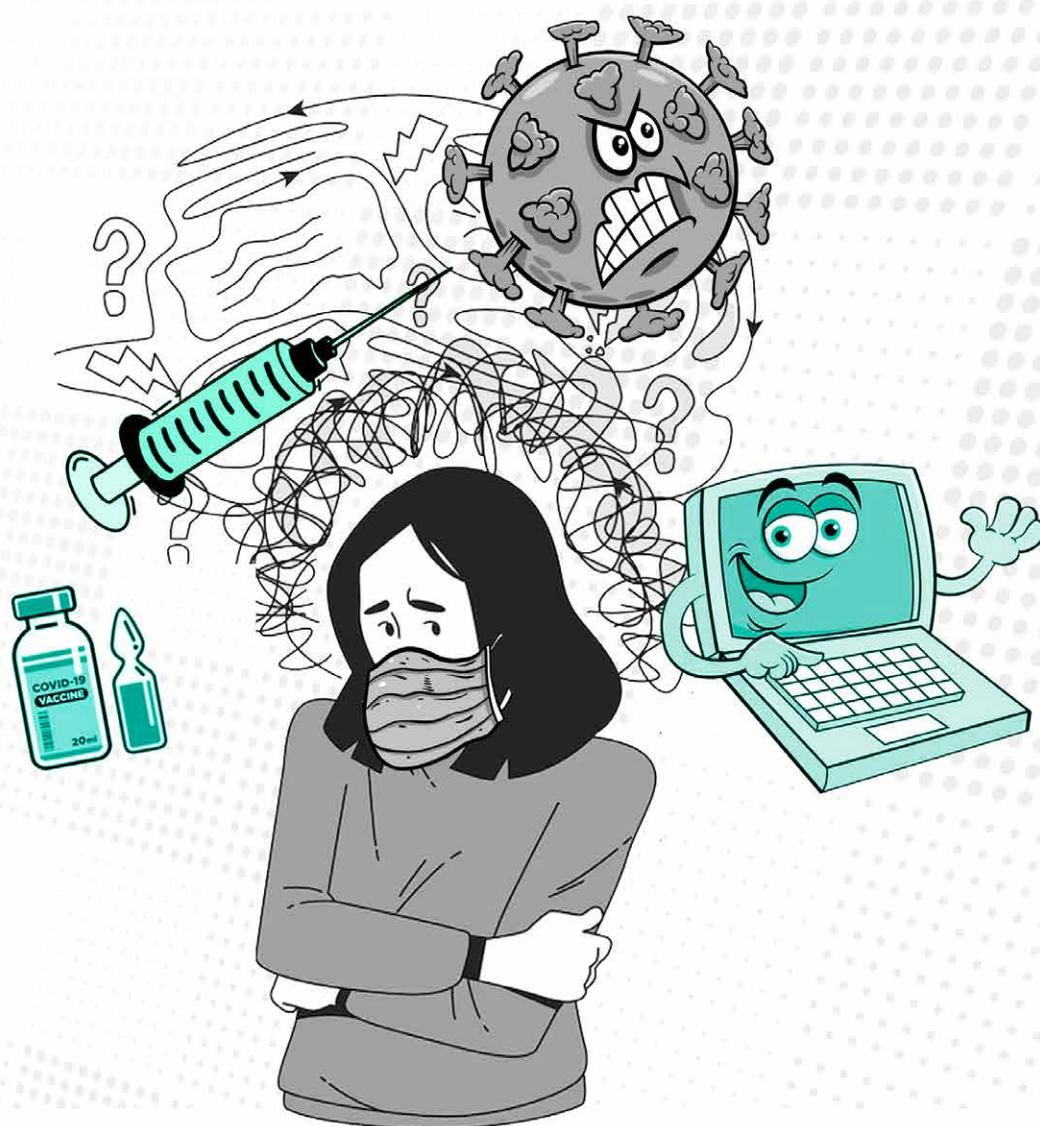


PANDEMIA COVID-19 EN QUILMES

HISTORIAS DE TRABAJOS COLABORATIVOS DE LA
UNIVERSIDAD Y EL MUNICIPIO



Pandemia Covid-19 en Quilmes : historias de trabajos colaborativos de la Universidad y el municipio / Gonzalo I. Amador ... [et al.] ; compilación de Nadia Chiaramoni. - 1a ed. - Bernal : Universidad Nacional de Quilmes, 2023.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: [descarga](#)
ISBN 978-987-558-825-7

1. Educación. 2. Educación Virtual. 3. Pandemias. I. Amador, Gonzalo I. II. Chiaramoni, Nadia, comp.
CDD 378.103

ÍNDICE

Por qué este libro	5
Autores: Mariana Suárez y Mariano Belaich	
PRIMERA PARTE: Universidad y comunidad	8
Capítulo 1. La Universidad al servicio del pueblo: Centro de Telemedicina para la detección temprana y el seguimiento de casos durante la emergencia sanitaria por Covid-19	10
Autores: Gonzalo I. Amador y Ma. Soledad González	
Capítulo 2. La UNQ como Centro de Aislamiento Sanitario Extrahospitalario	19
Autores: Equipo de la Secretaría de Salud de Quilmes	
Capítulo 3. Universidad y gestión municipal: la construcción de un trabajo articulado para dar respuestas a la irrupción de la pandemia de Covid-19 en el Municipio de Quilmes	32
Autores: Agostina Spadea, Carolina Begué, Gabriela L'Arco, Aleida Calvo y Jonatan Konfino	
Capítulo 4. Un desafío técnico-político. La Universidad y el diagnóstico molecular en pandemia	46
Autoras: Marina Pifano y Laura Fischerman	
SEGUNDA PARTE: Kits, hisopados, investigación, diagnóstico	62
Capítulo 5. Diagnóstico de Covid-19: una herramienta clave para acompañar a la medicina clínica	64
Autora: Sandra E. Goñi	
Capítulo 6. Sinergia: el trabajo urgente y mancomunado de la UNQ con empresas de tecnología para el desarrollo de un kit diagnóstico	83
Autores: Cristina Borio, Julián Bergier, Victoria Nugnes, Lucas Ripoll, Marcos Bilen y Daniel Ghiringhelli	

