

**REVISTA MULTIDISCIPLINARIA**  
**DE SALUD EN LA NIÑEZ Y ADOLESCENCIA**  
**MULTIDISCIPLINARY JOURNAL OF HEALTH IN INFANTS AND ADOLESCENTS**



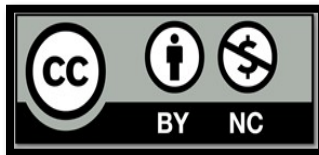
**ISSN 2982-4265**



**REVISTA CIENTÍFICA CON REVISIÓN DE PARES**  
**PUBLICACIÓN BILINGÜE DIGITAL DE ACCESO LIBRE**  
**FRECUENCIA TRIMESTRAL**

**AÑO 1 NÚMERO 3**

**ABRIL 2024    APRIL 2024**



---

*IMAGEN DE TAPA: Cosecha de Manzanas (Camille Pizarro)*

**EDITORS IN CHIEF / EDITORES EN JEFE****ROBERTO R. HIRSCH**

Ex Prof. Titular Infectología, Universidad de Buenos Aires  
 Jefe Departamento Infectología, Hospital Muñiz  
 Director Carrera Esp. Infectología Universidad de Buenos Aires

**HÉCTOR E. CARVALLO**

Ex Prof. Adjunto De Medicina, Universidad de Bs. As.  
 Ex Prof. Asociado de Medicina, Universidad Maimónides  
 Prof. Asociado de Medicina, Universidad de Morón  
 Prof. Asoc. de Medicina, Univ. Abierta Interamericana

**EDITORIAL BOARD / BOARD EDITORIAL****PIERRE KORY (USA)**

Prof. Critical Care Service  
 University of Wisconsin School of Medicine  
 Pulmonary and Critical Care Specialist  
 President and Chief Medical Officer  
 Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)

**MARCELO CORTI (ARGENTINA)**

Prof. Infectology  
 Universidad de Buenos Aires

**FRANCESCO MATOZZA (ITALY)**

Neuroradiology and Oncology  
 Universite de Paris

**PAULA GONZÁLEZ MEDRANO (SPAIN)**

Degree in Psychology, Pontifical University of Salamanca  
 Specialist in Clinical Psychology  
 Associate Professor UNED and University Clinic of Navarra  
 Director of Estella Mental Health Center

**PROF. DR. JAVIER SCIUTO (URUGUAY)**

Especialista en Bioestadísticas  
 Ex Prof. Facultades de Medicina (Uruguay y Brasil)

**FLÁVIO A. CADEGANI (BRASIL)**

Endocrinologist & Visiting Professor, Faculty of Florianópolis (FAESF), Brazil  
 Founder, President & Medical Director – Corpometria Institute, Brazil  
 Consultant Commission for Incorporation of New Technologies, Devices and Drugs, Brazilian Health System

**OLUFEMI EMMANUEL BABALOLA (NIGERIA)**

Professor of Ophthalmology  
 Consultant ophthalmologist Rachel Eye Center, IP HOD Surgery, Bingham University, Jos / Karu.  
 Vice President, MEACO. President, Guild of Medical Directors

**RAMBLA LORENZO BATTLE 1066 APT. 2007 PUNTA DEL ESTE URUGUAY**

**[JHIAUruguay@gmail.com](mailto:JHIAUruguay@gmail.com)**

## **AÑO 1 NÚMERO 3**

**ABRIL 2024**

### **EDITORIAL**

#### **PANDEMIA POR SARS COV2**

#### **DECÁLOGO DE LAS CONDUCTAS MÉDICAS QUE SE HICIERON MAL**

Como nunca antes –en el siglo XXI- la actual y aparentemente interminable pandemia por SARS COV2 ha puesto de manifiesto un hecho perturbador: no son las grandes estructuras sanitarias ni los centros de excelencia en atención de las personas los que determinan el éxito o el fracaso del accionar médico.

En cambio, son los criterios y las normas que de ellos emanan, los que pueden hacer que todo lo anteriormente enumerado fracase.

A continuación –y a riesgo que ello parezca auto referencial- haremos un repaso de las diez decisiones médicas que se siguieron estrictamente y unívocamente a nivel global, y que determinaron que se hayan lamentado tantas víctimas fatales.

No nos detendremos a discutir si el SARS COV2 surgió del principal Centro de Investigaciones Viroológicas de Wuhan (China), o por un salto de especie en un vulgar mercadillo ubicado en la misma ciudad.

No nos compete hacerlo, aunque la segunda opción nos resulta altamente improbable.

En cambio, pasaremos a enumerar los errores garrafales de criterio que sucedieron a posteriori de su aparición.

#### **ERROR # 1:**

##### **“No existe tratamiento alguno para enfrentar al virus”**

Cuando un Médico se encuentra frente a lo desconocido, y esa situación implica un riesgo vital para su paciente, es deber inalienable del Médico probar cuantas opciones estén a su alcance. La única conducta imperdonable es no hacer nada.

#### **ERROR # 2:**

##### **“El paciente debe diagnosticarse por PCR”**

En toda epidemia, cualquier caso que se presente debe ser considerado –prima facie- como epidémico, a menos que luego se demuestre lo contrario.

En estas situaciones, es siempre preferible medicar de más que hacerlo de menos.

Además, el método PCR no ha sido preciso, ya que el aumento o la reducción del ciclado utilizado ha dado lugar a groseras fallas de sensibilidad y especificidad.

**ERROR # 3:**

**“Una vez diagnosticado, el paciente debe permanecer aislado a nivel domiciliario, y sólo concurrir al Hospital si presenta dificultad respiratoria, ya que no existe tratamiento alguno”**

Esta fue una de las decisiones más desafortunadas en el manejo de la pandemia.

En primer lugar, siempre hubo tratamientos efectivos (hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina + doxiciclina, etc.); sin embargo, en lugar de estimular su uso, se pretendió ocultar su eficacia, e incluso desacreditarlas por medios científicamente fraudulentos.

En segundo lugar, es un dogma de la Medicina que cualquier tratamiento tendrá más chances de éxito, cuanto más precozmente se aplique.

En tercer lugar, decidir la inexistencia de tratamiento basándose en que los estudios iniciales no fueron hechos en forma randomizada, a doble ciego y versus placebo, implica un total desconocimiento de los protocolos de Helsinky

Y, por último, frente a una enfermedad contagiosa debe tratarse al caso índice y a todo el grupo conviviente, en forma simultánea.

**ERROR # 4:**

**“Si el paciente presenta debe ser ingresado, al presentar desaturación debe recibir asistencia respiratoria mecánica de inmediato”**

La hiperinsuflación de un pulmón afectado de neumonitis intersticial produce un barotrauma, que no hace otra cosa que empeorar la situación patológica, y reducir las posibilidades de sobrevivida.

**ERROR # 5:**

**“Es lo mismo morir por COVID, que morir con COVID”**

Este concepto no fue expresado a viva voz, sino que se aplicó tácitamente y universalmente.

Cualquier paciente ingresado a nivel hospitalario era sometido a las pruebas para COVID.

A pesar de las limitaciones del método (véase ERROR # 2), la positividad se usó para rotular de COVID a fracturas óseas, apendicitis, infartos, hasta accidentes de tránsito.

Y las muertes producidas por esas emergencias fueron catalogadas como “muertes por COVID”, haciendo que los números finales de letalidad no sean –en absoluto- confiables.

**ERROR # 6:**

**“Los niños no padecen la enfermedad”**

Este error fue el concepto dominante durante 2020.

Sin embargo, ya se había demostrado en extensas cohortes de Israel que, mientras los padres presentaban antígenos positivos para el virus, los hijos presentaban anticuerpos positivos, lo que demostraba que los infantes se habían contagiado primero, y eran la fuente de contagio a tratar primordialmente.

**ERROR # 7:**

**“La única opción terapéutica válida son las vacunas”**

La historia demostrará –a futuro- que este concepto no es sólo científicamente erróneo, sino malicioso y tendiente a obtener beneficios espúreos, que nada tienen que ver con la Medicina.

Al decir del fallecido Premio Nobel de Medicina “...intentar el uso de vacunas frente a un virus con gran capacidad de mutación, es un error imperdonable...”

**ERROR # 8:**

**“Los niños contagian, y deben vacunarse”**

Este concepto reemplazó al # 6, a partir del 2021, con el advenimiento de las vacunas.

Si bien coincidimos que los niños son una fuente de contagio, la evaluación de riesgo/beneficio en la vacunación no ha justificado nunca considerar a las vacunas como el método de elección; en cambio, cualquier producto que interfiera con la colonización del virus en la vía aérea superior sería suficiente para escindir la cadena de contagio.

**ERROR # 9:**

**“Las mascarillas son eficaces para evitar la transmisión del virus”**

Este concepto es sólo una verdad a medias y –por lo tanto- también puede considerarse una mentira a medias.

Las reglas de la física son indiscutibles: el diámetro viral es infinitamente inferior al mejor entramado de las mejores mascarillas.

Por el contrario, dicho entramado implica una reducción al ingreso de aire al aparato respiratorio cercano al 20 %, con la consiguiente reducción de la correcta oxigenación (con el uso prolongado y/o permanente).

**ERROR # 10:**

**“El aislamiento mundial fue imprescindible”**

El deterioro en la calidad de vida, en la sociabilidad innata del ser humano, la estigmatización que se produjo, y el derrumbe del nivel de vida que afectó a todos los países del mundo, tardarán muchísimo tiempo en revertirse.

Y no hay un solo estudio confiable –a nivel mundial- que haya justificado la aplicación de esta errónea medida.

**CONCLUSIONES:**

Este pequeño trabajo de recopilación podría transformarse –con suma facilidad- en un listado mucho más extenso.

Se han cometido groseros errores por acción, omisión, acatamiento indiscutido, miedo, ignorancia y motivos aún más turbios.

Pero preferimos dejar todo ello en manos de quienes deban exigir cuentas a los implicados.

CARVALLO, HÉCTOR\* Y HIRSCH, ROBERTO\*\*

\*EX PROFESOR DE MEDICINA INTERNA

\*\*EX PROFESOR DE INFECTOLOGÍA BUENOS AIRES ARGENTINA

# EDITORIAL

## SARS COV2 PANDEMIC DECALOGUE OF MEDICAL BEHAVIORS WRONG

As never before -in the 21st century- the current and seemingly endless pandemic due to SARS COV2 has revealed a disturbing fact: it is not the large health structures nor the centers of excellence in personal care that determine the success or the failure of medical action. On the other hand, it is the criteria and the norms that emanate from them, which can make everything listed above fail. Next –and at the risk that this seems self-referential- we will review the ten medical decisions that were followed strictly and unequivocally at a global level, and that determined that so many fatalities have been lamented.

We will not stop to discuss whether SARS COV2 arose from the main Virological Research Center in Wuhan (China), or from a species jump in a vulgar market located in the same city. It is not up to us to do so, although the second option is highly unlikely. Instead, we will go on to list the blunders of judgment that occurred after its appearance.

**MISTAKE # 1 : "There is no treatment to deal with the virus"** When a Doctor finds himself facing the unknown, and this situation implies a vital risk for his patient, it is the Doctor's inalienable duty to try as many options as possible. The only unforgivable behavior is to do nothing.

**MISTAKE # 2 : "The patient must be diagnosed by PCR"** In any epidemic, any case that occurs must be considered -prima facie- as an epidemic, unless the contrary is later proven. In these situations, it is always preferable to over-medicate rather than under-medicate. Furthermore, the PCR method has not been accurate, since increasing or decreasing the cycling used has led to gross failures of sensitivity and specificity.

**MISTAKE # 3 : "Once diagnosed, the patient must remain isolated at home, and only go to the Hospital if they have respiratory distress, since there is no treatment"**

This was one of the most unfortunate decisions in handling the pandemic. First of all, there were always effective treatments ( hydroxychloroquine , ivermectin , azithromycin + doxycycline , etc.); however, instead of encouraging their use, they tried to hide their effectiveness, and even discredit them through scientifically fraudulent means. Secondly, it is a medical dogma that any treatment will have a better chance of success, the earlier it is applied. Thirdly, deciding on the non-existence of treatment based on the fact that the initial studies were not randomized , double-blind and versus placebo implies a total ignorance of the Helsinki protocols . the index case and the entire cohabiting group, simultaneously.

**MISTAKE # 4 : "If the patient presents he must be admitted, when he presents desaturation he must receive mechanical respiratory assistance immediately"** Hyperinflation of a lung affected by

interstitial pneumonitis produces barotrauma , which does nothing but worsen the pathological situation, and reduce the chances of survival.

**MISTAKE # 5** : "It is the same to die from COVID, than to die with COVID" This concept was not expressed out loud, but was tacitly and universally applied. Any patient admitted to the hospital level was subjected to tests for COVID. Despite the limitations of the method (see MISTAKE # 2), positivity was used to label bone fractures, appendicitis, heart attacks, and even traffic accidents from COVID. And the deaths produced by these emergencies were classified as "COVID deaths", making the final fatality numbers unreliable at all.

**MISTAKE # 6** : "Children do not have the disease" This misconception was the dominant concept in 2020. However, it had already been shown in large cohorts in Israel that while parents were antigen-positive for the virus, their children were antibody-positive , which showed that infants had been infected first, and were the source of contagion to be treated primarily.

**MISTAKE # 7** : "The only valid therapeutic option is vaccines" History will show –in the future- that this concept is not only scientifically wrong, but also malicious and tending to obtain spurious benefits , which have nothing to do with Medicine. In the words of the late Nobel Prize in Medicine "...attempting to use vaccines against a virus with a great capacity for mutation is an unforgivable mistake..."

**MISTAKE # 8** : " Children are contagious, and should be vaccinated " This concept replaced # 6, starting in 2021, with the advent of vaccines. Although we agree that children are a source of contagion, the risk/benefit evaluation of vaccination has never justified considering vaccines as the method of choice; on the other hand, any product that interferes with the colonization of the virus in the upper airway would be enough to break the chain of infection.

**MISTAKE # 9** : "Masks are effective in preventing the transmission of the virus" This concept is only a half-truth and, therefore, it can also be considered a half-lie. The rules of physics are indisputable: the viral diameter is infinitely less than the best network of the best masks. On the contrary, this framework implies a reduction in the entry of air into the respiratory system of close to 20%, with the consequent reduction in correct oxygenation (with prolonged and/or permanent use).

**MISTAKE # 10** : "Global isolation was essential" The deterioration in the quality of life, in the innate sociability of the human being, the stigmatization that occurred, and the collapse of the standard of living that affected all the countries of the world, will take time. a long time to reverse. And there is not a single reliable study - worldwide - that has justified the application of this erroneous measure.

**CONCLUSIONS** : This small compilation work could be transformed -very easily- into a much more extensive list. Gross errors have been made by action, omission, unquestioning compliance, fear, ignorance and even more shady motives. But we prefer to leave all this in the hands of those who must hold those involved accountable.

CARVALLO, HÉCTOR\* AND HIRSCH, ROBERTO\*\*

\* FORMER PROFESSOR OF INTERNAL MEDICINE \*\* FORMER PROFESSOR OF INFECTOLOGY  
BUENOS AIRES ARGENTINA

### **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES** **NORMAS Y REQUISITOS PARA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS**

1. Los trabajos deberán ser enviados a ***JHIAUruguay@gmail.com***
2. Si hubiere información sobre la identificación de un paciente y/o fotografías que revelaran la misma se requerirá el consentimiento escrito del mismo.
3. El trabajo debe ser inédito, escrito en formato WORD.
4. La extensión de los trabajos deberá ajustarse a:
  - Casos Clínicos.
  - Investigaciones.
  - Propuestas.
  - Artículos de Revisión.
5. El orden de cada trabajo será el siguiente (cada sección debe comenzar en una nueva página):
  - a) Página del título
    - Título del artículo, conciso pero informativo sobre el contenido de la publicación.
    - Nombre y apellido de los autores.
    - Nombre del Departamento, Servicio e Institución a la que el trabajo debe ser atribuido.
    - Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia.
    - Origen del apoyo financiero (si lo hubo).
    - Las referencias a los cargos de los autores figurarán con el mayor título académico al pie de la página.
  - b) Resumen
    - Debe hacer referencia al propósito del estudio o investigación, material y método utilizado, resultados obtenidos y principales conclusiones.
    - En castellano e inglés, de no más de 150 palabras para los resúmenes no estructurados y de no más de 250 para los estructurados.
    - A continuación 3 a 10 palabras claves para la búsqueda del artículo.
  - c) Los trabajos de Investigación y las Experiencias Clínicas deben dividirse en secciones (Introducción -Material y Método – Resultados - Discusión).
    - Otros tipos de artículos, como los "Casos Clínicos" y "Artículos de Revisión" pueden adaptarse a otros formatos que sean aprobados por los Editores.
    - Introducción:
      - Exponga el propósito del artículo y resuma la racionalidad del estudio u observación.



**Material y método:**

Describa claramente la selección de los sujetos que ha observado o con quienes ha experimentado (pacientes, animales de laboratorio, incluyendo los controles).

Identifique los métodos, aparatos (con el nombre del fabricante y la dirección entre paréntesis) y los procedimientos usados con suficiente detalle para que permita a otros autores reproducir el trabajo.

Cuando utilice métodos bien establecidos de uso frecuente (incluso los estadísticos) nómbralos con sus respectivas referencias; cuando éstos hayan sido publicados, pero no se conozcan bien, agregue una breve descripción de los mismos.

Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalos con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando comunique experiencias con personas indique si los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con las reglas éticas del Comité de Experimentación Humana de la Institución donde se hizo el experimento, o de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975.

Identifique con precisión todas las drogas empleadas, incluyendo los nombres genéricos, dosis y vías de administración.

No use los nombres de pacientes, iniciales o número de registro del hospital.

Incluya el número de observaciones y el significado estadístico de los hallazgos cuando corresponda.

Describa los análisis estadísticos, las derivaciones matemáticas.

**Resultados:**

Presente los resultados en secuencia lógica en el texto nuevo, tablas e ilustraciones.

No repita en el texto todos los datos que están en las tablas y/o ilustraciones, ponga énfasis o resuma solamente las observaciones importantes.

**Discusión:**

Enfatice los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que surgen de él. No repita en detalle los datos que figuran en Resultados.

Incluya en Discusión la implicancia de los hallazgos y sus limitaciones y relate las observaciones de otros estudios relevantes.

Relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, pero evite conclusiones que no estén completamente apoyadas por sus hallazgos.

Evite argumentar que el trabajo no ha sido completado.

Plantee nuevas hipótesis cuando corresponda, pero aclare que son sólo hipótesis.

Las recomendaciones, si son adecuadas, deben incluirse.

**Agradecimientos:**

Agradezca solamente a las personas e instituciones que han hecho contribuciones sustanciales al estudio.

**d) Bibliografía**

Las citas bibliográficas deben mencionarse en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto, mediante numerales arábigos colocados entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se las alude.

Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen dichas tablas o figuras en el texto.

Los trabajos aceptados por una revista, pero aún en trámite de publicación, deben anotarse agregando a continuación del nombre de la revista "(en prensa)".

Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como "observaciones no publicadas", pero no deben ubicarse entre las referencias.

Se debe seguir el siguiente orden:

Artículos en revistas: apellido e inicial del nombre del o los autores, en mayúsculas. Mencione todos los autores cuando sean 6 ó menos; si son 7 ó más, coloque los 6 primeros y agregue "et al".

A continuación el título completo del artículo.

Nombre de la revista en que apareció (abreviado según el Index Medicus) año de publicación; volumen de la revista: página inicial y final del artículo.

En libros: apellido e inicial del nombre del o los autores en mayúsculas. Título del libro.

Edición. Ciudad y país: casa editora; año de publicación.

Si es capítulo de un libro: Autores. Título del capítulo. "En..." (todas las referencias del libro).

Página inicial y final del capítulo.

Material electrónico: como en artículos en revistas indicando la dirección del correo electrónico de procedencia del trabajo.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

#### 6. Material Ilustrativo

Tablas: presente cada tabla en hojas aparte, separando sus líneas con doble espacio. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido (Título de la tabla).

Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado.

Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la Tabla.

Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estándar.

Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto de trabajo.

Figuras: denomine "Figura" a cualquier ilustración que no sea Tabla (Ej.: Gráficos, Radiografías, Electrocardiogramas, Ecografías, etc.).

Los gráficos deben ser dibujados por un profesional o empleando un programa computacional adecuado.

Envíe las fotografías en blanco y negro, en tamaño 9 x 12 cm.

Las letras, números flechas o símbolos deben verse claros y nítidos en la fotografía y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la Figura se reduzca de tamaño en la publicación.

Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía, sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta.

Al dorso de cada fotografía debe anotarse con lápiz de carbón o en una etiqueta pegada, el número de la Figura, el nombre del autor principal y una flecha indicando su orientación espacial.

Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas deben tener tamaño y contraste suficiente para distinguirse de su entorno, indicando métodos de tinción empleados y ampliación realizada.

Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo.

Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.

Envíe las Figuras protegidas en un sobre grueso de tamaño apropiado.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) del rostro para proteger su anonimato.

7. La Dirección de la Revista se reserva el derecho de aceptar los trabajos, así como de realizar correcciones gramaticales que no impliquen un cambio conceptual del original, cuando lo considere necesario.
8. La Revista no se responsabiliza por las apreciaciones, comentarios y/o afirmaciones manifestadas por los autores de sus trabajos.
9. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización, y deberá destacar el origen.
9. Costos. En caso de ser aprobada el artículo para su ulterior publicación, los costos a tal efecto serán de u\$s 400 (dólares cuatrocientos), pagaderos a través de la cuenta de la Revista, que se proporcionará a los Autores oportunamente.

### **AUTHORS' GUIDE**

#### **STANDARDS AND REQUIREMENTS FOR PUBLICATION OF ARTICLES**

1. Papers must be sent to **JHIAUruguay@gmail.com**
2. If there is information about the identification of a patient and/or photographs that reveal it, the written consent of the patient will be required.
3. The work must be unpublished, written in WORD format.
4. The extension of the works must be adjusted to:  
Clinical Case: maximum length: 8 pages, up to 2 tables and 2 figures.  
Letters from readers: maximum length: 3 pages, 1 table or figure and up to 6 bibliographical citations.
5. The order of each work will be as follows (each section must begin on a new page):
  - a) Title Page  
Title of the article, concise but informative about the content of the publication.  
Name and surname of the authors.  
Name of the Department, Service and Institution to which the work must be attributed.  
Name and address of the author with whom to establish correspondence.  
Origin of financial support (if any).  
References to author positions will appear with the largest academic title at the bottom of the page.
  - b) Summary  
It must refer to the purpose of the study or research, material and method used, results obtained and main conclusions.  
In Spanish and English, no more than 150 words for unstructured abstracts and no more than 250 for structured ones. Below 3 to 10 keywords for the article search.
  - c) Research papers and Clinical Experiences should be divided into sections (Introduction -Material and Method - Results - Discussion).  
Other types of articles, such as "Clinical Cases" and "Review Articles" may better accommodate other formats that are approved by the Editors.  
Introduction:  
State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation.  
Material and method:  
Clearly describe the selection of subjects you have observed or experimented with (patients, laboratory animals, including controls).  
Identify methods, apparatus (with manufacturer's name and address in parentheses), and procedures

Used in sufficient detail to allow other authors to reproduce the work. When using well-established and frequently used methods (including statistical ones) name them with their respective references; when these have been published, but are not well known, add a brief description of them. If the methods are new or you applied modifications to established methods, describe them precisely, justify their use and state their limitations.

When reporting experiences with people, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical rules of the Human Experimentation Committee of the Institution where the experiment was carried out, or in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975. Identify precisely all the drugs used, including generic names, doses and routes of administration. Do not use patient names, initials, or hospital registration number. Include the number of observations and the statistical significance of the findings where applicable. Describe statistical analyses, mathematical derivations.

Results:

Present the results in logical sequence in the new text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data that is in the tables and/or illustrations, emphasize or summarize only the important observations.

Discussion:

Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that emerge from it. Do not repeat in detail the data contained in Results. Include in Discussion the implications of the findings and their limitations and report observations from other relevant studies.

Relate the conclusions to the objectives of the study, but avoid conclusions that are not fully supported by your findings. Avoid arguing that the job has not been completed. Make new hypotheses where appropriate, but make it clear that they are just hypotheses.

Recommendations, if appropriate, should be included.

Thanks:

Thank only the individuals and institutions that have made substantial contributions to the study.

d) Bibliography

Bibliographic citations must be mentioned in the order in which they are mentioned for the first time in the text, using Arabic numerals placed between parentheses at the end of the sentence or paragraph in which they are referred to.

References that are cited only in tables or figure legends must be numbered in the sequence that corresponds to the first time said tables or figures are cited in the text. Papers accepted by a journal, but still in the process of being published, must be noted by adding "(in press)" after the name of the journal. Papers submitted for publication, but not yet officially accepted, may be cited in the text (in parentheses) as "unpublished observations", but should not be placed among the references.

The following order must be followed:

Articles in journals: surname and initial of the name of the author(s), in capital letters. Mention all the authors when there are 6 or less, if there are 7 or more, place the first 6 and add "et al".

Below is the full title of the article. Name of the magazine in which it appeared (abbreviated according to the Index Medicus) year of publication; volume of the magazine: initial and final page of the article.

In books: surname and initial of the name of the author(s) in capital letters. Title of the book.

Edition. City and country: publishing house; year of publication. If it is a chapter of a book:

Authors. Chapter title. "In..." (all book references). Initial and final page of the chapter.

Electronic material: as in articles in magazines indicating the email address from which the work originated.

The authors are responsible for the accuracy of their references.

## 6. Illustrative Material

**Tables:** Present each table on separate sheets, separating its lines with double space. Number the tables in consecutive order and give them a title that explains their content (Table Title). Above each column place a short or abbreviated heading.

Separate with horizontal lines only the column headings and general titles. Data columns must be separated by spaces and not by vertical lines. When clarifying notes are required, add them to the bottom of the Table. Use explanatory notes for all non-standard abbreviations. Cite each Table in its consecutive order of mention in the working text.

**Figures:** call "Figure" any illustration that is not a Table ( Ex : Graphs, X-rays, Electrocardiograms, Ultrasounds, etc.). Graphics must be drawn by a professional or using a suitable computer program. Send the photographs in black and white, in size 9 x 12 cm. Letters, numbers, arrows, or symbols must be clear and sharp in the photograph and must be large enough to remain legible when the Figure is reduced in size in publication. Their titles and captions should not appear on the photograph, but will be included on a separate sheet, to be composed by the printer.

The number of the Figure, the name of the main author and an arrow indicating its spatial orientation should be noted on the back of each photograph with charcoal pencil or on a glued label. The symbols, arrows or letters used in the photographs of microscopic preparations must have sufficient size and contrast to distinguish them from their surroundings, indicating the staining methods used and the magnification performed.

Cite each Figure in the text, in consecutive order. If a Figure reproduces already published material, indicate its source and obtain written permission from the original author and publisher to reproduce it in your work.

Ship Protected Figures in a thick envelope of appropriate size.

Patient photographs must cover part(s) of the face to protect their anonymity.

7. The Journal Management reserves the right to accept the papers, as well as to make grammatical corrections that do not imply a conceptual change from the original, when deemed necessary.

8. The Journal is not responsible for the appreciations, comments and/or affirmations expressed by the authors of their works.

These standards are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals, established by the International Committee of Medical Journal Editors (5th Edition).

**Transmitter of author rights**

A letter signed by all the authors will be included with the manuscript, containing the following paragraph. "The undersigned transfers all copyrights to the journal, which will own all material submitted for publication." This assignment would be valid in the event that the work was published by the journal. No material published in the journal may be reproduced without permission.

9. COSTS. If the article is approved, it will be published for free.

## **PRÁCTICA ÉTICA EN MEDICINA: UNA REVISIÓN**

**AUTORES:** Kasaw Adane , Ligabaw Worku , Teshiwal Deress , Adino Tesfahun  
University of Gondar

kswadane@gmail.com Corresponding Author

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-5692>

### **RESUMEN**

Un paciente con problemas de salud busca servicios sanitarios de profesionales sanitarios. Sus relaciones entre pacientes y proveedores suelen verse afectadas por roles, obsequios, servicios y contacto físico. Las principales prácticas éticas de atención médica se centran en respetar la libertad del paciente y los derechos humanos básicos. Sin embargo, sólo se publican materiales de referencia limitados sobre ética médica y prácticas médicas éticas. Por lo tanto, este artículo de revisión intenta describir los aspectos importantes de las prácticas éticas en la prestación de atención médica.

