



Artículos de Revisión

Tratamiento Antiviral para COVID-19 en el Perú: Más allá del uso “mágico” de ivermectina

*Antiviral treatment for COVID-19 in Peru:
Beyond the “magic use” of ivermectin*

José A. Gonzales-Zamora¹

Resumen

Desde el inicio de la pandemia, en el Perú se ha utilizado medicamentos carentes de fundamento científico para COVID-19, como la ivermectina. A pesar de su probada ineficacia y las consecuencias catastróficas de su implementación, aún es recomendado en algunos centros de atención del país. En el resto del mundo, el avance en el tratamiento antiviral ha sido enorme, destacando el uso de remdesivir, que es el único antiviral para COVID-19 con aprobación total de la FDA, y recomendado en pacientes hospitalizados con enfermedad severa, aunque la evidencia científica también sugiere una gran utilidad en personas de alto riesgo con síntomas leves. Otras terapias importantes son los anticuerpos monoclonales, que son empleados en pacientes ambulatorios con cuadros clínicos leves o moderados. Asimismo, son usados en el ámbito preventivo como profilaxis pre y post exposición. Uno de los más grandes progresos ha sido el desarrollo de antivirales de administración oral, como el molnupiravir y el paxlovid, que han sido recientemente autorizados por la FDA. Lamentablemente no se disponen de estas terapias en el Perú, lo cual es un escenario preocupante con el advenimiento de la tercera ola.

Palabras clave: Ivermectina, COVID-19, remdesivir, anticuerpos monoclonales, molnupiravir, paxlovid.

Summary

Since the beginning of the pandemic, drugs with no scientific evidence for COVID-19, such as ivermectin, have been used in Peru. Despite its proven ineffectiveness and the catastrophic consequences of its implementation, ivermectin is still recommended in some medical centers in the country. In the rest of the world, the advance in antiviral treatment has been enormous. In this context, we can highlight the use of remdesivir, which is the only antiviral for COVID-19 with full FDA approval that is recommended in hospitalized patients with severe disease; however, the scientific evidence also suggests that it is very useful in high-risk individuals with a mild COVID-19 presentation. Other important therapies are the monoclonal antibodies, which are prescribed for outpatients with mild or moderate symptoms. They are also used in prevention, particularly in pre- and post-exposure prophylaxis. One of the greatest advances has been the development of antivirals of oral administration, such as molnupiravir and paxlovid, which have been recently authorized by the FDA. Unfortunately, these therapies are not available in Peru, which is a concerning scenario specially with the advent of the third COVID-19 wave.

Key words: Ivermectin, COVID-19, remdesivir, monoclonal antibodies, molnupiravir, paxlovid.

¹University of Miami, Miller School of Medicine, Jackson Memorial Hospital, Peruvian American Medical Society.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2768-9712>

Desde el inicio de la pandemia, en el Perú se ha utilizado medicamentos carentes de fundamento científico para el tratamiento de COVID-19, como la ivermectina. Este antiparasitario fue considerado en los esquemas de manejo debido a su publicitada acción antiviral *in-vitro*; sin embargo, su eficacia clínica nunca fue demostrada. El uso de ivermectina fue uno de los factores más importantes que conllevaron al peor desastre de salud pública en el Perú, donde la tasa de mortalidad llegó a ser la más alta del mundo. A pesar de su probada ineficacia para el tratamiento de COVID-19 y los resultados catastróficos de su implementación, existen centros de atención en donde aún se recomienda, como aquellos pertenecientes a la Dirección de Redes Integradas de Salud de Lima Este (DIRIS Lima Este), en el cual rige actualmente la “Guía de diagnóstico y tratamiento de personas con COVID-19 en los establecimientos de salud de primer nivel de atención”, donde consigna el uso de ivermectina como terapia para casos de COVID-19 leve o moderado⁽¹⁾. Estas acciones generan muchísima preocupación por las consecuencias negativas que pudieran tener en la salud de la población, y porque demostraría, una vez más, que las políticas de salud en ciertos establecimientos estatales no se sustentan en la evidencia científica.

En el resto del mundo, el progreso del tratamiento antiviral para COVID-19 ha sido enorme en los últimos meses. Remdesivir fue el primer antiviral para COVID-19 con aprobación completa de la FDA. Este medicamento es un análogo ribonucleósido que actúa a nivel del ARN polimerasa dependiente de ARN produciendo una terminación de la cadena nascente de ARN. Su uso se encuentra fundamentado en el ensayo clínico ACTT-1, el cual demuestra que el remdesivir acorta el tiempo de recuperación en COVID-19 de manera significativa, ya que los pacientes que recibieron remdesivir se recuperaron 5 días antes que los que recibieron placebo (10 días vs 15 días, rate ratio 1.29; 95% CI, 1.12-1.49; $p < 0.001$). A pesar de que los pacientes tratados con remdesivir tuvieron una reducción numérica de la mortalidad, esta no llegó a ser estadísticamente significativa⁽²⁾. Según las guías del Instituto Nacional de Salud Americana (NIH) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), remdesivir constituye la primera línea de tratamiento para pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario o son tributarios de cánula nasal de alto flujo o ventilación no invasiva^(3,4). No se recomienda de forma rutinaria en pacientes en ventilación mecánica invasiva o ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) debido a la pobre evidencia científica de su beneficio en este subgrupo; sin embargo, algunos expertos lo consideran en pacientes recientemente intubados^(3,4). Es preciso mencionar que el ensayo clínico Solidarity no mostró beneficio