Capítulo 7. Reposicionamiento del agente antiparasitario ivermectina para el manejo de COVID-19: desde la mesada del laboratorio al tratamiento del paciente90

Autores: Juan Garona, Valeria I. Segatori, Georgina A. Cardama y Daniel F. Alonso

TERCERA PARTE: Reflexiones en torno a la educación virtual de emergencia 107

Capítulo 8. Caleidoscopio. Reflejos y percepciones de docentes y estudiantes sobre la virtualización de emergencia 109

Autoras: Ma. Laura Carbajal, Silvia Ramírez, Cecilia Reche, Liliana Viera y Ana Fleisner

Capítulo 9. ¿Cuándo pase el temblor? Entre la virtualidad de emergencia y la presencialidad plena en el Departamento de Ciencia y Tecnología 124

Autores: Lucas Andrés Dettorre, María Alejandra Bianco y Daniela Edith Igartúa

REPOSICIONAMIENTO DEL AGENTE ANTIPARASITARIO IVERMECTINA PARA EL MANEJO DE COVID-19: DE LA MESADA DEL LABORATORIO AL TRATAMIENTO DEL PACIENTE

JUAN GARONA (1) (2) (3)*, VALERIA I. SEGATORI (1) (2)*, GEORGINA A. CARDAMA (1) (2) Y DANIEL F. ALONSO (1) (2)

(1) CENTRO DE ONCOLOGÍA MOLECULAR Y TRASLACIONAL (COMTRA), DEPARTAMENTO DE CYT, UNIVERSIDAD NACIONAL DE QUILMES

(2) CONSEJO NACIONAL INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (CONICET)

(3) CENTRO DE MEDICINA TRASLACIONAL (CEMET), HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD EN RED “NÉSTOR KIRCHNER” SAMIC EL CRUCE.

En medio de una pandemia y de las urgencias sanitarias y socioeconómicas que esta genera, el reposicionamiento de fármacos –es decir, el uso de drogas ya probadas en el tratamiento de otras afecciones– puede aportar algunas soluciones. En este artículo, un equipo de investigadores de la UNQ, el Conicet y el Hospital El Cruce desarrollan en profundidad las pruebas realizadas con el antiparasitario ivermectina en pacientes con Covid-19. Experiencias y resultados.

El paradigma del reposicionamiento de drogas y su potencial uso en el manejo de la Covid-19

Desde los primeros días de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), provocada por el virus SARS-CoV-2, el reposicionamiento

*Los autores contribuyeron de igual manera en el diseño, elaboración y revisión del presente capítulo.

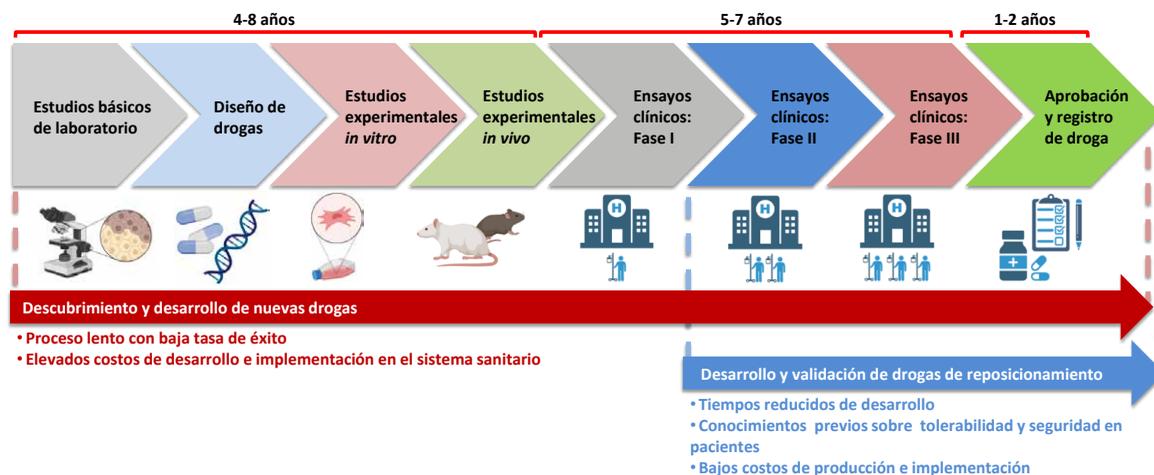
de drogas ha despertado un gran interés en el marco de desarrollo de nuevas terapias antivirales. Este concepto, también llamado redescubrimiento de fármacos o expansión de indicaciones terapéuticas, implica establecer nuevos usos médicos para fármacos ya conocidos, y se presenta como una alternativa al tradicional desarrollo de nuevos fármacos originales. Estos “nuevos usos” abarcan un gran abanico de indicaciones clínicas novedosas, incluyendo el manejo de virosis, infecciones bacterianas y combatir y/o prevenir el cáncer.

Una de las mayores ventajas de esta estrategia es la disminución de los costos y tiempos, tanto de desarrollo como de producción, ya que se utilizan drogas que ya han sido desarrolladas y probadas previamente para el tratamiento de otras enfermedades. Por el contrario, en términos de tiempo y costo, el diseño de nuevos fármacos requiere generalmente de más de 10 años de investigación y desarrollo con un costo aproximado de cientos de millones de dólares. El costo de implementación en el sistema sanitario de las drogas de reposicionamiento también se ve reducido, ya que muchas drogas se encuentran en formato genérico con múltiples fabricantes y son de administración ambulatoria. Además, su disponibilidad suele ser amplia y de fácil acceso. Otro factor importante son los ya conocidos perfiles toxicológicos de las drogas de reposicionamiento. La farmacocinética, farmacodinamia y posología son conocidas, así como también los posibles efectos adversos. Todo esto permitiría omitir las primeras fases clínicas de evaluación en pacientes humanos, acelerando los tiempos requeridos para confirmar la seguridad y eficacia terapéutica sobre la nueva indicación clínica (Fig. 1).