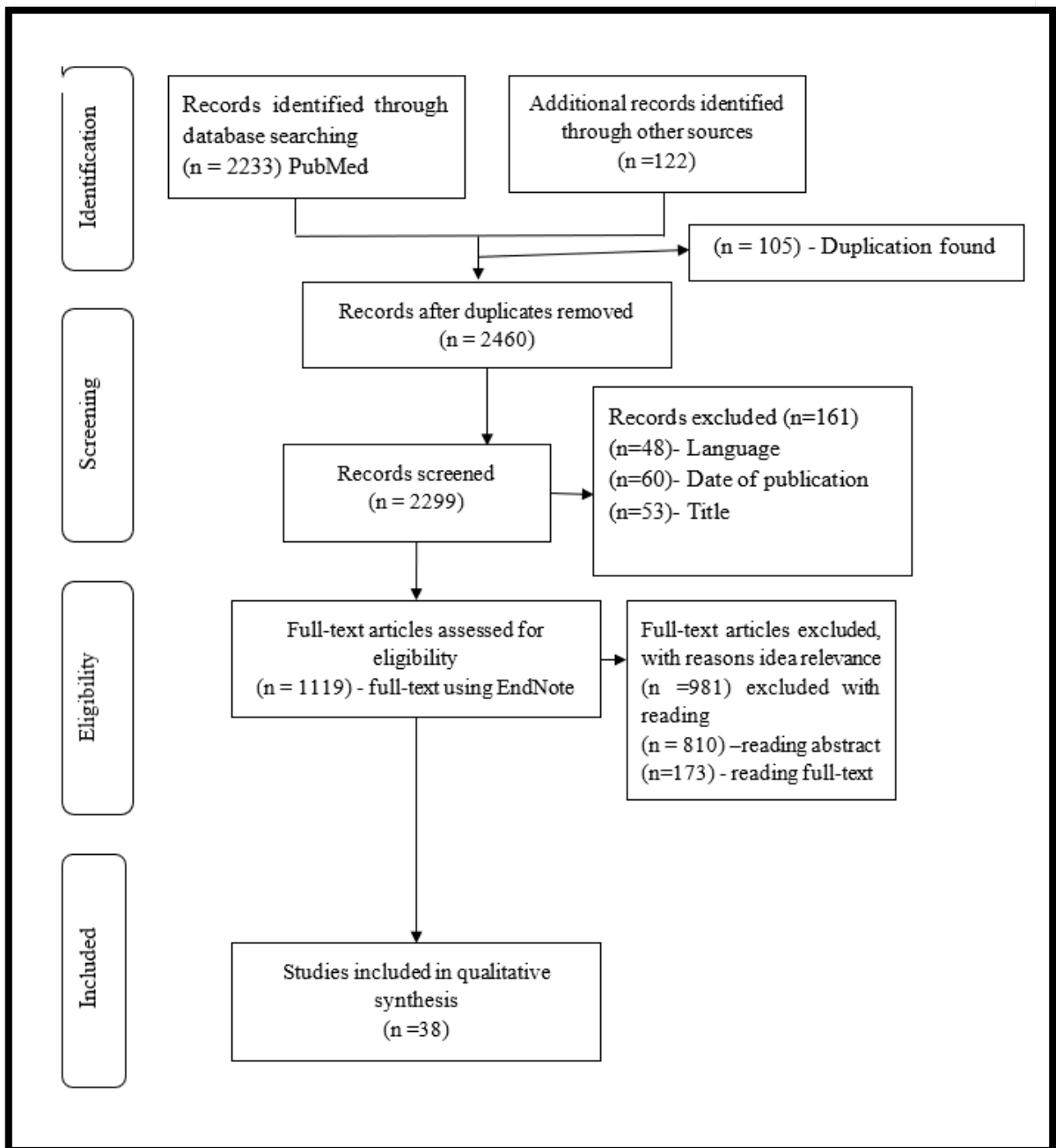
Inicialmente, la conceptualización de ideas, planificación y definición de palabras clave fueron para el desarrollo de este material. Las palabras clave fueron ética médica, código de ética, bioética, práctica ética, calidad del servicio y ética en la atención sanitaria.

Luego, dos autores evaluaron de forma independiente los materiales publicados utilizando el programa EndNote® de las bases de datos PubMed (NML) y Google Scholar. Finalmente, de un total de 721 artículos descargados en texto completo, se incluyeron en este artículo 34 artículos publicados que cumplían con los criterios de inclusión.

Se espera de los profesionales de la salud el cumplimiento de altos estándares éticos y morales, la respuesta a las necesidades de la sociedad y la reflexión del contrato social, la subordinación del interés propio al interés de los demás y la manifestación de los valores humanos fundamentales. Las dimensiones éticas y legales de la medicina son muy importantes. Por lo tanto, brindar atención al paciente de alta calidad a bajo costo y cumplir con los estándares éticos y morales es la razón más común para el incumplimiento de la ética médica. Por lo tanto, se espera que los profesionales de la salud tengan un nivel mínimo de conocimiento sobre conceptos éticos, una actitud favorable y un nivel mínimo de habilidad para cumplir con los requisitos regulatorios y éticos en todas las situaciones.

**PALABRAS CLAVE:** *Ética Médica* *Práctica ética* *servicio de calidad*

Figura 1



### TRASFONDO

El libro más antiguo y meticuloso fue escrito por Al- Ruhawi y Al- Razi hace miles de años [ 1 ]. Hoy en día, la ética médica es un elemento vital de la medicina para lograr servicios clínicos, médicos y de salud pública beneficiosos con los menores riesgos [ 2 ]. Los estudiantes de medicina comúnmente juran en la ceremonia de graduación prometiendo ser competentes y actuar en el mejor interés de los enfermos [ 3 ].

Las tres capas de un “Modelo Cebolla” de tres capas que significan los elementos esenciales del valor moral. La capa exterior representa el conocimiento y apego a los principios y deberes; la capa intermedia, la internalización gradual del valor a través de la práctica deliberada, y la capa central, el valor central, representa el desarrollo final del carácter virtuoso por el cual las prácticas se habitúan y se abandonan incluso en momentos de alto estrés [ 4 ].

Los planes de estudio científicos y contextuales diseñados con habilidades técnicas asociadas [ 2 ] permiten a los graduados comprender y ejercer altos valores personales mediante la aplicación de teorías y modelos durante las fases de planificación, ejecución y evaluación de los procesos de prestación de atención médica [ 5 ]. Un sistema integrado de acciones, reglas y principios morales de ética [ 6 ] se ocupa principalmente de la atención médica para el beneficio de los pacientes [ 3 ]. Los aspectos legales y éticos de la medicina son elementos esenciales de la práctica clínica [ 1 ]. Los médicos, investigadores, juntas de revisión ética, legisladores y formuladores de políticas son partes interesadas en el cumplimiento ético [ 7 ]. Los pacientes y los proveedores de atención médica requieren un acuerdo contractual y son libres de celebrarlo o rechazarlo. El papel de los médicos es minimizar el dolor de los sufrimientos dentro del alcance de su nivel actual de conocimiento y competencia. Por lo tanto, la ética médica es muy importante en la práctica sanitaria [ 8 ].

Los principios básicos de la ética médica giran en torno a servicios de atención sanitaria justos y de calidad [ 9 ]. Los problemas de ética y prácticas éticas tienen raíces profundas que surgen de la cultura, la política y la larga historia de desarrollo de la industria de servicios de salud [ 10 ]. Por su propia naturaleza, la búsqueda de servicios de atención médica es naturalmente universal [ 3 ] y brindar atención de alta calidad al paciente es responsabilidad de los profesionales de la salud [ 11 ].

La principal misión de la ética médica es proteger los intereses vitales del paciente en obtener servicios médicos adecuados con un mínimo de errores si es inevitable [ 7 ]. La expectativa de los pacientes es obtener servicios amables, humildes, compasivos, honestos, dignos de confianza, respetuosos y confidenciales [ 1 ] consistentes con sus mejores intereses [ 12 ].

Los servicios éticos reflejan las necesidades sociales, cumplen con los intereses propios subordinados al interés de los demás y manifiestan valores humanos fundamentales durante el proceso de prestación de atención médica [ 13 ]. Sin embargo; también hay conceptos erróneos, malas prácticas, errores involuntarios y falta de comprensión, que son males comunes interrelacionados con la atención ética al paciente. Por lo tanto, esta revisión aumenta la importancia de las prácticas médicas éticas como un importante requisito de calidad en los procesos de prestación de atención médica.

### **MÉTODO Y MATERIALES**

Para desarrollar esta revisión se utilizó el diseño de investigación cualitativa. El proceso de revisión siguió las directrices de Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) [ 14 ]. La guía se utilizó para verificar la elegibilidad de los materiales publicados en inglés por revistas revisadas por pares. Las posibles



combinaciones de términos clave se realizaron utilizando operadores booleanos AND y/u OR. Se accedió a los artículos publicados en revistas de renombre desde las bases de datos PubMed y Google Scholar. Sin embargo, la estrategia de búsqueda no se aplica mediante una combinación única de palabras clave. La búsqueda la realizaron KA y TD por separado. Posteriormente, las revistas publicadas fueron revisadas, seleccionadas y verificadas mediante la verificación de elegibilidad de títulos, resúmenes y artículos de texto completo. También se comprobaron las duplicaciones después de que los dos investigadores buscaron los artículos. Las citas y las referencias se realizaron utilizando el software de gestión de citas versión EndNote X<sup>5</sup> para gestionar la cita. La extracción de datos se realizó de forma independiente mediante una lista de verificación de extracción de datos predefinida. Los datos inconsistentes entre los dos autores de los resúmenes se resolvieron mediante discusión y conciliación. Los datos se resumieron utilizando (primer autor, año de publicación, ámbito) y hallazgos clave (ética médica, código de ética, bioética y ética de la atención médica) y se parafrasearon hallazgos adicionales relacionados (figura 1). Luego, después de la abstracción, se incluyeron los estudios relevantes mediante textos y presentación gráfica.

### **RESULTADO**

Para esta revisión se utilizaron artículos publicados en revistas acreditadas en idioma inglés entre 2010 y 2017. Se verificó la duplicación de estos artículos utilizando las funciones del software de la aplicación EndNote<sup>®</sup> “Buscar duplicados” y se eliminaron las duplicaciones. Se descargaron un total de 721 artículos en texto completo durante el proceso de selección de artículos. Finalmente, se incluyeron 34 artículos para el desarrollo de este material de revisión como se muestra en la figura que se muestra a continuación (figura 1).

#### **Expectativas generales de la ética médica.**

El conocimiento científico, la habilidad técnica y la integridad de los profesionales de la salud les permiten brindar servicios de salud justos y confidenciales [ 1 ]. Compartir los conocimientos y habilidades adquiridos son los elementos más esenciales de las prácticas clínicas [ 2, 6, 15 ]. En contraste con esta retención intencional de nuevos conocimientos, habilidades y técnicas para el beneficio personal, está profesionalmente prohibida y aporta pocos beneficios de mejora de la calidad [ 15 ].

#### **Factores que desafían la práctica ética de la medicina.**

La mayoría de los personajes, códigos y juramentos profesan las virtudes de la medicina y del propio profesional médico [ 4 ]. La prestación de servicios de salud justos está influenciada por la cultura, la política y la larga historia de desarrollo de la industria de la salud y su enfoque principal es respetar los derechos humanos básicos y la libertad de los pacientes [ 9 ]. El comportamiento del personal sanitario está muy influenciado por las actitudes, el nivel de comprensión de los estudiantes y los profesionales sanitarios en el contexto de las estructuras sociales, políticas y culturales de la comunidad [ 13 ]. El foco principal de la bioética y las relaciones morales gira en torno a garantizar la justicia social y los derechos humanos.

La práctica futura de la medicina está influenciada por factores sociopolíticos, educativos y económicos [ 10 ]. El entorno que cambia rápidamente exige prácticas médicas éticas. El avance de la tecnología sanitaria en la atención sanitaria todavía plantea más desafíos a la práctica actual de la medicina.

Una variable indicadora de calidad accesible y asequible se encuentra entre los aspectos morales y económicos de los problemas en los procesos de prestación de atención médica [ 3 ]. En la práctica, el sistema de salud en sí es un modelo de desigualdad [ 16 ]. El sector se afirma como la desigualdad social en salud citada como "un elefante en la habitación" [ 11 ]. La atención sanitaria en una gama más amplia de circunstancias suele dejar opciones sin resolver que brindan a los médicos el derecho a vivir en situaciones indefinidas [ 17 ]. Las industrias privadas con fines de lucro están sujetas a la corrupción (conflictos de intereses impulsados por las empresas), además de la ruina moral de los individuos y/o grupos a cambio de más ingresos, son cada vez más comunes [ 16 ]. Esto se ve frustrado por la ausencia de directrices claras y completas y de un marco legal que rijan todas las opciones concebibles en todo momento con el principio de "talla única".

La mera novedad u obsolescencia de la tecnología no es un criterio de aceptación o rechazo sino de su calidad para satisfacer el mejor interés del paciente [ 10 ]. Se debe seleccionar e instalar en la industria de la salud la tecnología adecuada que valore los sentimientos morales y mejore la calidad de la atención. La implementación de nuevas tecnologías exige nuevos roles con nuevas responsabilidades éticas [ 18 ]. La tecnología influye [ 10 ] en la complejidad de la atención moderna [ 19 ], como la cuestión del aborto y la investigación con células madre [ 7 ], y el placebo [ 20 ] ha aumentado los desafíos a las prácticas médicas. Sin embargo, el sistema de justicia penal debe corregir la falta de prestación de servicios estándar en caso de violaciones graves de los códigos de prácticas de los profesionales de la salud [ 21 ].

#### **El deber del médico y los derechos del paciente**

Las relaciones médico-paciente se basan en la valoración de la ética moral esencial de la atención médica [ 10 ]. Preferiblemente, se valoran más los servicios independientes, imparciales, libres de conflictos de intereses y dirigidos al mejor interés del paciente [ 22 ]. Los servicios de salud justos aumentan la satisfacción del paciente [ 11 ]. Los servicios altamente éticos y moralmente estandarizados son la preocupación central de los valores humanos [ 13 ] para el cumplimiento de los servicios estandarizados [ 4 ]. Este es un enfoque fundamental de las relaciones médico-paciente como núcleo de la medicina [ 23 ].

Según ' Bolam ', los médicos están libres de culpa o negligencia por las prácticas aceptadas por un experto responsable, mientras que, según 'Montgomery', se espera que los médicos brinden la información más completa posible, incluidas todas las opciones posibles, incluidas las raras [ 24 ]. Sin embargo; Es mejor para los pacientes tener derecho a obtener información precisa de la fuente adecuada, lo que mejora la satisfacción del paciente [ 1 ].

Los médicos deben obtener el consentimiento antes de derivar pacientes [ 25 ]. Los consentimientos informados se aceptan sólo después de comunicar información detallada

y suficiente [ 26 ]. Por lo tanto, los médicos deben comunicar los beneficios y/o riesgos potenciales de la intervención o procedimiento antes de obtener el consentimiento informado del paciente o sus tutores en el caso de menores y pacientes con discapacidad mental [ 1 ].

#### **Determinantes de una buena relación proveedor-paciente**

Los pacientes que no pueden hacer frente a situaciones de salud actuales son vulnerables y dependientes para buscar servicios de profesionales [ 3 ]. Por lo general, establecen un contrato voluntario y participan en la toma de decisiones [ 27 ]. Los buenos contratos y relaciones crean, desarrollan y mantienen la confianza para obtener mejores resultados del tratamiento y mejorar la satisfacción del paciente [ 2, 11 ]. La autonomía del paciente subyacente, el estilo de comunicación, la empatía del médico, la continuidad y la ausencia de conflicto de intereses son la base para mantener las buenas relaciones establecidas [ 27 ].

Los médicos y los clientes generalmente enfrentan desafíos al negociar [ 11 ] y establecer relaciones contractuales que idealmente continúan o disminuyen en función de su libre albedrío [ 22 ]. El médico sólo puede rechazar el acuerdo si la situación de salud del paciente no está dentro del alcance del nivel de competencia actual y/o el paciente no responde al tratamiento y/o procedimiento, pero no por motivos de raza, color, religión, origen nacional, orientación sexual, género y cualquier otra variable [ 22 ].

#### **La preocupación del paciente**

Los pacientes están preocupados por los aspectos de calidad de los servicios sanitarios. Los engaños más comunes y la violación de los secretos del paciente se encuentran entre las preocupaciones importantes del paciente, por lo que se pregunta y se preocupa por su confiabilidad [ 28 ]. Esto afecta el comportamiento de los pacientes en la búsqueda de atención médica.

Proporcionar un servicio asequible para los pacientes en interés de los pacientes. Más del setenta por ciento de la industria de la salud se financia mediante gastos de bolsillo [ 16 ]. Estos esquemas de financiación favorecen a los ricos que pueden permitírselo, mientras que el sistema a menudo priva a los pobres que lo merecen y no pueden evaluar los servicios. El mecanismo no pudo garantizar el derecho humano universal fundamental de acceder a los servicios básicos de salud [ 7 ].

Se insta a los trabajos colaborativos a competir en una medicina moderna cada vez más compleja y desafiante para brindar atención segura al paciente [ 19 ]. Los pacientes están más obsesionados con las decisiones que valoran sus derechos [ 29 ] y están preocupados por su participación en la toma de decisiones [ 30 ]. Los proveedores de atención médica pesimistas generalmente usan lenguajes persuasivos que afectan sus decisiones sin la divulgación completa de información suficiente y detallada sobre el diagnóstico, el examen físico, el riesgo del tratamiento, los beneficios y los efectos secundarios, la calificación y los logros profesionales del médico tratante, la confidencialidad, la opinión alternativa y los riesgos del procedimiento quirúrgico, el derecho a acceder al historial médico previa solicitud antes de pedir el consentimiento del paciente [ 31 ]. La calidad de

los servicios de salud y el proceso no deben ser discriminatorios y se deben brindar servicios justos por igual, independientemente de los antecedentes del paciente [ 32 ].

### **Cuándo violar los principios éticos en las prácticas médicas**

La información confidencial privada del paciente puede romperse si el daño de mantenerla anula sus beneficios y los intereses del público cuando se considera el mal menor para el individuo [ 1 ]. Los avances en el conocimiento médico traen problemas multifacéticos en la industria de la salud.

La investigación de ensayos clínicos aplicada en población humana cuando nuevos medicamentos o procedimientos con la intención de mejorar la calidad de los servicios a expensas de los riesgos conocidos son razones aceptables y justificables para publicar los resultados en revistas científicas [ 33 ]. Proteger a la sociedad y al individuo contra algunos prejuicios garantiza el interés público y previene daños públicos a expensas de un mal menor para el individuo y/o la comunidad.

### **El alcance de la ética en la medicina.**

Los deberes y responsabilidades de los médicos pueden ir más allá del individuo y llegar a la comunidad [ 34 ]. Los códigos éticos del Protocolo de Estambul se centran en principios comunes de fundamentos jurídicos de la ética de la atención sanitaria, la profesión y las obligaciones de los profesionales de la salud [ 21 ].

Los principios básicos de estándares y calidad cumplen con los códigos de ética profesional orientados a los derechos, el bienestar y la fe del paciente con las obligaciones comunes del proveedor de atención médica durante los procesos de prestación de atención médica [ 21 ].

*El 10<sup>de</sup> agosto de 2009, Erdogan fue arrestado políticamente. Después de diez días, fue trasladado al hospital y allí murió poco después de su llegada. El hospital informó que la huelga de hambre estaba asociada a un edema pulmonar. Sus familiares observaron su cadáver mientras lo lavaban y notaron muchos rastros de abuso físico. Molestos con la situación, varios de sus familiares distrajeron las comisarías mientras otros rasgaban el sudario, tomaban fotografías y filmaban películas del cadáver.*

*Luego, la Asociación Médica Turca reconoció oficialmente la situación y rechazó el informe del hospital y lo calificó como descarga eléctrica y tortura por ahorcamiento asociada a insuficiencia respiratoria asociada a politraumatismos. El culpable condenó al perpetrador a una pena de cárcel de cinco años y medio por violar la ética médica por negligencia relacionada con el homicidio del perpetrador y el informe cumplía los principios del protocolo de Minnesota [ 21 ].*

Por lo tanto; El cumplimiento de la ética médica es muy importante durante el diagnóstico, tratamiento y/o procedimiento e incluso durante las fases postintervención. *Los servicios médicos se consideran un deber sagrado y Allah recompensó la profesión de los médicos en el Islam. El Mensajero de Allah les preguntó: '¿Quién es el mejor médico entre ustedes?' Preguntaron: ¿Existe preferencia entre los médicos? ¿Oh Mensajero de Allah? Él dijo: 'el que envió la enfermedad también envió la cura [ 1 ].*

Dependiendo de la competencia de los médicos, el resultado del procedimiento o intervención puede aumentar el sufrimiento o mejorar el estado de salud del paciente.

### **Desafíos de la ética médica y la tecnología moderna**

Hoy en día, la ética médica es comúnmente violada. Los modernos modelos comercializados de atención favorecen la violación de la ética médica, lo que resulta en ruinas de desprofesionalización [ 3 ]. Los directivos de alto nivel suelen firmar contratos para recetar algunos medicamentos de la empresa con más preferencia que otros para coches de alta gama y otros incentivos, y esto se está convirtiendo en una experiencia más común en las industrias farmacéuticas y se abusa de los pacientes para gastos innecesarios relacionados con investigaciones y procedimientos no relacionados con ese fin. de pacientes de ordeño [ 16 ]. Tal interés ha impulsado las decisiones de los médicos a ocultar intencionalmente los daños relacionados con los medicamentos y a que los pacientes no puedan prevenir los impactos adversos de los medicamentos [ 11 ].

Además, la introducción de un tercer elemento informático para intercambiar, archivar y recuperar información en medicina cambiará significativamente la práctica de la medicina [ 35 ]. Sin embargo, el uso de la tecnología de Internet podría minimizar potencialmente la comodidad psicológica que se siente cuando los proveedores están presentes en la oficina de servicios. Por tanto, la atención sanitaria moderna está fuertemente influenciada por las prácticas morales de los profesionales sanitarios. La corrupción se está volviendo bastante común en la práctica sanitaria y los profesionales están perdiendo su integridad que es muy importante en lugar de valorar el mejor interés del paciente. Por lo tanto, las partes interesadas deben tomar muchas medidas correctivas para minimizar la creciente tasa de sufrimiento evitable de los pacientes relacionado con las negligencias médicas.

### **Ética y derecho**

Las intervenciones y/o procedimientos médicos suelen entremezclarse con la ética y las leyes. La forma correcta de practicar no siempre es aplicable de manera similar a todas las situaciones, ya que en principio no existe una “talla única”. La mejor manera de proceder en situaciones de dilema ético es decidir sobre la favorabilidad de las intervenciones y consultar los marcos legales del país. Esto en sí mismo otorga al médico un derecho autónomo a mentir en situaciones complejas e indefinidas.

Por ejemplo, intervenciones como el aborto por motivos opcionales aplicables y legalmente aceptables pueden no tener fundamento legal en otras situaciones [ 17 ]. Sin embargo, esto podría interpretarse erróneamente durante intervenciones reales centradas en los intereses de los clientes, el derecho y la ética. De manera similar, se niega científicamente patentar la investigación con células madre de embriones humanos debido a su efecto destructivo sobre los embriones humanos y la violación de la moral pública [ 7 ].

### **Conocimientos, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud.**

Los profesionales de la salud son responsables de compartir el conocimiento que se utiliza para realizar las tareas con éxito, promoviendo y mejorando la calidad de los servicios médicos [ 6 ]. La retención intencional de información sanitaria valiosa para beneficio personal no es ética y está condenada [ 15 ]. Aplicar el conocimiento adecuado de los

aspectos éticos y legales de la medicina es un elemento esencial en la práctica clínica [ 2 ]. Además, tener una actitud favorable hacia la práctica ética está muy influenciada por los factores sociopolíticos y ambientales [ 13 ].

Prestar servicios de salud justos es el núcleo de la ética médica [ 9 ]. Es importante equilibrar los intereses individuales y públicos [ 1 ]. Por lo tanto, se espera que los profesionales de la salud cumplan con los códigos éticos durante todos los procesos de prestación de atención médica [ 21 ]. Los pacientes están muy preocupados por violaciones más graves de decir la verdad y guardar secretos [ 28 ]. La comunicación eficaz de información sanitaria precisa sobre los problemas aumenta la satisfacción del paciente con las intervenciones médicas [ 1 ]. Por lo tanto, la aplicación de teorías y modelos de educación para la salud permite a los investigadores y educadores de la salud tener una comprensión profunda y completa del cumplimiento del comportamiento ético [ 5 ]. Sin embargo; El sistema de salud es el modelo de las desigualdades [ 16 ] porque en los sistemas se experimentan desigualdades sociales comunes [ 11 ]. Por lo tanto, estandarizar los procesos y garantizar una atención justa y de buena calidad al paciente es un requisito obligatorio en la industria de la salud.

### **CONCLUSIÓN**

El cumplimiento de las directrices éticas es preocupación de las partes interesadas. Por lo tanto; Es importante explorar las cuestiones éticas y la experiencia de las prácticas clínicas para compartir información para mejorar los resultados de la atención médica del paciente y responder a situaciones difíciles.

### **Abreviaturas**

NLM—Biblioteca Nacional de Medicina

### **Competencia de intereses**

Los autores no tienen conflictos de intereses.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.Chamsi-Pasha H, Albar MA: Relación médico-paciente. Perspectiva islámica. *Revista médica saudí* 2016, 37(2):121–126.
- 2.Stirrat GM, Johnston C, Gillon R, Boyd K: Ética médica y derecho para los médicos del mañana: Declaración de consenso de 1998 actualizada. *Revista de ética médica* 2010, 36(1):55–60.
- 3.Pellegrino ED: La ética médica en una era de bioética: reajustando la brújula de la profesión médica. *Medicina teórica y bioética* 2012, 33(1):21–24.
- 4.McCammon SD, Brody H: Cómo la ética de la virtud influye en el profesionalismo médico. *Foro HEC: una revista interdisciplinaria sobre cuestiones éticas y legales de los hospitales* 2012, 24(4):257–272.
- 5.Ghaffarifar S, Ghofranipour F, Ahmadi F, Khoshbaten M: Barreras para una relación médico-paciente eficaz basada en el modelo PRECEDE PROCEED. *Revista global de ciencias de la salud* 2015, 7(6):24–32.

6. Wu T, Li Y, Zhen S, Deng S, Zhang L, Fan C, Jia W, Zhong Z, Du L, Liu X *et al*: Declaración conjunta sobre la promoción del desarrollo de la ética de las publicaciones entre las revistas médicas en China. *Revista de medicina basada en evidencia* 2011, 4(4):214–216.
7. Hansson MG, Chadwick R: ¿La ética médica está haciendo su trabajo? *Revista de medicina interna* 2011, 269(4):366–369.
8. Datema TA, Oskam L, van Beers SM, Klatser PR: Revisión crítica del proceso de mejora gradual de laboratorios hacia la acreditación (SLIPTA): sugerencias para la armonización, implementación y mejora. *Medicina tropical y salud internacional: TM & IH* 2012, 17(3):361–367.
9. Frewer A: Los derechos humanos desde el juicio a los médicos de Nuremberg hasta la Declaración de Ginebra. Personas e instituciones en ética e historia médica. *Medicina, atención sanitaria y filosofía* 2010, 13(3):259–268.
10. Giordano J: Respice ... prospice : filosofía, ética y atención médica: pasado, presente y futuro. *Filosofía, ética y humanidades en la medicina: PEHM* 2010, 5:17.
11. Furler JS, Palmer VJ: La ética de la práctica cotidiana en la atención médica primaria: respondiendo a las desigualdades sociales en salud. *Filosofía, ética y humanidades en medicina: PEHM* 2010, 5:6.
12. Bending ZJ: Reconceptualizar la relación médico-paciente: reconocer el papel de la confianza en la atención sanitaria contemporánea. *Revista de investigación bioética* 2015, 12(2):189–202.
13. Parikh SM: Educación sobre profesionalismo y ética de la salud global en las facultades de medicina. *El mentor virtual: VM* 2010, 12(3):197–201.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grupo P.: Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis: la declaración PRISMA. *PLoS Med* 2009, 6(e1000097).
15. Opiniones del Código de Ética Médica de la AMA sobre procedimientos y dispositivos de patentes. *El mentor virtual: VM* 2010, 12(2):96.
16. Berger D: La corrupción arruina la relación médico-paciente en la India. *BMJ* 2014, 348: g 3169.
17. Oyer DJ: Jugando a la política con la relación médico-paciente. *Revista de medicina de Nueva Inglaterra* 2012, 366(24):2326–2327.
18. Dekkers W, Gordijn B: Análisis conceptual e investigación empírica en filosofía médica y ética médica. *Medicina, atención sanitaria y filosofía* 2010, 13(1):1–2.
19. Kondro W: Los errores médicos aumentan debido a la complejidad de la atención y la ruptura de la relación médico-paciente, dice el médico consultor. *CMAJ: revista de la Asociación Médica Canadiense = revista de la Asociación medico canadiense* 2010, 182(13 ):E 645–646.
20. Miller FG, Colloca L: El fenómeno placebo y la ética médica: repensar la relación entre el consentimiento informado y la evaluación riesgo-beneficio. *Medicina teórica y bioética* 2011, 32(4):229–243.
21. Furtmayr H, Frewer A: Documentación de la tortura y el Protocolo de Estambul: ética médica aplicada. *Medicina, atención sanitaria y filosofía* 2010, 13(3):279–286.

