

Actualización en el tratamiento del COVID-19

AA Dra. Patricia García Funegra¹

Muchísimas gracias. Primero, quiero agradecer a la Academia Nacional de Medicina por invitarme a dar esta presentación, especialmente dado que estas jornadas tienen el nombre de un gran maestro, el Dr. Guerra-García al que conocí y al que todos vamos a extrañar. En estos siguientes minutos lo que voy a hacer -realmente de manera muy rápida- es tratar de darles un pincelazo sobre dónde nos encontramos con respecto a los tratamientos que tienen que ver con el COVID. El primer gran concepto es que, a la fecha, no existe ningún tratamiento efectivo contra el COVID. El desarrollo de los medicamentos a veces se describe como una tubería con los compuestos que se mueven desde el desarrollo temprano, las pruebas en el laboratorio, en animales y de allí a los ensayos clínicos en personas. Pero, tal como lo ven en la parte de abajo, es algo que va desde la investigación básica hasta pasar por cada una de las fases, la I, la II, la III, que nos permiten finalmente tener un producto. Puede pasar mucho tiempo, puede tomar una década, o incluso más, para que un nuevo compuesto pueda llegar desde el descubrimiento inicial al mercado.

La realidad es que muchos de los compuestos nunca llegan tan lejos. Se estima que, de cada 100 productos, o de cada 100 compuestos que comienzan su evaluación, solamente 5 ó 7 llegarán finalmente a buen puerto. Por eso, en el caso del COVID, en lugar de pretender tener moléculas nuevas que pudieran permitirnos dar el tratamiento, lo que se ha hecho es buscar medicamentos que ya existían, seleccionar especialmente aquellos que

han mostrado algún tipo de actividad antiviral y evaluarlos para ver si pueden funcionar; o sea, básicamente lo que estamos haciendo. Toda la estrategia con respecto al tratamiento del COVID ha sido reutilizar medicamentos ya probados para otras enfermedades y que, ya se sabe, en gran medida son seguros. En pocas palabras, lo que estaríamos haciendo es tratar de eliminar la primera fase, que usualmente es aquella en la que se pierden más pacientes, y así fundamentalmente entrar a lo que vendría a ser la fase II o fase III para poder evaluarlos, lo que debería ser el camino correcto, el camino normal. También se han incluido algunos medicamentos que no habían sido, no habían llegado totalmente a la aprobación, pero que se ha visto que han funcionado en estudios de animales con los otros dos coronavirus mortales, el que causa el Síndrome Respiratorio Agudo Severo, o sea, el primer SARS y el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente, o sea, el MERS.

Pero hay una cosa muy particular en este tiempo con tanta necesidad de tener tratamientos y con tanto problema por la mortalidad que tiene de todas maneras esta enfermedad y la infección, si da, una de las cosas que se ha hecho es que se han estado utilizando algunos estudios para poder evaluar los tratamientos en estos tiempos y, básicamente, si en otros tiempos casi todo se hubiera hecho con ensayos clínicos controlados y aleatorios, hay mucho que se ha estado trabajando con estudios observacionales. Quiero emplear un tiempito en esto, porque creo que es importante para todos nosotros como médicos. Ha sido

¹AA de la Academia Nacional de Medicina, ex ministra de la Cartera de Salud en el Perú, profesora principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y Adjunct Professor del Global Health Department en la Universidad de Washington.

todo un problema la cantidad de información que ha aparecido y lo difícil que es poder precisar todo lo que está publicado. Es bueno definir qué vale la pena, qué sirve y qué no. Los dos tipos de estudios que se han estado utilizando son los estudios observacionales y los clásicos, los ensayos clínicos controlados aleatorios. Los estudios observacionales son aquellos que no requieren aleatorización. Básicamente lo que se decide es que se le da el tratamiento al paciente y se le observa. El problema con los estudios observacionales, en comparación con los ensayos controlados aleatorios, es que tienden a sobreestimar los efectos del tratamiento y muestran más variabilidad. Hay una serie de efectos que pueden ser efectos “confusores”. Uno de los más importantes es cómo escojo a quién le doy el tratamiento. A pesar de que se ha establecido una serie de mecanismos, estrategias y formas de hacer análisis estadísticos muy inteligentes, aun así, muchos de los factores de confusión no pueden ser bien manejados. Sin embargo, los estudios observacionales se han hecho porque, en la desesperación, simplemente se decidía dar algo en lugar de nada.

