



## COVID-19 Task Force SV

### Boletín informativo Número 19, 11 Agosto 2020.

#### CONTENIDOS.

- Editorial: De *clusters*, burbujas, cuarentenas y pasaportes.
- Avifavir para tratamiento de COVID-19: Primeras publicaciones.
- Ivermectina: La experiencia sudamericana.
- Imagen de la semana: Síntomas de COVID-19 en adultos mayores.

#### **EDITORIAL: DE CLUSTERS, BURBUJAS, CUARENTENAS Y PASAPORTES.**

**Editor:** Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

En los últimos días se ha planteado a la población de El Salvador una serie de alternativas para reanimar la dinámica social y económica después de 5 meses de crisis sanitaria por COVID-19. Ensayadas en otros países, las “burbujas” sociales son grupos pequeños de personas que conviven en un hogar(es), libres de interrelacionar físicamente entre sí, pero guardando todas las precauciones sanitarias y las medidas higiénicas de rigor fuera de ese círculo íntimo; no incluye grupos de amigos de diversas residencias o familiares dispersos en distintas locaciones. Si hasta hace poco se hablaba de “cuarentena estricta”, las burbujas sociales o *clusters* proporcionan una alternativa de interacción personal que alivia la tensión del aislamiento, mejora la salud mental y permite la recuperación de ciertas actividades esenciales para el funcionamiento de familias afines... Pero no sin riesgos. Todavía no entendemos la dinámica que explica los cambios de postura de las autoridades sobre el tema, pero la alternativa se ha planteado públicamente y ha generado revuelo y mucha discusión en medios periodísticos y redes sociales. En junio 17 del 2020 Melinda Wenner Moyer publicó un artículo en el prestigioso New York Times sobre el tema, y formuló una pregunta: “¿por qué y cómo se debe conformar una burbuja, y qué reglas básicas se deben establecer para mantenerla lo más segura posible?” El por qué resulta evidente, a estas alturas de la pandemia, durante una meseta de máxima transmisión comunitaria (fase IV). El cómo resulta ser el quid del asunto: La sola mención del concepto ha causado confusión y muchas personas están organizando sus propios clusters (quizá no del todo en serio) basándose en la famosa fantasía de “¿con quién te gustaría estar si te aislaras en una isla desierta?”. En realidad, la idea que describe Moyer es la de formar “un círculo cerrado”, con otra familia que tenga los mismos estándares de responsabilidad.

En caso de interacciones fuera de la burbuja, cualquier infección en uno de los miembros llevará, sin remedio, a un brote explosivo en todos los demás. Se requiere, entonces de mucha solidaridad y responsabilidad para sostener clusters durante una pandemia... ¿Estamos preparados? En muchos países la mayoría de casos se están concentrando en jóvenes y niños, personas poco dadas a guardar la distancia social, propensas a pinchar constantemente la burbuja.

Pero también se nos plantea que no todos necesitan mantenerse dentro de una burbuja. Los supervivientes de COVID-19 podrán optar, con ciertos requisitos, a interactuar libremente con la sociedad (y trabajar con sueldo garantizado por el Estado) partiendo del supuesto que han generado inmunidad de por lo menos 8 meses: Después de todo, se aduce, no se han documentado a ciencia cierta verdaderas reinfecciones. El que la inmunidad sea duradera no ha sido científicamente demostrado y, por ello, en todos los países en que se ha planteado la expedición de “pasaportes de inmunidad”, la idea ha sido descartada de plano. ¿Será El Salvador el primer país que asuma el riesgo? ¿Podrán calcularse las consecuencias sociales y culturales de la existencia de dos castas en el país, inmunes y no inmunes? ¿Se infectarán a propósito algunos para acceder a un pasaporte? ¿Quién los emitirá? ¿Serán renovables? ¿Cómo se evitará la aparición de un mercado negro? Hay muchas interrogantes y dejaremos a los expertos que opinen sobre estas preguntas que planteamos con actitud ingenua, con la ilusión de que si alguien formula las preguntas correctas podrían obtenerse las respuestas correctas. Fuera o dentro de una burbuja, con pasaporte o no, aislado o alegremente lanzado a retar al destino con actitud de negación, cada ciudadano es libre de considerar las alternativas... Pero de asumir también las consecuencias.