22. Opiniones del Código de Ética Médica de la AMA sobre el respeto de los derechos civiles y humanos. *El mentor virtual: VM* 2010, 12(8):644.
23. Heyne T: Ética médica y clínicas minoristas. *El mentor virtual: VM* 2011, 13(9):612–619.
24. Lee A: ' Bolam ' a 'Montgomery' es el resultado del cambio evolutivo de la práctica médica hacia la ' atención centrada en el paciente '. *Revista médica de posgrado* 2017, 93(1095):46–50.
25. Prokopetz JJ, Lehmann LS: Los médicos como recaudadores de fondos: la filantropía médica y la relación médico-paciente. *Medicina PLoS* 2014, 11(2 ):e 1001600.
26. Dranseika V, Piasecki J, Waligora M: Información relevante y consentimiento informado en la investigación: en defensa del estándar subjetivo de divulgación. *Ética de la ciencia y la ingeniería* 2017, 23(1):215–225.
27. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J: Exploración de las dimensiones de la relación médico-paciente en la práctica clínica en entornos hospitalarios. *Revista internacional de políticas y gestión de la salud* 2014, 2(4):159–160.
28. Frader J, Kodish E, Lantos JD: Rondas de ética. Reanimación simbólica, inutilidad médica y derechos de los padres. *Pediatría* 2010, 126(4):769–772.
29. Unnikrishnan B, Trivedi D, Kanchan T, Rekha T, Mithra P, Kumar N, Kulkarni V, Holla R, Talish M: Conciencia de los pacientes sobre sus derechos: un estudio de la costa sur de la India. *Ética de la ciencia y la ingeniería* 2017, 23(1):203–214.
30. Skowron KB, Angelos P: Revisión del consentimiento informado quirúrgico: ¿es hora de revisar la rutina? *Revista mundial de cirugía* 2017, 41(1):1–4.
31. Compagnone C, Schatman ME, Rauck RL, Van Zundert J, Kraus M, Primorac D, Williams F, Allegri M, Sacconi G, Fanelli G: Pasado, presente y futuro del consentimiento informado en la investigación del dolor y la genómica: desafíos Frente a la comunidad médica global. *Práctica del dolor: revista oficial del World Institute of Pain* 2017, 17(1):8–15.
32. Witon M, Strapagiel D, Glenska-Olender J, Chroscicka A, Ferdyn K, Skokowski J, Kalinowski L, Pawlikowski J, Marciniak B, Pasterk M *et al*: Organización de [BBMRI.pl](http://BBMRI.pl) : La red polaca de biobancos . *Biopreservación y biobanco* 2017.
33. Sismondo S, Doucet M: La ética de la publicación y la gestión fantasma de la publicación médica. *Bioética* 2010, 24(6):273–283.
34. Weaver R, Wilson I: Percepciones de los estudiantes de medicina australianos sobre el profesionalismo y la ética en los programas de televisión médicos. *Educación médica BMC* 2011, 11:50.
35. Wright A: Tú, yo y la computadora somos tres: navegar la relación médico-paciente en la era de los registros médicos electrónicos. *Revista de medicina interna general* 2015, 30(1):1–2.



## **ETHICAL PRACTICE IN MEDICINE: A REVIEW**

**AUTHORS:** Kasaw Adane, Ligabaw Worku, Teshiwal Deress, Adino Tesfahun  
University of Gondar

[kswadane@gmail.com](mailto:kswadane@gmail.com) Corresponding Author

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-5692>

### **ABSTRACT**

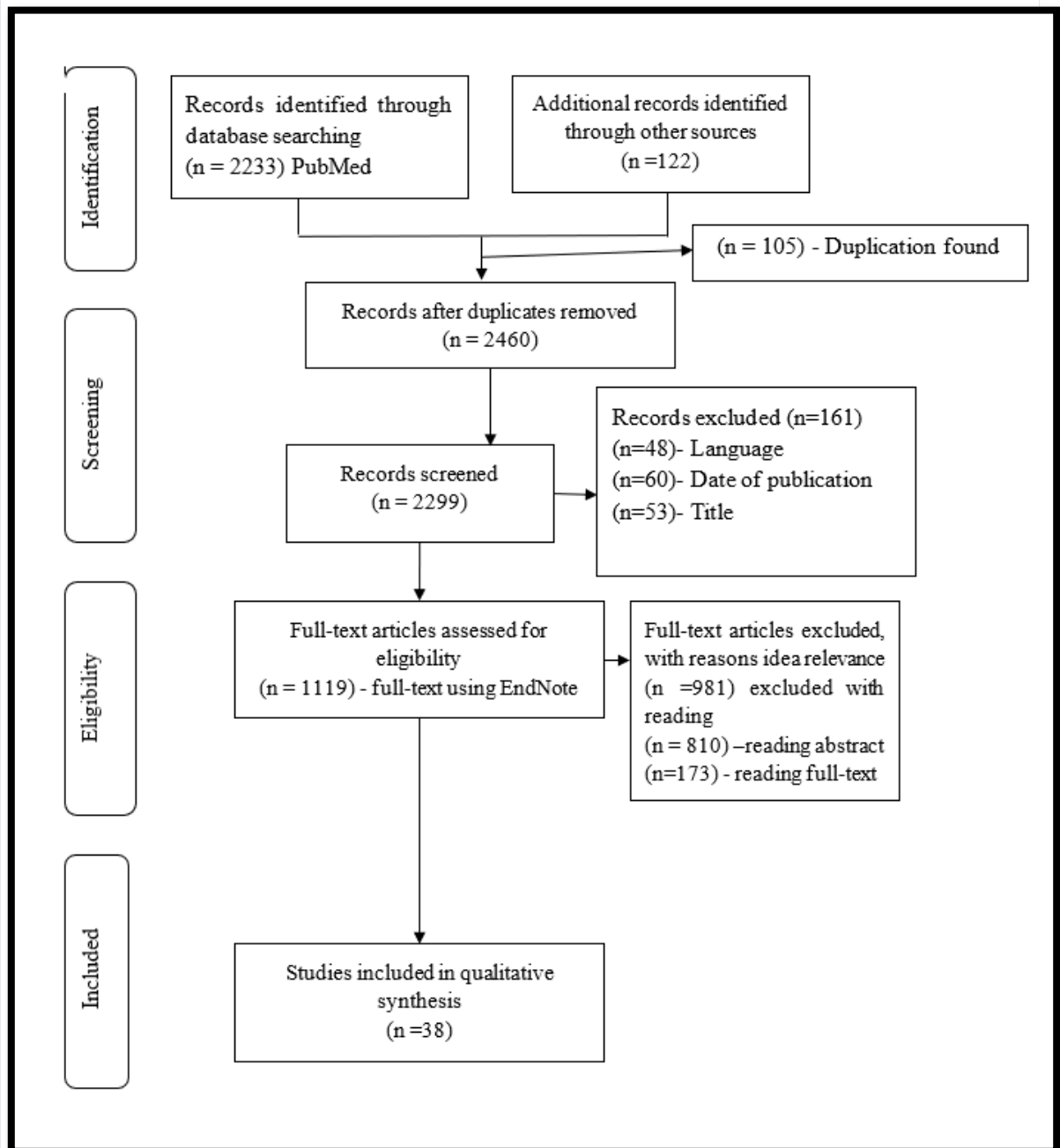
A patient with health problems seek healthcare services from healthcare professionals. Their patient-provider relationships are usually affected by roles, gifts, services, and physical contact. The major ethical healthcare practices focus on respecting patient's freedom and basic human rights. However, there are only limited references materials issued on medical ethics and ethical medical practices. Hence, this review article tries to describe the important aspects of ethical practices in healthcare delivery.

Initially, idea conceptualization, planning and keyword defining were for the development of this material. The keywords were medical ethics, code of ethics, bioethics, ethical practice, quality service and healthcare ethics.

Then, two authors independently assessed published materials using EndNote® program from PubMed (NML) and Google Scholar databases. Finally, from a total of 721 full-text articles downloaded, 34 published article meeting inclusion criteria were included in this article.

Adherence to high ethical and moral standards, responding to societal needs and reflection social contract, subordinating self-interest to the interest of others and the manifestation of the core human values are all expected from healthcare professionals. Ethical and legal dimensions of medicine are very important. Hence, providing high-quality patient care at low cost and compliance with ethical and moral standards is the most common reason for the incompliance with medical ethics. Hence, healthcare professionals are expected to have a minimum level of knowledge on ethical concepts, favorable attitude, and a minimum level of skill to comply with regulatory and ethical requirements in all situations.

**KEY WORDS:** *Medical Ethics* *ethical practice* *quality service*



## BACKGROUND

The earliest and most meticulous book was written by Al-Ruhawi and Al-Razi over thousands of years ago [1]. Nowadays, medical ethics is a vital element of medicine for clinical, medical and beneficial public health services with the lowest risks [2]. Medical students commonly oath at graduation ceremony promising to be competent and act to the best interest of the sick [3].

The three layers of an “Onion Model” of three layers signifying the essential elements of moral value. The outer layer represents the knowledge and adherence to the principles and duties; the middle layer the gradual value internalization through deliberate practice,

and the center layer core value represents the ultimate development of virtuous character by which practices are habituated and defaulted even at the time of high stress [4].

Scientific and contextual curriculums designed with associated technical skills [2] enable graduates to understand and exercise high personal values by applying theories and models during planning, execution and evaluation phases of healthcare rendering processes [5]. An integrated system of actions, rules and moral principles of ethics [6] is primarily concerned with healthcare for the gain of the patients [3]. The legal and ethical aspects of medicine are essential elements of clinical practices [1]. Doctors, researchers, ethical review boards, legislators, and policymaker are stakeholders interested in ethical compliance [7]. Patient and healthcare providers require contractual agreement and are free to enter into or decline it. The role of doctors is minimizing the pain of sufferings within the scope of their current level of knowledge and competence. Hence, medical ethics is highly important in healthcare practice [8].

The core principles of medical ethics orbits around fair and quality healthcare services [9]. The problems of ethics and ethical practices have deep roots emerge from culture, politics, and long developmental history of the healthcare services industry [10]. By its very nature, seeking healthcare services are naturally universal [3] and providing high-quality patient care is the responsibility of healthcare professionals [11].

The chief mission of medical ethics is to protect patient's vital interests in getting proper medical services with minimum errors if it is inevitable [7]. The expectation of patients is obtaining kind, humble, compassionate, honest, trustworthy, respectful and confidential [1] services consistent with their best interest [12].

Ethical services reflect the social needs, complies with subordinate self-interests to the interest of others, manifest core human values during the healthcare delivery process [13]. However; there are also misconceptions, malpractices, unintended errors, lack of understanding which are common evils interrelated to ethical patient care. Therefore, this review increases the importance of ethical medical practices as an important quality requirement in healthcare rendering processes.

#### **METHOD AND MATERIALS**

The qualitative research design was used in developing this review. The review process followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [14]. The guideline was used for checking the eligibility of published materials issued in the English language by peer-reviewed journals. Conceivable key term combinations were done using Boolean operators AND and/or OR. Published articles issued by reputable journals were accessed from PubMed and Google Scholar databases. However, the searching strategy is not applicable by unique combination of keywords. Searching was done by KA and TD separately.

Published journals were subsequently screened, selected and checked using the title, abstract and full-text articles check for eligibility. Duplications were also checked after articles were searched by the two investigators. Citation and referencing were done using EndNote X<sup>5</sup> version citation manager software to manage the citation. Data extraction was

done independently using a predefined data extraction checklist. Inconsistent data between the two data abstracters were resolved by discussion and reconciliation. Data were abstracted using (first author, year of publication, setting) and key findings ('medical ethics, code of ethics, bioethics, and healthcare ethics) and additional related findings were paraphrased (fig 1). Then, after abstraction, relevant studies were included using texts and graphical presentation.

## **RESULT**

Published articles issued by reputable journals using English language from 2010 to 2017 were used for this review. These articles were checked for duplication using "Find Duplicate" EndNote® application software features and duplications were removed. A total of 721 full-text articles were downloaded used during the process of article selection. Finally, 34 articles were included for the development of this review material as shown in the figure given below (figure 1).

### **General expectations of medical ethics**

Scientific knowledge, technical skill, and integrity of healthcare practitioners permit them to deliver fair and confidential healthcare services [1]. Sharing their acquired knowledge and skills are the most essential elements of clinical practices [2, 6, 15]. In contrast to this intentional withholding of new knowledge, skills and techniques for one's own personal gain is professionally prohibited and contributes little quality improvement benefits [15].

### **Factors challenging the ethical practice of medicine**

Most characters, codes, oaths profess the virtues of medicine and medical professional itself [4]. Rendering fair healthcare services is influenced by culture, politics, and lengthy developmental history of the healthcare industry and its principal focus is respecting basic human rights and freedom of patients [9]. The behavior of the healthcare personnel is greatly influenced by the attitudes, students level of understanding and professionals healthcare within the context of social, political, cultural structures of the community [13]. The main focus of bioethics and moral relations revolves around ensuring social justice and human rights.

The future practice of medicine is influenced by the socio-political, education and economic factors [10]. The rapidly changing environment demands ethical medical practices. The advancement of healthcare technology in healthcare still brings more challenges to the existing practice of medicine.

An accessible and affordable quality indicator variable is among the moral and economic aspects of the problems in healthcare rendering processes [3]. Practically, the health system itself is a model of inequality [16]. The sector is stated as social health inequality quoted "an elephant in the room" [11]. Healthcare under a wider range of circumstances usually leaves unresolved options which provide doctors the right to live under undefined situations [17].

Private for-profit industries are liable to corruption - business-driven conflicts of interests—in addition to the moral ruins of the individuals and/or groups in exchange for more revenue are becoming more common [16]. This is confounded by the absence of clear and

comprehensive guideline and legal frame governing all the conceivable options at all time with the principle of “one size fits all”.

The mere newness or obsolescence of technology is not acceptance or rejection criteria but on its quality of meeting the best interest of the patient [10]. The right technology valuing moral sentiments and upscaling the quality of care must be selected and installed in the healthcare industry. Implementing new technologies demands new roles with new ethical responsibilities [18]. Technology influence [10] the complexity of modern care [19] such as the issue of abortion and stem cell research [7], and placebo [20] has been increasing the challenges to medical practices. However, failure to provide standard services must be corrected by the criminal justice system during serious violations of codes of practices healthcare professionals [21].

### **The duty of the physician and the rights of the patient**

Physician-patient relationships rely on valuing essential moral ethics of medical care [10]. In preference, independent, unbiased, impartial, free from interest-driven conflicts and services directed towards the best interest of the patient is most appreciated [22]. Fair healthcare services increase patient’s satisfaction [11]. Highly ethical and morally standardized services are the core concern of human values [13] for compliance with standardized services [4]. This is a fundamental focus of such physician-patient relationships as a core of medicine [23].

According to ‘Bolam’ doctors are free of guilty or negligence for practices accepted by responsible expert whereas according to ‘Montgomery’ doctors are expected to give the fullest possible information including all possible options including the rare ones [24]. However; it is better for the patients to have the right to obtain accurate information from the right source which improves patient satisfaction [1].

Physicians must secure consent before referring patients [25]. Informed consents are accepted only after communicating detail enough information [26]. Therefore, physicians must communicate benefits and/or potential risks of intervention or procedure before obtaining informed consent from the patient or their guardians in the case minors and mentally impaired patients [1].

### **Determinants of good provider-patient relationships**

Patients unable to cope with current health situations are vulnerable and dependent to seek services from professionals [3]. They usually establish a voluntary contract and participate in decision-making [27]. Good contracts and relationships build, develop, and maintain confidence for the better treatment outcome and improved patient satisfaction [2, 11]. The underlying patient’s autonomy, style of communication, doctor’s empathy, continuity and absence of conflict of interests are the basis for maintaining the established good relationships [27].

Doctors and clients usually face challenges while bargaining [11] and establishing contractual relationships which are ideally continuing or decline based on their free will [22]. The physician can only decline agreement if patient’s health situation which is not within the reach of the current competence level and/or the patient does not respond to

the treatment and/or procedure but not on race, color, religion, national origin, sexual orientation, gender, and any other variable [22].

### **Patient's concern**

Patients are concerned about the quality aspects of healthcare services. The most common deceptions and breach of the patient's secrets are among the important patient concerns why wonder and worry about its trustworthiness [28]. These affects healthcare-seeking behavior of patients.

Providing affordable service for the patients in the interest of the patients. Over seventy percent of the healthcare industry is financed through out-of-pocket expenditure [16]. Such financing schemes favor the rich who can afford whereas the system often deprives the poor who is deserving and could not assess the services. The mechanism could not ensure the fundamental universal human right of accessing the basic healthcare services [7].

Collaborative works urged to compete in an ever-increasing and challenging complex modern medicine to deliver safe patient care [19]. Patients are more obsessed with decisions valuing their rights [29] and are concerned about their participation in decision-making [30]. Pessimistic healthcare providers usually use persuasive languages affecting their decisions without the full disclosure of detail enough information on diagnosis, physical examination, treatment risk, benefits, and side effects, qualification and professional achievement of treating physician, confidentiality, alternative opinion, the surgical procedure risks, the right to access medical record on request before asking patient's consent [31]. Healthcare services quality and the process should not be discriminatory and fair services should be provided equally irrespective of the patient's background [32].

### **When to violate ethical principles in medical practices**

Patient private confidentiality information may be broken if the harm of maintaining overrides its benefits and the interests of the public when considered with the lesser evil on individual [1]. Advancements in medical knowledge bring multifaceted problems in the healthcare industry.

Clinical trial research applied on human population when new drugs or procedures for the intention of services quality improvement on the expense of known risks are acceptable and justifiable reasons to publish findings at scientific journals [33]. Protecting society and individual against some prejudice ensures the public interest and prevent public damage at the expense of lesser evil on the individual and/or the community.

### **The scope of ethics in medicine**

The duties and responsibilities of physicians may go beyond the individual and reach the community [34]. The ethical codes of the Istanbul Protocol focus on common principles of legal grounds of healthcare ethics, the profession, and obligation of healthcare professionals [21].

The basic principles of standards and quality comply with professional codes ethics targeting towards the patient's rights, wellbeing, and faith with common obligations of healthcare provider during healthcare rendering processes [21].

*On 10<sup>th</sup> of August 2009, Erdogan was arrested politically. After ten days, transported to the hospital and died there shortly after his arrival. The hospital reported as if hunger strike associated pulmonary edema. His family members observed his corpse while washing his corpse and noticed many traces of physical abuse. Annoyed with the situation, several of his relatives distracted the police stations while others tore the burial shroud, took pictures and make films of the corpse.*

*Then, the Turkish Medical Association officially recognized the situation and rejected the hospital report and changed as electric shock and torture by hanging associated respiratory failure associated with multiple traumas. A jail sentence of five and half years was convicted by the culprit on the perpetrator because of violating medical ethics of negligence related homicide of the perpetrator and report was fulfilling the principles of the Minnesota protocol [21].*

Therefore; compliance with medical ethics is very important during diagnosis, treatment and/or procedure and even during post-intervention phases.

*Medical services are considered as a sacred duty and Allah rewarded profession in Islam physicians. The Messenger of Allah asked them, 'Who is the best doctor among you?' They asked: Is there a preference among physicians? O Messenger of Allah? He said, 'the one who sent down the disease also sent down the cure [1].*

Depending on the competence of the physicians, the outcome of the procedure or intervention may increase suffering and or improve the health condition of the patient.

### **Challenges of medical ethics and modern technology**

Nowadays, medical ethics are violated commonly. Modern commercialized models of care favor violation of medical ethics resulting ruins of de-professionalization [3]. Top-level managers usually sign contracts for prescribing some company drugs more preferentially than others for top range cars and other incentives and this is becoming a more common experience in pharmaceutical industries and patients are abused for unnecessary expenses related to unrelated investigations and procedures for the purpose of milking patients [16]. Such interest has driven physician's decisions to cause intentional concealing of drug-related harm and patients to fail to prevent drug adverse impacts [11]. Moreover, the introduction of a third element computer for exchanging, archiving and retrieving information in medicine significantly change the practice of medicine [35].

However, the use of internet technology could potentially minimize psychological comfort felt when providers are present at the service office. Hence, modern healthcare is strongly influenced by the moral practices of healthcare professionals. Corruptions are becoming quite common in healthcare practice and professionals are losing their integrity is very important instead of valuing the patient's best interest. Hence, lots of remedial actions have to be taken by concerned stakeholders so as to minimize the increasing rate of avoidable patient suffering related to medical malpractices.

### **Ethics and law**

Medical interventions and/or procedures usually intermingle with ethics and laws. The right way to practice is not always applicable similarly to all situations as there is not as "one size fits all" in principle. The best way to proceed with situations of an ethical

dilemma is to decide on the favorability of interventions is to consult one's country legal frames. This in itself gives an autonomous right to doctor's to lie during complex and undefined situations.

For instance, interventions such as abortion under optional applicable and legally acceptable grounds may not have legal ground during other situations [17]. However, this could wrongly be interpreted during actual interventions centering the interest of clients, law, and ethics. Similarly, patenting human embryonic stem cell research is scientifically denied because of its destructive effect on human embryos and violating public morality [7].

### **Knowledge, attitude, and practices of healthcare professionals**

Healthcare professionals are responsible to share knowledge which is used to accomplishing tasks successfully, promoting and improving the quality medical services [6]. Intentional withholding valuable healthcare information for one's own personal gain is not ethical and it is condemned [15]. Applying the proper knowledge of the ethical and legal aspects of medicine is an essential element in clinical practices [2]. Moreover; having a favorable attitude towards ethical practice is greatly influenced by the socio-political and environmental factors [13].

Rendering fair healthcare services is the core of medical ethics [9]. It is important to balance the individual and public interests [1]. Therefore, healthcare practitioners are expected to comply with ethical codes during the entire healthcare delivery processes [21]. Patients are highly worried about more serious violations of telling truth and keeping secrets [28]. Effective communication of accurate healthcare information about the problems increases patient satisfaction on medical interventions [1]. Hence, applying theories and models of health education lets health researchers and educators have a deep and comprehensive understanding of compliance with ethical behavior [5].

However; the healthcare system is the model of inequalities [16] because common social inequalities are experienced in the systems [11]. Therefore, standardizing the processes and ensuring fair and good quality patient care is a mandatory requirement in the healthcare industry.

### **CONCLUSION**

Compliance with ethical guidelines is the concern of stakeholders. Therefore; it is important to explore the about the ethical issues and the experience of clinical practices to share information for more improved patient healthcare outcome so as to respond to difficult situations.

### **Abbreviations**

NLM—National Library of Medicine

### **Competing for interest**

Authors have no conflicts of interests

### **REFERENCES**

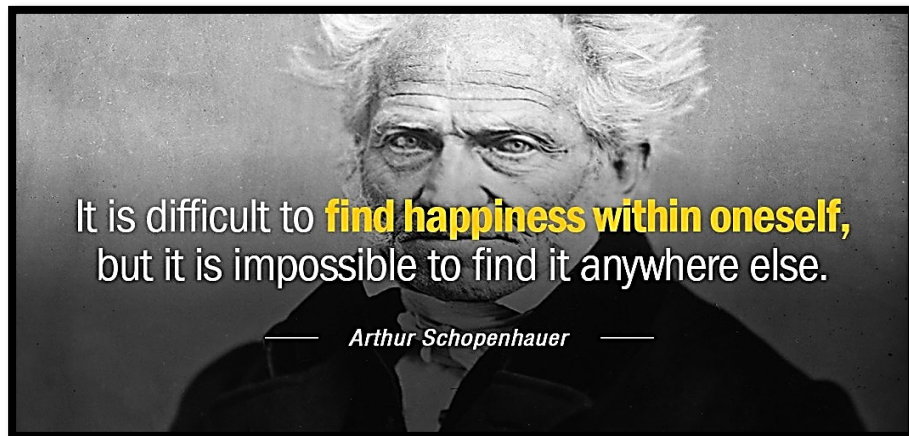


1. Chamsi-Pasha H, Albar MA: Doctor-patient relationship. Islamic perspective. *Saudi medical journal* 2016, 37(2):121–126.
2. Stirrat GM, Johnston C, Gillon R, Boyd K: Medical ethics and law for doctors of tomorrow: the 1998 Consensus Statement updated. *Journal of medical ethics* 2010, 36(1):55–60.
3. Pellegrino ED: Medical ethics in an era of bioethics: resetting the medical profession's compass. *Theoretical medicine and bioethics* 2012, 33(1):21–24.
4. McCammon SD, Brody H: How virtue ethics informs medical professionalism. *HEC forum: an interdisciplinary journal on hospitals' ethical and legal issues* 2012, 24(4):257–272.
5. Ghaffarifar S, Ghofranipour F, Ahmadi F, Khoshbaten M: Barriers to Effective Doctor-Patient Relationship Based on PRECEDE PROCEED Model. *Global journal of health science* 2015, 7(6):24–32.
6. Wu T, Li Y, Zhen S, Deng S, Zhang L, Fan C, Jia W, Zhong Z, Du L, Liu X *et al*: Joint statement on promoting development of publication ethics among medical journals in China. *Journal of evidence-based medicine* 2011, 4(4):214–216.
7. Hansson MG, Chadwick R: Is medical ethics doing its job? *Journal of internal medicine* 2011, 269(4):366–369.
8. Datema TA, Oskam L, van Beers SM, Klatser PR: Critical review of the Stepwise Laboratory Improvement Process Towards Accreditation (SLIPTA): suggestions for harmonization, implementation and improvement. *Tropical medicine & international health: TM & IH* 2012, 17(3):361–367.
9. Frewer A: Human rights from the Nuremberg Doctors Trial to the Geneva Declaration. Persons and institutions in medical ethics and history. *Medicine, health care, and philosophy* 2010, 13(3):259–268.
10. Giordano J: Respite...prospice: philosophy, ethics and medical care- past, present, and future. *Philosophy, ethics, and humanities in medicine: PEHM* 2010, 5:17.
11. Furler JS, Palmer VJ: The ethics of everyday practice in primary medical care: responding to social health inequities. *Philosophy, ethics, and humanities in medicine: PEHM* 2010, 5:6.
12. Bending ZJ: Reconceptualising the doctor-patient relationship: recognising the role of trust in contemporary health care. *Journal of bioethical inquiry* 2015, 12(2):189–202.
13. Parikh SM: Global health ethics and professionalism education at medical schools. *The virtual mentor: VM* 2010, 12(3):197–201.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009, 6(e1000097).
15. AMA Code of Medical Ethics ' Opinions on Patenting Procedures and Devices. *The virtual mentor: VM* 2010, 12(2):96.
16. Berger D: Corruption ruins the doctor-patient relationship in India. *BMJ* 2014, 348:g3169.

