics is not a science, because one cannot make hard predictions. As the pandemic has shown, even the natural sciences struggle when faced with a new phenomenon. Research does not produce immediate answers. Scientists, doctors and public health experts should not be afraid to say clearly how much they do not yet know...

A menudo se dice que la economía no es una ciencia, porque no se pueden hacer predicciones duras. Como ha demostrado la pandemia, incluso las ciencias naturales tienen dificultades cuando se enfrentan a un nuevo fenómeno. La investigación no produce respuestas inmediatas. Los científicos, los médicos y los expertos en salud pública no deberían tener miedo de decir claramente cuánto no saben todavía.