Por otro lado, los ensayos aleatorios controlados, los ensayos clínicos, tienen la gran ventaja de que uno puede realmente reducir los errores o los sesgos y destacar solo las diferencias debidas al tratamiento. Lo que se hace es asignar de manera aleatoria el tratamiento o no tratamiento, lo que llamaríamos “el estándar”. Sin embargo, durante esta pandemia ha habido muchos temores, porque la gente decía “si no hago algo, se me mueren”. Con todo, lo que nos ha mostrado el tiempo es que tal vez hicimos mal dando otro tipo de medicinas, porque hasta nos da la impresión de que hubiéramos aumentado la mortalidad. Probablemente ustedes lo pueden comprobar si conversan con unos investigadores, inclusive españoles. Ellos nos dicen algo que también lo escuché del colega y lo he escuchado en el norte: la verdad es que los ensayos clínicos efectivamente toman más tiempo, pueden ser más costosos; sin embargo, ellos son realmente la forma como deberíamos evaluar los medicamentos. En ambos estudios -y esto es una cosa importante, sí, una cosa importantísima- las estimaciones de la eficacia de un tratamiento se pueden ver afectados por la calidad del diseño del estudio. Aunque hay ensayos clínicos, o estudios que llaman “ensayos clínicos”, si el ensayo clínico no tiene un *outcome*, un final que tenemos que medir que sea objetivo, de nada sirve que haya sido un ensayo clínico; y ese es otro problema que también se está viendo en estos tiempos. Hay ensayos clínicos que están registrados. Les llaman “ensayos clínicos”, tuvieron

aprobaciones, pero los *outcomes* que midieron eran tan subjetivos que las conclusiones no son tan buenas. Entonces, es importante tener esto en cuenta, porque en la evaluación de qué hay y qué no hay y de lo que va a seguir viniendo, va a ser importante que todos podamos ser un poco críticos con la literatura.

Para comenzar yo quería traerles a ustedes un artículo que ha salido recientemente y justamente analiza los estudios. Existen dos grandes registros de ensayos clínicos y de estudios observacionales, donde todos los que están haciendo en el mundo ensayos o estudios de tratamiento los registran. No hay ningún control de calidad en lo que se registra, simplemente se registra. Uno es el de la OMS y el otro es el Clinical Trials Gov. Son los dos más importantes. Lo que hizo el artículo que les presento aquí fue realizar un análisis de los estudios publicados en el Clinical Trials Gov., cuántos ensayos hay y qué es lo que está pasando con ellos. Lo que encontraron es que, a la fecha, hay más o menos 1,935 estudios, casi 834 observacionales y unos 1,100 ensayos clínicos. Estos son los que están activos; pero, de esos ensayos clínicos, más o menos 427 no fueron analizados porque les faltaban datos a la hora de registrarlos o no tenían un *outcome* claro. Pero lo interesante es que, de estos 674 ensayos clínicos con datos, 570 son sobre tratamiento. Hay algunos sobre prevención, pero lo más interesante es que hay muchísimos acerca de hidroxiquina. Muchos de ellos son ensayos muy chiquitos con pocos números, algunos -al parecer- han quedado atracados porque pasó la ola. Esto nos enseña que, con la multiplicidad y el desorden que se han hecho muchos de los ensayos, probablemente para algunas cosas no vamos a tener resultados, para otras sí. Sin embargo, vemos a la derecha en la tabla que hay ensayos que tienen que ver con “*randomizados*” y no “*randomizados*” también. Tienen que ver con una serie de medicamentos que van a ser interesantes y con diferentes *outcomes*, o sea, mediciones finales, algunas objetivas y otras no tanto.