### **AVIFAVIR PARA TRATAMIENTO DE COVID-19: PRIMERAS PUBLICACIONES.**

#### **Un resumen del primer artículo original disponible en la literatura mundial.**

**Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.**

Ivashchenko A et al (Federación rusa) han preparado un artículo original aceptado para publicación por la Infectious Disease Society of America (Oxford Press) y al momento disponible tan solo en formato PDF. En Mayo 2020 el Ministerio de Salud de la Federación Rusa garantizó trámite rápido para la venta de AVIFAVIR (favipiravir), un antiviral inhibidor de la polimerasa de RNA, para el tratamiento de COVID-19. En un estudio piloto fase II/III, favipiravir logró la eliminación del virus al cabo de 4 días en el 62.5% de pacientes; los autores afirman que el medicamento (resintetizado y desarrollado en Rusia) es seguro y bien tolerado.

La indicación vigente para favipiravir al presente (China y Japón) es la de tratamiento de segunda línea para casos de brotes de influenza, pero ya se ha demostrado actividad contra SARS-CoV-2 en cultivos celulares (células Vero E6). Estudios no aleatorizados en China han demostrado que favipiravir acorta el tiempo de eliminación viral hasta 4 días, comparado con lopinavir/ritonavir (11 días,  $p < 0.001$ ). La Organización Mundial para la Salud (OMS) ha certificado (abril, 2020) como un antiviral de amplio espectro, candidato a terapia experimental anti COVID-19. Este artículo refleja los resultados del estudio piloto fase II, con 60 pacientes.

#### **Metodología.**

Estudio adaptado, abierto, aleatorizado, multicéntrico fase II/III fe Avifavir versus cuidado estándar basado en recomendaciones de la OMS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04434248); se ejecutó entre abril y mayo 2020 en 6 sitios clínicos en Rusia. Se eligió adultos (no embarazadas) con COVID-

19 confirmado, de grado moderado, hospitalizados, capaces de tomar la medicación por vía oral; las mujeres debían estar dispuestas a recibir anticoncepción durante el estudio y por tres meses adicionales. Se administró Avifavir de modo aleatorizado 1:1:1 (en tres grupos de 20 pacientes cada uno) en diferentes dosis:

- Avifavir 1,600 mg dos veces el día 1, seguido de 600 mg dos veces al día los días 2 al 14;
- Avifavir 1,800 mg dos veces el día 1, seguido de 800 mg dos veces al día los días 2 al 14;
- Tratamiento estándar, según las guías rusas vigentes (que incluía hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir).

No se permitió el uso de otros antivirales ni antimaláricos en los pacientes que tomaban Avifavir.

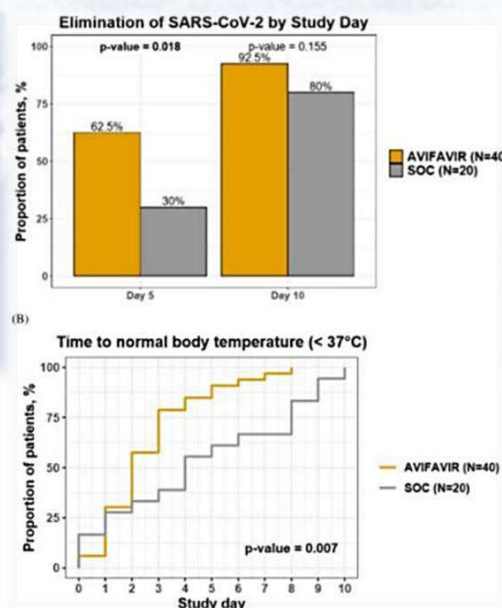
Objetivo primario: Asesorar de modo preliminar la eficacia y seguridad de Avifavir para seleccionar el esquema óptimo de dosificación para evaluaciones subsecuentes; la eficiencia se medirá con la eliminación de SARS-CoV-2 al día 10 (dos estudios consecutivos de RT-PCR con al menos 24 horas de intervalo).