Contemplando la urgente necesidad de desarrollar herramientas terapéuticas para mitigar los impactos sanitarios y socioeconómicos de la pandemia de Covid-19, todas las características previamente descritas hacen del reposicionamiento de drogas una estrategia sumamente interesante para explotar y desarrollar terapias costo-efectivas y de fácil acceso para combatir la infección provocada por el virus SARS-CoV-2 a nivel global. Es por eso que desde el comienzo de la pandemia se ha investigado la potencial actividad antiviral

contra el SARS-CoV-2 de un gran número de fármacos, incluidos antipalúdicos, antibióticos, antihipertensivos, hipoglucemiantes y antiparasitarios, dentro de los cuales se incluye a la ivermectina, sobre la cual profundizaremos más adelante.

Figura 1. Etapas de Investigación y Desarrollo de fármacos.



El camino tradicional del desarrollo de drogas desde una etapa inicial de estudios básicos de laboratorio hasta su aprobación para uso en pacientes es un proceso largo, costoso y con una alta tasa de fracaso. El reposicionamiento de drogas, que se basa en encontrar nuevos usos clínicos a drogas que ya han sido aprobadas para el manejo de otras patologías, se erige como una alternativa costo-efectiva y de rápida validación e implementación. Esto se debe a que dichas drogas ya cuentan con amplios antecedentes de uso en la clínica con perfiles toxicológicos conocidos, permitiendo así saltar varias de las etapas iniciales de desarrollo y validación de drogas.

La importancia de la investigación traslacional en el desarrollo y validación de nuevas drogas reposicionadas

Un caso paradigmático de reposicionamiento de drogas, particularmente en oncología, es el uso de la aspirina para prevenir o incluso tratar el cáncer. Luego de realizarse un gran número de estudios epidemiológicos observacionales en pacientes no oncológicos (como lo dice su nombre, en estos estudios el investigador solo observa y registra variables de interés, sin intervenir en el camino terapéutico del paciente), se concluyó que aquellos pacientes bajo

tratamiento crónico con aspirina (por ejemplo, como agente profiláctico para enfermedades cardiovasculares) tenían menor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, por ejemplo cáncer colorrectal. Adicionalmente, también se observó que en pacientes diagnosticados con cáncer el uso de la aspirina estaría asociado a una mayor supervivencia y menor riesgo de desarrollar metástasis. En muchos otros casos, la identificación de candidatos para el reposicionamiento de drogas no surge de estudios epidemiológicos observacionales sino a partir de otros abordajes metodológicos, incluyendo las simulaciones computacionales, también conocidas como *in silico*, en donde se identifica mediante programas informáticos que la droga de interés podría afectar un proceso biológico o blanco terapéutico asociado a la nueva indicación clínica, los estudios de laboratorio en células y en animales de experimentación, también conocidos como estudios *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, o el testeo sistematizado y aleatorio de grandes colecciones de compuestos químicos con potencial farmacéutico sin una clara justificación racional que respalde su uso, entre otras.

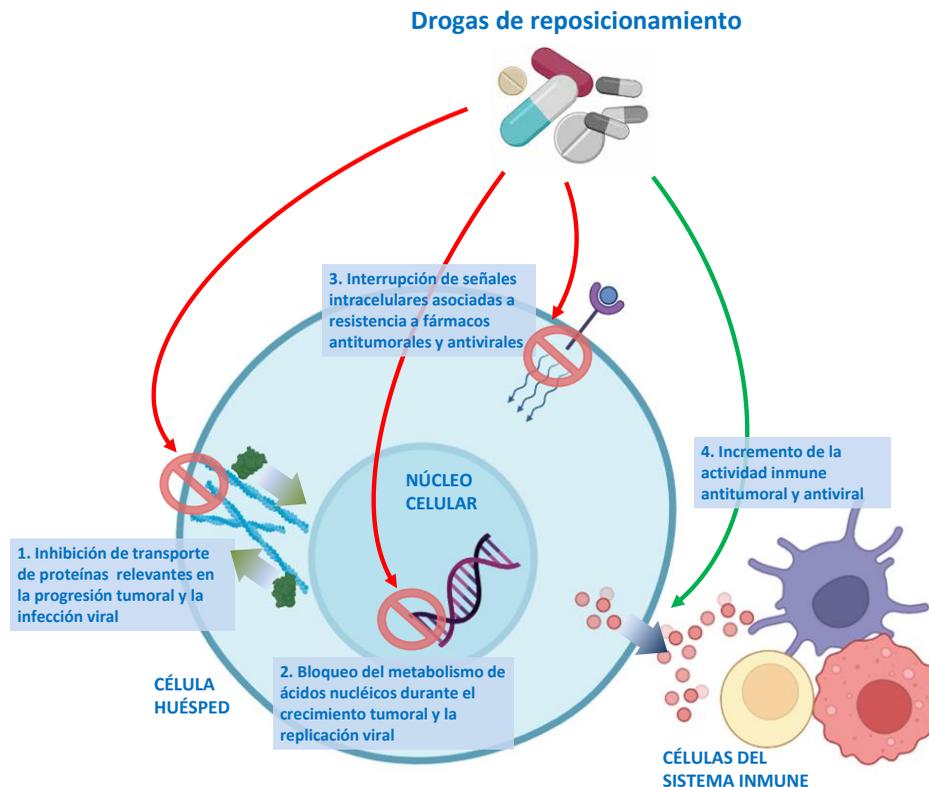
Sin embargo, la gran pregunta es cómo se llega desde la identificación de una droga de reposicionamiento candidata hasta su aprobación por organismos regulatorios y uso clínico validado. La denominada “investigación traslacional” es la respuesta. Esta se encarga de traducir el conocimiento científico generado para hacerlo útil a la población. En este contexto, la investigación traslacional pretende hacer de “puente” entre la investigación básica generada en el laboratorio y su aplicación clínica en pacientes, con el objetivo final de que la sociedad coseche los beneficios generados luego de invertir recursos en investigación científica. Tomando como ejemplo la Covid-19 causada por el virus SARS-CoV-2, esta disciplina combinaría: I) estudios sobre el origen, los mecanismos de infección y la progresión de la enfermedad; II) investigación y desarrollo de nuevas drogas antivirales (sean reposicionadas o desarrolladas desde cero) en instancias preclínicas de laboratorio; III) ensayos clínicos en humanos evaluando seguridad y eficacia de las terapias bajo exploración; IV) estudios de implementación de los nuevos conocimientos científicos en la práctica médica diaria; y finalmente, V) su integración al sistema sanitario y a las políticas de salud pública.