Pero los ensayos clínicos más grandes a la fecha son dos. Uno es el ensayo RECOVERY, hecho en el Reino Unido y que a la fecha ya sobrepasó los 12.000 reclutados y comenzó teniendo varios brazos: un brazo al que llamamos placebo, pero en realidad era el *standard of care*, ningún tratamiento, ningún medicamento. Tenía otro brazo con lopinavir y ritonavir, un brazo con hidroxiquina y un brazo con dexametasona. El estudio RECOVERY es el que nos ha permitido saber, en este momento, que la dexametasona es a la fecha la única arma que sabemos que funciona y que nos ayuda;

pero nos ayuda específicamente en aquellos pacientes que están con ventilador y un poco en aquellos pacientes con oxígeno, pero tiene un efecto contrario en pacientes que no están en oxígeno, es decir, nos sirve para los pacientes más severos. También nos enseñó el ensayo RECOVERY que lopinavir y ritonavir no tienen ningún efecto y, por el contrario, pueden aumentar la mortalidad.

El SOLIDARITY es otro gran ensayo en el mundo. SOLIDARITY es un ensayo multipaís que trabaja con la Organización Mundial de la Salud. Perú participa en SOLIDARITY. Tenemos realmente 14 hospitales del Ministerio de Salud, EsSalud y algunos privados y estamos también en las regiones de Piura, Lambayeque y Tacna. Todos participan reclutando pacientes. Tenemos a nivel mundial más de 9,000 reclutados y se comenzaron con tres, cuatro brazos, lo que llamamos el *standard of care*, el tratamiento estándar, lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina y remdesivir. Gracias a estos dos grandes ensayos -porque coincidió SOLIDARITY con los resultados de RECOVERY-, lopinavir/ritonavir ya no se usa. La otra cosa interesante de los dos ensayos es que, de manera independiente, han demostrado que la hidroxiclороquina no tiene beneficios en pacientes hospitalizados. Estos brazos se han cerrado. Ahora, como les voy a contar, SOLIDARITY ya no tiene lopinavir/ritonavir, ya no tiene hidroxiclороquina. Y ahora, porque estos dos son ensayos adaptativos, ¿qué significa? Que, si se va demostrando que un medicamento no funciona, se cierra y, si aparece otro que puede ser promisorio, ingresa. Estamos comenzando a trabajar con nuevos brazos, un brazo de remdesivir, uno de interferón y uno de una nueva droga que también voy a mencionar, acalabrutinib. Les mostraré un ratito por qué se habló acerca de la dexametasona, y estos son los datos que deben salir publicados pronto, todavía estamos esperando la publicación. Va a salir una publicación conjunta también de SOLIDARITY con RECOVERY para los datos de hidroxiclороquina, para los datos de lopinavir/ritonavir. Pero esto es dexametasona de RECOVERY, la dosis que se recomendó es de 6 miligramos por día, ni siquiera por kilo de peso. No estamos hablando de metilprednisolona. Lo que se encontró es que, como ustedes pueden ver en el cuadrado inferior derecho, claramente la mortalidad se reduce en pacientes que usan dexametasona y están en ventilación. En los pacientes que solamente tienen oxígeno la mortalidad disminuye; sin embargo, en pacientes que no tienen oxígeno, la mortalidad con dexametasona es mayor, no se recomienda en pacientes leves, ni para pacientes que no requieren oxígeno.

Ahora bien, entre las cosas que hemos aprendido durante todo este tiempo hay una que es importante. Hemos aprendido que los tratamientos tienen que estar asociados a las fases de la enfermedad, y las fases de la enfermedad son básicamente dos y hay una parte en medio en la que se cruzan. Hay una primera fase, que es la temprana, en la que fundamentalmente los síntomas se asocian al crecimiento viral, a la replicación viral; luego, se da una segunda fase en la que la replicación viral va siendo menos importante, pero comienza esta respuesta inflamatoria del huésped en la que ya se comienzan a ver signos pulmonares; finalmente, en lo que se llama la fase hiperinflamatoria y, gracias a eso, también hemos aprendido que probablemente la medicación debería estar dirigida según las fases de los pacientes.

