



Actualización en la Prevención y Tratamiento de la COVID-19: Uso de Ivermectina, Dexametasona y Plasma convaleciente

Patricia J. Garcia MD MPH PhD
Universidad Peruana Cayetano Heredia

Fase inicial de replicación viral
Fase hiperinflamatoria –Tormenta de citoquinas

SARS-CoV-2



4

El primer síntoma es fiebre, acompañada por cefalea, mialgia y falta de aire. En pocos días o hasta una semana después, tos no productiva y, en los casos más graves, a disnea. 25% de los pacientes presenta diarrea.

3

Oscila entre 4 y 7 días, pero puede llegar a 10 ó 14.

- Asintomaticos
- Pre-sintomaticos
- Sintomaticos
leves
moderados
severos



SÍNTOMAS



INCUBACIÓN

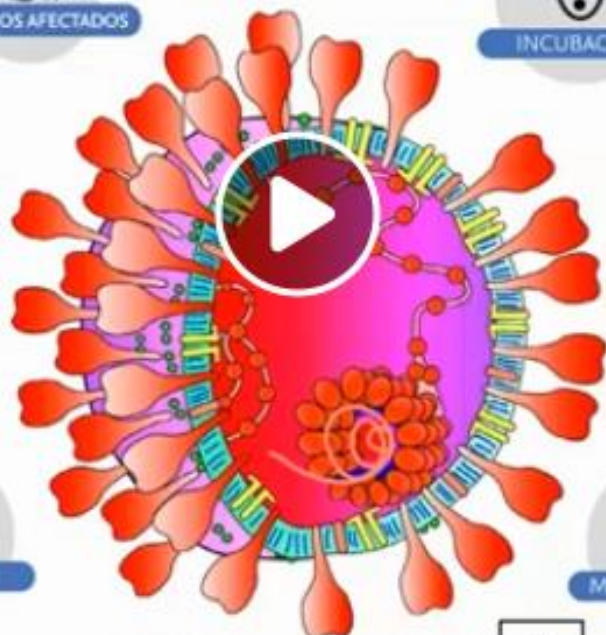


CONTAGIO

Por secreciones de personas infectadas.

2

mas de un metro.



MICROBIOLOGÍA

Los CoV pertenecen al orden Nidovirales, unos virus de ARN monocatenario de sentido positivo con un gran genoma. Estos virus mutan y se recombinan con frecuencia.

5



ÓRGANOS AFECTADOS

Aunque el pulmón es el centro de la enfermedad, con frecuencia existen signos de afectación de otros sistemas, como diarrea, leucopenia, trombocitopenia y, como dato más destacable, panlinfopenia. En los casos más graves, el Covid-19 provoca neumonía, dificultad para respirar, fallo renal e incluso la muerte.



PRONÓSTICO

6

El 25% de los pacientes presenta una enfermedad pulmonar grave que progresa a síndrome de dificultad respiratoria del adulto. La probabilidad es más alta en pacientes mayores de 50 años o con enfermedades subyacentes como diabetes, cardiopatía o hepatitis crónica. La mortalidad global es más alta en pacientes adultos y ancianos con hepatopatía subyacente.



PREVENCIÓN

7

La localización cuidadosa de los casos, la cuarentena y el uso de precauciones de barrera son efectivos a largo plazo. A nivel particular: higiene de manos frecuente; evitar el contacto estrecho con personas que muestren síntomas; cubrirse la boca y la nariz con pañuelos desechables.



TRATAMIENTO



DIAGNÓSTICO

1

No existe ningún fármaco antiviral eficaz. Existen muchos tratamientos para el control de sus síntomas, con cierta mejora.

Vacunas: 149 moléculas candidatas, 17 en ensayos clínicos. Todavía no sabemos si funcionarán.



Buscando tratamientos para COVID-19

- El desarrollo de medicamentos a veces se describe como una “tubería”, con compuestos que se mueven desde el desarrollo temprano de laboratorio a pruebas de laboratorio y animales a ensayos clínicos en personas.
- Puede tomar una década o más para que un nuevo compuesto pase del descubrimiento inicial al mercado. Muchos compuestos nunca llegan tan lejos, solo 5-7% llegan.
- Es por eso que muchos medicamentos que se observan como posibles tratamientos para COVID-19 son medicamentos que ya existen.
- Los investigadores están buscando reutilizar medicamentos ya aprobados para otras enfermedades y que se sabe que son en gran medida seguros.
- También están analizando medicamentos no aprobados que han funcionado bien en estudios con animales con los otros dos coronavirus mortales, que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS).