Entre virus y tumores: mecanismos de acción terapéuticos basados en el huésped

Muchos medicamentos con efectos potenciales en la infección por SARS-CoV-2 también se han explorado previamente como drogas de reposicionamiento para el tratamiento del cáncer, incluyendo la hidroxiclороquina, empleada para combatir la malaria, la metformina, un medicamento eficaz utilizado en la diabetes mellitus tipo 2, la atorvastatina, utilizada para disminuir los niveles de colesterol en sangre, y el agente antiparasitario ivermectina, encontrándose interesantes similitudes entre sus modos de acción antitumorales y antivirales. Al actuar sobre las células tumorales, dichos fármacos tienen la capacidad de interrumpir señales que favorecen la resistencia a fármacos, inhibir el transporte de proteínas protumorales hacia el núcleo celular, alterar el metabolismo de ácidos nucleicos y favorecer la liberación de citoquinas, moléculas que favorecen el reclutamiento y ataque de células inmunitarias al tumor.

Trazando un paralelismo entre las células tumorales y las células infectadas por el SARS-CoV-2, estas drogas reposicionadas podrían usarse para modular mecanismos biológicos homólogos dentro de las células huésped infectadas que son esenciales para la replicación viral y la progresión de la infección, así como para potenciar la respuesta inmune antiviral en los pacientes (Fig. 2). Los mecanismos celulares relevantes en la infección viral, tales como el transporte nuclear, la transducción de señales intracelulares, la inmunopotenciación, entre otros, se han indicado como mejores objetivos para identificar agentes antivirales de amplio espectro, con algunas ventajas sobre los antivirales de acción directa dirigidos a componentes estrictamente virales. Por ejemplo, las terapias basadas en el huésped podrían superar las limitaciones asociadas con la resistencia a los medicamentos o las mutaciones virales.

Figura 2. Potenciales mecanismos de acción antivirales y antineoplásicos basados en hospedador a partir del tratamiento con drogas de reposicionamiento.



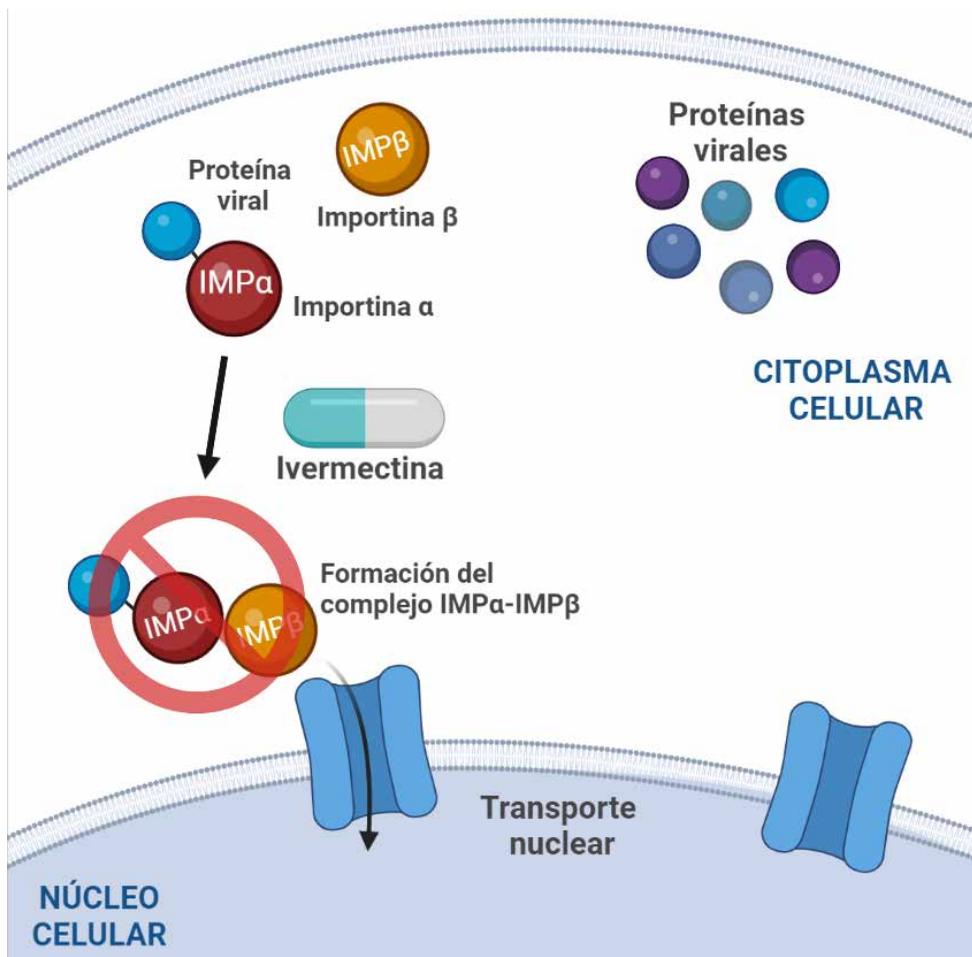
Al actuar sobre células tumorales o células infectadas con virus las drogas reposicionadas serían capaces de modular fenómenos celulares y extracelulares relevantes durante la progresión tumoral y/o infecciones virales. Algunos de estos mecanismos incluyen: (I) Inhibición de transporte en citoplasma y núcleo de oncoproteínas y proteínas virales; (II) Bloqueo de la síntesis y metabolismo de ADN y otros ácidos nucleicos; (III) Interrupción de vías de señalización asociadas a fenómenos de resistencia a drogas, crecimiento tumoral y replicación viral; y (IV) liberación de citoquinas proinflamatorias, reclutamiento y activación de células del sistema inmune.