Objetivos secundarios: Tasa de eliminación viral al día 5, tiempo para la normalización de los síntomas clínicos, cambios en la tomografía para el día 15, incidencia y severidad de eventos adversos asociados a la droga en estudio.

El estudio asesoró a diario signos vitales, saturación de oxígeno y la escala de mejoría clínica de la OMS (WHO-OSCI); exámenes de laboratorio, RT-PCR (se hizo de base y a los días 5, 10 y 15); electrocardiograma los días 5 y 15; tomografía computarizada torácica basal y al día 15. Todos los pacientes fueron seguidos ambulatoriamente hasta el día 29.

### Resultados (ver Figura 1):

- Análisis se hizo con intención de tratar (ITT). Todos los grupos fueron comparables de base en cuanto a demografía, 46-7% tenía factores de riesgo para enfermedad severa, 25% necesitó oxígeno por mascarilla o cánula nasal; 25% presentó fiebre superior a 38°C, 70% presentó PCR >10 mg/L. La duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas fue 6.7 días. La duración del tratamiento fue en promedio 10.9±2.8 días.



**Figura 1.** Arriba: Eliminación viral según día de tratamiento. Abajo: Tiempo para normalización de temperatura. Ver explicación en el texto.



- Ambos regímenes de Avifavir demostraron una respuesta virológica similar. Al día 5 la eliminación viral se logró en el 62.5% de pacientes y 30% de los del grupo control ( $p=0.018$ ); para el día 10 las tasas fueron 92.5% para Avifavir y 80% en tratamiento estándar. ( $p=0.155$ ).
- La mediana para la normalización de temperatura fue 2 días, versus 4 días en controles.
- Al día 15 se detectó mejoría de las tomografías en el 90% de pacientes con Avifavir, contra 80% en grupo control ( $p=0.283$ ).
- Efectos adversos de Avifavir: 17.5% de casos (diarrea, náusea, vómito, dolor torácico e incremento de transaminasas), leves a moderados, se suspendió el fármaco en 2 pacientes (5%).
- Dos pacientes en Avifavir requirieron ventilación mecánica y murieron. Un 65 en la dosis 1600/600, 85% en dosis 1800/800 y 85% en tratamiento estándar recibieron el alta (o un score de 2 puntos de la escala WHO-OSCI) al día 15.

Los resultados propulsan de manera favorable más investigación con Avifavir. Se espera, por iniciativa del gobierno ruso, la expansión del uso del fármaco, sin más evidencia, en 7 países de América Latina. El tiempo dirá si esta estrategia terapéutica resulta provechosa en el manejo de COVID-19.

### **IVERMECTINA: LA EXPERIENCIA SUDAMERICANA.**

**Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.**

Hay abundantes reportes anecdóticos de la posible eficacia de ivermectina en el tratamiento de COVID-19. Un estudio de casos y controles con reporte de éxito fue el de Patel et al, descrito en el Boletín #8 de nuestro Task Force, artículo que no citaremos en detalle por haber sido retractado. En el mismo boletín se cita a Sebastián Ugarte, jefe de la Unidad de Pacientes Críticos de la Clínica INDISA, Santiago de Chile), quien ha montado un protocolo que, para fines de mayo 2020 ya incluía 55 pacientes; en su segundo informe preliminar los datos parecen apoyar la hipótesis que ivermectina tiene efectos benéficos en reducir o suprimir la carga viral, que, sabemos, por otros reportes recientes, tiene impacto directamente proporcional en el aumento de mortalidad en COVID-19 (ver Pujadas et al, Lancet, 06.08.2020: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30354-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30354-4/fulltext); revisar a Yang Liu et al, <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/VIM.2020.0062> sobre carga viral nasofaríngea y severidad de COVID-19).

Ventajas de la ivermectina sobre otras terapias experimentales serían bajo costo y casi inexistente toxicidad, pero se sigue resintiendo la falta de estudios clínicos controlados, el nulo apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y autoridades regulatorias de los países y, como era de esperar, de la gran industria farmacéutica, tratándose de un fármaco barato, seguro, de fácil síntesis y amplia disponibilidad, con mecanismo de acción bien definido (**Figura 1**). Revisaremos la evidencia generada en Sudamérica (Chile y Argentina).