Tratamientos y ensayos clínicos

- Los tratamientos se pueden dirigir a alguna de dos etapas de la infección:
 - Los que evitan que el virus ingrese a nuestras células y/o evitar que se replique dentro de las células (ejm aquellos con actividad antiviral)
 - Otros: que actúen en la fase hiperinflamatoria y reduzcan el daño a los órganos (inmunomoduladores y antitrombóticos).
- A la fecha hay registrados en la "*WHO's International Clinical Trials Registry Platform*" al menos 201 ensayos clínicos para evaluar los beneficios terapéuticos de 92 medicamentos o plasma, incluidos 64 en monoterapia y 28 combinaciones diferentes. Muchos son antivirales, hidroxicloroquina, inmunosupresores, tratamientos oncológicos y otros

Los ensayos clínicos más grandes a la fecha...

RECOVERY

Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

Reino Unido: más de 11800 reclutados Placebo/Lop-Rit/HCQ/Dexametasona

Solidarity: más de 5200 reclutados: Placebo/ Lop-Rit/HCQ/Remdesivir

Solidarity Trial

Participating and enrolling countries (as of 23 June 2020)



-Ambos ensayos clínicos adaptativos

- Ya mostraron que la HCQ no tiene beneficios en pacientes hospitalizados (brazo cerrado)
- Otros análisis en camino
- RECOVERY: Dexametasona +++

- 2104 pacientes aleatorizados a dexametasona 6mg una vez al día (vía oral o intravenosa) por 10 días comparados con 4321 con manejo habitual (no dexa)

- Mortalidad a los 28 días

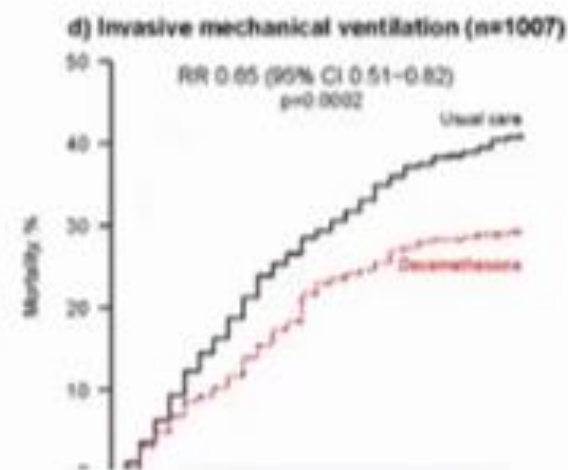
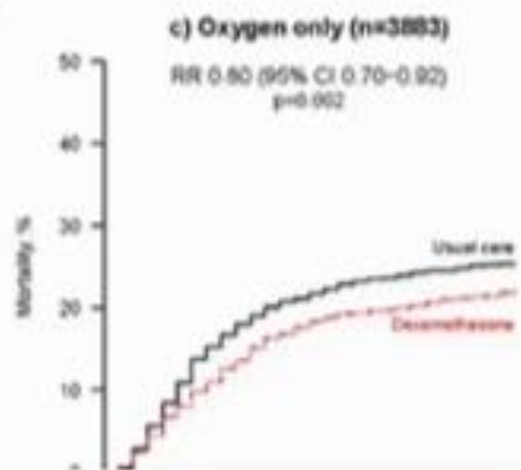
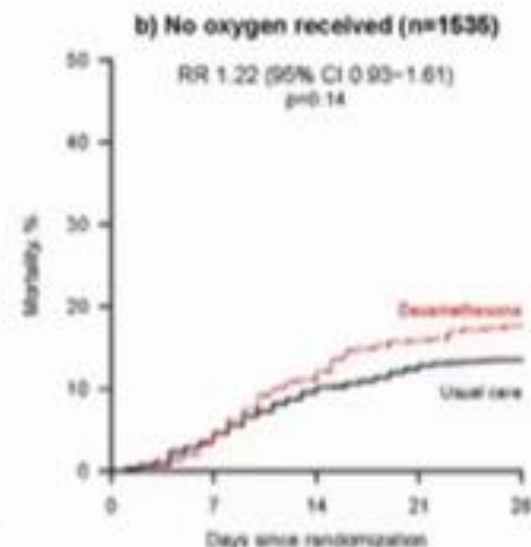
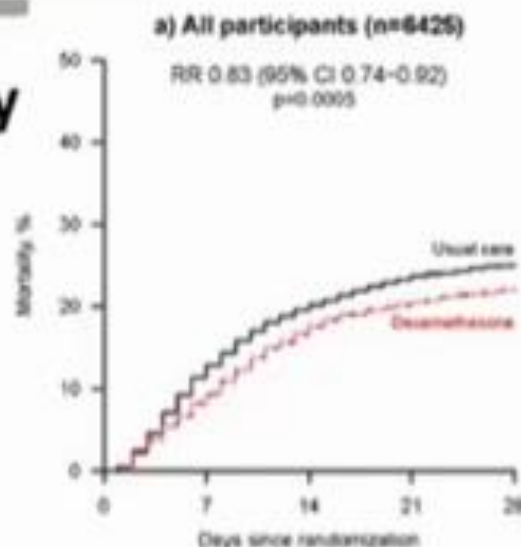
	Manejo habitual	vs	Dexametasona	
Pac en ventilador	40.7%		29%	p<0.001
Pac con oxígeno	25%		21.5%	p=0.002
Pac sin oxígeno	17%		13.2%	p=0.14