Antecedentes del antiparasitario ivermectina: su reposicionamiento en cáncer y potenciales mecanismos de acción

La ivermectina es un fármaco antiparasitario que se usa para tratar varias enfermedades tropicales desatendidas, incluidas la oncocercosis, las helmintiasis y la sarna. Posee más de 40 años de uso clínico seguro y pertenece al listado de drogas esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Con respecto a su mecanismo de acción, reduce la viabilidad de los nematodos al unirse y bloquear

receptores de membrana específicos en sus células nerviosas y musculares. Más allá de su uso como antiparasitario de amplio espectro, en los últimos años un gran número de grupos de investigación han intentado reposicionar al fármaco en múltiples indicaciones clínicas. Se ha informado que la ivermectina posee actividad antiviral contra una amplia gama de virus, incluyendo Zika, VIH-1, dengue y SV-40, así como también muestra efectos antitumorales prometedores en diferentes modelos preclínicos de cánceres agresivos.

Figura 3. Mecanismo de acción propuesto para la ivermectina.



El efecto antiviral de ivermectina se debe al menos en parte a su capacidad para bloquear el transporte de proteínas virales al núcleo de la célula infectada al inhibir la formación del complejo formado entre importina alfa (IMP α) e importina beta (IMP β).

Si bien los mecanismos precisos no se conocen por completo, al actuar sobre las células tumorales la ivermectina arresta el crecimiento celular, inhibe el metabolismo mitocondrial y favorece la muerte celular inmunogénica, un tipo de muerte de tejido tumoral que favorece el ataque inmunológico y la eliminación de células malignas. Motivados por dichos hallazgos, la ivermectina sigue avanzando en su validación preclínica como agente antitumoral co-adyuvante, con el objetivo de complementar e incrementar la eficacia terapéutica de las terapias estándar basadas en quimio inmunoterapia. La ivermectina parece producir acciones pleiotrópicas, es decir, múltiples efectos por fuera de su acción antiparasitario tradicional, en células tumorales malignas, así como también en las células huésped infectadas por virus (Fig. 3).

Estudios preclínicos de ivermectina como agente antiviral contra el SARS-CoV-2

Cuando un virus ingresa a una célula, secuestra la maquinaria de transporte de proteínas de ella favoreciendo el avance de la infección al suprimir la respuesta antiviral del huésped. Originalmente, el amplio efecto antiviral de ivermectina fue asociado justamente a la inhibición del transporte de distintas proteínas virales hacia el núcleo de la célula infectada debido a que es capaz de interferir en la formación del complejo heterodimérico importina alfa/beta-1 del huésped. Teniendo en cuenta este mecanismo, al inicio de la pandemia un grupo australiano trasladó el estudio de ivermectina como agente antiviral a SARS-CoV-2. Experimentos *in vitro* sobre células que pueden crecerse en el laboratorio demostraron que este fármaco, empleado a altas concentraciones (2,5 μM), tenía la capacidad de reducir la replicación viral luego de 24 a 48 horas de producida la infección. Además, se ha reportado que el acoplamiento de ivermectina puede interferir con la unión de la proteína espiga del SARS-CoV-2 a la membrana celular humana durante las primeras etapas de la infección viral. Adicionalmente, algunos estudios de ivermectina también informaron posibles propiedades antiinflamatorias que se postularon como beneficiosas, principalmente en personas con Covid-19 avanzado.

Las evidencias previas obtenidas en el laboratorio nos motivaron a profundizar el estudio del efecto de ivermectina sobre el transporte de proteínas nucleares utilizando la técnica de microscopía confocal, una tecnología que permite hacer observaciones con mayor resolución, contraste y nitidez que la microscopía convencional al eliminar la fluorescencia emitida por la muestra proveniente de planos que no son los que se están enfocando en ese momento (zonas fuera de foco). Específicamente, nos centramos en evaluar cómo el tratamiento con ivermectina durante tiempos cortos (1 hora) altera la localización celular de importina alfa, una proteína normal de las células central en el transporte de distintas proteínas hacia el núcleo. Para ello, las células fueron tratadas con una alta concentración de ivermectina (2,5 μM) de manera similar a la reportada por el grupo australiano en los ensayos con virus, demostrando que en estas condiciones se afecta la distribución de importina alfa entre el núcleo y el citoplasma (cuerpo celular delimitado por la membrana). La cantidad de importina alfa que se transloca al núcleo se vio significativamente reducida luego de la exposición a ivermectina sin observarse efectos tóxicos sobre las células tratadas.

Estos resultados, sumados a los previamente reportados, resultaron alentadores ya que confirmaban un mecanismo de acción mediante el cual ivermectina actúa sobre la infección de distintos tipos de virus al modular mecanismos que dependen exclusivamente de la célula huésped. Sin embargo, cuando la concentración de droga usada sobre células se traslada al tratamiento de pacientes, se obtienen dosis extremadamente altas, incluso muy superiores a las reportadas como seguras en humanos. Teniendo en cuenta el enfoque traslacional que tiene nuestro grupo de investigación, y considerando el rango de dosis de ivermectina que se emplea en el tratamiento de las enfermedades mencionadas en párrafos anteriores, evaluamos concentraciones menores del fármaco, que pueden alcanzarse en la práctica clínica sin generar efectos tóxicos. De esta manera, las células fueron tratadas con concentraciones bajas de ivermectina (0,2 μM) y nuevamente analizamos la distribución de importina alfa en los distintos compartimentos celulares mediante microscopía confocal, esta vez prolongando el tratamiento a 24 horas de exposición. Al igual que observamos con concentraciones altas, ivermectina empleada en bajas concentraciones logra disminuir de manera significativa

la cantidad de importina alfa que se encuentra en el núcleo celular. Como control de estos experimentos, analizamos la distribución de proteínas que se conocen y que son transportadas por importina alfa, observando que su localización nuclear también se vio afectada luego del tratamiento con la droga. Los resultados obtenidos sugerían que la exposición sostenida (24 horas) a concentraciones bajas, clínicamente relevantes de ivermectina, podrían interferir con la maquinaria celular que el virus requiere para su replicación.

