

Utilidad de profilaxis en escenarios específicos

AN Dr. Alejandro Llanos Cuentas¹

Buenas noches a la teleaudiencia. Mis palabras de agradecimiento a la Academia Nacional de Medicina por permitirnos exponer ahora el problema del coronavirus, las opciones, en mi caso relacionadas con la profilaxis. Yo lo que quiero exponer un poco al público son unas palabras para entender las pandemias, porque si vamos a hablar de profilaxis tenemos que entender las pandemias. También tengo que entender cuáles son los riesgos de contagio y luego voy a explicar los escenarios de la enfermedad que el Dr. Gotuzzo ya nos ha explicado, pero yo le voy a dar un tinte relacionado con la profilaxis. Finalmente la hidroxiclороquina como medicamento candidato para la profilaxis. Hay muchas pandemias que han producido mucha mortalidad, entre ellas está la viruela. Yo he seleccionado la peste, porque la peste es una enfermedad bíblica además y que, si bien es transmitida por la picadura de la pulga, finalmente termina siendo de forma agresiva, termina diseminándose a través de la tos y de la respiración. La primera pandemia que asoló al mundo entre el siglo VI y VII mató por lo menos aproximadamente 100 millones de personas. La segunda pandemia conocida como la peste negra asoló al mundo a mediados del siglo XIV y durante varios años cobró la vida de más de 300 millones de personas. Entonces no quiero desmerecer el problema que significa coronavirus, pero con coronavirus no

llegamos al medio millón, estamos en 150,000 muertes a nivel mundial. La gran diferencia del coronavirus es que realmente se ha diseminado extraordinariamente en función de que ahora las vías de comunicación son diferentes; entonces, ¿qué hace que un germen o un virus produzca una pandemia? Imaginense que estamos en una competencia y tenemos al frente a un campeón mundial. Para entender las pandemias imaginemos que al frente no tenemos cualquier jugador, tenemos un campeón mundial y en este caso la *yersinia pestis* es fascinante. La *yersinia pestis* comienza como una bacteria no patogénica y que, a través de la convivencia, de los estilos de vida de pulgas, ratas o roedores, la falta de aseo y el hacinamiento de las personas permite que esta bacteria vaya incorporando genes, incorporando plásmidos, como si fuera una película -decir, esto me interesa- y toma de esta bacteria, toma del suelo este elemento y genera una superbacteria capaz de matar a las personas en 48 horas, muchísimo más rápido, con mucha más letalidad de lo que hace el coronavirus, pero además esto permite la entrada y salida de genes y que se vaya adaptando un proceso.

La COVID-19, que ha llegado a ser también una pandemia, es un campeón mundial, es -si quieren, en términos futbolísticos- Alemania que goleó a Brasil

¹Profesor emérito de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, ex decano de la Facultad de Salud Pública y Administración de esta misma Universidad, ex director del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, magíster en Medicina Tropical por la Universidad de Brasilia, magíster en Medicina Interna de Cayetano Heredia, PHD en Epidemiología en London School of Hygiene & Tropical Medicine de la Universidad de Londres y ex presidente de la Sociedad Peruana Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

hace poco. No podemos enfrentarlo con un equipo de barrio y no podemos tener una perspectiva –digamos– en lógicas prácticamente individuales, sino colectivas. En este slide mostramos la importancia de cómo se ha expandido el coronavirus, principalmente por los arribos del turismo. Esto hicimos con Javier Cieza, y muestra que los países que más turistas reciben evidentemente fueron los más comprometidos, y lo mismo al Perú llegó a través del turismo. Esto es cómo se manejaba la peste en cuestión de protección, este era un médico que examinaba con un palito, y este pico tenía un algodón con vinagre para evitar que se contaminara, con sombrero todo cubierto, con guantes y zapatos. Ellos tenían su sistema de protección, ahora lo que tenemos son medios más sofisticados y modernos, pero ellos nos dieron las lecciones iniciales.

