

LETTER TO EDITOR / CARTA AL EDITOR

Estudios "Solidaridad" a la medida de Latinoamérica "Solidarity" studies tailored to Latin America

Samuel Pecho-Silva¹, Ana Claudia Navarro-Solsol², Vicky Panduro-Correa³, Alfonso J. Rodriguez-Morales⁴, Kovy Arteaga-Livias⁵

DOI. 10.21931/RB/2020.05.04.2

Desde que los primeros casos de la infección con el coronavirus del síndrome Respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fueron descritos en Wuhan, provincia de Hubei en China, comenzó una carrera contra reloj por la búsqueda de un tratamiento efectivo, que pueda disminuir la carga de morbilidad ocasionada por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Muchos estudios fueron planteados para probar la conveniencia de múltiples drogas, tanto conocidas, como otras de reciente fabricación^{1,2}.

Uno de los hitos más importantes en este contexto fue el anuncio del estudio "Solidarity" por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual se llevaría a cabo en algunos países de Europa. Debido a la importancia de este estudio muchos países que no fueron inicialmente considerados, fueron sumándose en el resto del mundo. El objetivo de este estudio era valorar distintos tratamientos propuestos y utilizados contra el COVID-19. Del mismo modo la Universidad de Oxford y los sistemas de salud del Reino Unido dieron inicio al estudio RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) también con varios tratamientos a ser probados.

Sin embargo, la OMS el 17 de junio del 2020 para su estudio "Solidarity" y los investigadores del estudio "Recovery" el 4

de junio decidieron suspender definitivamente de ambos estudios el grupo compuesto por Hidroxicloroquina^{3,4}. Esto basado en los hallazgos de que el medicamento en mención no ofrecía ningún beneficio clínico y más bien presentaba un aumento de los riesgos cardiovasculares, reportados por múltiples estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA)⁵.

A la luz de la evidencia actual (Julio 20, 2020) la decisión que han tomado los investigadores de ambos estudios al suspender el grupo de tratamiento con Hidroxicloroquina ha sido la mejor opción. Sin embargo, existen aún esquemas en evaluación por el estudio "Solidarity", que deberían también valorarse bajo la evidencia disponible.

Se debe considerar que adicionalmente a la hidroxicloroquina tendría que suspenderse otra terapia también en evaluación como es el caso del lopinavir/ritonavir, que en un ensayo aleatorizado no logró demostrar beneficios clínicos cuando se le comparó con los cuidados habituales que recibieron pacientes con COVID-19⁶ y que adicionalmente fue inferior a la terapia triple lopinavir/ritonavir más Interferón beta-1b más ribavirina en cuanto a la reducción del tiempo de eliminación viral, rapidez de alivio de síntomas y estancia hospitalaria⁷.



Figura 1. El conocimiento del covid-19 requiere de estudios acorde a latinoamerica.

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Maestría en Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Universidad Nacional de Ucayali. Pucallpa, Perú.

³ Facultad de Medicina. Universidad Nacional Hermilio Valdizán. Huánuco, Perú.

⁴ Maestría en Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú. Grupo de Investigación Salud Pública e Infección, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Sede Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

⁵ Maestría en Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad Científica del Sur. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Hermilio Valdizán. Huánuco, Perú.

Corresponding author: jcastillo@yachaytech.edu.ec

Actualmente la información científica crece a una velocidad acelerada, resultado de los ECA realizados en pacientes con COVID-19, como el caso del beneficio clínico observado por el uso de dosis bajas de dexametasona gracias al estudio "Recovery". Es importante realizar seguimientos de los ensayos clínicos, evitar la duplicación innecesaria de esfuerzos, pero sobre todo valorar cuales son los tratamientos que deben continuarse estudiando y cuales ir desechando⁹. Al evaluar el uso de lopinavir/ritonavir se observa que existen más de 25 ensayos clínicos en curso, por lo cual invertir más esfuerzos en este fármaco que, según los primeros resultados no sería de utilidad, no parece ser correcto⁹.

Además de los fármacos mencionados, existen otros medicamentos bastante interesantes y tal vez prometedores, que se vienen utilizando ampliamente en algunos de nuestros países para el manejo de pacientes con COVID-19. Uno de estos fármacos es la ivermectina, un antiparasitario de fácil disponibilidad en nuestra región sudamericana, bastante seguro y con infrecuentes efectos adversos y que ha demostrado tener cierta actividad antiviral *in vitro* frente a una gran variedad de virus, incluso frente al SARS-CoV-2. Este efecto *in vitro* ha llevado a que sea ampliamente utilizado en Perú, Bolivia y Ecuador de manera empírica para el COVID-19, basado en la plausibilidad biológica, llegando a indicarse incluso en casos leves¹⁰.