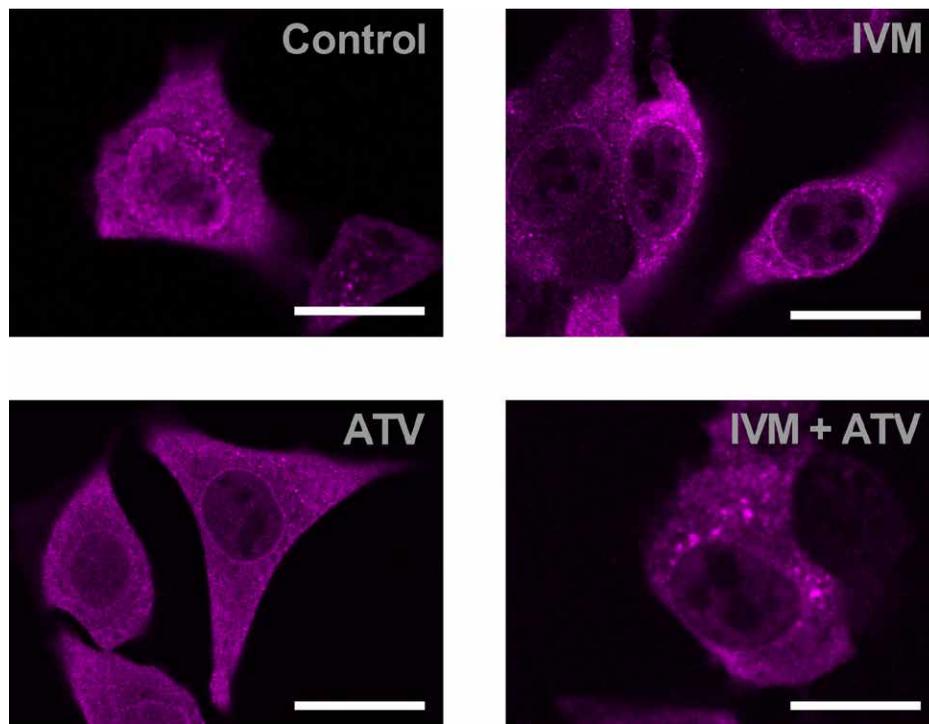
Combinación de distintas drogas de reposicionamiento con mecanismos complementarios como tratamiento antiviral

Previamente mencionamos a atorvastatina, una droga perteneciente a la familia de las estatinas lipofílicas ampliamente utilizada como agente hipolipemiante. La depleción de colesterol causada por este tipo de drogas provoca en la célula una disminución de las cascadas de señalización en las que intervienen proteínas que se encuentran ancladas a la membrana celular. Dentro de estas proteínas se destacan las integrantes de la familia Rho GTPasas, involucradas en la organización del esqueleto celular. En este sentido, muchas de las funciones relevantes para la patogénesis viral dependen de las Rho GTPasas, incluyendo el transporte intracelular necesario para que distintas proteínas virales alcancen el núcleo de la célula y pueda producirse el ciclo de replicación y ensamblaje de los virus que luego brotarán de la célula infectada.

Si tenemos en cuenta el efecto sobre el tráfico de proteínas en general y la distribución de importina alfa en particular, la combinación de ivermectina y atorvastatina aparece como una estrategia interesante para obtener una respuesta antiviral potenciada que dependa de mecanismos basados en el huésped. Con el objetivo de complementar el efecto observado para ivermectina, evaluamos entonces si el tratamiento de células *in vitro* con atorvastatina era capaz de inducir un descenso en el transporte de importina alfa al núcleo celular. Los resultados obtenidos demostraron que esta droga efectivamente disminuye la cantidad de importina en el núcleo, y que cuando se combina con concentraciones altas de ivermectina, el efecto es aún mayor que cuando las células son tratadas con las drogas individualmente (Fig. 4).

Este resultado se mantiene si la combinación se lleva a cabo usando concentraciones bajas de ivermectina.

Figura 4. Estudios del efecto de ivermectina in vitro utilizando microscopía confocal y marcación por inmunofluorescencia.



Se visualizan imágenes de microscopía confocal de células sin tratar (Control) y tratadas con ivermectina (IVM), atorvastatina (ATV) y ambas drogas combinadas (IVM+ATV). Con esta marcación se observa el descenso de importina α en el núcleo celular luego de los respectivos tratamientos, lo que estaría indicando una interrupción del transporte de proteínas virales.

El trabajo realizado nos permitió demostrar que las células expuestas de manera sostenida a una concentración baja de ivermectina presentan un efecto sobre el tráfico de importina alfa hacia núcleo similar al observado cuando se usan concentraciones más de 10 veces mayor durante tiempos cortos. Adicionalmente, el efecto se ve mejorado cuando se combina con una estrategia terapéutica que afecta el movimiento de proteínas dentro de la célula por una vía alternativa como atorvastatina. Estos hallazgos sugieren que se estaría interfiriendo parte de la maquinaria celular del huésped que el virus

necesita para su replicación utilizando concentraciones de ivermectina, que, como mencionamos previamente, pueden alcanzarse en la sangre de pacientes que reciben la droga como tratamiento.