#### **1. Ugarte y colegas, Clínica INDISA, Santiago de Chile.**

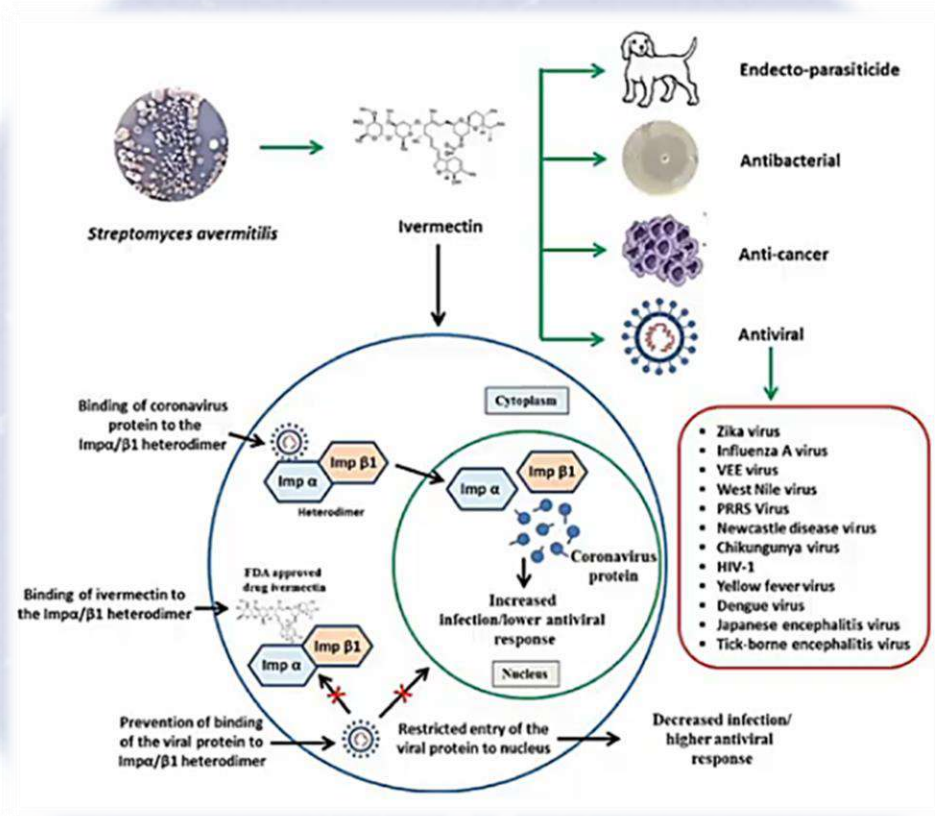
##### **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante test de RT-PCR.
- Pacientes hospitalizados exclusivamente, mayores de 18 años.
- Neumonía grave confirmada por tomografía computarizada torácica de alta resolución (TACAR).

**Criterios de exclusión:** Embarazo, inmunosupresión, alergia a ivermectina, disfunción renal o hepática.

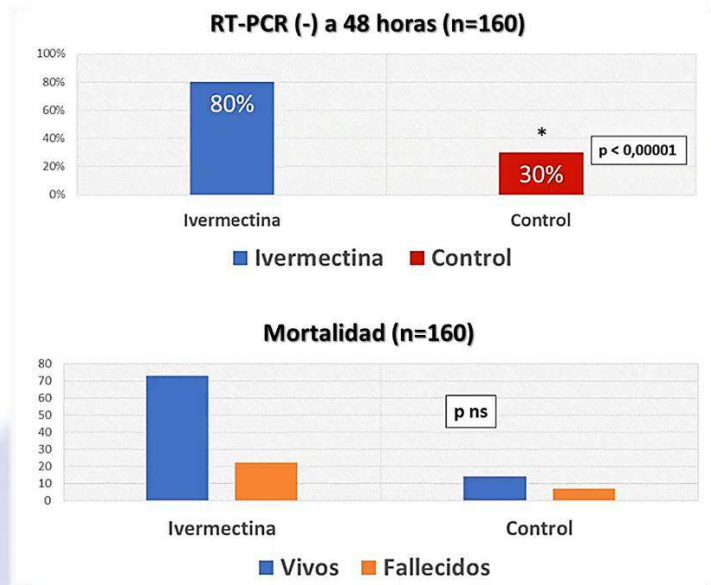
Pacientes que no aceptasen ser tratados con ivermectina funcionarían como grupo control, recibiendo todo el manejo por protocolo de la clínica.