Múltiples autores han hecho las precisiones de que las dosis de ivermectina estudiadas *in vitro*, son varias veces más altas a las que se alcanzaría con las dosis aprobadas para uso humano y no se alcanzarían incluso utilizando las máximas dosis tolerables. Lamentablemente, el Ministerio de Salud del Perú lo incluye dentro de sus esquemas terapéuticos como una alternativa de tratamiento incluso para pacientes clasificados como leves para COVID-19, a pesar de la escasa evidencia clínica actual, lo que ha llevado que muchos médicos prescriban la ivermectina en sus esquemas de tratamiento sin tener en cuenta la gran cantidad de estudios clínicos que se requieren para evaluar nuevas indicaciones de fármacos conocidos¹¹. Además, este uso indiscriminado del medicamento, ha llevado a escasez del producto, ocasionando que médicos, personal de salud e incluso médicos veterinarios recomienden a la población el uso de ivermectina veterinaria, lo cual ha llevado a la aparición de complicaciones debido al uso de presentaciones parenterales¹².

A pesar de la emergencia que significa en todo el mundo la presencia de esta nueva enfermedad que ya ha causado más de medio millón de muertes, no podemos como médicos e investigadores, dejar de buscar una solución para mitigar la gravedad de esta enfermedad¹³, por lo cual es urgente evaluar cuál es la efectividad de los medicamentos que vienen siendo utilizados por la población a través de los pasos correctos de la investigación científica. En Colombia, por ejemplo, se recomienda su uso únicamente dentro de estudios clínicos, debidamente aprobados y regulados¹⁴.

Conclusiones

Por todo lo expuesto, nosotros planteamos adaptar el ensayo clínico "Solidarity" a Latinoamérica, proponiendo las siguientes modificaciones: 1) suspender adicionalmente a la hidroxycloquina el grupo de tratamiento lopinavir/ritonavir. 2) agregar al grupo compuesto por lopinavir/ritonavir más interferón beta 1-b el antiviral rivabirina y 3) agregar un nuevo grupo de tratamiento conformado por la ivermectina. De esta manera, estaríamos coincidiendo plenamente con los médicos y personal de salud a nivel mundial, que requieren respuestas

rápidas, urgentes y el uso de medicamentos con efectividad probada frente a la pandemia del coronavirus que es un grave problema de salud global.

Fuentes de financiamiento

El estudio fue de carácter autofinanciado.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Referencias bibliográficas

1. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. COVID-19 Treatment: Close to a Cure? - A Rapid Review of Pharmacotherapies for the Novel Coronavirus. *Int J Antimicrob Agents*. Published online July 4, 2020:106080. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
2. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4). doi:10.1128/CMR.00028-20
3. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Accessed June 19, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
4. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 - RECOVERY Trial. Accessed June 19, 2020. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
5. Pecho-Silva S, Navarro-Solsol AC, Arteaga-Livias K, et al. Esperar a la evidencia antes de tratar a casos leves de COVID-19. *An Fac Med*. 2020;81(1):123-124. doi:10.15381/anales.v81i1.17693
6. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
7. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. Published online May 2020:S0140673620310424. doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4
8. Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. *Lancet Digit Health*. 2020;2(6):e286-e287. doi:10.1016/S2589-7500(20)30086-8
9. Meini S, Pagotto A, Longo B, Vendramin I, Pecori D, Tascini C. Role of Lopinavir/Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(7):2050. doi:10.3390/jcm9072050
10. Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):23. doi:10.1186/s12941-020-00368-w
11. Pecho-Silva S. COVID-19 y la "locura" por la ivermectina. *Rev Peru Investig En Salud*. 2020;4(3):95-96. doi:10.35839/repis.4.3.747
12. Echeverría RR, Sueyoshi JH, Caceres OJ. Ivermectina: ¿La respuesta de Latinoamérica frente al SARS-CoV-2? *Kasmera*. 2020;48(2):48232453. doi:10.5281/zenodo.392976
13. Soto A, Quiñones-Laveriano DM, García PJ, Gotuzzo E, Henao-Restrepo AM. Respuestas rápidas a la pandemia de COVID-19 a través de la ciencia y la colaboración global: el ensayo clínico Solidaridad. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(2):356-360. doi:10.17843/rpmesp.2020.372.5546
14. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24(3):1-153. doi:10.22354/in.v24i3.851

Recibido: 20 julio 2020

Aprobado: 21 agosto 2020