¿Cuáles son los riesgos del coronavirus? No sabemos a ciencia cierta, porque esto se hace a través de estudios experimentales del SARS-COV2. De ahora en adelante voy a hablar como COVID19, pero basándome en la experiencia de otros coronavirus. La carga para que una persona se enferme probablemente es baja, 1,000 partículas virales. No es mucho mil partículas virales; nosotros, si nos exponemos a un ambiente con alta carga viral, estando ahí unos minutos sin protección, ya estamos infectados. Si, por ejemplo, nos exponemos a un ambiente con carga viral baja, de 100 partículas virales que son exhaladas a través de la respiración, tendríamos que estar expuestos a 10 respiraciones de la persona que está contagiando; pero la frecuencia respiratoria de nosotros es de 18 a 20 por minuto. Estando entonces entre medio minuto a un minuto ya nos infectamos con una persona que está eliminando virus a través de la respiración. Ahora pongámonos también en el escenario más bajo, que esta persona elimina muy pocas partículas virales, sólo 10; entonces, en este caso, aun con esta cantidad absolutamente baja, en 5 o 6 minutos una persona sin ningún nivel de protección se puede contagiar. Eso explica por qué este virus tiene una expansión tan rápida. Una respiración libera entre 50 a 5,000 gotas; la tos libera 3,000 gotas, un estornudo libera 30,000 gotas. Entonces, una persona infectada que tose, estornuda y respira puede contener hasta 200 millones de partículas virales que dispersa en el ambiente, y esto no implica que

solamente vayan hasta metro y medio o 2 metros, esto contamina un ambiente de 20 metros con facilidad, en poco tiempo. Los ambientes cerrados evidentemente son los más peligrosos y, entre ellos, son las propias casas, o sea, las familias se infectan principalmente porque llega una persona infectada. El 80% de las personas, ahora estamos aprendiendo a través de la telemedicina, se infectan en el Perú a través de un caso índice. Evidentemente hay un riesgo también de las superficies contaminadas, principalmente los baños, los lugares de transporte público y donde el aseo es bajo y evidentemente la transmisión es local. La cantidad de virus que libera una persona no es la misma, cambia durante el curso de la infección, pero también es diferente de persona a persona. No todos somos iguales, genéticamente somos diferentes, entonces la carga viral también va variando. El Dr. Gotuzzo lo mostró, más tarde puedo volver a mostrarles yo. La carga viral se incrementa hasta cuando la persona sea sintomática y luego comienza a disminuir. Por consiguiente, la medida del distanciamiento social evidentemente protege, pero protege cuando las exposiciones son breves al aire libre y por eso es necesario utilizar las mascarillas. En los ambientes donde hay por ejemplo viento, mayor espacio, la gente puede caminar con más tranquilidad. Ahora es realmente un trauma para las personas de mayor riesgo, que no quieren salir por miedo a contagiarse. Es posible que en ambientes ventilados amplios cuando no hay mucha gente, esas personas puedan tener un poco de relax mental caminando y protegiéndose.

La infección, en resumen, es producto de una relación de dosis y tiempo y va cambiando; por lo tanto, no hay una regla fija, cuando uno sale a un sitio tiene que medir dónde está yendo y pensando permanentemente cómo puede cuidarse. El Dr. Gotuzzo nos mostró está transparencia, pero yo lo que quiero mencionar es que, por ejemplo, utilizar medicamentos en esta fase II, especialmente como cloroquina o hidroxiclороquina desde un inicio, tiene muy pocas opciones de tener éxito y la razón es sencilla: no es que la droga sea mala, simplemente hay demasiada, es como una guerra con demasiado enemigo para que la droga pueda vencer. Entonces ¿dónde reside la potencialidad de los medicamentos en esta fase IIA? Antes de que entren los signos de alarma y en la fase inicial o como profilaxis.

