

PROPUESTAS DE QUIMIOPROFILAXIS PARA PREVENIR EL COVID 19

Montoya Lizárraga Manuel^{1a,2}

Cardona Rivero Anahí Karina^{1b}

1 Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.

2 Hospital Regional del Cusco

a Docente Medicina Humana

b Docente Farmacia

INTRODUCCIÓN. -

La actual pandemia de COVID – 19, hasta el momento no cuenta con un esquema terapéutico efectivo y seguro, existen varios fármacos y vacunas que se encuentran en primeras fases de estudio, lo cual genera vulnerabilidad a nivel global con altas tasas de mortalidad y grandes poblaciones en estados de cuarentena.

Actualmente, los medios para lograr atenuar la pandemia, están básicamente centrados en el aislamiento social o cuarentena como el único efectivo al momento. Al otro extremo los esfuerzos son evitar la alta letalidad en el manejo de pacientes complicados. Como medidas profilácticas o preventivas la mayor parte del esfuerzo está centrado en la investigación de vacunas. Todos estos procesos son de difícil aplicación al momento por las consecuencias negativas en la economía como las cuarentenas o de logros de los cuales se dispondrán en largo plazo.

En la presente revisión se sustentan múltiples estrategias terapéuticas con fármacos de seguridad y eficacia conocidas que ya se encuentran en uso las cuales pueden evitar la evolución de la enfermedad, a nivel de quimioprofilaxis

Dentro de esta concepción se tiene muy pocos avances en la quimioprofilaxis que tiene como objetivos:

- Prevenir la aparición de una infección
- Evitar que una infección evolucione hasta un cuadro de enfermedad activa y manifiesta
- Eliminar el estado de portador de un agente infeccioso específico

El escenario actual frente a la quimioprofilaxis:

- Se tienen pocas alternativas con evidencia de efectividad frente al COVID-19.
- No hay experiencia con quimioprofilaxis a nivel poblacional para COVID-19 excepto la experiencia que recién inicia India
- Los recursos económicos son limitados, en la región para adquirir drogas nuevas
- Las drogas evaluadas con actividad frente a COVID 19 se limitan a dos (lopinavir y ritonavir) los cuales al final demostraron limitada efectividad, y otras con costos excesivos o en experimentación
- La pandemia se ha extendido a gran velocidad. El daño sanitario por COVID19 tiene alta morbimortalidad.
- El desarrollo de vacunas aún se encuentra en proceso. (1)

LAS VENTAJAS PARA INICIAR QUIMIOPROFILAXIS EN COVID -19.-

- Existen drogas antiguas que son aplicados en esquemas y tratamientos en medicina tropical y enfermedades virales como el HIV.
- Se deben aplicar las medidas necesarias para evitar más daño en morbimortalidad en la zona.
- Considerar que como la profilaxis no es curativa, su uso es básicamente para evitar casos graves o complicados y pacientes asintomáticos portadores del virus.

ARSENAL TERAPEUTICO CONTRA EL COVID 19.-

A nivel mundial en diferentes estudios de investigación se vienen probando diversas drogas y agentes biotecnológicos, teniendo hasta el momento identificados 78 antivirales y decenas de vacunas (2) .

Siendo algunas de estas drogas las que han mostrado efectividad en el manejo, pero que requieren ser evaluadas a largo plazo y con ensayos clínicos, como son los antiretrovirales como los inhibidores de proteasa (lopinavir ritonavir) (3) , inhibidores de la transcriptasa (remdesivir , favipiravir) (4) y otros como lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, cloroquina, hidroxiclороquina, interferon, ribavirina, tocilizumab and sarilumab.. (5)

El objetivo del tratamiento antiviral es en etapas tempranas de la enfermedad y el uso de antiinflamatorios en las fases tardías o severamente comprometidas, en este modelo se tratan pacientes moderada o severamente comprometidos. (6)

Lo alentador es que se comprueba que fármacos de uso corriente como la azitromicina o de uso en enfermedades negligenciadas u olvidadas- como la Cloroquina / hidroxiclороquina, Ivermectina o Nitaxozanida, también han mostrado efectos positivos que actúan en diferentes blancos de acción del coronavirus o a nivel del huésped evitando la respuesta inmune exagerada principalmente la tormenta de citoquinas