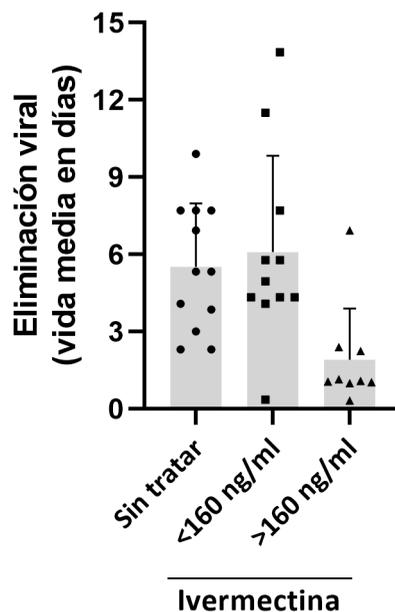
Evaluación clínica de ivermectina en pacientes Covid-19

Con la información reunida sobre los mecanismos de acción de ivermectina y especialmente las evidencias de laboratorio sobre sus efectos sobre la multiplicación del SARS-CoV-2 y otros virus que ingresan a las células infectadas de manera similar, hacia mayo de 2020 nos enfocamos en el diseño de un ensayo clínico en enfermos de Covid-19 sumándonos a un consorcio público-privado integrado por entidades del ámbito académico universitario, hospitales y empresas farmacéuticas. La idea era ir rápidamente a la búsqueda de una “prueba de concepto” de las potenciales propiedades antivirales de ivermectina, utilizando dosis altas en pacientes adultos que se encontraban cursando etapas tempranas de infección. Además de nuestro equipo de PSB y COMTra de la UNQ, participaron profesionales y técnicos del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Tropicales de la Universidad Nacional de Salta –del cual depende el Dr. Alejandro Krolewiecki, quien lideró este ensayo clínico–, el Centro de Investigación Veterinaria de Tandil, la Cátedra de Química General e Inorgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, la Unidad de Virología y Epidemiología Molecular del Hospital Garrahan, el CEMIC, el Hospital Muñiz, el Hospital Cuenca Alta de Cañuelas y el Laboratorio Farmacéutico Elea-Phoenix. La iniciativa fue también financiada por la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i) en el marco de la convocatoria de “Ideas-Proyecto COVID-19”.

Luego de obtenida la autorización por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), se llevó adelante un ensayo clínico en 45 pacientes con enfermedad leve a moderada al inicio de los síntomas respiratorios causados por Covid-19, que recibieron al azar ivermectina o un placebo sin acción terapéutica a través de comprimidos por vía oral durante 5 días consecutivos. Se utilizó una dosis diaria de 0,6

mg/kg, dosis que triplica la dosis usual de ivermectina para tratar infecciones parasitarias. Los comprimidos fueron ingeridos junto a una comida con contenido graso a fin de favorecer la absorción intestinal del medicamento y su adecuada distribución en todo el organismo.

Figura 5. Eliminación viral SARS-CoV-2 en pacientes tratados con ivermectina.



En el gráfico se muestran los datos de pacientes pertenecientes al grupo control que no recibieron ivermectina (sin tratar) y aquellos que sí recibieron la droga en una dosis de 0,6 mg/kg. Este último grupo se subdivide en función de la concentración plasmática de ivermectina alcanzada (< a 160 ng/ml o > a 160 ng/ml). Los pacientes bajo tratamiento con ivermectina que alcanzaron una concentración elevada de la droga en sangre (>160 ng/ml) mostraron un tiempo significativamente menor de eliminación del virus.

Hacia septiembre de 2020 el ensayo clínico había podido ser completado y ya se contaba con el relevamiento de los resultados más significativos. Si bien este estudio de prueba de concepto no se enfocó en valorar la resolución de los síntomas, fue posible demostrar que en aquellos pacientes que luego del tratamiento se registraban los niveles más altos de ivermectina en su sangre, se producía una eliminación más rápida y profunda del virus de sus

secreciones respiratorias. En otras palabras, la carga viral detectada en los hisopados nasofaríngeos se reducía más rápidamente y tendía a negativizarse antes (Fig. 5). Vale remarcar que en aquel momento en nuestro país circulaban las variantes virulentas originales, no se encontraba disponible ninguna inmunización a través de vacunas ni otros tratamientos antivirales específicos y poco a poco empezaban a registrarse casos severos y fallecidos por Covid-19, particularmente en pacientes con comorbilidades.

Durante 2021 nos sumamos a un Grupo de Referencia para un plan de uso coordinado de ivermectina en el tratamiento de Covid-19 en distintos distritos de la Argentina. Se trataba de un programa bajo pautas de la Organización Mundial de Salud para el uso de emergencia de intervenciones no registradas o experimentales, aplicable a las circunstancias que demandaba la pandemia. Nuevamente bajo la coordinación del Dr. Krolewiecki, el Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa llevó adelante un amplio programa de tratamiento de pacientes Covid-19 con el protocolo de 5 días y las dosis altas probadas en nuestro ensayo clínico de prueba de concepto. Se trataron más de 3.200 pacientes con ivermectina y cerca de 18.000 que decidieron no recibir el tratamiento fueron considerados como controles de referencia para la comparación de resultados. Se observó una reducción significativa de la mortalidad en los tratados con ivermectina en todos los grupos analizados, falleciendo 2,1% de los pacientes del grupo control (380 muertes) y 1,5% de tratados con ivermectina (50 muertes). También se encontraron resultados favorables respecto de la internación en terapia intensiva, que fue significativamente menor con la administración de ivermectina en los pacientes mayores de 40 años. La droga fue razonablemente bien tolerada, con una aparición de efectos adversos severos reversibles, como diarrea, desórdenes visuales o mareos, en aproximadamente el 3% de los pacientes.