clínico con remdesivir, contradiciendo los hallazgos descritos por el estudio ACTT-1⁽⁵⁾. No obstante, hay que destacar que la calidad del estudio Solidarity es inferior a la presentada en ACTT-1, ya que se trata de un estudio de etiqueta abierta no controlado con placebo, en el que no se estratifica las características clínicas funcionales de los participantes. Además, Solidarity fue realizado principalmente en países del tercer mundo, los cuales tienen una capacidad muy heterogénea para brindar tratamiento de soporte, pudiendo afectar el desenlace de los pacientes tratados⁽⁵⁾.

Últimamente, se ha dado a conocer evidencia científica que también sugiere un beneficio importante del remdesivir en pacientes ambulatorios, tal como lo demuestra el ensayo clínico PINETREE. En este estudio se enrolaron 1264 pacientes mayores de 12 años con factores de riesgo para COVID-19 severo, con inicio de síntomas dentro de los 7 días previos al enrolamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a remdesivir o placebo en una razón de 1:1. Los resultados mostraron una reducción de 87% en el riesgo de hospitalización o muerte al día 28. Asimismo, se observó una disminución de 81% en el riesgo del desenlace secundario, que estuvo dado por el número de visitas médicas relacionadas a COVID-19 o muerte por todas las causas al día 28. Con relación a la carga viral, no se evidenció una reducción significativa de esta en los pacientes que recibieron remdesivir comparados con el grupo placebo⁽⁶⁾. Hay que destacar que la carga viral fue evaluada en muestras obtenidas mediante hisopado nasofaríngeo, lo cual hace pensar que el efecto virológico probablemente sea apreciable en otros compartimientos de la vía aérea no analizados en este estudio⁽⁶⁾. Basados en esta evidencia, tanto la IDSA como el NIH han actualizado sus recomendaciones sobre el uso de remdesivir, considerándose también en pacientes ambulatorios con síntomas leves o moderados con alto riesgo de progresión a enfermedad severa, y debiendo ser iniciado dentro de los 7 días de comenzado los síntomas^(3,4).

Otro de los tratamientos que vienen siendo ampliamente empleados son los anticuerpos monoclonales, que están dirigidos a bloquear la entrada del SARS-CoV-2 a través de su unión con la proteína Spike. Existen tres cocteles de anticuerpos para el tratamiento de cuadros sintomáticos: bamlanivimab-etesevimab, casirivimab-imdevimab, sotrovimab. Estos medicamentos están recomendados en pacientes ambulatorios con alto riesgo de progresión clínica, que padecen de COVID-19 leve o moderado, debiendo administrarse dentro de los 10 días de iniciado los síntomas. Existen varios estudios que fundamentan su uso, como el llevado a cabo por la compañía Regeneron, en el cual se

demonstró una reducción de aproximadamente 70% en el riesgo de hospitalización o muerte relacionada a COVID-19 en pacientes adultos tratados con casirivimab-imdevimab⁽⁷⁾. Es importante resaltar que los estudios se han realizado en pacientes de alto riesgo, como por ejemplo personas con hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, etc. Resultados similares han sido reportados con bamlanivimab-etesevimab (fabricado por la compañía Eli Lilly) y sotrovimab (de GlaxoSmithKline), con una de reducción de 70% y 85% en el riesgo de hospitalización o muerte respectivamente^(8,9). Lamentablemente la aparición de la nueva variante ómicron ha impactado también el tratamiento con anticuerpos monoclonales, ya que la presencia de mutaciones en la proteína Spike hace que la eficacia de esta terapia se vea reducida de forma importante. Estudios *in-vitro* han demostrado que los anticuerpos bamlanivimab-etesevimab, y casirivimab-imdevimab pierden totalmente su actividad frente a la variante ómicron. Sin embargo, sotrovimab todavía conserva su eficacia, por lo cual continúa utilizándose en el contexto ambulatorio⁽¹⁰⁾.

En los últimos meses, los anticuerpos monoclonales también vienen siendo utilizados en el ámbito de la profilaxis post exposición. Una de las novedades más resaltantes en el campo de la prevención ha sido el desarrollo del anticuerpo monoclonal Evusheld (tixagevimab-cilgavimab) por la compañía AstraZeneca, que cuenta con autorización de la FDA para ser utilizado como profilaxis pre-exposición [10]. Su uso está fundamentado en el ensayo clínico PROVENT, el cual evidenció una reducción de 83% en el riesgo de cuadros sintomáticos en adultos con comorbilidades e inmunodeprimidos. Una de las ventajas de este medicamento es su vida media prolongada, pudiendo persistir en el organismo humano hasta 6 meses⁽¹¹⁾. Estudios recientes sugieren que conserva su actividad frente a la variante ómicron⁽¹²⁾.