Entonces, yo voy a utilizar las lecciones de la terapia de la malaria falciparum, porque en estos casos tenemos mucho mejor conocimiento. Normalmente, en los casos que llegan a los hospitales, existe una parasitemia, menos de 4,000 parásitos/ml. En los casos moderados pueden llegar hasta 40,000, pero en los casos severos varían entre 100 millones a mil millones de parásitos. Esto está medido. Cuando uno está hablando de severidad de enfermedad uno está hablando de esta cantidad de parásitos (100 millones a mil millones de parásitos/ml) y, evidentemente, esa cantidad de parásitos lo que genera es una respuesta inmune, no sólo exacerbada, sino lo que están llamando la "tormenta inmune"; el problema inflamatorio incrementa la severidad, incrementa la muerte, pero también esto, el proceso inflamatorio protege usualmente al parásito. Entonces, fíjense, el efecto de una droga antimalárica como la tetraciclina mata por 10, el artesunato mata por 10,000 y por eso mata 1,000 veces más. Por eso en malaria severa, cuando uno utiliza el artesunato de 150,000 a 200,000 parásitos por microlitro en 12 horas se baja en menos de 5,000. Esto nos permite entender mejor por qué no tenemos información de coronavirus. El problema es la limitación, es el índice terapéutico de los medicamentos. ¿Por qué? En un medicamento como la cloroquina, que tiene un índice terapéutico bajo, si yo duplico la dosis, ya estoy en dosis tóxica, y entonces, cuando han querido aumentar la dosis, ha producido más muerte por toxicidad, y han achacado esa muerte a la falta de respuesta, pero no es así necesariamente, se incrementó la toxicidad. La ivermectina no tiene ese problema, porque tiene un índice terapéutico de 10 veces más y eso permite evidentemente tener mejores chances, pero aun así no es probablemente la mejor droga para ser utilizada en la fase III ni en la fase II B.

¿Qué es la profilaxis? La profilaxis es aquello que se lleva a cabo para prevenir la aparición de una enfermedad (o que yo me infecte). Es en ese sentido entonces que la profilaxis va a actuar, para proteger de la infección. Acá han puesto un dibujo animado: un vikingo con su escudo y, entonces, cómo el escudo va a ser suficiente para protegerlo. Pero, si yo tengo al frente un cañón, evidentemente la profilaxis, la protección no va a servir, porque está dependiendo de la carga viral. Mucha gente cree que porque toma la profilaxis ya está protegido

y descuida las otras medidas, pero la profilaxis no es para descuidar las otras medidas sino para ayudar a protegerse.

Algunas palabras sobre el origen de la cloroquina e hidroxiclороquina. La cloroquina se sintetiza en el año 1934, la hidroxiclороquina se sintetiza en el año 1950. Son drogas, como ha explicado el Dr. Gotuzzo, que tienen una larga data de experiencia y explicó la farmacocinética. La diferencia entre la cloroquina y la hidroxiclороquina es que la excreción renal por la hidroxiclороquina es más rápida y la cloroquina es una droga un poco más tóxica, que a partir de 500mg empieza su toxicidad. Por eso en la malaria se utiliza durante un corto periodo de tiempo, es de 3 días el tratamiento. Los investigadores brasileiros quisieron utilizar como parámetro adecuado de concentración sérica la cloroquina en función de la concentración in vitro. Fue un error porque llegaron a utilizar la droga en dosis 10 veces más del nivel tóxico a nivel global, y evidentemente eso produjo una mortalidad muy alta que los obligó a suspender el estudio. La hidroxiclороquina es menos tóxica, pero es menos activa contra la malaria, especialmente el falciparum, y por eso no se ha utilizado en malaria. Pero la ventaja de la hidroxiclороquina es que se puede usar por más largo tiempo y con muy buena tolerancia. La diferencia entre las dos es que tienen este grupo hidroxilo al final de la cadena y eso les da propiedades diferentes especialmente de inmunomodularse. Ambas drogas tienen no solo acción antimalárica, sino también acción antibacteriana, antifúngica y antiviral, su cantidad es por lo menos de 15 virus RNA in vitro. La cloroquina o la hidroxiclороquina tienen negatividad, entre ellos el dengue, zika. El problema, como fue explicado previamente, es que tienen un índice terapéutico bajo. A pesar de que tienen acción, con estas cantidades de virus no han llegado siquiera a los ensayos terapéuticos, porque el nivel que se necesita ya está en el nivel tóxico. Por consiguiente, la hipótesis para el manejo de la acción de cloroquina o hidroxiclороquina en el caso del COVID-19, es que, cuando ocurre la replicación viral, activa el sistema inmune de respuesta y eso produce una respuesta inflamatoria exagerada. La cloroquina y la hidroxiclороquina actuarían y detendrían este proceso, y evidentemente ese proceso va a mejorar o va a inhibir, por ejemplo, el incremento de la permeabilidad del endotelio