17. Oyer DJ: Playing politics with the doctor-patient relationship. *The New England journal of medicine* 2012, 366(24):2326–2327.
18. Dekkers W, Gordijn B: Conceptual analysis and empirical research in medical philosophy and medical ethics. *Medicine, health care, and philosophy* 2010, 13(1):1–2.
19. Kondro W: Medical errors increasing because of complexity of care and breakdown in doctor-patient relationship, physician consultant says. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2010, 182(13):E645–646.
20. Miller FG, Colloca L: The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment. *Theoretical medicine and bioethics* 2011, 32(4):229–243.
21. Furtmayr H, Frewer A: Documentation of torture and the Istanbul Protocol: applied medical ethics. *Medicine, health care, and philosophy* 2010, 13(3):279–286.
22. The AMA Code of Medical Ethics' Opinions on Respect for Civil and Human Rights. *The virtual mentor: VM* 2010, 12(8):644.
23. Heyne T: Medical ethics and retail clinics. *The virtual mentor: VM* 2011, 13(9):612–619.
24. Lee A: 'Bolam' to 'Montgomery' is result of evolutionary change of medical practice towards 'patient-centred care'. *Postgraduate medical journal* 2017, 93(1095):46–50.
25. Prokopetz JJ, Lehmann LS: Physicians as fundraisers: medical philanthropy and the doctor-patient relationship. *PLoS medicine* 2014, 11(2):e1001600.
26. Dranseika V, Piasecki J, Waligora M: Relevant Information and Informed Consent in Research: In Defense of the Subjective Standard of Disclosure. *Science and engineering ethics* 2017, 23(1):215–225.
27. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J: Exploring the dimensions of doctor-patient relationship in clinical practice in hospital settings. *International journal of health policy and management* 2014, 2(4):159–160.
28. Frader J, Kodish E, Lantos JD: Ethics rounds. Symbolic resuscitation, medical futility, and parental rights. *Pediatrics* 2010, 126(4):769–772.
29. Unnikrishnan B, Trivedi D, Kanchan T, Rekha T, Mithra P, Kumar N, Kulkarni V, Holla R, Talish M: Patients' Awareness About Their Rights: A Study from Coastal South India. *Science and engineering ethics* 2017, 23(1):203–214.
30. Skowron KB, Angelos P: Surgical Informed Consent Revisited: Time to Revise the Routine? *World journal of surgery* 2017, 41(1):1–4.
31. Compagnone C, Schatman ME, Rauck RL, Van Zundert J, Kraus M, Primorac D, Williams F, Allegri M, Sacconi G, Fanelli G: Past, Present, and Future of Informed Consent in Pain and Genomics Research: Challenges Facing Global Medical Community. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain* 2017, 17(1):8–15.
32. Witon M, Strapagiel D, Glenska-Olender J, Chroscicka A, Ferdyn K, Skokowski J, Kalinowski L, Pawlikowski J, Marciniak B, Pasterk M *et al*: Organization of [BBMRI.pl](http://BBMRI.pl): The Polish Biobanking Network. *Biopreservation and biobanking* 2017.
33. Sismondo S, Doucet M: Publication ethics and the ghost management of medical publication. *Bioethics* 2010, 24(6):273–283.

34. Weaver R, Wilson I: Australian medical students' perceptions of professionalism and ethics in medical television programs. *BMC medical education* 2011, 11:50.

35. Wright A: You, me, and the computer makes three: navigating the doctor-patient relationship in the age of electronic health records. *Journal of general internal medicine* 2015, 30(1):1-2.



**MORTALIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON IVERMECTINA EN PACIENTES EN CUIDADOS CRÍTICOS INGRESADOS POR NEUMONÍA COVID-19 (31 DE MARZO Y EL 22 DE JUNIO DE 2021)**

**AUTORES:** Gustavo Nacif 1, Alexis Doresky 2, Sebastián Udry 3

1Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

2, 3Centro de Investigación "Fundación Respirar". Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

**Autor correspondiente:** Gustavo A. Nacif

**Teléfono:** +5492213045130

**Correo electrónico:** [nacifgus@yahoo.com.ar](mailto:nacifgus@yahoo.com.ar)

### **RESUMEN:**

Aunque la ivermectina (IVM) nunca fue aprobada oficialmente como tratamiento eficaz contra la enfermedad Covid-19, se ha utilizado con éxito en muchos ensayos, aunque algunos de ellos tenían preocupaciones metodológicas.

**Objetivos:** Este estudio tiene como objetivo establecer el potencial de la ivermectina (IVM), un fármaco antiparasitario, virucida y antiinflamatorio, para reducir las tasas de mortalidad entre pacientes críticos con neumonía por Covid-19.

**Métodos:** En nuestro ensayo, comparamos el uso de IVM "fuera de nivel" además del tratamiento estándar de atención (SOC) (Grupo IVM, n: 45) y el tratamiento SOC únicamente (Grupo de control, n: 44) en pacientes con Covid-19 Neumonía. Los pacientes ingresaron por separado en dos UCI Polivalentes Argentinas ubicadas una al lado de la otra. Ambas UCI siguen los mismos protocolos terapéuticos, emplean dispositivos idénticos y también cuentan con el mismo personal médico residente. Es importante destacar que las dos poblaciones de pacientes fueron altamente comparables en términos de distribución de género, edad promedio, valores de puntuación SOFA, prevalencia de pacientes con obesidad y obesidad mórbida, días desde la aparición de los síntomas y porcentaje de pacientes con ventilación mecánica (VM). En cuanto a las comorbilidades, se observaron n41 frente a n34 en IVM y el grupo de control respectivamente.

**Resultados:** la mortalidad global fue de 63,63% (28/24) en el Grupo Control y de 35,55% (16/45) en el Grupo MIV ( $p=0,014805$ , Odds Ratio: 0,3153, IC 95%: 0,1326-0,7495). Cabe destacar que, centrándonos únicamente en los pacientes ventilados –aquellos con mayor riesgo de mortalidad– la tasa de mortalidad fue del 90,32% (28/31) en el Grupo Control y del 44,44% (16/36) en el Grupo IVM ( $p:0,000228$ , Odds Ratio: 11,6667, IC 95% 2,994-45,4608).

**Conclusión:** Los pacientes con neumonía por Covid-19 ingresados en UCI y que utilizaron un tratamiento combinado de MIV con SOC tuvieron una tasa de mortalidad significativamente menor –especialmente entre aquellos que requirieron VM– en comparación con los pacientes que recibieron SOC solo.

### **INTRODUCCIÓN**

La ivermectina es una lactona semisintética macrocíclica, derivada de la clase más amplia de avermectinas que consiste en una combinación de 22, 23-dihidroavermectina B1a (80%) y 22,23-dihidroavermectina B1b (20%). La avermectina, es un producto de fermentación de la bacteria Actinomicete *Streptomyces Avermitilis*. 1 Descubierto por el profesor Satoshi Ōmura en 1975 en el suelo de una playa japonesa, el MIV encontró inicialmente aplicación como agente antiparasitario para animales. Sin embargo, su transición al uso humano fue iniciada en 1985 por el Dr. William Campbell adaptando su fórmula para su uso en seres humanos.2 En particular, el Programa de Donación de Mectizan, iniciado en 1987, ha facilitado más de 1.400 millones de tratamientos para la Oncocercosis (ceguera de los ríos), y También 1.200 millones de tratamientos, en colaboración

con GlaxoSmithKline, para la Filariasis Linfática (Elefantiasis). Este amplio alcance se extiende por África, Yemen, Brasil y otras 29 naciones. Por lo tanto, el tratamiento MIV ha salvado millones de vidas, llegando a casi 3 mil millones de personas en total (Programa de donación de Mectizan). Por este motivo, este fármaco ha sido incluido en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS (Organización Mundial de la Salud).<sup>3</sup>

Por sus innovadoras contribuciones, los doctores Omura y Campbell fueron galardonados conjuntamente con el Premio Nobel en 2015: “terapias que han revolucionó el tratamiento de algunas de las enfermedades parasitarias más devastadoras”.<sup>4</sup> Como si eso no fuera suficiente, IVM no solo actúa contra SarsCov2 sino que también demuestra eficacia antiviral contra otros virus como Zika, Chikungunya, H1N1, Influenza, VIH-1, Nilo Occidental. Virus, virus de la pseudorabia, virus de la encefalitis equina venezolana y del dengue, entre otros.<sup>5</sup> Actualmente, el MIV se utiliza universalmente como agente antiparasitario universal y también se emplea para tratar los piojos, la sarna y la roséola.

**Mecanismos de acción de IVM:** se pueden separar en dos dominios principales: A) antiviral y B) como efectos antiinflamatorios, cada uno de los cuales opera a través de mecanismos distintos.

A). Acciones Antivirales:

1. Actúa como escudo, evitando la entrada del virus a la célula humana y, de esta forma, frustrando su replicación. Este efecto se logra neutralizando la proteína Alfa-Beta también llamada “Importina”, la proteína indispensable que utiliza el virus como un ariete para ingresar a las células humanas e iniciar el proceso de replicación.<sup>6</sup>

2. Interrupción mediada por ionóforos: IVM emplea ionóforos para desestabilizar el equilibrio de iones en el entorno del virus. Los ionóforos son moléculas que normalmente tienen una bolsa hidrófila que constituye un sitio de unión específico para uno o más iones (generalmente cationes). Su superficie externa es hidrofóbica, lo que permite que el complejo así formado atraviese las membranas celulares, afectando así el equilibrio hidroelectrolítico.<sup>7</sup> Así, IVM es capaz –utilizando ionóforos- de alterar el desequilibrio iónico entre el virus externo e interno. ´ entorno que altera el potencial de la membrana viral, amenazando así su integridad y funcionalidad. El resultado final de esto es la recuperación de agua y la consiguiente lisis osmótica, lo que efectivamente elimina el virus.<sup>8</sup>

3. Inhibición de la helicasa: la helicasa es una enzima esencial durante la replicación del ADN viral porque separa el ADN bicatenario en hebras simples, lo que permite copiar cada hebra. Se ha demostrado que IVM se comporta como un inhibidor no competitivo de la helicasa, capaz de unirse únicamente al complejo proteína/ARN que bloquea la actividad enzimática. Es importante destacar que durante la actividad de IVM, el complejo helicasa/ARN cambia su estructura, lo que permite que IVM interactúe con los aminoácidos identificados para bloquear el desenrollado del dsRNA. De hecho, se ha demostrado brillantemente que IVM inhibió la replicación in vitro de diferentes Flavivirus, principalmente contra el Virus de la Fiebre Amarilla entre otros gracias a su capacidad de inhibición de Helicasa NS3.<sup>9</sup>

B). Como fármaco antiinflamatorio:

1. Inhibición de la vía de los lipopolisacáridos (LPS): la MIV reduce significativamente la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, asociadas con la inflamación inducida por el SARS-CoV-210. De hecho, en un ensayo de fase uno, se utilizó IVM en ratones en un modelo de asma. En este ensayo, la sensibilización a la ovoalbúmina indujo la inflamación alérgica de las

vías respiratorias y la remodelación de las mismas. La única diferencia entre los dos grupos fue el uso de MIV administrada 1 hora antes del desafío al grupo de tratamiento. Por lo tanto, la MIV a 2 mg/kg disminuyó significativamente el reclutamiento de células inmunitarias, la producción de citocinas en los líquidos del lavado broncoalveolar y la secreción de IgE e IgG1 específicas de ovoalbúmina en el suero. El estudio histológico de los tejidos pulmonares indicó que la MIV también suprimía la hipersecreción de moco por parte de las células caliciformes en las vías respiratorias.<sup>11</sup>

2. Supresión de la vía del óxido nítrico: la MIV anula el proceso inflamatorio muy importante impulsado por la vía del óxido nítrico y la prostaglandina E2.<sup>12</sup> Es importante destacar que, mediante la inhibición de la generación de óxido nítrico, la MIV puede restaurar el reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxico perdido (un componente esencial de la vía del óxido nítrico). terrible hipoxemia que caracteriza a este trastorno),<sup>13</sup> mejorando la hipoxemia y mejorando, de esta forma, considerablemente la oxigenación.

Estos dos efectos sumamente importantes de la MIV –restaurar la vasoconstricción pulmonar hipóxica y disminuir la ocupación alveolar inflamatoria- pueden disminuir la magnitud del SDRA debido a la Neumonía Covid-19 en este tipo de pacientes mejorando de esta manera la oxigenación y consecuentemente aumentando la supervivencia del paciente. pacientes también. De hecho, ya se ha demostrado en ratones.<sup>14</sup>

3. Activación del canal de cloruro dependiente de la glicina: Ya se sabía que la glicina es un potente aminoácido antiinflamatorio desde hace varios años.<sup>15</sup> Los efectos antiinflamatorios de las altas dosis de glicina en la dieta de los roedores se han atribuido a la activación de los canales de cloruro de glicina. canales de cloruro activados en células inmunes y endoteliales.<sup>16</sup> En particular, la MIV puede actuar como un agonista parcial de los canales de cloruro activados por glicina y los receptores de glicina, que se expresan en varios tipos de células inmunes, incluidos los macrófagos alveolares y los neutrófilos, así como en el endotelio vascular y también en las células hepáticas de von Kupffer<sup>17,18</sup>. En consecuencia, la actividad antiinflamatoria de la MIV en la última etapa de la COVID-19 puede reflejar la activación de estos receptores sistémicos de glicina.<sup>19</sup> Además de lo explicado anteriormente, IVM puede actuar en la etapa tardía del trastorno de Covid-19 utilizando un mecanismo de acción similar a esta glicina, revirtiendo el proceso inflamatorio llamado “tormenta de citocinas”.<sup>20, 21</sup>

Todos estos mecanismos de acción son ideales para mitigar el trastorno que produce esta “Tormenta de Citoquinas”, curso que finalmente conduce al Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), Falla Multiorgánica (FOM) y la muerte en este grupo de pacientes. .22

Dada la ausencia de un tratamiento efectivo previamente establecido para la neumonía inducida por SarsCov-2, principalmente en aquellos pacientes más complicados que tienen un riesgo de mortalidad elevado, y considerando la evidencia extremadamente importante de que la MIV mata el virus SARS-Cov-2 in vitro<sup>23</sup> y tiene todas las Por los múltiples mecanismos mencionados anteriormente, utilizamos este fármaco “fuera de nivel” como una intervención terapéutica inicial, en todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, no tenían criterios de exclusión y firmaban el consentimiento informado, ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de Argentina. fecha mencionada.

### **OBJETIVOS:**

Los objetivos principales de este estudio son verificar la hipótesis de que la adición de ivermectina (IVM) al estándar de atención (SOC), en comparación con el SOC solo, conduce a una reducción estadísticamente significativa en los siguientes aspectos: 1) la mortalidad global tasa en pacientes

gravemente afectados por Neumonía Covid-19 ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 2) analizar si la administración de MIV se correlaciona con una disminución notable en las tasas de mortalidad en pacientes que requieren ventilación mecánica, un grupo especialmente vulnerable. Además, un aspecto incidental pero significativo investigado es la posible aparición de efectos adversos importantes asociados con el uso de MIV.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Las consideraciones éticas tuvieron prioridad en este estudio, ya que recibió la aprobación del Comité de Ética del respectivo centro médico, alineándose con los principios consagrados en la Declaración de Helsinki y las leyes nacionales vigentes. La confirmación de los diagnósticos de neumonía por Covid-19 implicó un proceso riguroso. Esto abarcó pruebas de RT-PCR nasofaríngea junto con radiografías de tórax o exploraciones por CT con imágenes características asociadas a la enfermedad. La participación de las personas en este estudio estuvo supeditada a su acuerdo explícito, marcado por la firma de un Consentimiento Informado (CI), que significa su voluntad de someterse al tratamiento con MIV. Es importante señalar que algunos pacientes enfrentaron confusión debido a los bajos niveles de oxígeno en la sangre o, en ciertos casos, ya estaban intubados. En estos casos concretos, familiares cercanos o tutores brindaron su autorización en nombre de los pacientes para la inclusión de la MIV como intervención terapéutica. Naturalmente, las personas que optaron por no participar en el tratamiento IVM fueron excluidas del ensayo. El objetivo central de este estudio fue un análisis comparativo de las tasas de mortalidad dentro de dos grupos distintos de pacientes. Estos grupos fueron ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) separadas dentro de un mismo centro médico argentino, separadas por un pasillo. Una UCI constituyó el Grupo IVM, donde los pacientes recibieron tratamiento con ivermectina, mientras que en el Grupo de Control no se utilizó IVM. En particular, ambos grupos fueron sometidos al mismo SOC, lo que garantiza la paridad y la coherencia en los protocolos de tratamiento. Además, en ambas UCI se mantuvo un nivel uniforme de recursos tecnológicos y equipos médicos, que abarcan ventiladores mecánicos, monitores cardíacos, máquinas de diálisis y más. Esta estandarización se extendió al personal médico, que empleó uniformemente criterios idénticos de manejo de pacientes. Incluso los residentes médicos demostraron intercambiabilidad y trabajaron sin problemas en ambas UCI .

A los pacientes asignados al régimen de tratamiento IVM, se les administró una dosis única diaria de 0,6 mg por kilogramo durante cinco días consecutivos. El modo de administración varió según el estado de intubación. Los pacientes que no estaban intubados recibieron MIV por vía oral, mientras que a los que sí estaban intubados se les administró el fármaco a través de una sonda nasogástrica. En particular, debido al aumento de la tasa de absorción de IVM cuando se coadministra con alimentos, la nutrición enteral fue ininterrumpida durante la administración de IVM mediante una jeringa en la sonda nasogástrica. En consecuencia, la MIV se tomaba armoniosamente con alimentos cuando los pacientes no estaban intubados. Este cuidadoso enfoque tuvo como objetivo optimizar el impacto terapéutico de la ivermectina en diversos escenarios de pacientes.

### **Criterios de Inclusión:**

Este estudio abarcó individuos de 18 años y más, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sin discriminación alguna en cuanto a la duración desde el inicio de los síntomas. Los participantes incluidos mostraron una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa nasofaríngea (RT-PCR+) positiva para el virus SarsCov-2, complementada con manifestaciones clínicas compatibles características de esta enfermedad. Los criterios de diagnóstico abarcaron hipoxemia grave, evidenciada por un nivel de saturación digital inferior al 90% al respirar aire ambiente, junto con una frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto. Era imperativo que todos los pacientes admitidos en este ensayo participaran voluntariamente, y ellos o sus familiares debían presentar su CI firmado. Todas las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa.

**Criterio de exclusión:**

Pacientes cuyo ingreso a la UCI fue precipitado por causas ajenas a la Neumonía por Covid-19, incluso cuando la Prueba RT-PCR para Covid-19 fue positiva o si han desarrollado Neumonía.

Negativa a proporcionar CI (ya sea por parte del propio paciente o de sus familiares).

Pacientes menores de 18 años.

Mujeres con prueba de embarazo positiva.

Mujeres que amamantan.

Pacientes inmunodeprimidos, independientemente de la causa subyacente. Por ejemplo: VIH-SIDA, Leucemia.

Pacientes en tratamiento con corticoides antes del ingreso.

Pacientes en tratamiento de quimioterapia antes de su ingreso.

Pacientes previamente trasplantados, independientemente del órgano trasplantado.

Pacientes terminales.

Disfunción hepática con valores de enzimas hepáticas elevados por un factor de cinco en el momento del ingreso.

Insuficiencia Renal Aguda o Insuficiencia Renal Aguda sobre Crónica al momento del ingreso a la UCI.

Pacientes en tratamiento crónico de diálisis.

Pacientes que tienen un solo riñón funcional.

Fibrosis Pulmonar independientemente del factor causante.

Pacientes provenientes de otras UCI, para mantener una población de pacientes consistente dentro del ensayo.

**Metodología estadística:**

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete de software estadístico SPSS (versión 23.0 para Windows, SPSS, Chicago, IL, EE. UU.). Las variables categóricas se describieron como



recuentos y porcentajes correspondientes. Las variables continuas se presentaron mediante la representación de medianas acompañadas de rangos intercuartílicos o medias junto con desviaciones estándar.

Para comparar datos cuantitativos se utilizó la prueba no paramétrica ANOVA. Además, las proporciones se examinaron metódicamente mediante la utilización de la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, ambas reconocidas por su eficacia para contrastar distribuciones de datos categóricos. La asociación entre la mortalidad y el impacto del tratamiento con MIV (Grupo control versus Grupo MIV) se buscó mediante la prueba de chi-cuadrado o los análisis de la prueba exacta de Fisher. En este esfuerzo, se calcularon meticulosamente los odds ratios (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, lo que permitió una estimación integral de la fuerza de la asociación entre el grupo de control y el grupo tratado con MIV. El umbral fundamental para la significación estadística se definió como  $p < 0,05$ , garantizando así que los resultados que superaran este umbral se consideraran debidamente estadísticamente significativos.

### **RESULTADOS:**

Este estudio incluyó una cohorte de 89 pacientes caucásicos, gravemente afectados por la neumonía Covid-19. La cohorte se dividió en dos grupos distintos según sus protocolos de tratamiento y, en consecuencia, se separó en dos grupos según su tratamiento. En un grupo, denominado Grupo IVM (n:45), se agregó ivermectina al estándar de atención (SOC) al ingresar a la UCI. Por el contrario, en el grupo de control (n:44), situado en una UCI separada, los pacientes fueron tratados únicamente con SOC. Ambos grupos fueron casi idénticos en numerosos aspectos y muy similares en otros, teniendo en cuenta sus factores de riesgo y características clínicas, lo que los hace perfectamente comparables y garantiza la solidez de los análisis posteriores. Las características demográficas y clínicas en el momento del diagnóstico se resumen en la Tabla 1.

Vale la pena señalar que todos los pacientes fueron clasificados como de grado grave según la Clasificación de gravedad de la enfermedad de la OMS para la enfermedad Covid-19: frecuencia respiratoria  $>30$ , dificultad respiratoria grave o saturación de oxígeno  $<90\%$  en aire ambiente, junto con otros pacientes con Covid-19. síntomas como fiebre, tos o disnea.<sup>24</sup>

En cuanto al género, mientras que el Grupo Control contaba con un 75% de hombres y un 25% de mujeres, el Grupo IVM contaba con un 75,55% de hombres y un 24,45% de mujeres (diferencia no significativa). En cuanto a la edad, la edad media fue de 57,84 años en el Grupo Control y de 54,84 años en el Grupo IVM. Al ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos, los pacientes llegaron 10,08 días desde el inicio de los síntomas en el Grupo Control y 9,68 días en el Grupo MIV ( $p=0,899$ ).

En un sentido más estricto, los pacientes del grupo IVM estaban más enfermos que los del grupo de control, como lo demuestra una puntuación de Evaluación de insuficiencia orgánica secuencial (SOFA) más alta de 4,09 frente a 3,74. Además, surgió una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de pacientes con obesidad, con 31 casos en el Grupo IVM en comparación con 17 en el Grupo Control ( $p=0,0042$ ). Además, el número de pacientes diabéticos en el Grupo IVM casi duplicó al Grupo Control: 17 vs 9 ( $p=0,117891$ ) respectivamente. Según las diferencias entre el número de pacientes con dos o más comorbilidades en ambos grupos, 41 pacientes en el Grupo

IVM y 34 pacientes en el Grupo Control ( $p=0,073$ ) tuvieron una diferencia estadísticamente significativa limitrofe. En particular, no hubo diferencias estadísticamente significativas en otras comorbilidades como hipertensión, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma, enfermedad de las arterias coronarias (EAC) y obesidad mórbida (consulte la Tabla 1).

Si bien este ítem siempre es significativo en cualquier tipo de ensayo clínico, las diferencias de comorbilidades en los pacientes con Covid-19 son esenciales. De hecho, los índices de comorbilidad específicos fueron útiles en este trastorno y se correlacionaron fuertemente con el porcentaje de complicaciones, la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad . 25

En cuanto a los porcentajes de pacientes intubados y ventilados, el 80% se encontraban con Ventilación Mecánica en el Grupo MIV y el 70,45% en el Grupo Control ( $p=0,296$ ) (Tabla 1).

La tasa de mortalidad global mostró un contraste sorprendente entre los dos grupos, n:16 en el grupo IVM (35,55%) frente a n:28 en el grupo de control (63,63%), lo que resultó en un valor p notable de 0,0148 (Figura 1). . Sobre todo, entre los pacientes ventilados, la tasa de mortalidad fue de n:16 (44,44%) en el Grupo IVM vs n:28 (90,32%) en el Grupo Control, arrojando una diferencia estadísticamente muy significativa  $p=0,000228$  (Figura 2)

	<b>Grupo Ivermectina</b>	<b>SOC Grupo</b>	<b>Diferencia estadísticamente significativa o no</b>
<b>n de pacientes</b>	45	44	
<b>Edad</b>	54,84(24-81)	57,84(24-87)	P=0,8837
<b>Hombres</b>	34 (75,55%)	33(75%)	$p=0,951563$
<b>Mujer</b>	11(24,44%)	11(25%)	$p=0,951563$
<b>Puntuación SOFÁ</b>	4.09	3.74	$p= 0,31079$
<b>Días después del inicio de los síntomas.</b>	9,68	10.08	$p=0,899$
<b>obesidad</b>	31	17	$p=0,0042$
<b>n Obesidad mórbida</b>	3	3	$p=0,977262$
<b>Pacientes con &gt;2 comorbilidades</b>	19	14	$p= 0,425743$
<b>n con</b>			

<b>comorbilidades</b>	41	34	p=0,073014
<b>DBT</b>	17	9	p= 0,117891
<b>Hipertensión</b>	14	15	p= 0,941251
<b>De fumar</b>	3 (4 ejemplos)	3 (5 ejemplos)	p=0.69338
<b>EPOC/Asma</b>	4	4	p=0,735883
<b>CANALLA</b>	2	3	p=0,979367
<b>n en MV</b>	36(80%)	31(70,45%)	p=0.296624

Tabla 1. Características demográficas y clínicas al momento del diagnóstico, Score SOFA, número de días desde el inicio de los síntomas, comorbilidades de los dos grupos. SOFA : Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica. TDC : Diabetes. EPOC : Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. CAD : Enfermedad de las arterias coronarias. MV : Ventilación Mecánica. SOC: Estándar de atención.

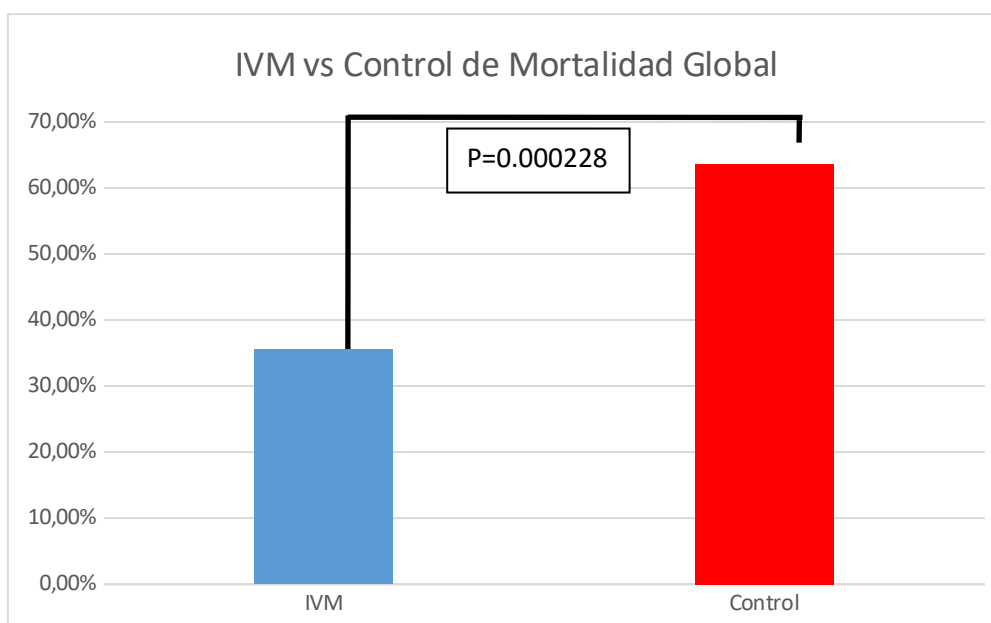
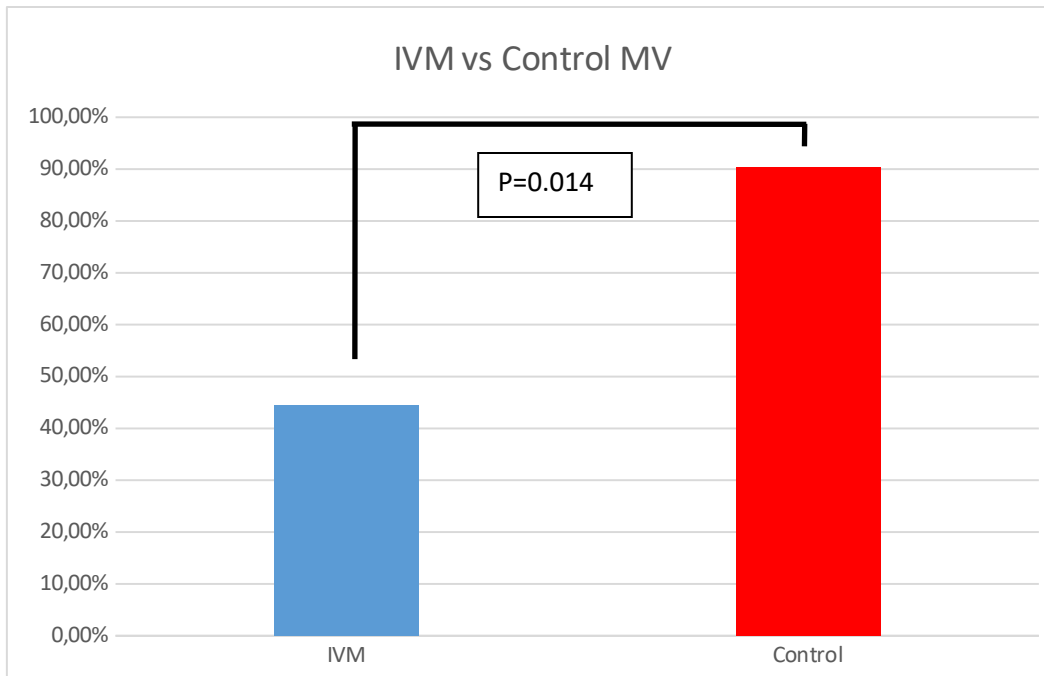


Figura 1. Mortalidad global comparativa entre dos grupos de pacientes en cuidados críticos: el grupo de pacientes tratados con Ivermectina (IVM) + SOC (color azul) versus el grupo de pacientes tratados solo con SOC (color rojo).



