

Intervención de la Ivermectina Pre-Hospitalaria para la Modificación de la Evolución del Covid-19. Estudio realizado en Perú.

(Estudio Prospectivo de Ivermectina en Covid-19)

Dr. Walter Mogrovejo Ramos¹

Dr. Marco Aurelio Gil Malca Pérez

Dr. Antonio Camargo Acosta

Dr. Carlos Ernesto Márquez de la Torre:

Dr. Guillermo Fernández Ramos

Dr. Angel Eduardo Aguado Coronel

Dr. Hudson Oliva Berrú

Dra. Jackeline Roxana Huamán Fernández

Cinthya Ibeth Mogrovejo Navas

¹Director del Instituto Neuro-Cardiovascular de las Américas. Clínica del Inca Lima, Perú; EESS III-2

Resumen — El estudio tuvo por objetivo determinar la relación del suministro de Ivermectina en la modificación de la evolución del virus del Covid19 en pacientes en situación pre-hospitalaria, con la finalidad de recomendar un tratamiento de soporte precoz en personas con infección sospechada o confirmada de SARS-CoV-2 durante la fase I y II.

El marco metodológico consideró un enfoque cuantitativo, de alcance correlacional, diseño pre-experimental de corte prospectivo; la muestra estuvo constituida por 63 pacientes altamente sospechosos de SARS-CoV-2.

Los resultados obtenidos en cuanto al suministro de Ivermectina durante 48 horas a los pacientes evidenció una recuperación favorable. Por lo tanto, se ha llegado a la conclusión que la intervención farmacológica de la Ivermectina modifica sustancialmente la evolución del coronavirus Covid-19 durante la etapa I y II de la enfermedad.

Keywords— *Ivermectina, Covid 19, Intervención Farmacológica, Evolución Viral.*

I. INTRODUCCION

En el contexto actual hacemos frente a la pandemia del COVID-19, esto genera que en la comunidad científica se realicen numerosas investigaciones tanto in-vitro como in-vivo, que tengan relevancia clínico-farmacológica para encontrar mejores tratamientos, métodos terapéuticos y ayudar a las personas infectadas a sobrellevar y combatir la enfermedad, ya que es una prioridad absoluta abordar la pandemia y controlarla a la brevedad posible.

En este intento de revertir y frenar las complicaciones de la infección, e incluso evitar que los cuadros leves evolucionen a cuadros graves, se han usado varios fármacos. Uno de ellos es la Ivermectina, ya que actúa a nivel del

transporte nuclear, como un inhibidor de la actividad del virus SARS-CoV-2.

Este fármaco tiene un efecto antiviral contra un gran rango de virus de RNA de cadena única (como el Dengue o Fiebre Amarilla), al inhibir su replicación en modelos in-vitro. El virus SARS-CoV-2, agente causante del COVID-19, es un virus RNA de cadena única de sentido positivo, en cuyas proteínas se ha revelado un rol potencial del IMP α / β 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático, dependiente de la señal de la proteína nucleocápside SARS- CoV , y ello afecta la división celular del huésped. Adicionalmente, la proteína accesoria ORF6 del SARS-CoV antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMP α / β 1 en la membrana rugosa ER/Golgi.

En un estudio in-vitro la Ivermectina fue adicionada a células Vero-hSLAM infectadas por 2 horas con SARS- CoV-2. Se observó una acción antiviral que produjo la reducción en 5000 veces el ARN viral a las 48 horas de adicionado. Por lo tanto, este fármaco debido a su acción inmunomoduladora controla la respuesta inmunológica desordenada ante el virus SARS CoV-2, evitando de esta manera su replicación viral dentro de las 24 a 48 horas.

Por lo anteriormente mencionado, en el presente estudio se justifica científicamente el uso de Ivermectina en la modulación de la infección por SARS-CoV-2, y se resalta la necesidad de seguir realizando investigaciones para corroborar los posibles beneficios en los seres humanos.

II. FORMULACIÓN Y FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

En el contexto actual, donde hacemos frente a la pandemia del COVID-19, - enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-COV-2 que se inició en la ciudad de Wuhan en China, y que actualmente afecta a muchos países a nivel mundial - se han llevado a cabo numerosos estudios de investigación tanto in-vitro como in-vivo en el intento por encontrar tratamientos que ayuden a las personas infectadas a sobrellevar y combatir la enfermedad.

De acuerdo a los reportes del CDC (2020) y de la OMS, se ha observado que el COVID-19 tiene ciertos síntomas más habituales y que se presentan entre el 2do al 14vo día después de la exposición al virus. Estos síntomas son la fiebre, tos seca, dolor de garganta, escalofríos, dificultad respiratoria, mialgias, pérdida del sentido del gusto (ageusia) o del olfato (anosmia). Otros, como son los síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos), conjuntivitis, erupciones cutáneas o cambio en el color de los dedos de las manos o pies también se han encontrado asociados al COVID-19, pero de forma menos frecuente e intensa.