en los alvéolos; igual sucede en la malaria y entonces no sólo hay inflamación sino que hay extravasación de líquidos, y ese es uno de los factores que contribuyen muchísimo al distrés respiratorio que suscita todo un problema de manejo. Entonces, ¿cómo actúan estas drogas en el coronavirus? Normalmente, para que pueda entrar el coronavirus, hace endocitosis, y esta endocitosis la utiliza el coronavirus en el sistema que produce energía en la célula, ya sea las mitocondrias, y el retículo endoplásmico forma partículas virales que luego son ensambladas y son pasadas a través de un proceso de exocitosis.

El mecanismo de cómo actuarían estos dos medicamentos es que se interviene acá en el receptor ACE2, impide que la proteína de espiga pueda incorporar un buen enlace, entonces va a impedir la endocitosis del coronavirus; por eso, en esta parte evidentemente es una buena información, en el sentido de que aquí podría prevenir, podría funcionar la profilaxis de este medicamento contra el coronavirus; pero, además, ambos aumentan la acidez del pH, tanto en los lisosomas como en los endosomas, y eso hace que las células encargadas de ser la presentación de los antígenos, como son las células dendríticas, las células T o las B, no van a presentar los antígenos o van a limitar la presentación de antígenos para que las células T produzcan toda la cantidad de citoquinas u otros elementos que van a matar estas células. Adicionalmente estimulan los receptores tipo Toll, lo que a la vez impide la replicación viral. Entonces, hay más de un mecanismo por el cual esto está actuando. Ya el Dr. Gotuzzo habló sobre el historial de seguridad, y es un historial de más de 50 años, acción inmunomoduladora de estas drogas que no conlleva riesgos ni complicaciones infecciosas, a diferencia de otros fármacos inmunosupresores. Los efectos más comunes son vómitos, diarrea pero que tampoco son frecuentes. El uso crónico, por ejemplo, no estimula en forma importante la prolongación del QT en la dosis que se utiliza en reumatología. Entonces, son eventos que no son comunes. El uso crónico se ha visto en un grupo de pacientes que sí puede estimular y causar retinopatías, especialmente la cloroquina, no así la hidroxiclороquina. Esta transparencia, que el Dr. Acevedo tuvo la molestia a bien pasarme, muestra el consenso entre los

reumatólogos, que ambas drogas han sido usadas por mucho tiempo en varias enfermedades autoinmunes, siendo la hidroxiclороquina la que tiene un mejor perfil de seguridad e inclusive puede ser administrada durante el embarazo y la lactancia en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. La hidroxiclороquina es segura e inclusive usada como terapia durante muchos años, de acuerdo a estudios realizados por diferentes grupos de investigadores tanto en Europa como en América. Yo quería remarcar que la hidroxiclороquina es usada también en el primer trimestre del embarazo; por lo tanto, el embarazo no es una condición en contra de este medicamento. En cuanto a la cloroquina, la máxima dosis tolerable es 1,200 mg, lo que equivale a 750 mg de cloroquina, y hemos dicho que encima de 500 ya comienza la toxicidad. Por lo tanto, la hidroxiclороquina puede utilizarse en dosis más altas y podría tener un efecto antiviral aún más potente. Esta es la referencia. En cambio, por ejemplo, en la malaria lo que utilizamos de cloroquina es un gramo y medio, 10 tabletas. Hemos encontrado que entre 20 a 30% de los pacientes con estas dosis ya tienen entonces prolongación del QT pero que no progresa, porque el tratamiento es de corta duración. Dar 1.2 gr por día por 10 días consecutivos evidentemente va a incrementar el riesgo cardiovascular en forma sumamente importante. Ya el Dr. Gotuzzo mostró el efecto protector en el riñón, lo mismo el efecto cutáneo, baja la mortalidad.