Se hizo un primer análisis interino en mayo con 50 pacientes, demostrándose la negativización de la RT-PCR en el 90% de los casos tratados; en el 66% de ellos los requerimientos de vasopresores disminuyeron y el índice Kirby ( $Pa/FiO_2$ ) aumentó desde un  $189.2 \pm 63.8$  hasta  $245.8 \pm 86.2$  (29.8%, con valor de  $p < 0.005$ , también en 48 horas). Un segundo análisis interino a fines de julio con 160 pacientes mostró los resultados que se ilustran en la **Figura 2** (panel superior) con 80% de negativización de PCR-RT en casos tratados vs 30% en el grupo control, diferencia con muy elevada significación estadística. En el panel inferior se muestran los cambios en la mortalidad total.



**Figura 1.** Efectos antivirales y parasiticidas de la ivermectina. Derivada del *S. avermitilis*, la ivermectina ha sido ensayada in vitro frente a varios tipos de virus, con la más extensa experiencia clínica desarrollada durante la pandemia COVID-19. La unión de la ivermectina al heterodímero importina ( $Imp\alpha/\beta$ ) restringe la entrada al núcleo del virus ya alojado en el citoplasma celular. Esto repercutiría en reducción de la infectividad para otras células porque se impide la replicación, facilitando la respuesta inmune contra el virus. Se ha propuesto que la ivermectina favorece la formación de "túneles" ionóforos en la glicocápside viral, lo cual permitiría la entrada de grupos oxhidrilo y la eventual desnaturalización del virus.

El análisis interino de mortalidad solo involucró a 107 pacientes, sin que se lograra diferencia significativa entre grupos a pesar de la reducción de riesgo relativo de 31% de mortalidad en el grupo activo con ivermectina. Como el grupo control es numéricamente muy inferior al activo (menos de 25 pacientes) se espera tener una perspectiva más clara al reclutarse más controles a corto plazo. Se puede calificar estos resultados como promisorios, pero debe recordarse que no hay control contra placebo ni aleatorización (casos y controles).



**Figura 2.** Resultados del segundo análisis interino del estudio de Ugarte, Serra, Santander et al en Chile (julio 2020). Hay una franca reducción de la positividad de RT-PCR después de la administración de ivermectina (panel superior), con altísima significación estadística. La mortalidad se reduce ampliamente en esta población de pacientes hospitalizados graves, pero el pequeño tamaño del grupo control no ha permitido que se alcance significación estadística; se trabaja en un próximo análisis con un grupo control incrementado.

El estudio IRS, también con ivermectina, será conducido por Ugarte et al y consistirá en la administración de ivermectina en atención primaria y residencias sanitarias, en etapa precoz de la enfermedad, con una dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  por tres días a personas diagnosticadas con COVID-19, con el objetivo de facilitar el tratamiento de casos leves y moderados, para evitar la progresión a casos severos y críticos; en estas instalaciones, en Chile, se cuenta con equipo médico que realiza monitoreo diario y rondas médicas periódicas; el ensayo está en fase de aprobación por las autoridades regulatorias (julio 2020).

## 2. Prevención de COVID-19 spray nasal de carragenina y administración oral de ivermectina.

El año 2014 Koenighoffer et al publicaron un análisis de dos estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de un aerosol nasal de carragenina en infecciones respiratorias virales superiores agudas (*Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014, 9:57; <http://www.mrmjournal.com/content/9/1/57>), tanto en adultos como en niños. La lota-carragenina es un polisacárido sulfatado extraído de una especie de alga roja, la *Chondrus crispus*. El grupo de pacientes tratado con carragenina acertó la duración de la enfermedad en 2 días promedio ( $p < 0.05$ ) y redujo la probabilidad de recaídas a tres semanas ( $p < 0.05$ ); el aclaramiento viral también fue más pronunciado entre las dos primeras visitas de control ( $p < 0.05$ ) y los virus estudiados fueron por rinovirus humano (46%), coronavirus (25%) e influenza A (14%). El spray de carragenina mostró significativa acción antiviral en los tres tipos de virus, pero especialmente en pacientes infectados con coronavirus del resfriado común, con tres días de acortamiento de duración de enfermedad y solo un tercio de recaídas ( $p < 0.01$ ). Esto da soporte teórico al eventual uso de aerosol de carragenina en el tratamiento o profilaxis de enfermedad pro coronavirus-19. Esto sería posible por un efecto de barrera en la mucosa nasal, dificultando el acceso del virus a las células del epitelio respiratorio.