Cloroquina.-

Bloquea la infección por el virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/célula, así como interfiere con la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV.10, inhibe la quinona reductasa 2, UDP-N acetilglucosamina 2-epimerasas, que participan en la biosíntesis de ácido siálico. En el sistema inmune, disminuye la producción de TNF α y regula la disminución de los receptores 1 y 2 de TNF α (TNFR) en la superficie celular de los monocitos, disminuyendo la activación de los monocitos y disminución de la extravasación de leucocitos. (7)(8)

El temor del uso de cloroquina son los efectos cardiotóxicos, los cuales se reducen significativamente en su aplicación como profiláctico tal como se observa en la profilaxis de la malaria (9). Existen dosis estandarizadas y usadas desde más de 70 años, que muestran un grado de seguridad a las dosis recomendadas por CDC de USA y la OMS

Alguno de estos fármacos pueden ser utilizados en la quimioprofilaxis a nivel poblacional del COVID -19 como lo plantean en la India que asumen los esquemas similares a malaria, para ser aplicado en grupos poblacionales (10). La FDA de Estados Unidos, aprobó el uso de cloroquina e hidroxiclороquina, para

uso en pacientes hospitalizados con las recomendaciones de monitoreo cardiaco. (11) en dosis altas en pacientes complicados (12). Se vienen implementando estudios como profilaxis post exposición al COVID -19. (13)

Azitromicina. -

También el uso de azitromicina en el tratamiento del covid ha demostrado efectividad. Tiene efectos inmunomoduladores, incluidos efectos antiinflamatorios. Tiene efectos antivirales frente a rinovirus, virus sincitial respiratorio e influenza. (14) (15)

Aparte de los virus respiratorios mencionados, la azitromicina tiene efecto antiviral frente zika y ébola. En el caso de influenza es inhibido antes de la infección y durante la primera fase de la gripe. Azitromicina en el virus de la influenza, bloquea la internalización en células huésped, inactivado su actividad endocítica. Estos hallazgos indican el potencial del tratamiento con azitromicina antes y después de la infección por el virus de la influenza con el COVID-19 podría ser similar (16)(17)

La azitromicina es de uso amplio en diferentes patologías mostrando buenos resultados en el tratamiento a largo tiempo como en prevención de exacerbaciones de EPOC. (18)

- Aumenta la expresión de interferón inducido por rinovirus tipo I y III en células epiteliales bronquiales de donantes de EPOC
- No muestra efectos citotóxicos en las células epiteliales bronquiales primarias.
- Regula las RIG-I (desempeña un papel en la señalización de interferón) como helicasas después de una infección viral
- Induce la expresión de interferones independientes de la infección viral. IFN β , IFN λ 1
- Reduce modestamente la expresión génica de TNF α , pero no CXCL8 (citocinas proinflamatorias)
- Niveles de expresión de interferón inducidos por azitromicina en células epiteliales bronquiales infectadas con virus de pacientes con EPOC son mucho más altos que en células de donantes sanos
- Reduce la carga viral. (19)(20)

La farmacocinética y permanencia de la droga en los tejidos por mucho tiempo hacen que pueda se usada en profilaxis de otras patologías a parte del EPOC con buen resultado. Como en la profilaxis contra las infecciones MAC en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la dosis es de 1200 mg una vez a la semana. (21)

El uso combinado de cloroquina más azitromicina en pacientes con Covid19 complicado o severo es aprobado por su eficacia y es uno de los esquemas aceptados Un ensayo abierto de control no aleatorio. 36 pacientes en el ensayo y 20 pacientes recibieron hidroxiclороquina a una dosis de 600 mg día con azitromicina. Con reducción significativa en la carga viral en el día 6 del tratamiento y una duración promedio mucho más baja del virus en comparación con el grupo de control. (22).