Estamos interesados y preocupados primero, porque el Ministerio de Salud evidentemente puso al alcance de los trabajadores de salud la hidroxiclороquina como una droga utilizable como profilaxis. Personalmente yo creo que tenemos que encontrar la evidencia científica. Es cierto que en las pandemias es como si estuviéramos en guerra y tenemos que luchar con lo que tenemos, pero eso no implica que no tenga que generarse la evidencia, evidencia necesariamente académica que debe hacer los diseños para ver si funciona o no funciona y debe tener el apoyo del Estado. Acá es sumamente difícil hacer un proyecto porque realmente hay poco apoyo del Estado. Recientemente CONCYTEC sí ha comenzado con cantidades aún bastante modestas. Entonces, nosotros estamos haciendo un proyecto de prevención para utilizar la hidroxiclороquina como profilaxis en el personal de Salud, ya que el personal de Salud es uno

de los más afectados junto con los policías y la gente del Ejército. Así pues, el objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de la profilaxis en dosis interdiarias y utilizarlas durante 8 semanas para ver cómo evoluciona. Se va a evaluar, además, seguridad y se va a evaluar tolerancia. Es un estudio de ensayo clínico pragmático multicéntrico aleatorio, donde uno de los brazos es la hidroxiclороquina más las medidas de EPP (protección personal) que proporciona el hospital, y el otro brazo son las medidas de protección. Nosotros no estamos utilizando placebos por la imposibilidad de tenerlos en el corto tiempo, pero la ventaja de esto es que ninguna persona que está en contacto con un paciente COVID va a dejar, se va a relajar porque no está tomando la medicación. La dosis que vamos a utilizar es de 400mg en forma interdiaria, y la razón de utilizar la dosis interdiaria es que hace poco que ha salido la publicación, la S50 se consigue con dosis de 400 mg 3 veces por semana. Y acá yo quiero referirles que, cuando presentamos el proyecto, nos obligaban a poner una fase del estudio y le hemos puesto fase 3, pero en realidad no es una fase 3, es un estudio clínico pragmático. ¿Qué significa esto? Que es un estudio clínico que se hace en forma

operativa para proveer información que se pueda utilizar en los servicios de salud en el corto plazo. La diferencia con los ensayos clínicos clásicos que controlan todas las variables, es que acá no, acá va sobre la condición real: lo que estamos midiendo es efectividad, no eficacia. Lo que estamos midiendo es si las personas se infectan o no se infectan, y midiendo si las personas desarrollan efectos adversos o si las personas se retiran del estudio. Aquí hay un aspecto importante de quiénes deben recibir profilaxis. Supongamos que esto tenga éxito. Evidentemente debe haber una prioridad para utilizar en la profilaxis, y la prioridad son personas con edad media o jóvenes con algún factor de riesgo y que están trabajando en áreas COVID, pero eso no implica que dejen de utilizar sus equipos de protección personal; también está indicado en personas sin riesgo pero que están expuestas en áreas con alta transmisión de COVID. El otro nivel es el de personas de la tercera edad o personas que tienen factores de riesgos, inclusive trabajando en casa, pero que en algún momento salen, por ejemplo, al mercado o para hacer algún tipo de actividad; por supuesto, la profilaxis no reemplaza las medidas de protección individual ni el distanciamiento social.