**Figura 2. Mortalidad comparativa en pacientes ventilados mecánicamente entre dos grupos: El grupo de pacientes tratados con Ivermectina (IVM) + SOC (color azul) versus el grupo de pacientes tratados solo con SOC (color rojo).**

### **DISCUSIÓN:**

Si bien la ivermectina (IVM) nunca ha sido aprobada oficialmente para el tratamiento de la enfermedad SARSCov-2, nuestros resultados sugieren firmemente su potencial para desempeñar un papel fundamental en el tratamiento de esta patología compleja.

Pensamos de esta manera, porque varios ensayos han demostrado que es útil tanto como medida profiláctica contra la infección 26, 27 y 28 y como tratamiento temprano también en pacientes ya infectados, deteniendo la progresión de la enfermedad y potencialmente evitando muertes.<sup>29</sup> De hecho, numerosos médicos han formulado protocolos médicos para tratar a pacientes ambulatorios, revelando la capacidad de este fármaco para frenar el avance del trastorno, evitando la necesidad de hospitalización por Neumonía Covid-19.<sup>30</sup>

Además, nuestra confianza en la eficacia de la IVM contra el SARS-Cov2 se ve reforzada por evidencia indirecta sustancial. Por ejemplo, la tasa de infecciones y mortalidad por Covid-19 fue significativamente menor en algunas ciudades de Brasil, Perú y Paraguay, poco después de que entidades gubernamentales distribuyeran MIV de forma gratuita, en comparación con ciudades vecinas sin tales campañas.<sup>31</sup> De manera similar, cuando se hizo una comparación entre los países africanos que usan este medicamento como antiparasitario y aquellos que no lo hacen, surgió una disminución sustancial en la tasa de contagio y muertes solo en el primer grupo.<sup>32</sup> Se podría argumentar que estos dos casos fundamentales habría bastado para justificar el respaldo de IVM en los años noventa, antes de la era de la Medicina Basada en la Evidencia, especialmente dada la naturaleza letal de la pandemia de SARS-Cov2. Lamentablemente, estas convincentes observaciones no han recibido la atención que merecen en el panorama actual, donde las prácticas médicas se guían estrictamente por principios basados en evidencia, a pesar del

potencial de salvar innumerables vidas. Sin embargo, este tipo de pruebas, consideradas adecuadas por la antigua medicina desde hace dos milenios, como prueba de que un fármaco podía curar una enfermedad, no son lo suficientemente sólidas hoy en día. Además, según el análisis coste-beneficio, favorece fuertemente la MIV -un fármaco relativamente inocuo, barato, fiable y fácilmente disponible- en un contexto de alta probabilidad de muerte.

Además, para nuestro propio ensayo, nos hemos basado en estudios clínicos que evalúan la eficacia de la MIV contra el Covid-19 abarcando ensayos controlados aleatorios (RC) 27,33,34,35,36 y algunos de ellos estudios doble ciego (DB) 37,38,33,39,40. Así, apoyados en ensayos clínicos previos -aunque algunos de ellos incluían a pacientes gravemente comparables a los nuestros- aprovechamos esta valiosísima arma para combatir esta letal enfermedad, con el fin de reducir significativamente la mortalidad entre los pacientes más enfermos.

En nuestro trabajo, nos centramos en la administración de MIV a pacientes admitidos en una de dos UCI dentro de la misma institución, separadas por un simple pasillo. Empleando un enfoque comparativo retrospectivo, yuxtaponemos estas dos UCI distintas: una Unidad de Cuidados Intensivos como Grupo de Control donde no se utilizó IVM (solo tratando a sus pacientes con SOC) mientras que el otro Grupo, el Grupo IVM, recibió el fármaco junto con SOC. Este método facilitó la evaluación de la eficacia del fármaco y sus posibles efectos adversos en pacientes críticos. Por cierto, el medicamento se administró por vía oral, pero si el paciente del Grupo IVM ya estaba intubado, la administración del medicamento se realizó a través de sonda nasogástrica. Previamente, el CI debería haber sido firmado por ellos mismos o por los familiares que lo consientan. En cuanto a las dosis, utilizamos 0,6 mg por kg de peso al día, durante cinco días consecutivos. Para ello, hemos tenido en cuenta ensayos clínicos previos que demostraron no toxicidad incluso con dosis casi veinte veces superiores a las recomendadas por los organismos internacionales para uso antiparasitario.<sup>41</sup>

De esta forma, hemos comparado la tasa de mortalidad entre estas dos Unidades de Cuidados Intensivos casi idénticas. Es importante destacar que la infraestructura tecnológica, que abarca monitores, ventiladores y aparatos médicos, fue uniforme en ambas unidades. Asimismo, los médicos residentes rotaron entre las UCI de forma alterna. De hecho, los protocolos terapéuticos predominantes alineados con el SOC fueron consistentes.

En este escenario, nuestros objetivos primordiales eran reducir tanto la tasa de mortalidad global como, lo más importante, la tasa de mortalidad entre los pacientes ventilados y ambos se lograron con creces. En consecuencia, abogamos fervientemente por la rápida inclusión de este fármaco rentable, barato, disponible, seguro y de fácil administración en el arsenal terapéutico contra este temible virus. Además, si la MIV cura este terrible trastorno, podría acelerar el alta de los pacientes de las Unidades de Cuidados Críticos y de los hospitales, algo profundamente necesario no sólo para disminuir ostensiblemente la millonaria carga financiera de la atención sanitaria, sino también para desalojar las preciosas camas de los hospitales para poder admitir a los pacientes con otras condiciones potencialmente mortales.

En cuanto a los resultados, creemos firmemente que las propiedades antiinflamatorias de IVM fueron responsables de la reducción de la tasa de mortalidad dentro del Grupo IVM. Esto es así, porque los pacientes ingresaron en la UCI casi diez días después del inicio de los síntomas. En ese momento, el virus ya era imparable, dejando ineficaz la capacidad virucida del IVM. Por el contrario, la fuerza de IVM como un poderoso fármaco antiinflamatorio fue capaz de bloquear la tormenta de citocinas en este momento, frustrando la causa más importante de morbilidad y

mortalidad durante esta fase de la enfermedad. Fundamentalmente, contrarrestar el efecto vasodilatador del óxido nítrico en los pulmones (restaurando así el reflejo compensatorio de vasoconstricción pulmonar hipóxica) y mitigar también la inflamación pulmonar podría desempeñar un papel muy importante, acortando significativamente tanto la gravedad como la duración del SDRA. Como resultado, tales intervenciones tienen el potencial de aumentar sustancialmente la oxigenación y, en consecuencia, mejorar significativamente las perspectivas de supervivencia, como de hecho sucedió en este ensayo.

En términos de toxicidad, un examen exhaustivo del impacto de la MIV en el sistema nervioso central humano reveló su inviabilidad –a diferencia de los parásitos- debido a la presencia de la potente glicoproteína P protectora dentro del sistema nervioso central humano, que no existe en los parásitos. .42 En consecuencia, el MIV es un fármaco seguro que no presenta efectos adversos graves incluso utilizándolo a dosis tan altas como 0,6 mg/Kg/día durante cinco días, dosis ya utilizadas por otros autores.43

Una evaluación de los puntos fuertes del ensayo revela que: 1. los dos grupos estaban impecablemente emparejados en términos de edades, distribución de género y prácticamente el mismo tiempo de evolución de la enfermedad (ver Tabla 1), aunque una comparación más estricta subraya que el IVM El grupo tenía una puntuación SOFA más alta y una mayor proporción de comorbilidades como diabetes (ver Tabla 1). De hecho, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de pacientes obesos entre los dos grupos (ver Tabla 1), lo que debería haber empeorado la mortalidad en el grupo IVM. 2. En ambos grupos se respetaron escrupulosamente los criterios de inclusión y exclusión, lo que los hace comparables a este respecto. Considerando los pacientes incluidos, la única divergencia entre los dos grupos fueron los tres pacientes del Grupo IVM que rechazaron la MIV, obviamente sin firmar el CI. Lamentablemente, estos tres pacientes que se negaron a tomar MIV sucumbieron. Y 3. A pesar de que el porcentaje notablemente alto de muertes en el Grupo Control de nuestro ensayo puede parecer excesivamente alto, pudimos confirmar que es muy similar a un importante estudio chino.44 De ahí la diferencia estadísticamente significativa sobre la mortalidad entre el MIV y el los Grupos Control no se debió a la elevada mortalidad en el Grupo Control, sino a la pronunciada reducción en la tasa de mortalidad del Grupo IVM.

Por otro lado, nuestro ensayo presentó limitaciones:

1. Lamentablemente, careció del alcance de un enfoque multicéntrico, atenuando su potencia estadística en comparación con los estudios multicéntricos.
2. Además, la comparación entre los grupos Control e IVM se produjo en UCI individuales separadas, a pesar de residentes médicos compartidos, SOC idéntico y tecnología uniforme.
3. Además, el estudio incluyó un grupo de pacientes relativamente modesto, lo que impidió la solidez estadística que podría haberse logrado con una cohorte más grande.

Ojalá se haga realidad un futuro marcado por ensayos análogos que avalen que la MIV es eficaz y segura frente al SarsCov-2, pero corrigiendo nuestras limitaciones ya mencionadas, elevando así el grado de significación estadística. Por lo tanto, no quedará ningún pretexto para no incorporar este fármaco confiable en los protocolos terapéuticos para el manejo de la COVID-19, incluso entre pacientes que padecen neumonía grave por COVID-19, ingresados en UCI y que dependen de ventilación mecánica.

**CONCLUSIÓN:**

En este ensayo, la adición de MIV al estándar de atención en dosis de 0,6 mg/Kg/día por vía oral o por sonda nasogástrica durante cinco días consecutivos a pacientes ingresados en nuestra UCI debido a una neumonía por Covid-19, surgió como una intervención transformadora. . En estos pacientes en estado crítico, ingresados después de aproximadamente diez días después de la aparición de los síntomas en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, se redujo significativamente no solo la mortalidad global, sino que también se redujeron notablemente las tasas de mortalidad entre los pacientes ventilados, cuando se los comparó con sus contrapartes que recibieron solo el tratamiento SOC. La comparación se hizo con otros pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos casi idéntica -ubicada en la misma institución y sólo separada por un pasillo- tratados únicamente con SOC, también al mismo tiempo. Es importante destacar que ambos grupos demostraron una comparabilidad impecable (consulte la Tabla 1) aplicada diligentemente a cada uno.

Considerando el contexto temporal -casi diez días después del inicio de los síntomas- la propagación del virus al organismo del paciente ya había concluido y en consecuencia se volvía imparable. Por lo tanto, la capacidad virucida del IVM no podría funcionar en absoluto. Por lo tanto, creemos apasionadamente que las formidables propiedades antiinflamatorias de IVM probablemente intervinieron frustrando las consecuencias de Cytokine Storm y, por lo tanto, dirigiendo el curso del resultado de este ensayo.

En resumen, la incorporación tardía de MIV al tratamiento SOC como una intervención “fuera de nivel” entre pacientes en cuidados críticos ingresados en una UCI Polivalente Argentina para tratar la Neumonía por Covid-19, arrojó una reducción estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad cuando comparamos a esos pacientes. con pacientes ingresados en una UCI muy similar donde los pacientes recibieron solo la terapia SOC. Este efecto notable se extendió más allá de la tasa de mortalidad general para incluir a pacientes que dependían de ventilación mecánica, mejorando así los resultados para las personas más gravemente afectadas que enfrentan esta abrumadora enfermedad.

Significativamente, no se produjeron efectos adversos graves con tales dosis.

De cara al futuro, si estos resultados convincentes pueden confirmarse en futuros ensayos más amplios y diseñados con más rigor, podrán cambiar fundamentalmente nuestro enfoque para combatir esta temible enfermedad.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no haber tenido ningún conflicto de intereses para la realización de este trabajo.

**Agradecimientos:** Agradecemos al Dr Carlos Cozzani, Dr Guillermo Ramos, Dr Alonso Papantoniou, Prof Micaela Nacif, Ing Iñaki Sarmiento, Silvana Ceriani, Marcela Franco y Cristina Pintos.

**Dedicatoria:** Dedicamos este ensayo a todo el personal de salud argentino que trabajó o incluso murió librando una dura batalla contra este virus difícil de vencer a lo largo de la Pandemia del SARS-Cov2.

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. Crump A (mayo de 2017) Ivermectina: enigmática droga 'maravilla' multifacética sigue sorprendiendo y superando las expectativas. *J Antibiot (Tokio)*. Mayo de 2017;70(5):495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11. Publicación electrónica del 15 de febrero de 2017.
2. Ottensen E y Campbell WC. Ivermectina en medicina humana. *J. Antimicrob Chemoter* 1994 agosto; 34 (2): 195-203. doi: 10.1093/jac/34.2.195
3. Organización Mundial de la Salud (2019) Lista modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud: 21.ª lista 2019. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 2019.
4. Van Voorhis WC y Wells, TN (2015). Perfil de William C. Campbell, Satoshi Ōmura y Youyou Tu, premios Nobel de Fisiología o Medicina 2015. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* , 112 (52), 15773-15776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520952112>
5. Heidary F. y Gharebaghi R. Artículo de revisión. Ivermectina: una revisión sistemática desde los efectos antivirales hasta el régimen complementario de COVID-19. *The Journal of Antibiotics* (12 de junio de 2020) 73:593–602 <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
6. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. El antiviral de amplio espectro ivermectina se dirige al heterodímero importina  $\alpha/\beta 1$  del transporte nuclear del huésped. *Res. antivirus*. 2 de marzo de 2020: 104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760. [Epub antes de la impresión] PubMed PMID: 32135219.
7. Freedman JC (2012) Capítulo 4: Ionóforos en bicapas lipídicas planas. En: Sperelakis N (ed) Libro de consulta de fisiología celular, 4ª ed. Prensa académica, págs. 61–66 ISBN 9780123877383
8. Rizzo E. Ivermectina, propiedades antivirales y COVID-19: un posible nuevo mecanismo de acción, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Farmacéutico*. 393 (2020) 1153–1156. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
9. Mastrangelo E, Pezzullo M, et al. La ivermectina es un potente inhibidor de la replicación de flavivirus que se dirige específicamente a la actividad de la helicasa NS3: nuevas perspectivas para un fármaco antiguo. *Revista de quimioterapia antimicrobiana*, agosto de 2012; 67 (8): 1884-94. doi: 10.1093/jac/dks147. Publicación electrónica del 25 de abril de 2012.
10. Zhang X, Song Y, Ci X *et al.* La ivermectina inhibe la producción de citoquinas inflamatorias inducida por LPS y mejora la supervivencia inducida por LPS en ratones. *Inflamación. Res.* 57 , 524–529 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>
11. Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X, Li J, Deng X. Efectos antiinflamatorios de la ivermectina en modelos de asma alérgica en ratones. *Res.* 2011;60:589–596. doi: 10.1007/s00011-011-0307-8.
12. Zhang X, Song Y et al. Efectos inhibidores de la ivermectina sobre la producción de óxido nítrico y prostaglandina E<sub>2</sub> en macrófagos RAW 264.7 estimulados por LPS <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.016>



13. Lang M, Som A et al. Hipoxemia relacionada con anomalías vasculares y de perfusión de Covid-19 en TC de energía dual. *Lancet Infect Dis*. 2020 diciembre;20(12):1365-1366. doi:10.1016/S1473-3099(20)30367-4. Publicación electrónica del 30 de abril de 2020.
14. Yuanqiao Ma, Xiaoxiao Xu et al. La ivermectina contribuye a atenuar la gravedad de la lesión pulmonar aguda en ratones. *Biomedicina y Farmacoterapia*.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113706>
15. Wheeler MD, Ikejima K y todos. Revisar. Glicina: un nuevo inmunonutriente antiinflamatorio. *Ciencia de la vida celular Mol*. 30 de noviembre de 1999; 56 (9-10): 843-56. doi: 10.1007/s000180050030.
16. Ikejima K, Iimuro Y, Forman DT, Thurman RG. Una dieta que contiene glicina mejora la supervivencia en el shock de endotoxinas en la rata. *Am J Physiol*, julio de 1996; 271 (1 parte 1): G97-103. doi:10.1152/ajpgi.1996.271.1.G97.
17. Viktorov AV. (Abstracto). La ivermectina inhibe la activación de las células de Kupffer inducida por la toxina lipopolisacárida. *Antibiot Khimioter* 2003;48 V4):3–6 PMID: 13677129
18. Lynagh T, Webb TI, Dixon CL, et al. Determinantes moleculares de la sensibilidad a la ivermectina en el canal de cloruro del receptor de glicina. *J Biol Chem* 23 de diciembre de 2011; 286 (51): 43913-43924. doi:10.1074/jbc.M111.262634. Publicación electrónica del 27 de octubre de 2011.
19. Di Nicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF. La actividad antiinflamatoria de la ivermectina en la última etapa de COVID-19 puede reflejar la activación de los receptores sistémicos de glicina. *Corazón Abierto* 2021;8:e001655. doi:10.1136/openhrt-2021-001655
20. Di Nicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty M. La ivermectina puede ser un agente antiinflamatorio clínicamente útil para el COVID-19 en etapa tardía. *Corazón Abierto* 2020; 7:e 001350. doi:10.1136/openhrt-2020-001350
21. Li CY. (Comentario) ¿Puede la glicina mitigar el daño tisular asociado a la COVID-19 y la tormenta de citocinas? *Investigación sobre radiación* 194, 199–201 (2020) 0033-7587/20 DOI: 10.1667/RADE-20-00146.1
22. Bashkars S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Tormenta de citocinas en Covid-19. Mecanismos inmunopatológicos, consideraciones clínicas y enfoques terapéuticos. El documento de posición del Consorcio Reprogram. *Fronteras en Inmunología* 2020 10 de julio;11:1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648. Colección electrónica 2020.
23. Caly L., Druce J. et al. La ivermectina, un fármaco aprobado por la FDA, inhibe la replicación de SARS-CoV-2 *in vitro*. *Investigación antiviral* 178 (2020) 104787 doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787. Publicación electrónica 2020 3 de abril
24. Directrices de la OMS aprobadas por el Comité de Revisión de Directrices. Ginebra, 2022. Gestión clínica de la COVID-19 Living Guideline 15 de septiembre de 2022. Organización Mundial

de la Salud. Página 28. Tabla 6.3: Clasificación de gravedad de la enfermedad Covid-19.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/362783> .

25. Tuty Kuswardhani RA, Joshua Henrina et al. Índice de comorbilidad de Charlson y una combinación de malos resultados en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Diabetes y síndrome metabólico: investigaciones clínicas y revisiones* 14 (2020) 2103e2109 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.022>

26. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Verónica . Estudio de la Eficacia y Seguridad de Ivermectina + Iota-Carragenano tópico en la profilaxis contra COVID-19 en Personal de Salud. *Revista de Investigación Biomédica e Investigación Clínica Volumen 2 Número 1.1007* Noviembre de 2020 DOI: [10.31546/2633-8653.1007](https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007)

27. Shoumann WM, Hegazy AA, et al. Uso de ivermectina como posible quimioprofilaxis para COVID-19 en Egipto: un ensayo clínico aleatorizado.

DOI: 10.7860/JCDR/2021/46795.14529

28. Kerr L, Cadegiani FA et al. Profilaxis con ivermectina utilizada para COVID-19: un estudio observacional prospectivo en toda la ciudad de 223,128 sujetos que utiliza el emparejamiento por puntaje de propensión. *Cureus*. 2022 enero; 14(1): e21272. DOI: 10.7759/cureus.21272

29. Carvallo H, Hirsch R. Seguridad y eficacia del uso combinado de Ivermectina, Dexametasona, Enoxaparina y Aspirina contra Covid-19 el Protocolo IDEA. *Ensayos de J Clin, Vol.11 Iss.3* Nro:1000459 <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191>

30. Biber A, Mandelboim M, et al. Resultado favorable sobre la carga viral y la viabilidad del cultivo con ivermectina en el tratamiento temprano de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve: un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. <https://doi.org/10.1101/2021.05.31.21258081>

31. Pierre Kory, G. Umberto Meduri et al. Revisión de la evidencia emergente que demuestra la eficacia de la ivermectina en la profilaxis y el tratamiento de COVID-19 *Am J Ther*. 22 de abril de 2021;28(3): e299-e318. doi: 10.1097/MJT.0000000000001377.

32. Martín D. Hellwig, Anabela Maia. ¿Una profilaxis contra el COVID-19? Menor incidencia asociada a la administración profiláctica de ivermectina. *Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos* 57 (2021) 106248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248>

33. Reaz Mahmud, Mujbur Rahman, Iftikher Alam et al. Ivermectina en combinación con doxiciclina para el tratamiento de los síntomas de Covid-19: un ensayo aleatorizado. *Revista de Investigación Médica Internacional* 49 (5) 1-14 DOI: 10.177/03000605211013550

34. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. El uso de ivermectina se asocia con una menor mortalidad en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019. *El estudio ICON. Chest Journal*, enero de 2021. 159 (1): 85-92 DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.009

35. Hashim A, Mohamed F, Anwar M et al. Ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre el uso de ivermectina con doxiciclina para el tratamiento de pacientes con Covid-19 en Bagdad, Irak. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>

36. Khan SI, Khan SI et al. El tratamiento con ivermectina puede mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19. *Cartas Científicas / Arco Bronconeumol.* 2020;56(12):828–830  
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>
37. Okumus N, Demirturk N, Cetinkaya RA et al. Evaluación de la eficacia y seguridad de añadir Ivermectina al tratamiento en pacientes graves de Covid-19. *BMC Infectious Diseases*, 4 de mayo de 2021;21(1):411 | 2021 Número 05 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06104-9>
38. Niaee MS, Namdar P, Allami A et al. Ivermectina como tratamiento complementario para pacientes adultos hospitalizados con Covid-19: un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado. *Revista Asia Pacífico de Medicina Tropical* 14(6): p 266-273, junio de 2021. DOI: 10.4103/1995-7645.318304
39. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA et al. La ivermectina muestra beneficios clínicos en Covid-19 leve a moderado: un estudio de dosis-respuesta, doble ciego, controlado y aleatorizado en Lagos. *QMJ.* 2022 5 de enero; 114 (11): 780-788. DOI: 10.1093/qjmed/hcab035
40. Ravikirti, Ranjini Roy, Chandrima Pattadar et al. Evaluación de Ivermectina como tratamiento potencial para Covid-19 leve a moderado. Un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el este de la India. *Revista de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas.*  
<https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
41. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. "Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del aumento de dosis altas de ivermectina en sujetos adultos sanos ". *J Clin Pharmacol* 2002 42: 1122-1133  
Noviembre de 2002 DOI: [10.1177/009127002401382731](https://doi.org/10.1177/009127002401382731)
42. Didier AD, Loor F. Disminución de la biotolerabilidad de la ivermectina y la ciclosporina A en ratones expuestos a potentes inhibidores de la glicoproteína P. *Int J Cancer* 9 de octubre de 1995;63(2):263-7. doi: 10.1002/ijc.2910630220
43. Krolewiecki A, Lifschitz A et al. Efecto antiviral de ivermectina en dosis altas en adultos con COVID-19: un ensayo aleatorizado de prueba de concepto. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100959
44. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *The Lancet* 9 de marzo de 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

**SIGNIFICANT DECREASE IN MORTALITY RATE ASSOCIATED TO IVERMECTIN TREATMENT IN  
CRITICAL-CARE PATIENTS ADMITTED FOR COVID-19 PNEUMONIA  
BETWEEN MARCH 31 AND JUNE 22, 2021**

**AUTHORS:**

Gustavo Nacif<sup>1</sup>, Alexis Doresky<sup>2</sup>, Sebastián Udry<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Agudos Dr Cosme Argerich. Buenos Aires City, Argentina.

<sup>2</sup>, <sup>3</sup>Research Center “Fundación Respirar”. Buenos Aires City, Argentina.

**Corresponding Author:** Gustavo A. Nacif MD

**E-mail:** [nacifgus@yahoo.com.ar](mailto:nacifgus@yahoo.com.ar)

**ABSTRACT:**

Even though Ivermectin (IVM) was never approved officially as an effective treatment against Covid-19 disease, it has been used successfully in many trials, albeit some of them had methodological concerns.

This study aims to establish the potential of Ivermectin (IVM), an antiparasitic, virucidal, and anti-inflammatory drug, to reduce mortality rates among critically ill Covid-19 Pneumonia patients. In our trial, we compared the use of IVM “off level” in addition to standard of care (SOC) treatment (IVM Group, n: 45) and SOC treatment only (Control Group, n:44) in patients with Covid-19 Pneumonia. The patients were admitted separately to two Argentine Poly-valent ICUs located adjacent to each other. Both ICUs adhere to the same therapeutic protocols, employed identical devices and were staffed by the same medical residents as well. Importantly, the two patient populations were highly comparable in terms of gender distribution, average age, SOFA Score values, prevalence of Obesity and Morbidly Obese patients, days since symptoms onset, and percentage of patients on Mechanical Ventilation (MV). Regarding comorbidities were noted n41 vs n34 in IVM and Control Group respectively.

The global mortality was 63.63% (28/44) in the Control Group and 35.55% (16/45) in the IVM Group (p=0.014805, Odds Ratio: 0.3153, 95% CI:0.1326-0.7495). Notably, focusing solely on ventilated patients –those with the highest mortality risk- the mortality rate was 90.32% (28/31) in the Control Group and 44.44% (16/36) in the IVM Group (p:0.000228, Odds Ratio: 11.6667, 95% CI 2.994-45.4608).

Patients suffering Covid-19 Pneumonia admitted to ICU and using a combination treatment of IVM with SOC had a significant lower mortality rate –especially among those requiring MV- compared to patients receiving SOC alone.

**INTRODUCTION**

Ivermectin is a macrocyclic semi-synthetic lactone, derived from the broader class of avermectins consisting of a combination of 22, 23-dihydroivermectin B1a (80%) and 22,23-dihydroivermectin B1b (20%). The avermectin, is a fermentation product of the Actinomycete Bacterium *Streptomyces Avermitilis*.<sup>1</sup> Discovered by the Professor Satoshi Ōmura in 1975 within the soil of a Japanese beach, IVM initially found application as an antiparasitic agent for animals. Nevertheless, its transition to human use was initiated in 1985 by Dr William Campbell adapting its formula for use in human beings.<sup>2</sup> Notably, the Mectizan Donation Program, initiated in 1987, has facilitated over 1.4 billion treatments for Onchocerciasis (River Blindness), and 1.2 billion treatments too, in collaboration with GlaxoSmithKline, for Lymphatic Filariasis (Elephantiasis). This extensive reach, spanning across Africa, Yemen, Brazil and other 29 nations. Therefore, IVM treatment have saved

millions of lives reaching almost 3 billion of people in total (Mectizan donation Program). For this reason, this drug has been included in the 21<sup>st</sup> model list of essential medicines by the WHO (World Health Organization).<sup>3</sup> For their groundbreaking contributions, Doctors Omura and Campbell were jointly awarded the Nobel Prize in 2015: “therapies that have revolutionized the treatment of some of the most devastating parasitic diseases”.<sup>4</sup> As if that was not enough, IVM not only acts against SarsCov2 but also demonstrates antiviral efficacy against other virus like Zika, Chikungunya, H1N1, Influenza, HIV-1, West Nile Virus, Pseudorabies virus, Venezuelan Equine Encephalitis Virus and Dengue among others.<sup>5</sup> Currently, IVM is used universally as an universal antiparasitic agent as well as is employed to address head lice, scabies and roseola.

**Mechanisms of action of IVM:** they can be separated into two primary domains: A) antiviral and B) as anti-inflammatory effects, each operating through distinct mechanisms.