En cuanto a terapias de administración oral, contamos con dos nuevos medicamentos: molnupiravir y paxlovid. Molnupiravir es un análogo ribonucleótido que promueve mutaciones en la ARN polimerasa dependiente de ARN, con la consiguiente inhibición de la replicación viral. El beneficio de

esta terapia quedó demostrado en el ensayo clínico MOVE-OUT que evaluó la eficacia y seguridad de molnupiravir en pacientes adultos de alto riesgo con un cuadro clínico leve o moderado. Según los resultados presentados por la compañía Merck, molnupiravir redujo en 30% el riesgo de hospitalización o muerte, además de tener un buen perfil de seguridad. Se reportaron 10 fallecimientos en el ensayo clínico, ocurriendo 9 en el grupo placebo y uno en el grupo de molnupiravir. Asimismo, se realizó secuenciación genómica en 40% de los participantes y los resultados sugieren eficacia contra las variantes gamma, delta, y mu⁽¹³⁾. El segundo antiviral de administración oral es el paxlovid, que está compuesto por dos medicamentos: nirmatrelvir y ritonavir, ambos pertenecientes a la clase de inhibidores de la proteasa. Es un tratamiento altamente eficaz, tal como lo demuestra el ensayo clínico EPIC-HR, en el cual se observó una reducción de 89% en las hospitalizaciones o muertes en pacientes tratados dentro de los 3 días de iniciado los síntomas. Se reportaron 10 fallecimientos en el ensayo clínico, todos ocurridos en el grupo placebo. Asimismo, este medicamento muestra actividad *in-vitro* frente a todas las variantes de preocupación, incluida la variante ómicron⁽¹⁴⁾. Tanto molnupiravir como paxlovid son recomendados por la IDSA y el NIH para pacientes de alto riesgo con síntomas leves o moderados, debiendo administrarse dentro de los 5 días de iniciado los síntomas^(3,4).

En Latinoamérica, el tratamiento con antivirales todavía se encuentra limitado; sin embargo, se han logrado grandes avances, como la aprobación de remdesivir en Argentina, Brasil, México y Ecuador. Con respecto a los anticuerpos monoclonales, su uso está aún más restringido, con autorización solo en Brasil. En Perú, lamentablemente no se han realizado los trámites correspondientes para la autorización de estas terapias, y su implementación en el país parece todavía muy lejana, lo que genera un escenario muy preocupante con el advenimiento de la tercera ola. Queremos advertir con este documento sobre la necesidad urgente de terapias antivirales para COVID-19, ya que en la actualidad no se dispone de ningún antiviral eficaz para este fin en Perú. Tenemos la esperanza de que esta realidad cambie en un futuro cercano para beneficio de toda la población peruana.

Referencias bibliográficas

1. **Documento técnico.** Guía de diagnóstico y tratamiento de personas con COVID-19 en los establecimientos de salud primer nivel de atención de la DIRIS Este, versión 2.0. Ministerio de Salud, Dirección de Redes Integradas de Salud Lima Este. Circular No 274-2021-DMGS-DIRIS LE/MINSA. Setiembre 2021;1-23.
2. **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.** Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

3. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.** National Institute of Health (NIH). [Citado el 3 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
4. **IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19.** Infectious Diseases Society of America (IDSA). [Citado el 2 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
5. **WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al.** Repurposed antiviral drugs for COVID-19-Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
6. **Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators.** Early Remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2021 Dec 22. doi: 10.1056/NEJMoa2116846.
7. **Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al.** REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Sep 29; NEJMoa2108163.
8. **Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al.** Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1382-1392. doi: 10.1056/NEJMoa2102685.
9. **Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al.** Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 Oct 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Online ahead of print.
10. **Cameroni E, Saliba C, Bowen JE, Rosen LE, Culap K, Pinto D, et al.** Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *bioRxiv.* 2021 Dec 14:2021.12.12.472269. doi: 10.1101/2021.12.12.472269. Preprint.
11. **AstraZeneca press releases.** New analyses of two AZD7442 COVID-19 Phase III trials in high-risk populations confirm robust efficacy and long-term prevention. [Citado el 3 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/new-analyses-of-two-azd7442-covid-19-phase-iii-trials-in-high-risk-populations-confirm-robust-efficacy-and-long-term-prevention.html>
12. **AstraZeneca press release: Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variant in independent FDA study.** [Citado el 3 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-independent-fda-study.html>
13. **Merck news releases.** Merck and Ridgeback Biotherapeutics Provide Update on Results from MOVE-OUT Study of Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, in At Risk Adults With Mild-to-Moderate COVID-19. [Citado el 3 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
14. **Pfizer press release: Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study** [Citado el 3 de enero del 2022]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

Contribución de autoría: José A. Gonzales-Zamora ha participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés: El autor no tiene conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Gonzales-Zamora, J. Tratamiento Antiviral para COVID-19 en el Perú. Más allá del uso "mágico" de ivermectina. *Diagnóstico (Lima).* 2022;61(1): 33-36.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v61i1.341>

Correspondencia: José A. Gonzales Zamora. 1120 NW 14th St Suite 863b, Miami, FL 33136. USA.