Ivermectina. -

Nuevos estudios muestran la eficacia de la Ivermectina en el tratamiento de COVID 19 siendo aprobado por la FDA como inhibidor *in vitro* del SARS-Cov-2. (23)

La ivermectina es un antiparasitario de uso veterinario de muy antigua data, con aplicación en múltiples patologías por su efecto artrópodos, ectoparásitos, micobacterias y en forma importante en virosis como los flavivirus donde el efecto es la inhibición o de la replicación del virus al actuar sobre el ARN helicasa. (24)

O también en la inhibición del dengue con el mismo mecanismo. (25)(26). La farmacocinética de la ivermectina se caracteriza por su tendencia de depósito tejido graso hasta por 5 días, por lo cual se usan en terapias prolongadas como fue en la erradicación de la ceguera del río por *Oncophorca volvulus* (27) o el tratamiento de la estrongiloidiasis (28).

Algunas propiedades de la ivermectina son:

- La aplicación de Ivermectina es vía oral, pero hay muchos reportes sobre vías subcutánea o tópica, lo que demuestra su versatilidad, así como el rango de toxicidad es muy amplio, por lo que se debe evitar la sobredosificación La administración de una única dosis de 200 µg/kg de ivermectina
- Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de cuatro horas, tras la ingesta de una dosis de 12 mg. Los niveles plasmáticos se incrementan proporcionalmente a las dosis administradas. Se metaboliza y se excreta exclusivamente por heces en 12 días. La semivida plasmática es 12 horas y la de sus metabolitos tres días. (29)

Nitazoxanida (N-[nitrotiazolil] salicilamida)-

- Antiparasitario sintético oral de amplio espectro al parecer interfiere en la reacción de transferencia electrónica que depende de la enzima PFOR, esencial en el metabolismo anaerobio.
- Después de ingerida es hidrolizada rápidamente hasta formar su metabolito activo tizoxanida, La biodisponibilidad después de ingerir una dosis es excelente y en término de 1 a 4 h concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos.
- En niños de cuatro a 11 años la dosis es de 200 mg del fármaco cada 12 h durante tres días. adultos 500 mg que sea idóneo cada 12 h.
- *Efectos tóxicos y adversos.* Hasta la fecha al parecer son raros
- Se le ha considerado como un agente de categoría B para utilizar en el embarazo, con base en datos de teratogenicidad
- Estudios *in vitro* tizoxanida inhibe la replicación del coronavirus canino, el coronavirus murino, la cepa de virus de hepatitis A59 (MHV-A59), coronavirus bovino L9 (BCoV-L9) y coronavirus entérico humano 4408. En estos estudios, la nitazoxanida inhibió la expresión de la proteína N viral.
- El compuesto original, nitazoxanida, y el metabolito, tizoxanida, generalmente muestran una actividad inhibidora similar contra los virus *in vitro*. Se ha demostrado que ambos compuestos inhiben el MERS-CoV son similares a la influenza
- Efecto sobre la producción de citocinas proinflamatorias, incluida la interleucina 6 (IL-6)

- Además de su actividad antiviral, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC). podría mejorar los resultados en pacientes infectados con MERS-Cov al suprimir la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6 (30)(31)

Estas cuatro drogas que se han evaluado en diferentes trabajos de investigación respecto a su eficacia antiviral, así como es conocida su dosificación y farmacocinética y seguridad, por lo que se plantea su utilización como quimioprofilaxis en poblaciones cerradas por lo que proponemos el siguiente esquema:

EN CASOS DE PERSONAS DE LA COMUNIDAD EN GENERAL. -

Uso de drogas únicas en poblaciones cerradas

Hidroxicloroquina, siguiendo el esquema hindú

1. Todos los trabajadores de la salud que están involucrados en el cuidado de casos sospechosos o confirmados de COVID-19:

400 mg dos veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana durante las próximas 7 semanas; con las comidas.

2. Los contactos domésticos asintomáticos de casos confirmados por laboratorio 400 mg dos veces al día el día 1, seguido de 400 mg una vez por semana durante las próximas 3 semanas; con las comidas.