Esto significa que deberíamos ser capaces de captar a los pacientes más temprano y poder darles, si hubiera, los medicamentos que se requieren, pero también que los ensayos de estas drogas deberían dirigirse mejor a cada una de estas fases. En la primera, requerimos antivirales que funcionen; entre la primera fase y mitad de la segunda, necesitamos medicamentos que pudieran mejorar el sistema inmune para poder controlar los virus; y, en la última fase, necesitamos atenuar la respuesta inflamatoria, que es la que da la tormenta de citocinas y que, finalmente, se lleva a los pacientes. Por esa razón, en los siguientes minutos quiero presentarles qué tratamientos tenemos en el horizonte, y los he dividido fundamentalmente de acuerdo a dónde actuarían. Tenemos un grupo de medicamentos que serían antivirales, otro grupo que más bien estaría dirigido a fortalecer el sistema inmunológico, y un grupo más de medicamentos que deberían atenuar la respuesta inflamatoria. Para atenuar la respuesta inflamatoria ya sabemos, gracias a RECOVERY, que dexametasona funciona, pero fundamentalmente en los pacientes que están muy malitos en ventilador o cuando ya requieren oxígeno. Vamos a comenzar a ver cada uno de ellos, y voy a tratar de darles las perlas, las cosas más importantes de cada uno de ellos.

Entre los antivirales por lo menos hay, digamos, 4 grupos: aquellos que inhiben la replicación, aquellos que inhiben la proteasa viral, aquellos que bloquean la fusión del virus a la membrana, y el interferón, que tiene una forma de acción un poquito diferente. Comencemos entonces. El primer medicamento antiviral del que quiero hablar es el remdesivir, que fundamentalmente inhibe la polimerasa dependiente de ARN, o sea, bloquea la replicación de

los virus. El remdesivir se probó originalmente como un antiviral contra el ébola y también contra la hepatitis C. La verdad es que solo obtuvo resultados mediocres; pero por su actividad antiviral se decidió probarlo, y hay algunos estudios sobre ello que ya han sido publicados. En uno primero, que se hizo en China, no encontraron ninguna diferencia en los tiempos de mejora. Otro estudio que se publicó en el *New England Journal of Medicine*, fue el que condicionó que los Estados Unidos comenzara a usarlo. Lo único que encontró fue que había una reducción del tiempo de hospitalización por COVID, que iba de 15 a 11 días, pero no había ninguna data con respecto a mortalidad. Lo que luego se decidió hacer fue otro estudio en el cual se compararía si era igual dar 10 días, porque el remdesivir se da endovenoso durante 10 días o 5 días. A eso le llamaron “Estudio Simple Severo”, porque era en pacientes severos. No se comparó con placebo; simplemente era remdesivir durante 5 a 10 días, y no se encontraron diferencias. Como no se tenía realmente un punto de comparación, se decidió hacer y esto se presentó recientemente en julio en el Congreso de AIDS 2020 virtual. Allí se presentó un análisis comparativo de los datos de ese “Estudio Simple Severo” con una cohorte retrospectiva. No era un ensayo, era una comparación y, en esa comparación, lo que presentaron es que había una mejora en la recuperación clínica y una reducción del 62% en el riesgo de mortalidad en comparación con lo que era estándar.

Ahora bien, nuevamente esto no era un ensayo clínico y hay que tomar en cuenta que el remdesivir es una medicación que tiene efectos adversos, es sumamente cara y solo recomendada en pacientes moderados. La verdad es que con remdesivir todavía no tenemos la respuesta. SOLIDARITY en este momento es el ensayo más grande que en la actualidad incluye remdesivir a nivel mundial. Ya se tienen más de 2,000 reclutados, aquí en el Perú tenemos 135 y vamos a continuar reclutando. No quiero malograrles el panorama, pero tengo que decirles que quienes trabajamos con remdesivir no hemos visto grandes diferencias. Nos preocupa, porque eso está pasando también, que para muchos de estos medicamentos hay tantas presiones desde el punto de vista de necesidad y políticas y hasta de países que ojalá, pero no sé los resultados. Esperamos que, a través de SOLIDARITY, van a ser muchos pacientes. Ojalá podamos tener resultados claros, pero todavía el panorama de remdesivir no es claro y es un medicamento caro. También ya se está invirtiendo en buscar una formulación inhalatoria de remdesivir que está en ensayos.