A). Antiviral Actions:

1. Acts as a shield, avoiding the entrance of the virus to the human cell and, in this way, thwarting its replication. This effect is accomplished by neutralizing the Alpha-Beta protein also called “Importin”, the indispensable protein used by the virus like a battering ram to get into the human cells and start the replication process.<sup>6</sup>

2. Ionophore-Mediated Disruption: IVM employs ionophores to destabilize the balance of ions in the virus's environment. Ionophores are molecules that typically have a hydrophilic pocket which constitutes a specific binding site for one or more ions (usually cations). Its external surface is hydrophobic, allowing the complex thus formed to cross the cell membranes, and in this way, affecting the hydro-electrolyte balance.<sup>7</sup> Thus, IVM is able –using Ionophores- to disturb the ionic imbalance between the external and internal virus’ environment that disrupts the potential of the viral membrane, thereby threatening its integrity and functionality. The final result of that is the recall of water and a consequent osmotic lysis, effectively terminating the virus.<sup>8</sup>

3. Helicase inhibition: helicase is an enzyme which is essential during viral DNA replication because it separate double-stranded DNA into simple strands allowing each strand to be copied. It has been shown that IVM behaves as an uncompetitive helicase inhibitor, able to bind only to the protein/RNA complex blocking the enzymatic activity. Importantly, during IVM activity, the helicase/RNA complex changes its structure, allowing IVM to interact with the identified amino acids to block dsRNA unwinding. As a matter of fact, it has been brilliantly demonstrated that IVM inhibited the in vitro replication of different Flaviviruses, mainly against Yellow Fever Virus among others thanks to its capacity of Helicase NS3 inhibition.<sup>9</sup>

B). As anti-inflammatory drug:

1. Lipo-polysaccharide (LPS) Pathway Inhibition: IVM significantly curtails the production of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6, associated with SARS-CoV-2-induced inflammation<sup>10</sup> In fact, in a Phase one trial, IVM was used in mice in an asthma model. In this assay, allergic airway inflammation and airway remodeling were induced by ovalbumin sensitization. The only difference between the two groups was the use of IVM administered 1 h

before the challenge to the treatment group. Thus, IVM at 2 mg/kg significantly diminished recruitment of immune cells, production of cytokines in the bronchoalveolar lavage fluids and secretion of ovalbumin-specific IgE and IgG1 in the serum. Histological study of the lung tissues indicated that IVM suppressed mucus hypersecretion by goblet cells in the airway as well.<sup>11</sup>

2. Nitric Oxide Pathway Suppression: IVM annuls the very important inflammatory process driven by the Nitric Oxide pathway and Prostaglandin E2.<sup>12</sup> Importantly, by the inhibition of Nitric Oxide generation, IVM may restore the Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Reflex lost (an essential component of the terrible hypoxemia that characterizes this disorder),<sup>13</sup> ameliorating the hypoxemia and improving, in this way, considerably the oxygenation.

These two extremely important effects of IVM –restoring the Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction and lowering the inflammatory alveolar occupation- may decrease the ARDS magnitude due to the Covid-19 Pneumonia in these type of patients improving in this way the oxygenation and consequently increasing the survival of the patients as well. As a matter of fact, it has already been proved in mice.<sup>14</sup>

3. Glycine-Gated Chloride Channel Activation: It was already known that Glycine is a potent anti-inflammatory amino acid since several years ago.<sup>15</sup> The anti-inflammatory effects of high-dose dietary glycine in rodents have been attributed to activation of glycine-gated chloride channels on immune and endothelial cells.<sup>16</sup> Notably, IVM can act as a partial agonist for glycine-gated chloride channels and glycine receptors, which are expressed in a number of types of immune cells—including alveolar macrophages and neutrophils—as well as in the vascular endothelium and hepatic von Kupffer cells too.<sup>17,18</sup> Consequently, anti-inflammatory activity of IVM in late-stage COVID-19 may reflect activation of these systemic glycine receptors.<sup>19</sup> In addition to the above explained, IVM may acts in the late-stage of Covid-19 disorder using this Glycine’s similar mechanism of action, reversing the inflammatory process called “Cytokine Storm”.<sup>20, 21</sup>

All of these mechanisms of action are ideal in order to mitigate the disorder that produces this “Cytokine Storm”, the course which ultimately leads to Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Multi-Organic Failure (MOF) and death in this group of patients.<sup>22</sup>

Given the absence of a previously established effective treatment for SarsCov-2 induced Pneumonia, mainly in those more complicated patients who have an elevated mortality risks, and considering the extremely important evidence that IVM kills the SARSCov-2 virus in vitro<sup>23</sup> and has all of the previously multifaceted mechanisms mentioned, we used this drug “off level” as one initial therapeutic intervention, in all of the patients who fulfilled the inclusion criteria, did not have exclusion criteria and signed the informed consent, admitted to one Argentine Intensive Care Unit in the mentioned date.

### **OBJECTIVES:**

The primary objectives of this study are to verify the hypothesis that the addition of Ivermectin (IVM) to the standard of care (SOC), in comparison with SOC alone, leads to a statistically significant reduction in the following aspects: 1) the global mortality rate in patients severely

affected because of Covid-19 Pneumonia admitted to Intensive Care Unit (ICU) and 2) to analyze whether the administration of IVM correlates with a notable decrease in mortality rates within patients who require mechanical ventilation—an especially vulnerable group. Additionally, an incidental but significant aspect investigated is the potential occurrence of major adverse effects associated with IVM usage.

#### **Material and methods:**

Ethical considerations took precedence in this study, as it received approval from the Ethics Committee of the respective medical center, aligning with the principles enshrined in the Declaration of Helsinki and prevailing national laws. Confirmation of Covid-19 Pneumonia diagnoses involved a rigorous process. This encompassed nasopharyngeal RT-PCR testing in conjunction with chest x-rays and or TC scans featuring characteristic disease-associated imagery. The participation of individuals in this study was contingent upon their explicit agreement, marked by the signing of an Informed Consent (IC), signifying their willingness to undergo treatment with IVM. It's important to note that some patients faced confusion due to low blood oxygen levels, or in certain instances, were already intubated. In these specific cases, close family members or guardians provided their authorization on behalf of patients for the inclusion of IVM as a therapeutic intervention. Naturally, individuals who chose not to partake in the IVM treatment were excluded from the trial. The central aim of this study was a comparative analysis of mortality rates within two distinct patient groups. These groups were admitted to separate Intensive Care Units (ICUs) within the same Argentine medical facility, separated by a corridor. One ICU constituted the IVM Group, where patients received Ivermectin treatment, while IVM was not used in the Control Group. Notably, both groups were subjected to the same SOC, ensuring parity and consistency in treatment protocols. Moreover, a uniform level of technological resources and medical equipment, spanning mechanical ventilators, cardiac monitors, dialysis machines, and more, was upheld in both ICUs. This standardization extended to the medical personnel, who uniformly employed identical patient management criteria. Even medical residents exhibited interchangeability, working across both ICUs seamlessly. For patients assigned to the IVM treatment regimen, a single daily dose of 0.6mg per kilogram was administered over a course of five consecutive days. The mode of administration varied based on intubation status. Patients who were not intubated received IVM orally, while those who were intubated were administered the drug through a nasogastric tube. Notably, due to IVM's increased absorption rate when co-administered with food, enteral nutrition was uninterrupted throughout IVM administration via syringe into the nasogastric tube. Consequently, IVM was harmoniously taken with food when patients were not intubated. This careful approach aimed to optimize the therapeutic impact of Ivermectin across diverse patient scenarios

#### **Inclusion Criteria:**

This study encompassed individuals aged 18 years and older, admitted to the Intensive Care Unit (ICU), without any discrimination regarding the duration from the onset of symptoms. Included participants exhibited a positive nasopharyngeal reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR+) for the SarsCov-2 virus, complemented by compatible clinical manifestations

characteristic of this disease. The diagnostic criteria encompassed severe hypoxemia, evidenced by a digital saturation level under 90% while breathing room air, along with a respiratory rate surpassing 30 breaths per minute. It was imperative that all patients admitted to this trial participated voluntarily, and they or their relatives were required to provide their IC signed. All the women of childbearing age should have a negative pregnancy test.

**Exclusion Criteria:**

Patients whose admission to the ICU was precipitated by causes unrelated to Covid-19 Pneumonia, even when the RT-PCR Test for Covid-19 was positive or if they have developed Pneumonia.

Refusal to provide IC (either by patients themselves or their relatives).

Patients under 18 years old.

Women with a positive pregnancy test.

Breastfeeding women.

Immunosuppressed patients, irrespective of the underlying the cause. For instance: HIV-SIDA, Leukemia.

Patients on corticosteroids treatment before they were admitted.

Patients on chemotherapy treatment before they were admitted.

Previously transplanted patients, regardless of the transplanted organ.

Terminally ill patients.

Liver dysfunction with liver enzymes values elevated by a factor of five at the time of admission.

Acute Renal Failure or Acute-on-Chronic Renal Failure at the moment of admission to the ICU.

Patients undergoing chronic dialysis treatment.

Patients who have only one functioning kidney.

Pulmonary Fibrosis irrespective of the causative factor.

Patients coming from others ICUs, in order to maintain a consistent patient population within the trial.

**Statistical Methodology:**

Statistical analysis was performed employing the SPSS statistical software package (version 23.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA). Categorical variables were described as counts and corresponding percentages. Continuous variables were presented via the depiction of medians accompanied by interquartile ranges or means coupled with standard deviations.

For the purpose of comparing quantitative data, the nonparametric test ANOVA was employed. Additionally, proportions were methodically scrutinized through the utilization of the chi-square test or Fisher's exact test, both renowned for their effectiveness in contrasting categorical data distributions. The association between mortality and the impact of IVM treatment (Group control vs Group IVM) was pursued using chi-square test or Fisher's exact test analyses. In this endeavor, odds ratios (ORs) and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were meticulously calculated, enabling a comprehensive estimation of the strength of association between the control group and the IVM-treated group. The pivotal threshold for statistical significance was defined as  $p < 0.05$ , thereby ensuring that outcomes surpassing this threshold were duly regarded as statistically meaningful.

**Results:**



This study included a cohort of 89 Caucasian patients, severely affected because of Covid-19 Pneumonia. The cohort was divided into two distinct groups according on their treatment protocols: and consequently separated in two groups according to their treatment. In one Group, denoted as IVM Group (n:45), Ivermectin was added to the Standard of Care (SOC) upon admission to the ICU. In contrast, the Control Group (n:44) situated in a separate ICU, the patients were treated with SOC only. Both groups were almost identical in numerous aspects and very similar in others, taking into account their risk factors and clinical characteristics, rendering them perfectly comparable and ensuring the robustness of subsequent analyses. Demographic and clinical characteristics at the time of diagnosis are summarized in Table 1.

It is worth noting that all the patients were classified as in Severe Grade according with the OMS Disease Severity Classification for Covid-19 disease:  $>30$  Respiratory Rate, severe respiratory distress or  $<90\%$  Oxygen Saturation on room air, alongside other Covid-19 symptoms like fever, cough or dyspnoea.<sup>24</sup>

About the gender, whereas the Control Group had 75% of men and 25% of women, the IVM Group had 75.55% of men and 24.45% of women (not significant difference). With regard to the age, the average age was 57.84 years in the Control Group and 54.84 years in the IVM Group. Upon their admission to the Intensive Care Units, patients arrived 10.08 days from symptoms onset in the Control Group and 9.68 days in the IVM Group ( $p=0.899$ ).

In a stricter sense, the patients in Group IVM were sicker than those in the Control Group evidenced by a higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score of 4.09 vs 3.74. Additionally, a statistically significant difference emerged in the prevalence of obesity patients, with 31 cases in the IVM Group compared to 17 in the Control Group ( $p=0.0042$ ). Moreover, the number of diabetic patients in the IVM Group almost doubled the Control Group: 17 vs 9 ( $p=0.117891$ ) respectively. According to the differences between the number of patients with two or more comorbidities in both groups, 41 patients in the IVM Group and 34 patients in the Control Group ( $p=0.073$ ) having a borderline statistical significant difference. Notably, there were no statistically significant differences in other comorbidities such as hypertension, smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease/asthma, coronary artery disease (CAD), and morbid obesity (see Table 1).

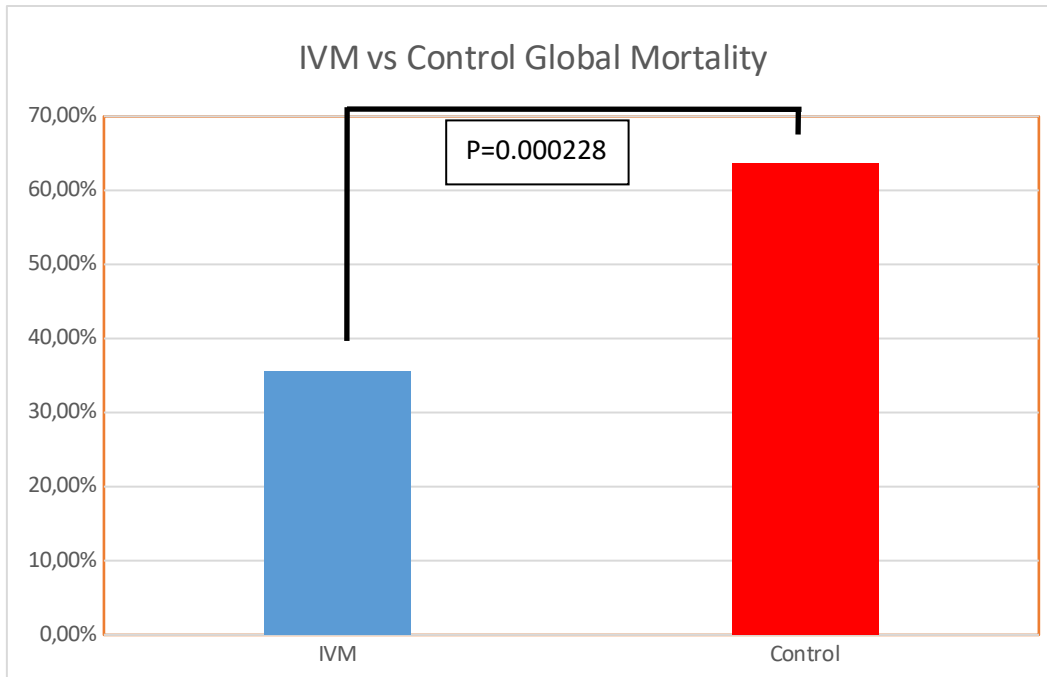
Albeit this item is always significant in whichever type of clinical trial, co-morbidities' differences in Covid-19 patients are essential. In fact, specific comorbidity indices were useful in this disorder and strongly correlated with the percentage of complications, getting mechanical ventilation and mortality.<sup>25</sup>

Regarding to the percentages of intubated and ventilated patients, 80% were on Mechanical Ventilation in the IVM Group and 70.45% in the Control Group ( $p=0.296$ ) (Table 1).

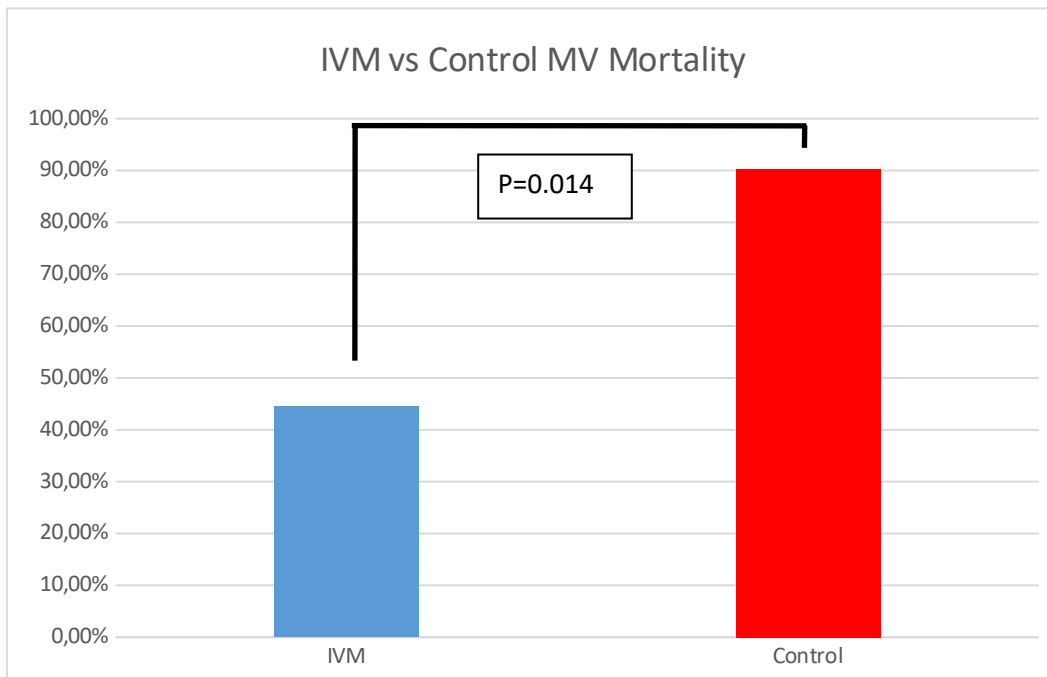
The global mortality rate exhibited a striking contrast between the two groups, n:16 in the IVM Group (35.55%) vs n:28 in the Control Group (63.63%), resulting in a noteworthy p-value of 0.0148 (Figure 1). Above all, among ventilated patients, the mortality rate was n:16 (44.44%) in the IVM Group vs n:28 (90.32%) in the Control Group, yielding a very statistically significant difference  $p=0.000228$  (Figure 2)

	Ivermectin Group	SOC Group	Statistically Significant difference or not
<b>n of patients</b>	45	44	
<b>Age</b>	54.84(24-81)	57.84(24-87)	P=0.8837
<b>Men</b>	34 (75.55%)	33(75%)	p=0.951563
<b>Women</b>	11(24.44%)	11(25%)	p=0.951563
<b>SOFA Score</b>	4.09	3.74	p= 0.31079
<b>Days after onset of Symptoms</b>	9.68	10.08	p=0.899
<b>n Obesity</b>	31	17	p=0.0042
<b>n Morbid Obesity</b>	3	3	p=0.977262
<b>Patients with &gt;2 Comorbidities</b>	19	14	p= 0.425743
<b>n with Comorbidities</b>	41	34	p=0.073014
<b>DBT</b>	17	9	p= 0.117891
<b>Hypertension</b>	14	15	p= 0.941251
<b>Smoking</b>	3 (4 Ex)	3 (5 Ex)	p=0.69338
<b>COPD/Asthma</b>	4	4	p=0.735883
<b>CAD</b>	2	3	p=0.979367
<b>n on MV</b>	36(80%)	31(70.45%)	p=0.296624

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics at the time of diagnosis, SOFA Score, number of days from onset of symptoms, comorbidities of the two groups. **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment. **DBT:** Diabetes. **COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **CAD:** Coronary Artery Disease. **MV:** Mechanical Ventilation. **SOC:** Standard of Care.



**Figure 1.** Comparative global mortality between two groups of critical care patients: The group of patients treated with Ivermectin (IVM) + SOC (blue color) vs the group of patients treated with SOC only (red color).



**Figure 2.** Comparative mortality in mechanical ventilated patients between two groups: The group of patients treated with Ivermectin (IVM) + SOC (blue color) vs the group of patients treated with SOC only (red color).

### **DISCUSSION:**

While Ivermectin (IVM) has never been officially approved for treating SARS-Cov-2 disease, our results strongly suggest its potential to play a pivotal role in addressing this complex pathology. We thought in this way, because several trials have proved that it is useful both as a prophylactic measure against infection 26, 27 y 28 and as an early treatment too in patients already infected, halting the progression of the ailment and potentially preventing fatalities.<sup>29</sup> In fact, numerous medical practitioners have formulated medical protocols for treat outpatients, revealing the capability of this drug to curve the disorder's advancement, averting the need for hospitalization due to Covid-19 Pneumonia.<sup>30</sup>

Moreover, our confidence in IVM's efficacy against SARS-Cov2 is bolstered by substantial indirect evidence. For instance, the rate of infections and mortality because of Covid-19 was significantly lower in some towns of Brazil, Peru and Paraguay, soon after IVM was distributed in a free way by governments entities, in comparison to neighboring cities without such campaigns.<sup>31</sup> Similarly, when a comparison was done between the African countries which use this drug as antiparasitic, versus those that do not, a substantial decrease in the rate of contagious and fatalities emerged just in the first group.<sup>32</sup> One could argue that these two pivotal instances would have sufficed to warrant IVM's endorsement in the nineties, before the era of Evidence Based Medicine, especially given the lethal nature of the SARS-Cov2 pandemic. Regrettably, these compelling observations have not garnered the attention they deserve in the current landscape, where medical practices are strictly guided by evidence-based principles, despite the potential to save countless lives. Nevertheless, this type of evidence, considered adequate by the former medicine over two millennia, as proof that a drug could cure a disorder, is not strong enough nowadays. Furthermore, according to the cost-benefit analysis, it strongly favors IVM -a relatively innocuous drug, cheap, reliable and easily available option- against the backdrop of a high probability of death. Besides, for our own trial, we have relied on clinical studies evaluating IVM's efficacy against Covid-19 encompassing Randomized Controlled (RC) trials 27,33,34,35,36 and some of them double-blind (DB) studies 37,38,33,39,40. Thus, supported by previous clinical trials -even when just some of them included severely sick patients comparable with ours- we took advantage of this invaluable weapon to combat this lethal disease, in order to significantly curtail mortality among the sickest patients.

In our work, we centered on the administration of IVM to patients admitted to one of two ICUs within the same institution, separated by a mere corridor. Employing a retrospective comparative approach, we juxtaposed these two distinct ICUs: one Intensive Care Unit as a Control Group where IVM was not used (just treating their patients with SOC) while the other Group -the IVM Group- received the drug in conjunction with SOC. This method facilitated the evaluation of the drug's efficacy and potential adverse effects in critically ill patients. By the way, the drug was given per mouth but if the patient in the IVM Group was already intubated, the drug administration occurred through nasogastric tubes. Previously, the IC should have been signed by themselves or by the consenting relatives. Regarding to the doses, we used 0.6mg per kg of weight per day,

during five consecutive days. In order to do that, we have taken into account previous clinical trials which demonstrated no toxicity even with doses nearly twenty times higher than the recommended doses by international organisms for anti-parasitic use.<sup>41</sup>

In this way, we have compared rate of mortality between these two almost identical Intensive Care Units. Importantly, technological infrastructure, encompassing monitors, ventilators and medical apparatus, was uniform across both units. Likewise, medical residents rotated between the ICUs in alternation. Actually, prevailing therapeutic protocols aligned with the SOC were consistent.

In this scenario, our paramount goals were lowering both, the global mortality rate and most importantly the mortality rate among ventilated patients and both of them were more than achieved. Consequently, we ardently advocate for the swift inclusion of that this cost-effective, cheap, available, secure and easily administered drug within the therapeutic arsenal against this fearsome virus. Moreover, if IVM cures this terrible disorder, it could expedite the discharge of patients from Critical Care Units and hospitals, something deeply necessary not only to decrease ostensibly the millionaire financial burden on healthcare, but also to vacate precious hospital beds in order to admit patients with other life-threatening conditions.

Turning to the results, we firmly believe that IVM's anti-inflammatory properties were responsible for the lowering in the mortality rate within the IVM Group. That is so, because the patients were admitted to the ICU almost ten days after the onset of symptoms. At this point, the virus was already unstoppable, rendering the virucidal capacity of IVM ineffective. Aversely, the strength of IVM as a powerful anti-inflammatory drug was able to blocking the Cytokine Storm at this time, frustrating the most important cause of morbidity and mortality during this face of the illness. Crucially, countering the vasodilatory effect of Nitric Oxide in the lungs –thereby restoring the compensatory hypoxic pulmonary vasoconstriction reflex- and mitigating the pulmonary inflammation as well, could play a very important role, significantly abbreviate both the severity and duration of ARDS. As a result, such interventions hold the potential to substantially augment oxygenation and, consequently, enhance survival prospects significantly as in fact, it happened in this essay.

In terms of toxicity, exhaustive examination of IVM's impact on the human central nervous system unveiled its infeasibility –unlike in parasites- owing to the presence of the potent protector P-glycoprotein within humans' central nervous system, which does not exist in parasites.<sup>42</sup> Consequently, IVM is a secure drug not having serious adverse effects even using it at doses as high as 0.6mg/Kg/day for five days, doses already used by other authors.<sup>43</sup>

An assessment of the trial's strengths reveals that: 1. the two Groups were impeccably matched in terms of ages, gender distribution, and practically the same disease's time of evolution (see Table 1), although a more stringent comparison underscores that the IVM Group bore a higher SOFA Score and a greater proportion of comorbidities such as diabetes (see Table 1). Indeed, there was a statistical significant difference in the number of obese patients, between the two groups (see Table 1) which should have worsened the mortality in the IVM Group. 2. inclusion and exclusion criteria were scrupulously upheld in both groups, rendering them comparable in this regard. Considering the patients included, the sole divergence between the two groups was the three patients in the IVM Group who declined IVM, obviously not signing the IC. Pitifully, all of this three patients who refused to take IVM succumbed. And 3. Despite the notably high percentage of deaths in the Control Group of our trial may appear excessively high, we could confirm that it is

very similar to an important Chinese study.<sup>44</sup> Hence, the statistically significant difference about the mortality between the IVM and the Control Groups was not due to the elevated mortality in the Control Group, but to the pronounced reduction in the IVM Group's mortality rate.

On the other hand, our trial exhibited limitations: 1. It regrettably lacked the scope of a multicenter approach, attenuating its statistical potency in comparison with multicenter studies. 2. moreover, the comparison between the Control and IVM Groups occurred across separate individual ICUs, despite shared medical residents, identical SOC, and uniform technology. 3. Additionally, the study featured a relatively modest patient pool, hence impeding statistical robustness that could have been attained with a larger cohort.

Hopefully, a future marked by analogous trials supporting that IVM is effective and secure against SarsCov-2 come true, but correcting our already aforementioned limitations, thereby elevating the degree of statistical significance. Thus, no pretext will remain for not incorporating this dependable drug into therapeutic protocols for managing COVID-19, even among patients suffering severe COVID-19 pneumonia, admitted to ICUs, and reliant on mechanical ventilation.

### **CONCLUSION:**

In this trial, the addition of IVM to standard of care in a doses of 0.6mg/Kg/day orally or by nasogastric tube during five consecutive days to patients admitted to our ICU because of a Covid-19 Pneumonia, emerged as a transformative intervention. In these critically ill patients, admitted after approximately ten days post symptoms onset to our Intensive Care Unit, decreased significantly not only the global mortality but also notably curtailed mortality rates among ventilated patients too, when they were compared with counterparts receiving only the SOC treatment. The comparison was done with other patients admitted to an almost identical Intensive Care Unit -located in the same institution and only separated by a corridor- treated with SOC only, also at the same time. Importantly, both groups demonstrated impeccable comparability (refer to Table 1) diligently applied to each.

Considering the temporal context -nearly ten days post-symptoms onset- the virus' spreading into the patient's body had already been completed and consequently become unstoppable. Thus, the virucidal capacity of the IVM could not work at all. Hence, we passionately believe that IVM's formidable anti-inflammatory properties likely intervened thwarting the Cytokine Storm consequences and thereby, steering the course of this trial's result.

In summary, the late addition of IVM to SOC treatment as an "off level" intervention among critical care patients admitted to an Argentine Polyvalent ICU in order to treat Covid-19 Pneumonia, yielded a statistically significant reduction in mortality rates when we compared those patients with patients admitted to a very similar ICU where the patients received only the SOC therapy. This notable effect extended beyond the overall mortality rate to include patients reliant on mechanical ventilation, thereby ameliorating outcomes for the most severely affected individuals confronting this overwhelming disease.

Significantly, not serious adverse effects occurred at such doses.

Looking ahead, if this compelling results can be confirmed in future larger, more rigorously designed trials, it will be able to change fundamentally our approach to combating this fearsome disease.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have had no conflict of interest for the realization of this work.

**Acknowledgements:** We thank to Dr Carlos Cozzani, Dr Guillermo Ramos, Dr Alonso Papantoniou, Prof Micaela Nacif, Ing Iñaki Sarmiento, Silvana Ceriani, Marcela Franco and Cristina Pintos.

**Dedication:** We dedicate this trial to all the Argentine health personnel who worked or even died fighting a hard battle against this hard to beat virus along the Pandemic of SARS-Cov2.