Azitromicina

500mg VO por 3 días inicio luego 1200 mg cada 7 días (según la profilaxis para MAC en VIH)

Ivermectina

200ug por kilo (una gota VO por kilo de peso) cada 7 días (según farmacocinética) hasta que cese pandemia. En caso de desabastecimiento uso de producto veterinario en misma dosis es justificado-

Nitaxozamida

1 tableta 500mg cada 12 horas. Por tres días, repitiendo cada semana

EN CASOS DE PERSONAS CON CUADRO CONFIRMADOS ASINTOMÁTICOS U OLIGOSINTOMÁTICO. -

Combinar 2 de los 4 fármacos,

Sitios de acción contra covid-19, no son los mismos

- Cloroquina más ivermectina (riesgo reacción de Herxheimer, gestantes y lactancia)
- Cloroquina más azitromicina (riesgo en cardiopatas)
- Cloroquina más nitaxozanida.
- Ivermectina más azitromicina. (riesgo reacción de Herxheimer, gestantes y lactancia)
- Ivermectina más nitaxozamida (riego en gestantes y lactancia)

- Azitromicina más nitaxozanida

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. -

1. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9.
2. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B [Internet].* 2020 Feb 27 [cited 2020 Apr 19]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999>
3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;1–13.
4. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering [Internet].* 2020 Mar 18 [cited 2020 Apr 19]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
5. Lu C-C, Chen M-Y, Chang Y-L. Potential therapeutic agents against COVID-19. *J Chinese Med Assoc.* 2020;1.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
7. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:1–10.
8. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2003 Nov 1 [cited 2020 Apr 19];3(11):722–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309903008065>
9. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: A systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):1–13.
10. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(1):169–72.
11. Fundation Epistemonikos. Cloroquina e hidroxicloroquina, ¿Son fármacos efectivos en Covid-19? 2020;1–3. Available from: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/22/cloroquina-e-hidroxicloroquina-son-farmacos-efectivos-en-covid-19-o-estamos-repitiendo-los-mismos-errores-que-cometimos-con-la-pandemia-de-influenza-h1n1/>
12. Chen Jun, Liu Danping, Liu Li, Liu Ping, Xu Qingnian, Xia Lu, Ling Yun, Huang Dan, Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzhong LH. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci) [Internet].* 2020;49(1). Available from: <http://www.zjujournals.com/med/EN/abstract/abstract41137.shtml>

13. Fouad A. A recommendation for the use of chloroquine, hydroxychloroquines, primaquine or tafenoquine for prophylaxis against the 2019 novel coronavirus (COVID-19) with note to the ophthalmica considerations. 2020;(February 2019):1–13.
14. Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm.* 2012;2012.
15. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot (Tokyo).* 2019;72(10):759–68.
16. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K, et al. Macrolide treatment for COVID-19: Will this be the way forward? *Biosci Trends.* 2020;4–5.
17. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus. *J Antivir Antiretrovir.* 2018;10(1):6–11.
18. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med [Internet].* 2015 Dec 1 [cited 2020 Apr 21];128(12):1362.e1-1362.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934315007688>
19. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci Rep.* 2016;6(June):1–11.
20. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646–54.
21. Griffith D. Treatment of Mycobacterium avium Complex (MAC). *Semin Respir Crit Care Med [Internet].* 2018 Jun 2;39(03):351–61. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1660472>
22. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 21];105949. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
23. 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 Res [Internet].* 2020 Jun 1 [cited 2020 Apr 21];178:104787. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>
24. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? *Trends Parasitol [Internet].* 2017 Jun 1 [cited 2020 Apr 23];33(6):463–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471492217300624>
25. Mastrangelo E, Pezzullo M, De burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: New prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884–94.
26. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all

- 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res* [Internet]. 2013;99(3):301–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>
27. Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschke CK, Geary TG, Homeida MMA, Williams JF. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(5):407–10.
28. (UNSAAC) MMSA. Ivermectina en el control de estrogiloides, sth y enfermedades metaxenicas en población selvática del Cusco. Cusco; 2016.
29. Tay S, Rani B, Ashley D, Montoya M. Treatment of nasal myiasis with ivermectin irrigation. *BMJ Journals* [Internet]. 2018; Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2017-224142.info>
30. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Apr 22];9(3):227–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034116300181>
31. Rossignol J-F. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Apr 22];110:94–103. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214002137>