El otro antiviral es el favipiravir. Este también fue originalmente diseñado para influenza en Japón, y allí se llama Avigan. Luego los rusos le hicieron unos cambios y le llamaron Avifavir. Es un medicamento que bloquea la replicación viral, tiene formato oral y endovenoso y la verdad es que para influenza funciona más o menos. De los estudios realmente publicados hay uno en una revista llamada *Ingeniería*, que es un estudio no controlado, es un estudio que no es aleatorizado, y lo que encontraron es que había un tiempo de aclaramiento viral más corto. A partir de ahí se han comenzado varios estudios, varios ensayos clínicos más grandes que parecen bien diseñados, pero los resultados aún están pendientes. Según tengo entendido, ya comenzaron o están por comenzar un ensayo aquí en el Hospital Cayetano Heredia con favipiravir; no sé, muchos de los expertos no tienen muchas esperanzas, pero ahí está la droga. Hay otra droga nueva que se llama MK 4482, que originalmente también fue diseñada para la influenza, que también bloquea la replicación viral. Hay resultados prometedores en el laboratorio de animales. Esta es una droga que la trabajó Emory -me parece- y después se la han comprado los de Merck y hay ensayos clínicos corriendo y aparentemente van a comenzar algunos ensayos de fase III en septiembre. Vamos a ver qué es lo que sucede.

Y ahora la Ivermectina. Todo el mundo conoce la Ivermectina, hemos usado y sobreusado la Ivermectina. Bueno, lo que sucede es que, por lo menos aparente *in vitro*, inhibe la replicación de varios virus, especialmente aquellos que son ARN de cadena simple, dengue, zika, pero para eso no funciona y recientemente en el laboratorio se encontró para SARS que también podría inhibir. La cuestión es que, si las dosis usadas *in vitro* son extrapoladas a humanos, sería sumamente alta. Sin embargo, digamos, hay dos mecanismos que podrían explicar que funcionara además de la inhibición de la replicación: Aparentemente podría tener algunos efectos inmunomoduladores. Lo que se necesitaba era hacer ensayos; sin embargo, lo que sucedió en toda Latinoamérica y no solamente en el Perú es que la vehemencia le ganó a la evidencia y comenzó a usarse en Latinoamérica y hasta se puso como política pública y en normas. Eso ha reducido la capacidad de poder hacer buenos estudios y, además, ha hecho que se haga mal uso, automedicación e incluso uso de formulaciones veterinarias con efectos adversos. A la fecha hay 19 ensayos clínicos en el mundo, pero ninguno tiene resultados en este momento. Por algunas de las cosas

que paran mandando y publicando muchos, se van a dar cuenta de que son observacionales, que no tienen buenos outcomes. La verdad es que aún no tenemos una cosa bien seria. Entre los ensayos clínicos que están corriendo, hay uno en Israel, por ejemplo, del que me dicen que todavía falta terminar el reclutamiento y siguen teniendo algunos problemas.

Aquí en el Perú hemos comenzado esta semana, el viernes pasado, un ensayo que se está haciendo de manera paralela en España, que es un ensayo aleatorizado triple ciego, placebo/ivermectina en pacientes que tengan enfermedad muy temprana con cuatro días de infección o menos. La idea es hacer una evaluación objetiva haciendo seguimiento de PCR y de carga viral por 21 días para ver transmisibilidad. Si realmente la ivermectina reduce la carga viral en estos pacientes de manera temprana, en buena hora; pero si no lo hace, estamos utilizando una droga que no funciona, lo veremos. Hemos comenzado el viernes, como les digo, y ya estamos teniendo, ya tenemos varios pacientes reclutados y esperamos en cuestión de uno o dos meses poder obtener alguna respuesta. Pero, por otro lado, también hay un nuevo estudio tratando de ver ivermectina en nebulización. Hay un estudio en animales que, aparentemente es una prueba de concepto, que podría tener algún efecto, por lo que esto queda abierto.

El otro mecanismo de los antivirales del que habíamos hablado es el bloqueo de la entrada del virus, y esto es un mecanismo interesante que se ha comenzado a estudiar. Para ingresar a las células, el coronavirus primero debe desbloquearlas, lo que hace al engancharse en una proteína humana que es la angiotensin-converting enzyme-2, la ACE-2; el concepto es ahí donde se engarza y, luego, entra. Entonces lo que se ha planteado, lo que se ha comenzado a hacer, es crear proteínas artificiales que tengan exactamente la forma de esta ACE-2, las que podrían actuar como señuelos atrayendo al coronavirus y alejándolo de las células vulnerables. Ahora, estas proteínas recombinantes han mostrado resultados en experimentos con células, pero todavía están en camino los estudios en animales o personas; sin embargo, me pareció que era una cuestión interesante porque está avanzando y está avanzando rápido.