De acuerdo a lo observado a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud (2020), alrededor del 80% de las personas enfermas se recuperaron sin requerir tratamiento hospitalario. Alrededor del 20% de personas con COVID-19 experimentan un cuadro grave con dificultad respiratoria, siendo este grupo conformado por pacientes mayores, hipertensos, pacientes con problemas cardíacos o pulmonares, pacientes diabéticos o con cáncer. Esto, sin embargo, no exige que una persona sin ningún factor de riesgo pueda presentar un cuadro grave de COVID-19.

Por ser un virus nuevo, aún no existe un tratamiento eficaz ni específico que cure a los enfermos con COVID-19. Se han utilizado varios fármacos en un intento por revertir y frenar las complicaciones de la infección, e incluso evitar que cuadros leves evolucionen a cuadros graves.

Ante la devastadora pandemia a la que la población mundial se enfrenta, es imperativo buscar alternativas terapéuticas incluyendo aquellas que son novedosas. Para la comunidad científica, la búsqueda de los mejores métodos terapéuticos y de prevención para abordar la pandemia y controlarla es de prioridad urgente. En este proceso es importante considerar los estudios in-vitro e in-vivo que tengan relevancia clínico-farmacológica.

Para Mike Bray, Craig Rayner, François Noël, David Jans, Kylie Wagstaff (2020) en estudios in-vitro e in-vivo observaron que la Ivermectina, pese a ser un agente antiparasitario de amplio espectro, tiene un efecto antiviral contra un gran rango de virus de RNA de cadena única (como el Dengue o Fiebre Amarilla), al inhibir su replicación en modelos in-vitro. El virus SARS-CoV-2 - agente causante del COVID-19-, es un virus RNA de cadena única de sentido positivo, en cuyas proteínas se ha revelado un rol potencial del $IMP\alpha/\beta 1$ durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína nucleocápside SARS-CoV. Ello afecta la división celular del huésped. Adicionalmente, la proteína accesoria ORF6 del SARS-CoV antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1, al secuestrar $IMP\alpha/\beta 1$ en la membrana rugosa ER/Golgi. La Ivermectina actuaría a nivel del transporte nuclear, inhibiendo su actividad y pudiendo por ello ser efectiva contra el SARS-CoV-2.

En el estudio se ha observado que la Ivermectina es un inhibidor del virus SARS-CoV-2. En un estudio in-vitro la Ivermectina fue adicionada a células Vero-hSLAM infectadas por 2 horas con SARS-CoV-2, y se observó que produjo la reducción en 5000 veces del ARN viral a las 48 horas de adicionada.

Según el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud (2020), el uso de Ivermectina tendría una acción antiviral observada in-vitro. Con una simple dosis podría controlar la replicación viral dentro de las 24 a 48 horas, actuando como un inmunomodulador al controlar la respuesta inmunológica desordenada frente al virus SARS CoV-2.

III. METODO DE INVESTIGACION

Según Hernández Sampieri (2014) la presente investigación es de enfoque cuantitativo, - de alcance correlacional - ya que tuvo como objetivo determinar el grado de relación que existe entre las variables intervención de la Ivermectina y la modificación de la evolución del SARS-CoV-2.; y de diseño pre experimental de corte prospectivo porque se analizó a un solo grupo de pacientes.

El tipo de muestreo utilizado fue no probabilístico, cuya cantidad fue de 63 pacientes sintomáticos altamente sospechosos de padecer COVID 19 (PSASPC), a quienes en su calidad de pacientes en la etapa I y II de esta enfermedad se les suministró de forma inmediata una dosis de 200 microgramos de Ivermectina por kilogramo de peso durante 48 horas.

Esta intervención fue realizada mediante teleconsultas, a todos ellos se les hizo una evaluación. Para ello se empleó como técnica de recolección la encuesta, y el instrumento fue una encuesta con preguntas dicotómicas para el diagnóstico de los pacientes en la etapa inicial del tratamiento. Muchos de ellos manifestaron que la mayoría presentaba síntomas de fiebre, dolor de garganta, dolor de espalda, tos, malestar general, dificultad respiratoria, diarrea, dolor articular, dolor abdominal, dolor muscular, congestión nasal, confusión, náuseas y vómitos.

Adicionalmente estos pacientes presentaban comorbilidad de sobrepeso, enfermedad respiratoria crónica, hipertensión arterial, artrosis, diabetes y gastritis crónica.

La técnica de recolección de datos fue una encuesta con preguntas dicotómicas para el diagnóstico y para el seguimiento clínico de la evolución de la enfermedad. Se empleó el instrumento qSOFA para monitorear diariamente la presión arterial, la frecuencia respiratoria y el estado de conciencia durante el proceso de recuperación de la salud, hecho que permitió tener un registro cronológico actualizado de la evolución de cada paciente.