En Argentina, el doctor Juan Manuel Figueroa (Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires Argentina) y colegas, asociado a y asesorado por una red de doce laboratorios de biocontención en USA han desarrollado un protocolo de investigación prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado contra placebo, empleando carragenina en aerosol para administración nasal. El producto se puede usar libremente en Argentina donde está disponible para pacientes desde un año de edad, con dosis de 1-2 disparos en cada fosa nasal al menos tres veces al día; la vigilancia post mercadeo no demuestra efectos adversos significativos después de 7 años.

El protocolo, ya en curso, busca dos objetivos:

- Explorar efecto profiláctico para COVID-19 sintomático en trabajadores de la salud.
- Confirmar si el tratamiento de casos leves de COVID-19 reduce la necesidad de oxígeno-terapia. Estaremos pendientes de los resultados.

### 3. Ivermectina para tratamiento y profilaxis de COVID-19.

Héctor Carvalho (Hospital Público Eunerian) y colegas están corriendo dos estudios clínicos con ivermectina en la Argentina, en casos confirmados y en conceptos de profilaxis: I.D.E.A. E IVER.CAR.

**IDEA:** Pacientes enfermos de COVID-19, confirmados por RT-PCR, sintomáticos, tratados con el combo Ivermectina, Dexametasona, Enoxaparina y Aspirina.

El protocolo IDEA se basa en la estratificación de pacientes según severidad; los más severos eran pacientes que presentaban al menos incluían fiebre alta (>38.5 °C), taquipnea (>25/min), saturación <92%, conjuntivitis flictenular, y más de tres deposiciones diarreas al día. En la **Tabla 1** se presenta el protocolo de tratamiento:

Tabla 1 Protocolo I.D.E.A.				
Severidad enfermedad	Dosis ivermectina	Corticosteroide	Aspirina Enoxaparina	Ventilación
Caso confirmado	24 mg (300 µg/Kg) Repetir en 7 días	No	ASA 250 mg qd	No
Moderada	36 mg (450 µg/Kg) Repetir en 7 días	Dexametasona 4 mg qd	ASA 250 mg qd	O <sub>2</sub> bajo flujo O <sub>2</sub> x concentrador
Severa (neumonía bilateral)	48 mg (450 µg/Kg) Repetir en 7 días	Dexametasona 4 mg qd	Enoxaparina 1 mg/Kg	Ventilación mecánica

Resultados:

- De un total de 135 casos catalogados como leves, vigilados cercanamente, ninguno evolucionó a formas moderadas o severas de la enfermedad, ninguno requirió hospitalización, aunque se esperaba que al menos 7 evolucionaran a formas más severas.
- Entre casos moderados a severos, se comparó 34 pacientes en I.D.E.A. versus 24 pacientes en otros tratamientos; no había diferencias estadísticamente significativos entre grupos en cuanto a género, edad o comorbilidades; resultados en la **Figura 3**:

Con un valor de p=0.04, la mortalidad en el grupo control fue de 21.4% (3/14), en el tratado con I.D.E.A. fue de un solo paciente (1/31). Este resultado debe considerarse como promisorio e invita a seguirlo implementando en mayor escala.