- La dexametasona reduce la mortalidad en una tercera parte en los pacientes en ventilación, y en una quinta parte en los pacientes que sólo recibieron oxígeno. No se halló beneficio en aquellos pacientes que no requirieron soporte respiratorio
- Basados en estos resultados, 1 de cada 8 muertes en pacientes en ventilación serían prevenidas con el tratamiento y 1 de cada 25 en pacientes que requieran oxígeno.

RECOVERY: 6 mg/day dexamethasone vs open control

(a) All participants;

(b-d) Split by level of respiratory support



La dexametasona se debe administrar a pacientes con COVID grave. El tamaño del efecto fue tan grande, que está claro que tiene un beneficio significativo.

No se recomienda para pacientes leves, ni para pacientes que no requieren oxígeno.



Mecanismos de acción

- El virus SARS-CoV y otros virus como el VIH o el dengue, han mostrado que su replicación viral depende de la importación nuclear mediada por la importina α/β
- In vitro, la ivermectina inhibe la replicación de varios virus ARN positivos de cadena simple: dengue, Zika, entre otros y recientemente SARS-CoV-2.
- Se ha demostrado que la ivermectina tiene efectos inmunomoduladores al disminuir la producción de TNF α in vitro e in vivo, la producción de IL-1 in vitro e in vivo y la producción in vitro de IL-10 y podría también actuar sobre las células T al aumentar los receptores de superficie in vivo
- En base a evidencia previa, la ivermectina podría tener actividad contra COVID-19 por dos mecanismos:
 - inhibición de la replicación del virus
 - efectos inmunomoduladores, pero es necesario realizar los estudios correspondientes.

¿Evidencia? o vehemencia

> Antiviral Res. 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3.

1. The FDA-approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro

Leon Coly ¹, Julian D Druce ¹, Mike G Catton ¹, David A Jans ², Kylie M Wagstaff ³

Affiliations + expand

PMID: 32251768 PMCID: PMC7129059 DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787

[Free PMC article](#)

para alcanzar la concentración usada en células vero, tendríamos que usar casi 50 veces más la actual dosis aprobada para ivermectina.

2. Patel y Mehra (pre-print)

Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness

Arvind N. Patel MD, MPH¹, Joseph L. DeRisi MD PhD MS¹, David W. Grainger PhD¹

Mandeep K. Mehra MD, MSc²

¹Department of Biomedical Engineering, University of Utah, Salt Lake City, UT; ²NYC Research Institute, Florida, Surgisphere Corporation, Chicago, Illinois; ³Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, MA

Megalabs

Facultad de Salud Pública y Administración

Gestiona salud, promueve bienestar

faspa@oficinas-upch.pe
www.upch.edu.pe/faspa/

Problemas con “Surgisphere”



- Lancet: hidroxicloroquina
- NEJM: “Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality...”
- Patel: ivermectina
- #LancetGate



Políticas públicas



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

INCLUSIÓN DE LA IVERMECTINA EN LA PRIMERA LÍNEA DE ACCIÓN TERAPÉUTICA PARA COVID-19

Se reporta una muy significativa disminución de la Tasa de Letalidad con su uso
Gustavo Aguirre Chano, médico egresado de la UNMSM, con Post Grados en Gestión y Salud Ocupacional. Lima, Perú, el 2 de Mayo del 2020.

- Perú
- Bolivia
- Paraguay

Ministerio de Salud autoriza uso de ivermectina contra el COVID-19 bajo protocolo



SISTEMA DE SALUD

No. 290-2019-MINSA



Resolución Ministerial

Z. P. A. Hoyo del 2020

The New York Times

Bolivian City Gives Out Free Doses of De-Worming Drug in Bid to Combat Coronavirus

By Reuters

May 10, 2020



oficinas-upch.pe
ch.edu.pe/faspal



Posibles riesgos

- Usos no supervisados (automedicación)
- Formulaciones veterinarias y consecuencias
- Efectos adversos/tóxicos
- **Helmintos, respuesta immune tipo Th1 y Th2**
- Estándar de atención que impide o dificulta el uso en ensayos clínicos
- Otros que desconocemos?