IV. RESULTADOS

Tras el análisis de los datos, se presentan los resultados según los distintos instrumentos que se han aplicado:

En el proceso de diagnóstico se recolectó la siguiente información:

Tabla N°1 Distribución de la muestra según el sexo:

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Masculino	38	60,3	60,3	60,3
femenino	25	39,7	39,7	100,0
Total	63	100,0	100,0	

Fuente: elaboración propia.

Tabla N°2 *Distribución de la muestra según la edad.*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido menor de 18 años	2	3,2	3,2
de 18 años a 35 años	16	25,4	25,4
de 35 años a 60 años	32	50,8	50,8
Mayor de 60 años	13	20,6	20,6
Total	63	100,0	100,0

Fuente: elaboración propia.

Tabla N°3 *Síntomas a priori a la intervención de Ivermectina:*

Síntomas	Si	No
Hiposmia	95%	5%
Fiebre	89%	11%
Tos	68%	32%
Malestar general	68%	32%
Dificultad respiratoria	56%	44%
Dolor de garganta	48%	52%
Diarrea	38%	62%
Dolor articular	30%	70%
Dolor abdominal	24%	76%
Dolor muscular	38%	62%
Congestión nasal	21%	79%
Confusión	19%	81%
Náuseas y vómitos	8%	92%

Fuente: elaboración propia.

Tabla N°3 *Comorbilidad del paciente*

Comorbilidad	Si	No
Sobrepeso	19%	81%
Enfermedad respiratoria crónica	8%	92%
Hipertensión arterial	14%	86%
Artrosis	8%	92%
Diabetes	5%	95%
Gastritis crónica	3%	97%

Fuente: elaboración propia.

Posterior al suministro de Ivermectina se recolectó la siguiente información:

Tabla N°4 *Síntomas a posteriori del suministro de Ivermectina al paciente.*

Síntomas	Si	No
Fiebre	15%	85%
Tos	35%	65%
Malestar general	28%	72%
Dificultad respiratoria	22%	78%
Dolor de garganta	35%	65%
Diarrea	19%	81%
Dolor articular	8%	92%
Dolor abdominal	18%	82%
Dolor muscular	31%	79%
Congestión nasal	21%	79%
Confusión	10%	90%
Náuseas y vómitos	4%	96%

Fuente: elaboración propia.

En la tabla se observa, que posterior al suministro de Ivermectina al paciente durante la fase I Y II, los

síntomas disminuyen significativamente a las 24 horas. Los pacientes referían que ya no sentían fiebre, a las 48 horas recuperaban el olfato y superaban los malestares, mientras que al cuarto y quinto día permanecían la tos y los dolores musculares.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado estadísticamente que existe una relación positiva entre el suministro de Ivermectina con la modificación de la evolución del virus del Covid-19 en pacientes durante la fase I y II, que por la coyuntura social de colapso de los sistemas de salud se encontraban en situación pre-hospitalaria. Por lo tanto, se debe considerar a la Ivermectina como un aliado terapéutico.

El uso compasivo de este fármaco inmediatamente a la detección y/o aparición de síntomas de Covid-19 con prescripción médica evita que el paciente llegue a la fase III de la enfermedad, reduciendo significativamente la tasa de complicaciones,

En este tiempo de pandemia es importante implementar y/o fortalecer los sistemas de teleconsultas para validar un proceso de interrogación o triaje a distancia, durante el proceso de diagnóstico y monitoreo de la evolución extra-hospitalaria de pacientes Covid-19, hecho que permitirá disponer de la información real de la situación del estado de salud, y suministrar el fármaco a fin de lograr modificar positivamente la evolución tórpida de la enfermedad.

La distribución masiva de este fármaco con receta médica debe ser considerada como una estrategia de salud pública que deben aplicar los establecimientos de primera línea, a fin de evitar la superpoblación y colapso del sistema de salud nacional.

REFERENCIAS

1. 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. <https://doi.org/10.1016/j.Antiviral.2020.104787>.
2. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de Essalud (2020) *Uso de Ivermectina para el Tratamiento de Pacientes Adultos con Covid-19*. Informe N°17. Disponible en http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/ivermectina9_04_2020_ffrev_editado_13_04_20.pdf. Recuperado el 15 de abril del 2020.
3. Mike Bray, Craig Rayner, François Noël, David Jans, Kylie Wagstaff (2020) *Ivermectina y COVID-19: Un Informe en Antiviral Research, interés generalizado, una advertencia de la FDA, dos cartas al editor y las respuestas de los autores*. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302199>. Recuperado el 20 de marzo del 2020.
4. Leon Caly Julian D. Drucea Mike G. Catton David A. Jans Kylie M. Wagstaff (2020) *El medicamento aprobado por la FDA Ivermectina inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro*.

Disponible en :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S01663542>

20302011?via%3Dihub, recuperado en 25 de marzo del 2020.

Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, (2020) *Seguridad de altas dosis de ivermectina: una revisión sistemática y metaanálisis*. 75(4):827-34.