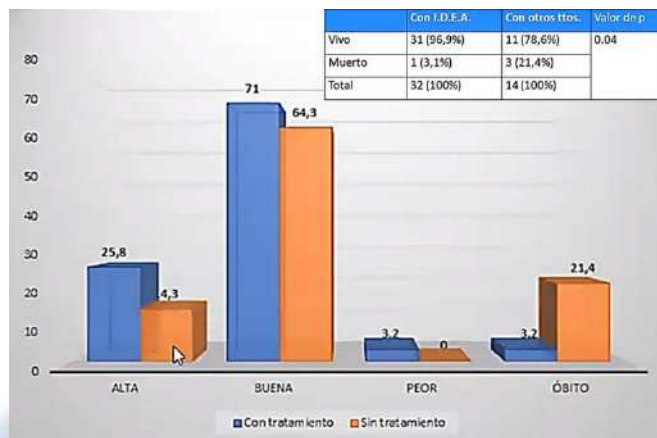


Figura 3. Resultados del protocolo I.D.E.A. versus manejo control en COVID-10 moderado a severo.

**IVER.CAR:** Personas sanas pero expuestas al SARS-CoV-2, 229 trabajadores de salud, todos con RT-PCR negativo, excluyendo pacientes embarazadas; todos tenían características clínicas y demográficas similares y tenían disponibles los mismos equipos de protección personal; 131 trabajadores recibieron el tratamiento preventivo con ivermectina (gotas linguales y carragenina por spray nasal y oral); 98 trabajadores quedaron en un grupo control; se hacía hisopado semanal hasta completar 3 semanas de vigilancia. Los resultados fueron impresionantes: 0 casos de infección en el grupo tratado con profilaxis, 11 casos de infección en el grupo control (ver **Figura 4**).

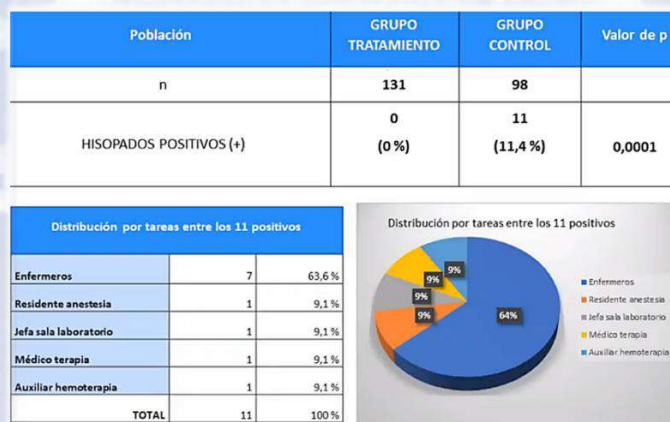


Figura 4. Resultados del protocolo IVER.CAR. Ver comentarios en el texto.

Se propone que las dosis de ivermectina se cumplan semanalmente y las dosis se mantengan por 8-10 semanas. Si hay exposición al virus podría haber infección y generarse anticuerpos, sin haber síntomas (efecto “vacuna” de la ivermectina).