La hidroxicloroquina, mi favorita, sabemos que interfiere en la entrada viral a las células huésped, tiene un efecto inmunomodulador. Ya les he dicho que hay como 132 aleatorizados, 11 no aleatorizados, muchos de estos

ensayos probablemente no se completen. Hubo un gran artículo falso que salió en Lancet de un Dr. Mehra, que confundió a todo el mundo. También su uso está politizado.

Pero quería comentarles que hay mucho que ya tenemos como para poder tener una respuesta con respecto a la hidroxicloroquina. Hace poco ha salido esta revisión sistemática de hidroxicloroquina y coronavirus que tiene un título muy interesante. Habla la revisión sistemática de una falla científica. Lo interesante es que ellos encuentran que hay 623 estudios ya publicados, no son ensayos. De ellos 17 evalúan el tratamiento, hidroxicloroquina como tratamiento, 13 son observacionales y 4 son ensayos clínicos. La conclusión es que las tasas de mortalidad en los estudios observacionales son contradictorias, pero en los ensayos clínicos, ninguno encuentra que reduce mortalidad. Además, en este estudio también se encontró que hay un ensayo clínico doble ciego en el que se ve hidroxicloroquina como profilaxis post exposición y no funcionó, no evitó infecciones, pero tuvo más efectos adversos. Y también hay algunos otros ensayos, más bien publicaciones, que han visto eventos adversos. Es interesante que la prolongación del QT varía de acuerdo a las poblaciones y los estudios, entre 7 y 76%. También hay un ensayo aleatorizado por *clusters* para ver prevención de la transmisión y enfermedad por COVID, que se ha hecho en España y ha sido recientemente publicado, bastante bien hecho, y no encontró ninguna diferencia de COVID sintomático por PCR ni de transmisión cuando usamos hidroxicloroquina u otro. Y finalmente –bueno, no finalmente porque tengo un poquito más-, hidroxicloroquina en adultos no hospitalizados con COVID temprano, y esto ha sido publicado en el *Annals*. Se encuentra que la hidroxicloroquina no redujo la gravedad de los síntomas en pacientes ambulatorios con COVID leve temprano.

Pero, además de esto, ya viene pronto la publicación de SOLIDARITY, y este es uno de los primeros resultados que tenemos, además de que la hidroxicloroquina no funcionó comparada con lo que es el *local standard*. Lo que se encontró es una mayor mortalidad por hidroxicloroquina y -acá les estoy dando una primicia- se espera la publicación final con los datos de RECOVERY también. Entonces, en resumen, a la fecha la hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados no mejora ni tasa de mortalidad, ni curación clínica, ni respuesta virológica. Hay 4 ensayos más SOLIDARITY. Segundo, la hidroxicloroquina, en pacientes no hospitalizados con COVID temprano, o sea, ambulatorios, no reduce la gravedad de los síntomas, y la hidroxicloroquina como prevención en contactos no previene la transmisión ni la enfermedad, y sobre eso

hay dos ensayos. Y les doy un bono: a pesar de que los estudios en animales debieran hacerse antes, este se ha hecho un poco después, ha salido publicado en *Nature* ahora recientemente en julio. Y ellos agarraron macacos y probaron diferentes estrategias de tratamiento en comparación con placebo y midieron las cargas virales máximas antes del tratamiento y después del tratamiento y probaron azitromicina sola, hidroxicloroquina sola y la combinación. Y el resultado es que no, ninguno de ellos tuvo un efecto significativo sobre la carga viral y que, además, cuando usaron cualquiera de esos como profilaxis previa antes de inyectar a los pobres macacos el coronavirus, tampoco confirió protección contra la adquisición de la infección. Entonces, básicamente, estos hallazgos no apoyan el uso de hidroxicloroquina, ni sola ni en combinación como tratamiento antiviral para COVID. Tenemos resultados muy serios en animales y tenemos los ensayos clínicos.