### **Bibliography:**

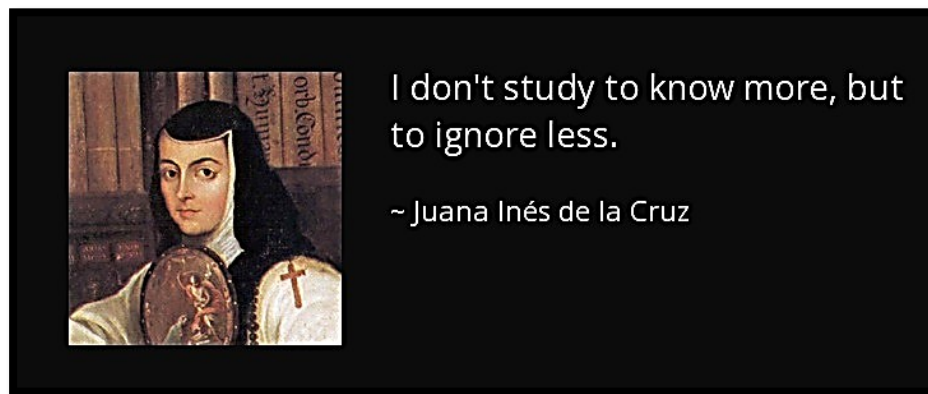
1. Crump A (2017 May) Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017 May;70(5):495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11. Epub 2017 Feb 15.
2. Ottensen E and Campbell WC. Ivermectin in human medicine. *J. Antimicrob Chemoter* 1994 Aug;34(2):195-203. doi: 10.1093/jac/34.2.195
3. World Health Organization (2019) World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. World Health Organization, Geneva 2019.
4. Van Voorhis WC, & Wells, T. N. (2015). Profile of William C. Campbell, Satoshi Ōmura, and Youyou Tu, 2015 Nobel Laureates in Physiology or Medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(52), 15773-15776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520952112>
5. Heidary F. and Gharebaghi R. Review Article. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics* (12 June, 2020) 73:593–602 <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
6. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha$ / $\beta$ 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020 Mar 2:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32135219.
7. Freedman JC (2012) Chapter 4 - Ionophores in planar lipid bilayers. In: Sperelakis N (ed) *Cell Physiology Source Book*, 4th edn. Academic Press, pp 61–66 ISBN 9780123877383
8. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 393 (2020) 1153–1156. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
9. Mastrangelo E, Pezzullo M, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012 Aug;67(8):1884-94. doi: 10.1093/jac/dks147. Epub 2012 Apr 25.

10. Zhang X, Song Y, Ci X *et al.* Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm. Res.* 57, 524–529 (2008).  
<https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>
11. Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X, Li J, Deng X. Anti-inflammatory effects of Ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Res.* 2011;60:589–596. doi: 10.1007/s00011-011-0307-8.
12. Zhang X, Song Y *et al.* Inhibitory effects of Ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E<sub>2</sub> production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.016>
13. Lang M, Som A *et al.* Hypoxemia related to Covid-19 vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020 Dec;20(12):1365-1366. doi:10.1016/S1473-3099(20)30367-4. Epub 2020 Apr 30.
14. Yuanqiao Ma, Xiaoxiao Xu *et al.* Ivermectin contributes to attenuating the severity of acute lung injury in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113706>
15. Wheeler MD, Ikejima K *et al.* Review. Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci.* 1999 Nov 30;56(9-10):843-56. doi: 10.1007/s000180050030.
16. Ikejima K, Iimuro Y, Forman DT, Thurman RG. A diet containing glycine improves survival in endotoxin shock in the rat. *Am J Physiol* 1996 Jul;271(1 Pt 1): G97-103.  
doi:10.1152/ajpgi.1996.271.1.G97.
17. Viktorov AV. (Abstract). Ivermectin inhibits activation of Kupffer cells induced by lipopolysaccharide toxin. *Antibiot Khimioter* 2003;48 V4):3–6 PMID: 13677129
18. Lynagh T, Webb TI, Dixon CL, *et al.* Molecular determinants of ivermectin sensitivity at the glycine receptor chloride channel. *J Biol Chem* 2011 Dec 23;286(51):43913-43924.  
doi:10.1074/jbc.M111.262634. Epub 2011 Oct 27.
19. Di Nicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF. Anti-inflammatory activity of ivermectin in late-stage COVID-19 may reflect activation of systemic glycine receptors. *Open Heart* 2021;8:e001655. doi:10.1136/openhrt-2021-001655
20. Di Nicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19.  
*Open Heart* 2020; 7:e 001350. doi:10.1136/openhrt-2020-001350
21. Li C-Y. (Commentary) Can glycine mitigate COVID-19 associated tissue damage and cytokine storm? *Radiation Research* 194, 199–201 (2020) 0033-7587/20 DOI: 10.1667/RADE-20-00146.1
22. Bashkars S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, *et al.* Cytokine Storm in Covid-19. Immuno-pathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches. The Reprogram Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology* 2020 Jul 10;11:1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648. eCollection 2020.



23. Caly L., Druce J. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research* 178 (2020) 104787 doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3
24. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva, 2022. Clinical management of COVID-19 Living Guideline 15 September 2022. World Health Organization. Page 28. Table 6.3: Covid-19 Disease Severity Classification. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/362783>.
25. Tuty Kuswardhani RA, Joshua Henrina et al. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 2103e2109 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.022>
26. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Veronica. Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota- Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation* Volume 2 Issue 1.1007 November 2020 DOI: [10.31546/2633-8653.1007](https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007)
27. Shoumann WM, Hegazy AA, et al. Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 In Egypt: A Randomized Clinical Trial. DOI: 10.7860/JCDR/2021/46795.14529
28. Kerr L, Cadegiani FA et al. Ivermectin Prophylaxis Used for COVID-19: A Citywide, Prospective, Observational Study of 223,128 Subjects Using Propensity Score Matching. *Cureus*. 2022 Jan; 14(1): e21272. DOI: 10.7759/cureus.21272
29. Carvallo H, Hirsch R. Safety and efficacy of the combined use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirin against Covid-19 the I.D.E.A. Protocol. *J Clin Trials*, Vol.11 Iss.3 Nro:1000459 <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191>
30. Biber A, Mandelboim M, et al. Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo controlled trial. <https://doi.org/10.1101/2021.05.31.21258081>
31. Pierre Kory, G. Umberto Meduri et al. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19 *Am J Ther*. 2021 Apr 22;28(3): e299-e318. doi: 10.1097/MJT.0000000000001377.
32. Martin D. Hellwig, Anabela Maia. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *International Journal of Antimicrobial Agents* 57 (2021) 106248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248>
33. Reaz Mahmud, Mujbur Rahman, Iftikher Alam et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating Covid-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research* 49 (5) 1-14 DOI: 10.177/03000605211013550

34. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, et al. Use of Ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. The ICON Study. *Chest Journal*, January 2021. 159 (1): 85-92 DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.009
35. Hashim A, Mohamed F, Anwar M et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with doxycycline for treating Covid-19 patients in Baghdad, Iraq.  
<https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>
36. Khan SI, Khan SI et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Cartas Científicas / Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):828–830  
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>
37. Okumus N, Demirturk N, Cetinkaya RA et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding Ivermectin to treatment in severe Covid-19 patients. *BMC Infectious Diseases*, 2021 May 4;21(1):411 | 2021 Issue 05 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06104-9>
38. Niaee MS, Namdar P, Allami A et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult Covid-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 14(6): p 266-273, June 2021. DOI: 10.4103/1995-7645.318304
39. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate Covid-19: A randomized controlled double-blind dose-response study in Lagos. *QMJ*. 2022 Jan 5; 114 (11): 780-788. DOI: 10.1093/qjmed/hcab035
40. Ravikirti, Ranjini Roy, Chandrima Pattadar et al. Evaluation of Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate Covid-19. A double-blind randomized placebo-controlled trial in Eastern India. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.  
<https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
41. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002 42: 1122-1133 November 2002 DOI: [10.1177/009127002401382731](https://doi.org/10.1177/009127002401382731)
42. Didier AD, Loo F. Decreased biotolerability for ivermectin and cyclosporin A in mice exposed to potent P-glycoprotein inhibitors. *Int J Cancer* 1995 Oct 9;63(2):263-7. doi: 10.1002/ijc.2910630220
43. Krolewiecki A, Lifschitz A et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100959
44. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* March 9, 2020;395:1054-62.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)



## **SARS COV2, ENFERMEDADES EMERGENTES, REEMERGENTES Y POTENCIALMENTE EMERGENTES EN ARGENTINA**

### **AUTORES:**

Pirotta, Lucía\*; Bollo, Yanika\*\*

\*Especialista en Medicina General. Ex Secretaria de Salud Municipio de 9 de Julio

\*\*Especialista en Oncología. Ex Directora Hospital Julio de Vedia

### **RESUMEN:**

Una definición sencilla de una enfermedad infecciosa emergente explica que es la provocada por un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial. En el caso de las enfermedades reemergentes, se definen por la reaparición y el aumento del número de infecciones de una patología ya conocida que, en razón de los pocos casos registrados, ya había dejado de considerarse un problema de salud pública, pero que – ahora- provocan un retorno alarmante.

Por último, se propone la denominación de “potencialmente emergentes” a todas aquellas entidades nosológicas para las cuales –aunque se consideren “exóticas” y no haya

al momento actual casos confirmados- están dadas las condiciones para su aparición: cambio climático, presencia de vectores adecuados, predisposición socio-sanitaria, viajes frecuentes, etc.

Existe un desequilibrio en la interrelación hombre-especies domésticas-fauna, generando situaciones que atentan contra la salud y el bienestar de las poblaciones silvestres, domésticas, y/ o los seres humanos.

Delineamos –a continuación- un listado con las patologías en cuestión, deteniéndonos brevemente en algunas de ellas.

Enfatizamos la necesidad imperiosa de conocer los diagnósticos diferenciales, la forma de confirmación, y sus eventuales terapéuticas.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Breve historia del SARS COV2 (COVID 19)**

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida.

Estudios de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) encontraron un coronavirus, el cual presentaba una similitud >85% con un CoV tipo SARS de murciélagos (bat-SL-CoVZC45).

Dicha especie fue denominada inicialmente nCoV19 y luego renombrada como SARS-CoV-2 por su similitud estructural con la especie homónima.

Su origen permanece todavía incierto, y es motivo de múltiples conjeturas.

La temprana asociación identificada entre SARS-CoV con SARS-CoV-2 fue avalada con los análisis hechos posteriormente a la proteína S (espiga) que caracteriza a estos dos virus, donde se dejó en claro una similitud importante en estas estructuras transmembranales, haciéndolas prácticamente superponibles entre sí.

Lo que los distingue es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual expande el tropismo e incrementa la transmisión del virus, en comparación del SARS-CoV de 2003.

Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMP $\alpha$  /  $\beta$ 1 durante la infección en el cierre núcleo citoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped.

La predilección y competitividad del virus sobre los receptores celulares ACE2 y TMPRSS2 ya ha sido demostrada, y su ulterior necesidad de contar con la importina arriba descrita, está también confirmada.

Estos receptores funcionales se encuentran en múltiples tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal, mucosa orofaríngea y epitelio del intestino delgado, explicando en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19.

Ello explica, también, la mayor incidencia de cuadros severos en pacientes con sobre expresión de receptores TMPRSS2 (alopecia androcronogenética, hiperplasia prostática, etc.), y la predilección del virus por establecer su primer sitio de replicación en glándulas salivares (estas contienen más receptores TMPRSS2 que ACE2).

No obstante, es ineludible tener en cuenta que las formas clínicas de la infección se deben a dos procesos gatillados por el virus: la hiperinflamación y la hipercoagulabilidad.

Ambas se originan en la endotelitis causada por el COVID 19, la cual da lugar a la tormenta de citoquinas (en lo referente a la hiperinflamación), y a la alteración de la tríada de Virchow (en lo que respecta a la hipercoagulabilidad).

Pretender un tratamiento eficaz que esté orientado exclusivamente a antivirales, es desconocer la fisiopatogenia del SARS COV2, y apelar a la utópica “bala de plata”, en lugar de reorientar la terapéutica con un criterio sinérgico y de coadyuvancia.

### **¿Cuántos casos de COVID hay realmente en Argentina?**

Para poder responder a esa pregunta, debemos partir de los datos oficiales.

Al día de hoy (03/12/2020), el total de casos confirmados en todo el País asciende a 1.450.000 y las víctimas fatales suman 39.000.

Basándonos en datos de la revista The Lancet, se deduce que menos del 50 % de los infectados sabrá de su condición, por ser asintomáticos u oligosintomáticos.

Asimismo, las Autoridades Argentinas han reconocido publicamente que no se está testeando tanto como se debería.

De ello se desprende que sólo 1/3 de las personas que consultan (y muchísimo menos, en las muestras tomadas al azar), serán testeadas y –por ende- confirmadas.

De ambos hechos, se concluye que –siguiendo la metodología de trabajo actual- se confirmarán solamente MENOS del 30 % de los casos.

Por lo tanto, si figuran 1.450.000 casos confirmados, la realidad habrá de ser un número cercano a 4.000.000 personas contagiadas.

Lo grave de estos guarismos es que los asintomáticos, presintomáticos, oligosintomáticos, no confirmados y/o a la espera de la confirmación, serán tan contagiantes como los restantes.

Del mismo modo, en España se observó que la cantidad de muertos por COVID tenía un subregistro importante, según un recolector fehaciente de data: las empresas funerarias.

Esto se desprende de la incongruencia entre la tasa de muerte esperada por región y por año (un dato estadístico basado en múltiples variables retrospectivas), y la efectivamente hallada. El número más alto obtenido, se denomina Exceso de Muertes.

El exceso de muertes –en los Países azotados inicialmente por la pandemia- ha implicado no menos de un 50 % de las muertes totales.

Las Actas de defunción en uso, dividen a los fallecidos en dos grandes grupos: muerte “natural” y muerte “violenta”.

Casi exclusivamente en el segundo caso se realiza autopsia.

Ni hisopados, en ninguna de ambos grupos.

Volviendo a España, las funerarias informaban de miles de casos de cuerpos provenientes de instituciones geriátricas, asilos, hospicios, etc., que se incluían en “muerte natural” (porque no había habido violencia), pero sin especificar las concausas que terminaron en la defunción.

“Paro cardio-respiratorio no traumático” es la denominación médico-legal usada en todos los casos.

En el caso español, se ha especulado que el subregistro llegó al 50 % de las muertes por COVID.

Entiéndase que no se pasaron por alto fallecimientos, sino la causa real de los mismos: neumonías por COVID, accidentes cerebro-vasculares por COVID, insuficiencia renal por COVID, síndrome antifosfolípido catastrófico por COVID, coagulación intravascular diseminada por COVID, etc.

Aplicado a nuestro País, se podría inferir que las muertes por COVID, al día de hoy, ascenderían aproximadamente a 78.000.

Todo lo anterior tiene dos lecturas.

Por un lado, que la infectividad del virus es mucho más grande de lo que se supone; asimismo, que el subregistro es muchísimo más grande de lo que se evidencia.

### **Concepto de enfermedades emergentes, reemergentes y potencialmente emergentes.**

Una definición sencilla de una enfermedad infecciosa emergente explica que es la provocada por un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial.

En el caso de las enfermedades reemergentes, se definen por la reaparición y el aumento del número de infecciones de una patología ya conocida que, en razón de los pocos casos registrados, ya había dejado de considerarse un problema de salud pública, pero que –ahora- provocan un retorno alarmante.

Por último, se propone la denominación de “potencialmente emergentes” a todas aquellas entidades nosológicas para las cuales –aunque se consideren “exóticas” y no haya al momento actual casos confirmados- están dadas las condiciones para su aparición: cambio climático, presencia de vectores adecuados, predisposición socio-sanitaria, viajes frecuentes, etc.

Existe un desequilibrio en la interrelación hombre-especies domésticas-fauna, generando situaciones que atentan contra la salud y el bienestar de las poblaciones silvestres, domésticas, y/ o los seres humanos.

En este contexto, las actividades humanas y las alteraciones del medio ambiente han creado nuevas dinámicas y nuevos patrones para las enfermedades infecciosas que favorecen la propagación de agentes patógenos a nivel geográfico y entre especies.

Factores que contribuyen al desarrollo y propagación de estas enfermedades:

La carne cruda de animales silvestres o los productos frescos tradicionales están al alcance de la mano.

El desarrollo y expansión de nuevas costumbres (o modas) sociales como la adquisición de especies exóticas como animales de compañía, los productos de animales silvestres o el ecoturismo.

También los pastizales de los animales domésticos colindan o coinciden en parte con las reservas de animales silvestres dando lugar a un mayor contacto y a la competencia por los recursos naturales.

Algunos de los agentes responsables de las zoonosis pueden infectar a una amplia variedad de especies animales.

En la mayoría de los casos se trata de enfermedades de curso crónico, con tendencia a permanecer latentes o en fase subclínica.

Las características clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad en humanos suelen ser similares a las de la enfermedad en los animales de donde procede la infección.

El impacto de estas enfermedades no solo radica en el daño a la salud, sino que ocasiona severas pérdidas económicas.

En humanos se conocen más de 1,415 agentes patógenos, de los cuales 868 especies son zoonóticas (61%), y el 80% de estos últimos tienen la capacidad de afectar a diferentes especies de animales.

Los animales silvestres representan un riesgo potencial para la salud pública; existen evidencias de que el 70% de las zoonosis que afectan a los humanos en la actualidad tienen su origen en esos animales; además, se considera que éstos son los responsables de la persistencia e incluso la reemergencia de múltiples zoonosis<sup>3</sup>.

El control de las zoonosis es un proceso de gran complejidad y cada caso requiere ser abordado de manera diferente.

Delineamos –a continuación- un listado con las patologías en cuestión, deteniéndonos brevemente en algunas de ellas.

Enfatizamos la necesidad imperiosa de conocer los diagnósticos diferenciales, la forma de confirmación, y sus eventuales terapéuticas.

<b>AGENTE</b>	<b>FAMILIA</b>	<b>ENFERMEDAD</b>	<b>E / RE / PE</b>
VIRUS	Arenavirus	Fiebre hemorrágica argentina	RE
VIRUS	Arenavirus	Chapare	PE
VIRUS	Hantaviridae	Hantavirus	E
VIRUS	Flavivirus	Dengue	RE
VIRUS	Flavivirus	Fiebre Amarilla	RE
VIRUS	Flavivirus	Zica	E
VIRUS	Togaviridae	Chikungunya	E
VIRUS	Flavivirus	Encefalitis del Nilo Oeste	PE
VIRUS	Rhabdovirus	Rabia	RE
VIRUS	Filovirus	Fiebre de Ébola	E
VIRUS	HIV	SIDA	RE
VIRUS	Herpesviridae	Herpes simplex diseminado	RE
VIRUS	Paramyxoviridae	Sarampión hemorrágico	RE
VIRUS	Ribovira	Gripe	RE
VIRUS	Paramyxoviridae	Nipah	PE

VIRUS	Paramyxoviridae	Hendra	PE
BACTERIA	Escherichia	Síndrome Urémico Hemolítico	E
BACTERIA	Lestospira sp	Leptospirosis	E
BACTERIA	Salmonella	Fiebre tifoidea	RE
BACTERIA	Corynebacterium diphtheriae	Difteria	RE
BACTERIA	Bordetella pertusis	Tos ferina	RE
BACTERIA	Mycobacterium tuberculosis	T.B.C.	RE
BACTERIA	Vibrio cholerae	Cólera	RE
BACTERIA	Legionella pneumophila	Legionelosis	E
BACTERIA	Borrelia burgdorf	Enfermedad de Lyme	E
BACTERIA	Helicobacter pylori	Enf. Ulcerosa gástrica	E
BACTERIA	Salmonella Tiphy	Fiebre Tifoidea	RE
BACTERIA	Chlamydia psittaci	Psitacosis	RE
BACTERIA	Brucella	Brucelosis aguda	RE
BACTERIA	Micobacteriae	Tifobacilosis de Landouzy	RE
BACTERIA	Meningococo	Meningococcemia aguda	RE
BACTERIA	Treponema	S. Herxeimer en Lues	RE
BACTERIA	Mycobacteriae	S. de leproreacción	RE
BACTERIA	Cocos	Sepsis a Gram –	RE
BACTERIA	Borrelia	Enfermedad de Lyme	PE
BACTERIA	Pasteurella	Peste bubónica	PE
BACTERIA	Bacillaceae	Ántrax	RE



BACTERIA	Campylobacter		RE
PARÁSITO	Plasmodium sp	Malaria	RE
PARÁSITO	Strongyloides	Estrogiloidiasis	RE
PARÁSITO	Plasmodium	Chagas agudo	RE
PARÁSITO	Entamoeba	Amebiasis aguda	RE
PARÁSITO	Triquinella	Triquinosis	RE
PARÁSITO	Toxocaridae	Larva migrans	RE
PARÁSITO	Taenia	Cisticercosis	
PARÁSITO	Cestoda	Hidatidosis	
HONGO	Criptosporidium parvum	Cryptosporidiosis	RE
HONGO	Blastomices	Blastomycosis	RE
HONGO	Histoplasma	Histoplasmosis	RE
ACOV	Agentes combinados ó variables	Eritema polimorfo	RE

**RE:** reemergente **E:** emergente **PE:** potencialmente emergente

**ACOV:** Agentes combinados ó variables

### **FIEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA**

La Fiebre Hemorrágica Argentina, conocida como el "mal de los rastrojos", es una enfermedad causada por el virus Junín y afecta a una extensa región de nuestro país que abarca la provincia de Buenos Aires, sur de provincia de Santa Fe, Córdoba y La Pampa.

La contraen principalmente personas que trabajan, viven o visitan el campo o estuvieron en contacto con sitios invadidos por roedores del campo los cuales eliminan continuamente el virus a través de su saliva y orina, contaminando el medio ambiente en el que viven.

#### Síntomas

Los síntomas que presenta la Fiebre Hemorrágica se inician con cuadro de fiebre, decaimiento y dolor de cabeza. Luego pueden presentarse dolores musculares, de articulaciones, detrás de los ojos, mareos, náuseas y vómitos.

Ante la aparición de cualquiera de estos síntomas es importante consultar al médico ya que existe un tratamiento que, si se administra a tiempo, aumenta las posibilidades de curar la enfermedad.

#### Vacunación

La vacunación es la principal forma de prevenir la Fiebre Hemorrágica Argentina, es altamente eficaz y se encuentra en el calendario oficial, y disponible en los efectores públicos del Ministerio de Salud de la Provincia.

Deben vacunarse hombres y mujeres mayores de 15 años que no hayan sido vacunados anteriormente y que residan o desarrollen actividades en las zonas del área endémica. En el caso de las mujeres, no deben estar embarazadas o amamantando, ni presentar cuadros agudos o crónicos descompensados, estar recibiendo corticoides sistémicos o presentar cuadros de inmunosupresión congénitos o adquiridos y no deben haber recibido otras vacunas y/o gammaglobulinas, cualquiera sea, en el mes previo, ni recibirlas en el mes posterior a recibir la vacuna contra la Fiebre Hemorrágica Argentina.

#### Otras formas de Prevención

Mantener una higiene cuidadosa, principalmente de las manos y cambio de ropas, cada vez que se hayan frecuentado zonas con roedores.

No introducir tallos, hojas o granos en la boca.

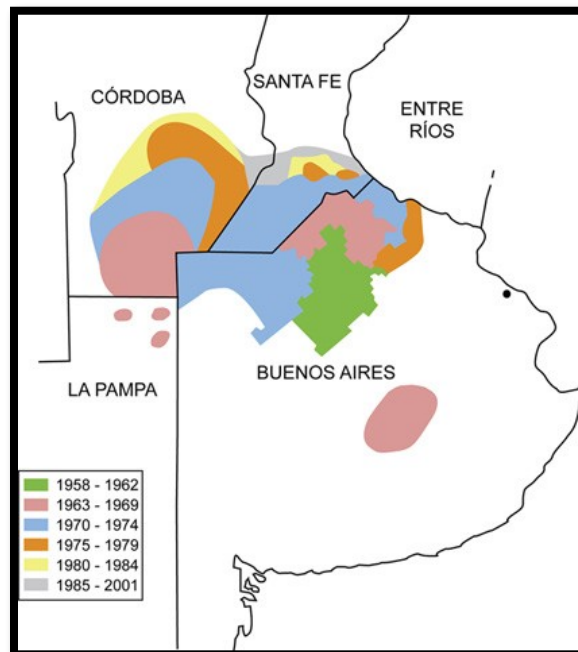
No acostarse sobre bolsas o en el suelo.

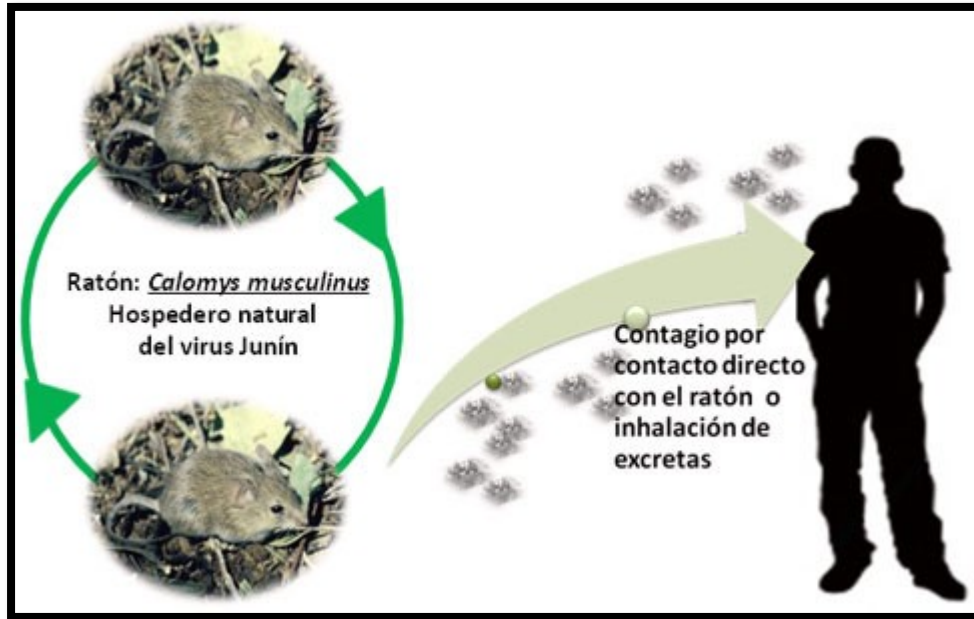
Comer y dormir en habitaciones limpias.

Usar calzado cerrado.

Mantener desmalezados los alrededores de la vivienda para evitar que las lauchas se acerquen a ella; disponer de lugares libres de maleza para los juegos de niños.

No destruir la fauna depredadores de roedores, tales como lechuzas, lechuzones, chimangos y gatos.





### HANTAVIRUS

La enfermedad por hantavirus es una zoonosis emergente producida por virus ARN pertenecientes a la familia Bunyaviridae. Los virus tienen una distribución mundial, y producen en los seres humanos dos formas clínicas graves, la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal en Asia y Europa y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en América.

Son transmitidas al ser humano por roedores silvestres, reservorios naturales de la infección, que presentan una infección crónica asintomática con viremia persistente y eliminan el virus a través de la orina, saliva y excretas.

En Argentina circulan dos especies de virus hanta (Andes y Laguna Negra) y al menos 10 genotipos virales diferentes, 8 de ellos han sido asociados al síndrome cardiopulmonar por hantavirus: Andes sur; Andes lechiguanas, Andes Buenos Aires (HU39694), Andes Central Plata, Andes Orán, Andes Bermejo, Andes Juquitiba y Laguna Negra.

Los hantavirus se transmiten fundamentalmente por inhalación de aerosoles cargados de partículas virales provenientes de las heces, orina y saliva de roedores infectados.

Otras posibles vías de transmisión son: contacto con excrementos o secreciones de ratones infectados con las mucosas conjuntival, nasal o bucal, o mordedura del roedor infectado.

La transmisión al humano generalmente ocurre al introducirse en el hábitat de los roedores en zonas suburbanas y ambientes rurales, principalmente en los peri-domicilios y durante el desarrollo de actividades laborales, recreativas, o en lugares cerrados como galpones o depósitos infestados por roedores. También existe evidencia de transmisión persona a persona, y por ello, las secreciones y otros fluidos humanos deben considerarse potencialmente peligrosos.