Comment | Published 01 May 2020

Will helminth co-infection modulate COVID-19 severity in endemic regions?

Richard S. Ewings^{1*}, David Pedraza, Andrew Cross^{1,2} & Dáire Ní Mháille

Nature Reviews Immunology | 20, 542(2020) | [View this article](#)

2903 Accesses | 17 Alerts | [Metrics](#)



Un grupo evangélico peruano inyecta un medicamento veterinario a miles de personas para la covid-19

Al menos 5.000 habitantes de la Amazonia peruana recibieron una vacuna

<https://elpais.com/sociedad/2020-06-18/un-grupo-evangelico-peruano-inyecta-un-medicamento-veterinario-a-miles-de-personas.html>

10:04



Ivermectina | El rostro de una campaña contra el COVID-19 que crece en el Perú pero que no tiene base científica

El médico Gustavo Elera impulsa el uso de ivermectina en diversas regiones

<https://elcomercio.pe/tecnologia/ciencias/ivermectina-gustavo-elera-ivermectina-el-medico-que-se-ha-convertido-en-el-referente-nacional-de-una-campana-anticovid-19-que-carece-de-base-cientifica-noticia/>

11:26 ✓



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA



Estudios en marcha

- Posibles usos
 - Tratamiento
 - Profilaxis
 - Reducción de la transmisión
- Clinical trials.org
 - 19 ensayos
- España
 - 2 ensayos
- Argentina
 - 1 ensayo
- Peru
 - 1 ensayo, aleatorizado, triple ciego, placebo-ivermectina, en pacientes con 4 días o menos de enfermedad. Transmisibilidad,
 - Rt-PCR, carga viral y seguimiento por 21 días.

SAINT
Ivermectin for COVID-19

→ España

→ Peru



Plasma Convaleciente

- El uso de hemocomponentes y hemoderivados ha sido reportado como una medida de salvataje en pacientes con enfermedades virales como Ebola, MERS e Influenza H1N1.
- Recientes estudios observacionales, incluyendo uno de 20,000 pacientes (Programa de acceso ampliado de la FDA de EE. UU), sugieren que el plasma de pacientes recuperados de COVID-19 puede utilizarse de manera segura y podría tener un efecto positivo en la reducción de la mortalidad en pacientes con enfermedad severa o crítica.
- La inmunología del COVID-19 aun no se conoce bien. Se recomienda la cuantificación de anticuerpos neutralizantes del donante, sin embargo el procedimiento es aun complejo.
- Como alternativa se plantean criterios estrictos basados en la evidencia existente para seleccionar potenciales donantes con mayor probabilidad de tener plasma convaleciente con niveles altos de este tipo de anticuerpos



Ensayo Clínico IIb aleatorizado para la evaluación de la seguridad y eficacia del uso de plasma convaleciente en pacientes hospitalizados con COVID-19

F. Krapp, P. Garcia, A. Soto, E. Argumanis, M. Montes, PL. Garcia, K. Altamirano, J. Azafaro



Banco Centralizado (INSNSB)

Convaleciente: (>28 días), Masculino, 30 a 60 años, Hospitalizado por COVID-19, Dx confirmado por RT-PCR, IgG anti SARS-CoV-2 positivo

*Guardar alícuotas (futuros estudios)



Hospital (HNHU)

Receptor con enfermedad severa o crítica por COVID-19

- Dx confirmado por RT-PCR o serología

- O₂ Sat ≤93% + FR ≥22, PaFIO₂ <300, vent. mecanica por < 72hs

Plasma convaleciente (1-2 unidades) + EAL

Estandar de atencion local

Seguimiento por 30 días (o alta)

- EAS
- Mortalidad
- Necesidad de Vent Mecanica

Para mayor información pueden contactarse a : contacto@peruconplasma.org o a fiorella.krapp@upch.pe



Conclusiones



- A la fecha: No existe ningún medicamento antiviral que haya demostrado ser efectivo para el manejo del COVID-19
- Ya hay evidencia que la OH cloroquina no es efectiva en pacientes hospitalizados.
- La dexametasona se debe administrar a pacientes con COVID grave. El tamaño del efecto fue tan grande, que está claro que tiene un beneficio significativo. No se recomienda para pacientes leves, ni para pacientes que no requieren oxígeno.
- No hay evidencia de efectividad del uso de ivermectina, se requieren respuestas a través de ensayos clínicos.
- El uso de plasma convaleciente esta aun en evaluación pero luce promisorio.
- Se requiere evidencia: ensayos con nuevas drogas, fases más tempranas y con indicadores clínicos y virológicos.