El interferón es el otro antiviral que quería mencionarles. Los interferones tipo 1 son moléculas que nuestras células producen naturalmente en respuesta a los virus. Lo que hacen es activar el ataque del sistema inmunitario. Cuando se usan solos o en combinación pueden ayudar, y se ha probado con virus de la hepatitis C, con el virus respiratorio sincicial y algunos otros coronavirus. Pero otra cosa que ha hecho que la gente se anime a usarlo es que se ha visto que en pacientes con coronavirus parece que, como parte del ataque del coronavirus, el coronavirus aplaca el nivel de interferón. En China se ha hecho un estudio observacional con gotas nasales de interferón alfa para prevenir la infección del COVID en personal médico en un área epidémica. La cuestión es que fue observacional, lo compararon con aquellos que no habían usado y sí encontraron que la gente no se infectaba. Entonces, con esos datos y con lo que encontré en China, por lo menos los Institutos Nacionales de Alergia e Infecciones han decidido comenzar. Ya comenzó un ensayo adaptativo de tratamiento en el que se está probando remdesivir conjuntamente con el interferón. Y en el ensayo SOLIDARITY, en el que participamos como Perú, también tenemos un brazo de interferón $\beta 1a$ y veremos si tiene algún efecto. Otra cosa que se está estudiando es el interferón inhalado. Por lo menos hay una prepublicación que habla acerca de reducción de COVID grave en infectados; sin embargo, hay varios comentarios y esto todavía no ha sido publicado.

El otro gran grupo de medicamentos o de tratamientos tiene que ver con estimular el sistema inmune. Para

eso el plasma convaleciente se está usando y aquí en el país se está haciendo un ensayo clínico aleatorizado para su uso. La respuesta todavía no está, todavía tenemos que definir en el mundo si realmente funciona y en qué pacientes va a funcionar mejor. Los anticuerpos monoclonales son una forma un poco más especial de usar anticuerpos en lugar de dar todo lo que viene con el plasma convaleciente. Estos son anticuerpos específicos contra COVID, y también Lilly y Regeneron, que son dos grandes laboratorios, están comenzando ensayos. Tal vez a través de SOLIDARITY comencemos también algunos ensayos de fase III de esos anticuerpos. Y para atenuar la respuesta inflamatoria, dexametasona se conoce. De los inhibidores de citocinas que se usaron muy popularmente, sobre todo está el tocilizumab. Hoy en día hay muchas dudas e incluso, en julio 29, ya los laboratorios anunciaron que, según los ensayos que se han hecho, ninguno de los dos beneficia a los pacientes. Lo que han comenzado a probar son combinaciones. Yo creo que tocilizumab ya salió de uso y uno de los nuevos es este de acá que se llama acalabrutinib, un inhibidor selectivo de la Bruton Tirosina Kinasa que regula la activación de los macrófagos, que son en realidad los que tienen que ver con esto de la activación de las tormentas de citocinas. Esta es una de las drogas que vamos a comenzar a usar en SOLIDARITY como parte del ensayo clínico.

Para terminar, a la fecha no existe ningún medicamento que haya demostrado ser efectivo contra el COVID. Sabemos que la dexametasona ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes muy enfermos, pero ya sabemos que no sirve. No sirve el lopinavir/ritonavir, no sirve la hidroxicloroquina y no sirve el tocilizumab, a pesar de que están tratando de hacer algunas combinaciones. Hay varias terapias en evaluación incluyendo la ivermectina. Nuestro error ha sido dar ivermectina hasta en el agua cuando hemos debido evaluarla. El remdesivir se encuentra en evaluación, el interferón, plasma convaleciente y otras. Pero, y con más razón en tiempos de pandemia, se necesita evidencia colectada a través de ensayos clínicos bien controlados sobre seguridad y eficacia. No debemos seguir solamente con recomendación de expertos o tratamientos por movidas políticas, como está pasando en todo el mundo realmente. Necesitamos más racionalidad para evitar hacer daño y evitar gastos innecesarios. Para ello los tratamientos de COVID deberían ofrecerse como parte de ensayos clínicos, como lo ha recomendado la OMS desde inicios de la pandemia. Si alguno quiere enterarse un poquito más acerca de SOLIDARITY, tenemos una página web y pueden contactarse con nosotros. Muchísimas gracias.