Los resultados del programa de tratamiento de emergencia ratificaron la seguridad y posible eficacia de ivermectina a altas dosis en Covid-19, sugiriendo su consideración para estrategias de salud pública, más aún considerando su costo accesible comparado con otros medicamentos propuestos que se encuentran bajo protección de patentes exclusivas. Al momento de

llevarse adelante este programa, buena parte de la población ya tenía acceso a la vacunación contra SARS-CoV-2 y ya se habían ido posicionando distintas medidas de sostén terapéutico en los enfermos. Con lo cual, el impacto favorable del tratamiento temprano con ivermectina debería interpretarse en el contexto de un manejo integral de los pacientes Covid-19.

Consideraciones sobre las dosis de ivermectina como antiviral

La potente actividad antiviral de ivermectina sobre SARS-CoV-2, y otros virus como el del dengue y la gripe, fue constatada inicialmente en experimentos de laboratorio utilizando concentraciones altas de la droga, muy superiores a las que se alcanzan con las dosis usuales de ivermectina. Así, el entusiasmo inicial por el uso potencial de ivermectina en el tratamiento de Covid-19 se convirtió en escepticismo basado en datos de la farmacología, que sugirieron que tal vez no sería posible alcanzar las concentraciones efectivas en los seres humanos. Sin embargo, la ivermectina se caracteriza por un amplio índice terapéutico, con buena seguridad y tolerabilidad en dosis hasta 10 veces superiores a las prescritas para su uso como antiparasitario.

Si se comparan nuestros resultados de laboratorio en células sobre placas de cultivo con los resultados del ensayo clínico de prueba de concepto, ivermectina es capaz de interferir ciertos mecanismos de entrada del virus a una concentración relativamente baja, muy similar a la que puede alcanzarse en la sangre de los pacientes tratados por vía oral (160 ng/ml o más) que muestran una reducción más rápida de la carga viral. Es decir que las concentraciones de ivermectina que son posibles de ser alcanzadas en seres humanos sin generar toxicidad, podrían ser suficientes para interferir con la maquinaria propia de la célula infectada que requiere el virus para su replicación. En este sentido, nuestro ensayo clínico indicaría que efectivamente cuando se alcanza este umbral de concentración, la carga viral se reduciría más rápidamente. Al limitar la multiplicación del virus, el tratamiento con ivermectina estaría otorgando al organismo un mayor tiempo para montar una respuesta y combatir más eficientemente al SARS-CoV-2.

Conclusiones destacadas

- La capacidad de respuesta y de adaptación para hacer frente a la pandemia se puso de manifiesto en el sistema científico en general, teniendo como caso específico el Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes. Se puso en valor la infraestructura existente, los recursos humanos capacitados, especializados y con experiencia para dar respuesta a la pandemia Covid-19.
- En el contexto de la aparición de un nuevo agente infeccioso, con la necesidad de diseñar nuevas estrategias terapéuticas de manera eficiente y veloz, el reposicionamiento de drogas se convierte en una herramienta imprescindible. Sumado a esto, el reposicionamiento de drogas es clave también para el tratamiento de enfermedades prevalentes en contextos socioeconómicos vulnerables.
- Conocer las bases celulares y moleculares de diversas patologías permite encontrar puntos en común y utilizar estrategias terapéuticas comunes. Este es el caso ilustrado en este trabajo, donde mecanismos de ingreso del virus SARS-CoV-2 se comparten en mecanismos asociados a la biología tumoral. Esto permite aplicar herramientas y metodologías ya utilizadas por grupos de investigación preclínica y estudiar mecanismos similares en contextos diferentes.
- La validación preclínica de drogas reposicionadas permite diseñar con mayor tasa de éxito ensayos en pacientes. Esto se debe a que es posible trasladar al diseño de ensayos clínicos el conocimiento previo de mecanismos de acción, las concentraciones efectivas y los posibles esquemas terapéuticos determinados en modelos celulares más sencillos.

Lecturas sugeridas

Alonso, D.F. y Farina, H.G. (2020). "Repurposing of host-based therapeutic agents for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a link between antiviral and anticancer mechanisms?". *Int J Antimicrob Agents*, 56(3):106125.

Krolewiecki, A., Lifschitz, A., Moragas, M., Travacio, M., Valentini, R., Alonso, D.F., Solari, R., Tinelli, M.A., Cimino, R.O., Álvarez, L., Fleitas, P.E., Ceballos, L., Golemba, M., Fernández,

- F., Fernández de Oliveira, D., Astudillo, G., Baeck, I., Farina, J., Cardama, G.A., Mangano, A., Spitzer, E., Gold, S. y Lanusse, C. (2021). "Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial". *EClinicalMedicine* 18, 37:100959.
- Krolewiecki, A., Lifschitz, A., Moragas, M., Travacio, M., Valentini, R., Alonso, D.F., Solari, R., Tinelli, M.A., Cimino, R.O., Álvarez, L., Fleitas, P.E., Ceballos, L., Golemba, M., Fernández, F., de Oliveira, D.F., Astudillo, G., Baeck, I., Farina, J., Cardama, G.A., Mangano, A., Spitzer, E., Gold, S. y Lanusse, C. (2021). "Corrigendum to Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial". *EClinicalMedicine* 39:101119.
- Mayer, M.A., Krolewiecki, A., Ferrero, A., Bocchio, M., Barbero, J., Miguel, M., Paladini, A., Delgado, C., Ojeda, J.R., Elorza, C., Bertone, A., Fleitas, P.E., Vera, G. y Kohan, M.R. (2022). "Safety and Efficacy of a MEURI Program for the Use of High Dose Ivermectin in COVID-19 Patients". *Front Public Health* 22,10:813378.
- Segatori, V.I., Garona, J., Caligiuri, L.G., Bizzotto, J., Lavignolle, R., Toro, A., Sanchis, P., Spitzer, E., Krolewiecki, A., Gueron, G. y Alonso, D.F. (2021). "Effect of ivermectin and atorvastatin on nuclear localization of importin alpha and drug target expression profiling in host cells from nasopharyngeal swabs of SARS-CoV-2- Positive patients". *Viruses* 15,13(10):2084.