### CONCLUSIÓN.

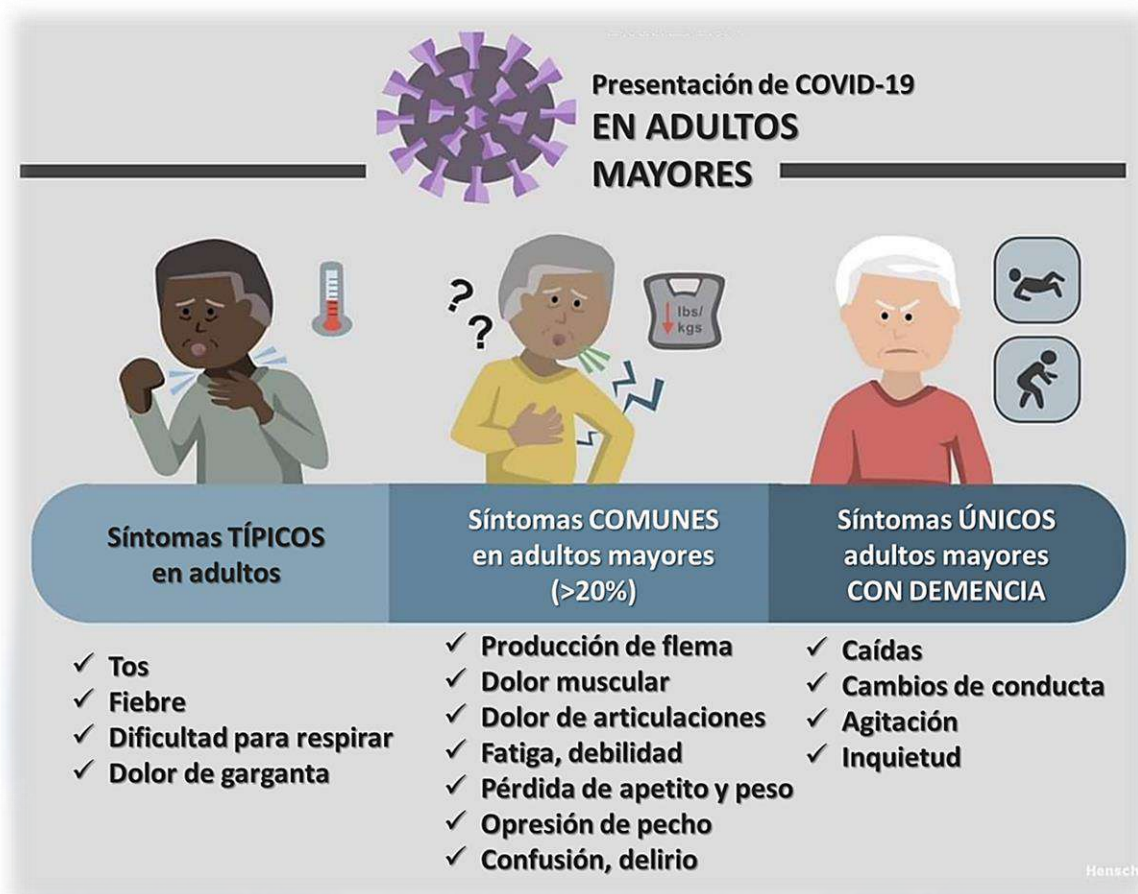
Toda la evidencia a la fecha recolectada sobre ivermectina es esperanzadora, tanto en profilaxis como en tratamiento, quizás en todas las fases de COVID-19. Es fundamental esperar al mes de septiembre para tener los resultados del estudio SAINT, de la Universidad de Navarra, controlado y aleatorizado. No existen motivos para restringir el uso de un fármaco tan barato e inocuo (a las dosis señaladas y aún mayores) cuando hay suficiente evidencia de su potencial beneficio. Importante recalcar que no se puede dar carta blanca a la población para automedicarse, todo fármaco para COVID-19 debe ser prescrito (y su uso supervisado) por un médico.



## IMAGEN de LA SEMANA

### Presentación de COVID-19 en adultos mayores.

Cortesía Dra. Aurora Velásquez, médica ginecóloga oncóloga.



**Presentación de COVID-19 EN ADULTOS MAYORES**

Síntomas TÍPICOS en adultos	Síntomas COMUNES en adultos mayores (>20%)	Síntomas ÚNICOS adultos mayores CON DEMENCIA
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Tos</li><li>✓ Fiebre</li><li>✓ Dificultad para respirar</li><li>✓ Dolor de garganta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Producción de flema</li><li>✓ Dolor muscular</li><li>✓ Dolor de articulaciones</li><li>✓ Fatiga, debilidad</li><li>✓ Pérdida de apetito y peso</li><li>✓ Opresión de pecho</li><li>✓ Confusión, delirio</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Caídas</li><li>✓ Cambios de conducta</li><li>✓ Agitación</li><li>✓ Inquietud</li></ul>

Henschke

El paciente mayor de 65 años puede tener un comportamiento clínico muy peculiar, completamente distinto al de otros grupos de edad. A menudo el diagnóstico se hace cuando se consulta por síntomas que hacen pensar en problemas cardíacos o neurológicos; como muchos tienen comorbilidades múltiples, los síntomas pueden ser atribuidos a estas molestias: artritis, osteoartrosis, diabetes descompensada, neumopatía crónica, por citar algunos ejemplos. El problema es más complejo cuando hay demencia porque rara vez puede el paciente expresar que se siente mal, mucho menos describir sus síntomas con claridad. Importante observar cualquier cambio en los hábitos o conductas, porque pueden ser los únicos síntomas de alarma.