El síndrome cardiopulmonar por hantavirus puede presentarse como un cuadro leve con un síndrome febril inespecífico o llegar hasta la manifestación más grave con insuficiencia respiratoria grave y shock cardiogénico. Los primeros síntomas son similares a un estado gripal: fiebre 38°C,

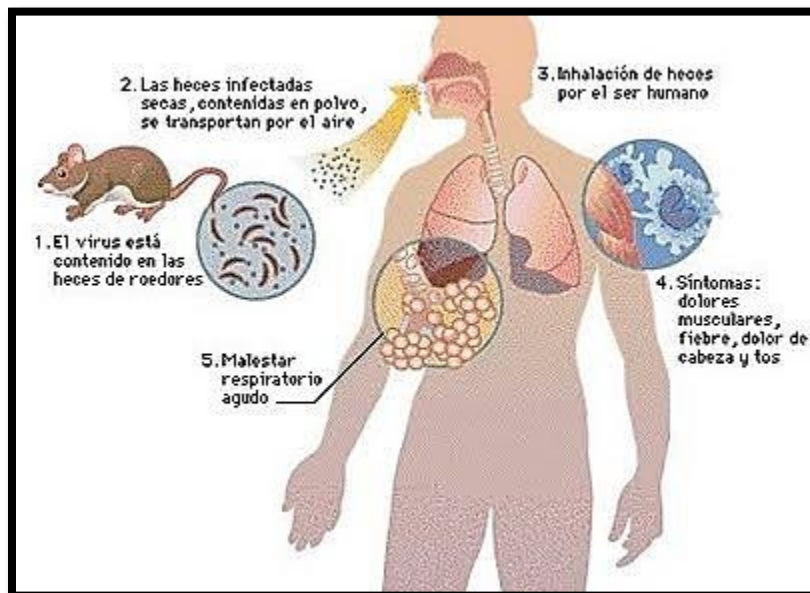
dolores musculares, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea sin compromiso de vías aéreas superiores.

Se pueden considerar las siguientes formas de presentación:

Forma febril indiferenciada

Formas con compromiso abdominal, renal, hemorrágico o neurológico

Síndrome cardiopulmonar (SCPH).



## **DENGUE**

Es una enfermedad viral transmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Cuando el mosquito se alimenta con sangre de una persona enferma de dengue y luego pica a otras personas

les transmite esta enfermedad. El contagio solo se produce por la picadura de los mosquitos infectados, nunca de una persona a otra, ni a través de objetos o de la leche materna. Sin embargo, aunque es poco común las mujeres embarazadas pueden contagiar a sus bebés durante el embarazo.

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas son:

fiebre acompañada de dolor detrás de los ojos, de cabeza, muscular y de articulaciones

nauseas y vómitos

cansancio intenso

aparición de manchas en la piel

picazón y/o sangrado de nariz y encías

Ante estos síntomas se debe acudir al médico para recibir el tratamiento adecuado.

**IMPORTANTE:** Ante síntomas de dengue, no te automediques.

No tomes aspirinas, ibuprofeno ni te apliques inyecciones intramusculares. Lo más conveniente es que consultes al médico para que él te indique la medicación adecuada.

¿Cómo puede prevenirse?

Como no existen vacunas que prevengan el dengue ni medicamentos que lo curen la medida más importante de prevención es la eliminación de todos los criaderos de mosquitos, es decir, de todos los recipientes que contienen agua tanto en el interior de las casas como en sus alrededores.

Muchos de los recipientes donde el mosquito se cría no son de utilidad (latas, botellas, neumáticos, trozos de plástico y lona, bidones cortados). Estos recipientes deben ser eliminados.

Si los recipientes no pueden eliminarse porque se usan de modo frecuente debe evitarse que acumulen agua, dándolos vuelta (baldes, palanganas, tambores) o vaciándolos frecuentemente (portamacetas, bebederos).

Es un virus que se transmite por la picadura de mosquitos infectados, principalmente los *Aedes aegypti*. Estos mosquitos pican durante el día, preferentemente a la mañana temprano y en el inicio de la noche. Además, estos insectos tienen hábitos domiciliarios y se desarrollan en cualquier envase casero que pueda retener agua, por lo que predomina la transmisión doméstica. Zonas de mayor riesgo: es una enfermedad endémica en más de cien países y hay regiones afectadas en los cinco continentes. Las áreas más comprometidas son el Sudeste de Asia, el Pacífico Occidental, Centroamérica, Sudamérica y prácticamente todo el continente africano. La enfermedad se encuentra distribuida en todas las regiones donde existe el mosquito transmisor (desde la latitud 30º norte a los 20º de latitud sur). La transmisión ocurre en áreas en regiones lluviosas y húmedas que se hayan por debajo de los 2000 metros sobre el nivel del mar, y suele disminuir con el clima frío.

Síntomas: fiebre sin resfrío, dolor detrás de los ojos o al mover los ojos, dolor de cabeza o en articulaciones y músculos, manchas o erupción en la piel acompañadas de picazón, cansancio intenso. También puede haber: sangrado de encías o nariz.

¿Cuál es el impacto del dengue?

De acuerdo con la OMS, el dengue causa 400 millones de infecciones cada año y es hoy la enfermedad transmitida por mosquitos de más rápido crecimiento en el mundo. Su expansión se debe a factores como el incremento en la urbanización, la movilidad de las poblaciones y el

cambio climático que incrementan el rango de acción de los mosquitos vectores. En los últimos 50 años la infección se diseminó y ahora es endémica en 128, donde viven alrededor de cuatro mil millones de personas. La incidencia por esta enfermedad creció 30 veces en el mismo período.

#### Prevención

Higiene ambiental: eliminación de criaderos al dar vuelta o tapas todos los envases o recipientes que puedan contener agua.

Medidas de protección contra las picaduras (uso de repelentes que contengan en su fórmula DEET al 25-50% y repetir la aplicación cada 4 horas; dormir en habitaciones con mosquiteros o aire acondicionado).

También existe una vacuna que se aplica en un esquema de 3 dosis a los 0-6-12 meses para personas entre 9 y 45 años de edad en zonas endémicas.

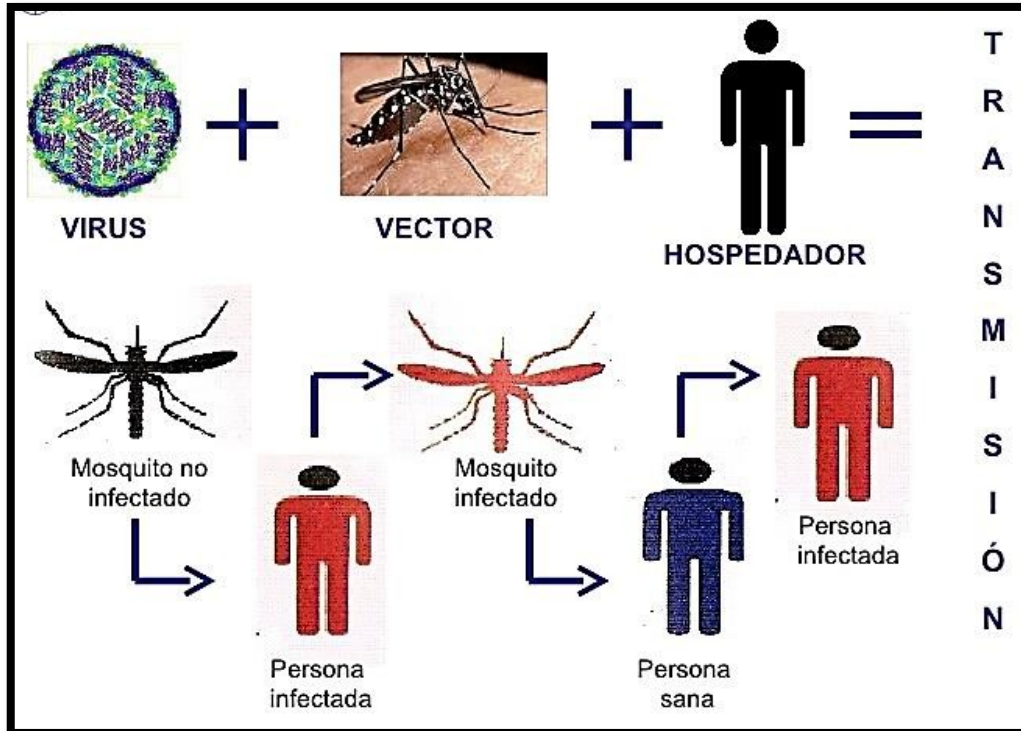
#### Importante

Adoptar medidas para evitar las picaduras de mosquitos.

Si aparecen síntomas, acudir a un centro de salud y no automedicarse ni con aspirina ni con ibuprofeno

Si tiene fiebre u otros síntomas hasta 15 días luego de retornar de una zona de riesgo, acuda cuanto antes al médico.





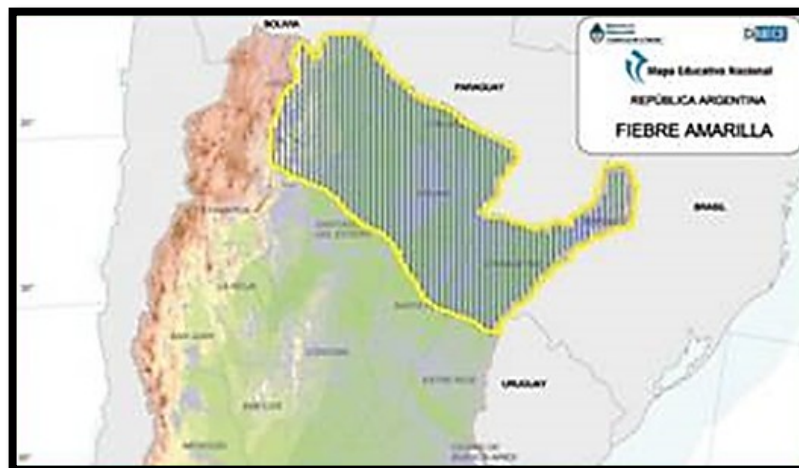
### FIEBRE AMARILLA

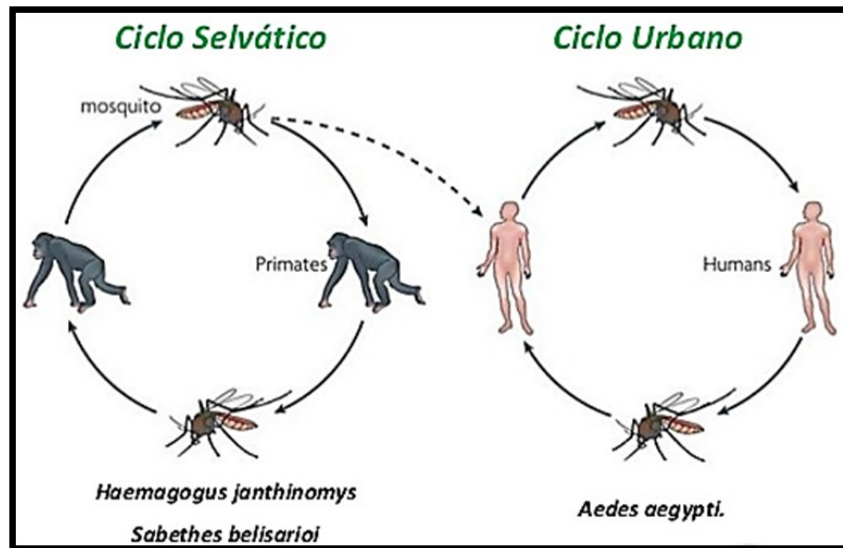
La fiebre amarilla es una enfermedad viral aguda, hemorrágica, transmitida por mosquitos infectados. El término "amarilla" alude a la ictericia – coloración amarillenta de la piel - que presentan algunos pacientes. El virus es endémico en las zonas tropicales de África y de América Central y Sudamérica.

#### Transmisión

El virus de la fiebre amarilla es un arbovirus del género *Flavivirus* transmitido por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*. Las diferentes especies de mosquitos viven en distintos hábitats. Algunos se crían cerca de las viviendas (domésticos), otros en el bosque (salvajes), y algunos en ambos hábitats (semidomésticos)

Hay tres tipos de ciclos de transmisión:





Fiebre amarilla selvática: En las selvas tropicales lluviosas, los monos, que son el principal reservorio del virus, son picados por mosquitos salvajes que transmiten el virus a otros monos. Las personas que se encuentren en la selva pueden recibir picaduras de mosquitos infectados y contraer la enfermedad.

Fiebre amarilla intermedia: En este tipo de transmisión, los mosquitos semidomésticos (que se crían en la selva y cerca de las casas) infectan tanto a los monos como a los seres humanos. El aumento de los contactos entre las personas y los mosquitos infectados aumenta la transmisión, y puede haber brotes simultáneamente en muchos pueblos distintos de una zona. Este es el tipo de brote más frecuente en África.

Fiebre amarilla urbana: Las grandes epidemias se producen cuando las personas infectadas introducen el virus en zonas muy pobladas, con gran densidad de mosquitos y donde la mayoría de la población tiene escasa o nula inmunidad por falta de vacunación. En estas condiciones, los mosquitos infectados transmiten el virus de una persona a otra.

El riesgo de transmisión de la fiebre amarilla en zonas urbanas puede reducirse eliminando los posibles lugares de cría de mosquitos y aplicando larvicidas a los contenedores de agua y a otros lugares donde haya aguas estancadas.

La vigilancia y el control de los vectores son componentes de la prevención y el control de las enfermedades de transmisión vectorial, especialmente para detener la transmisión en situaciones epidémicas. En el caso de la fiebre amarilla, la vigilancia de *Aedes aegypti* y otras especies de *Aedes* ayudará a saber dónde hay riesgo de brotes urbanos.<sup>2</sup>

Ocasionalmente, quienes viajan a países donde la enfermedad es endémica pueden importarla a países donde no hay fiebre amarilla. Para evitar estos casos importados, muchos países exigen un certificado de vacunación antes de expedir visados, sobre todo cuando los viajeros proceden de zonas endémicas.



Entre enero de 2017 y diciembre de 2018, siete países y territorios de la región de las Américas han notificado casos de fiebre amarilla (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa, Surinam y Perú). En lo que va de 2019, Brasil y Perú notificaron casos confirmados.

También se registraron brotes de fiebre amarilla entre monos (epizootias) en el estado de Paraná, Brasil, que comparte frontera con Argentina y Paraguay. Adicionalmente, las autoridades de salud de Brasil confirmaron un caso humano en Paraná, donde no se registraban casos en personas desde 2015.<sup>3</sup>

Dado que la fiebre amarilla suele ser mortal para las personas que no estén vacunadas, se recomienda la vacunación a todos los viajeros que vayan a visitar zonas donde exista riesgo de transmisión de la enfermedad.<sup>4</sup>

En el Brasil, los aumentos estacionales de fiebre amarilla suelen registrarse entre diciembre y mayo. Desde 2016 el número de casos fue aumentando, en parte debido a la propagación de la enfermedad a zonas que hasta entonces se consideraban seguras. La OMS recomienda vacunar a los viajeros internacionales mayores de nueve meses de edad que viajen al Brasil.<sup>5</sup>

El hecho de que un país no exija la vacunación contra la fiebre amarilla no implica que no exista riesgo de transmisión de la enfermedad.

#### Síntomas

Una vez contraído el virus y pasado el periodo de incubación de 3 a 6 días, la infección puede cursar en una o dos fases. La primera, aguda, suele causar fiebre, mialgias con dolor de espalda intenso, cefaleas, escalofríos, pérdida de apetito y náuseas o vómitos. Posteriormente, la mayoría de los pacientes mejoran y los síntomas desaparecen en 3 o 4 días.

Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes entra a las 24 horas de la remisión inicial en una segunda fase, más tóxica. Vuelve la fiebre elevada y se ven afectados varios órganos, generalmente el hígado y los riñones. En esta fase son frecuentes la ictericia (color amarillento de la piel y los ojos, hecho que ha dado nombre a la enfermedad), el color oscuro de la orina y el dolor abdominal con vómitos. Puede haber hemorragias orales, nasales, oculares o gástricas. La mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica mueren en un plazo de 7 a 10 días.<sup>7</sup>

#### Prevención

La vacunación es la medida preventiva más importante contra esta enfermedad. La vacuna es segura, muy eficaz y una sola dosis es suficiente para conferir inmunidad y protección de por vida.<sup>8</sup> La vacuna se debe administrar al menos 10 días antes de entrar a una zona endémica para lograr inmunidad protectora.<sup>9</sup> No hay tratamiento curativo para la fiebre amarilla.

Las grandes epidemias de fiebre amarilla se producen cuando el virus es introducido por personas infectadas en zonas muy pobladas, con gran densidad de mosquitos y donde la mayoría de la población tiene escasa o nula inmunidad por falta de vacunación. En estas condiciones, los mosquitos infectados transmiten el virus de una persona a otra.

Se recomienda la inmunización a personas que viajen, estén de paso o vivan en una zona endémica; que viajen a cualquier país que requiera un Certificado Internacional de Vacunación para entrar (el cual puede o no depender del itinerario previo); que manejen materiales potencialmente infecciosos como por ejemplo personal de laboratorio, a partir de los 9 meses de edad.

La vacuna es la mejor protección frente a la enfermedad de fiebre amarilla. Viajeros a áreas de riesgo de fiebre amarilla deben también prevenir las picaduras de mosquitos.<sup>11</sup>

Se recomiendan medidas preventivas personales como:

Usar repelente de insectos.

Usar camisas de manga larga y pantalones largos si va a estar al aire libre.

Dormir en una habitación con aire acondicionado o bien protegida con mallas en puertas y ventanas, o debajo de un mosquitero tratado con un insecticida.

Cubrir cunas, cochecitos y portabebés con un mosquitero para proteger al bebé o niño.

La vacunación contra la fiebre amarilla se realiza por dos motivos: para proteger al individuo en regiones donde hay riesgo de infección por fiebre amarilla; y también para proteger a países vulnerables de la importación de virus de la fiebre amarilla.

### **SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO**

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) afecta la sangre, los vasos sanguíneos pequeños y los riñones. Se contrae, en la mayoría de los casos, por el consumo de carne mal cocida portadora de una bacteria, la Escherichia Coli productora de toxina Shiga (STEC).

Afecta, sobre todo, a los niños de entre 6 meses y 5 años. Provoca insuficiencia renal, anemia y alteraciones neurológicas.

Si bien la carne vacuna resulta la principal fuente de contagio, el consumo de lácteos y jugos de fruta no pasteurizados o de verduras y agua contaminada (que hayan estado en contacto con las heces de los animales), también puede desencadenar la enfermedad.

Para evitar la vía de contagio de persona a persona, (que se produce por el contacto con la materia fecal del enfermo), los especialistas insisten en la necesidad de lavarse las manos, con agua y jabón, luego de ir al baño y antes de manipular los alimentos.

En la Argentina se producen alrededor de 400 nuevos casos por año, lo que la convierte en el país de mayor incidencia en el mundo. En la etapa aguda de la infección, la mortalidad es de 2-4% de los niños afectados. Se contrae durante todo el año, sobre todo en los meses cálidos.

El SUH, más frecuente en niños que en adultos, es una enfermedad grave que puede producir insuficiencia renal crónica y hasta la muerte del paciente. En la actualidad, constituye la principal causa de insuficiencia renal aguda en niños.

#### Síntomas

En los primeros días de desarrollo de la enfermedad, los signos que deben motivar la consulta médica son:

- Diarrea
- Sangre en las heces
- Irritabilidad
- Debilidad
- Letargia
- Heces con olor fétido

#### Síntomas posteriores:

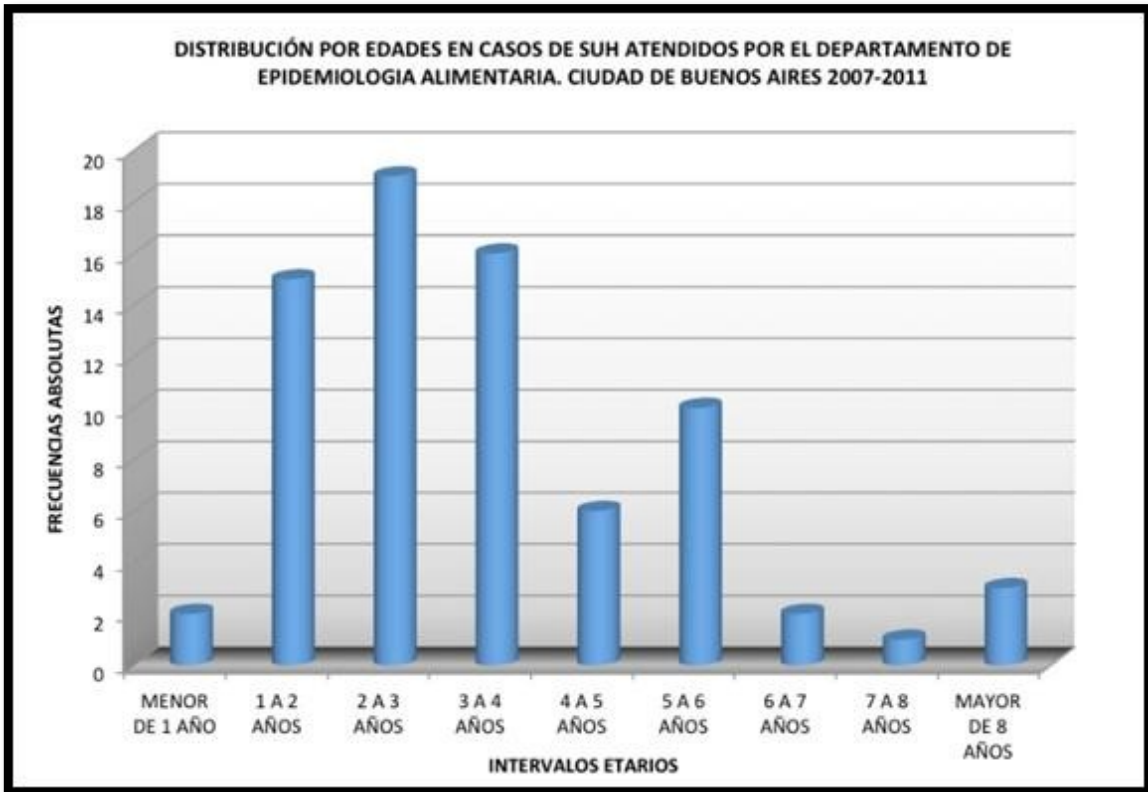
- Disminución de la orina
- Palidez
- Distensión abdominal o aumento en el perímetro abdominal (debido al agrandamiento del hígado y del bazo)

- Magulladuras
- Erupción cutánea en forma de pequeños puntos rojos (petequias)
- Coloración amarillenta de la piel (ictericia)
- Disminución del nivel de estado consciente
- Convulsiones

#### Prevención y tratamiento

Como medidas de prevención los especialistas recomiendan:

- Asegurar la correcta cocción de la carne; la bacteria se destruye a los 70 °C. Esto se consigue cuando la carne tiene una cocción homogénea. Prestar especial atención al interior de preparados con carne picada.
- Se sugiere que los menores de 3 años no ingieran hamburguesas caseras o compradas, ni de locales de «comidas rápidas».
- Tener especial cuidado con la cocción de la carne picada, ya que generalmente se cocina bien la parte superficial, permaneciendo la bacteria en el interior. El jugo de la carne picada bien cocida, debe ser completamente translúcido.
- Utilizar distintos utensilios de cocina para cortar la carne cruda que aquellos que se utilizan para trozarla antes de ser ingerida.
- Evitar el contacto de las carnes crudas con otros alimentos (contaminación cruzada).
- Controlar el uso de leche y derivados lácteos correctamente pasteurizados y conservar la cadena de frío.
- No consumir jugos de fruta no pasteurizados.
- Lavar cuidadosamente verduras y frutas.
- Asegurar la correcta higiene de las manos (deben lavarse con agua y jabón) antes de preparar los alimentos.
- Lavarse las manos con agua y jabón luego de ir al baño.
- Utilizar natatorios habilitados para tal fin.
- No bañarse en aguas prohibidas.
- Higienizarse adecuadamente con agua y jabón luego de tener contacto con animales domésticos y principalmente con los de granja o su morada.
- Consumir agua potable; ante la duda, hervirla.



Una vez que se ha diagnosticado el SUH, el especialista propiciará lo que se denomina «tratamiento de resorte» a fin de contrarrestar los síntomas, en función de la edad y del nivel de gravedad, porque el síndrome en sí no tiene una cura específica.

La diálisis peritoneal durante la fase aguda, es actualmente el único tratamiento utilizado en el SUH, que ha logrado disminuir la mortalidad a un 4%. En el adulto se hace hemodiálisis. Las

experiencias con tratamientos farmacológicos, como anticoagulantes y antitrombóticos, sólo lograron resultados limitados, y los antibióticos son contraindicados por la ineficacia, al generar efectos inflamatorios contraproducentes.

El paciente con diagnóstico de SUH debe ser siempre internado. Las complicaciones pueden alcanzar al sistema renal (insuficiencia renal aguda, hematuria, hipertensión arterial, proteinuria) gastrointestinal (estrangulación o perforación, pancreatitis, colitis severa) o neurológico (estado mental alterado, signos neurológicos focales). Puede ser necesario un trasplante de riñón si los riñones están excesivamente lesionados por el síndrome urémico hemolítico severo.

Si bien la tasa de mortalidad se ha reducido, las secuelas pueden ir desde hipertensión arterial de por vida, hasta insuficiencia renal crónica, pasando por dificultades en el aprendizaje, entre otras. Según datos del Comité Nacional de Nefrología, el 70% de los niños que padecen esta enfermedad se recuperan sin secuelas, sin embargo, es necesario controlarlos regularmente porque, en algunos casos, desarrollan problemas renales o hipertensión como consecuencia tardía del síndrome.

Teniendo en cuenta que no existe ninguna vacuna que proteja de la infección de STEC, la identificación de factores de riesgo es crítico para implementar nuevas estrategias que reduzcan la ocurrencia del SUH.

## **CÓLERA**

El cólera es una enfermedad infecciosa producida por la bacteria – *Vibrio Cholerae*- que al ingresar al organismo de una persona provoca diarrea muy abundante. En los casos más graves de diarrea severa, si la pérdida rápida de líquidos corporales no es tratada a tiempo puede llevar a la deshidratación, a la postración y al riesgo de muerte.

Esta bacteria vive en el agua, en mariscos y en el plancton. Es resistente al frío y al calor, pero sensible a la falta de agua y a la luz del sol.

Se calcula que 1 de cada 20 personas infectadas puede desarrollar la enfermedad de manera grave. En estos casos, si no se acude rápidamente al centro de salud, el enfermo puede deshidratarse en pocas horas, padecer un colapso del sistema circulatorio e insuficiencia renal con riesgo de muerte. Por ello es muy importante la consulta al médico ante el primer síntoma de diarrea en aquellas zonas donde se han detectado casos de cólera.

¿Cuáles son los síntomas?

En algunos casos, sólo se presenta como una leve diarrea. Pero se calcula que 1 de cada 20 personas infectadas puede tener la enfermedad de forma grave, presentando los siguientes síntomas:

1. Diarreas frecuentes, al principio líquidas, de color normal y luego como agua de arroz. Las deposiciones pueden ser incoloras y sin dolor.
2. Rápida deshidratación: lengua seca y sed intensa, pulso rápido, sudoración fría.
3. Calambres musculares relativamente dolorosos y/o entumecimiento de las piernas, debido a la pérdida de potasio.

Si se han detectado casos de cólera en su zona, ante la aparición de diarrea se debe recurrir sin demora al centro de salud. Si se trata de bebés, niños o personas con enfermedades crónicas, la urgencia es aún mayor.

¿Cómo se transmite?

La bacteria que produce el cólera se aloja en el intestino de la persona infectada, por lo que la principal vía de contagio es la ingesta de agua o alimentos contaminados. Esto ocurre cuando se consume agua no segura (agua no potabilizada) y que por lo tanto puede estar contaminada con heces infectadas, o se ingieren alimentos en contacto con agua contaminada, heces, manos sucias, o incluso por la presencia de moscas.

La enfermedad suele diseminarse más rápidamente en áreas donde no se cuenta con agua potable accesible o carece de red de cloacas.

Es poco común la transmisión del cólera directamente de una persona a otra; por lo tanto, el contacto casual con una persona infectada no constituye un riesgo para contraer la enfermedad. El cólera es totalmente curable si se reemplazan inmediatamente los líquidos y sales perdidos con la diarrea. Para ello, los pacientes son tratados con soluciones rehidratantes administradas por vía oral, como las mezclas envasadas de azúcar y sales que se disuelven en agua y se beben en grandes cantidades. Los casos graves requieren que la restitución de los líquidos se haga por vía intravenosa. Asimismo los antibióticos acortan el curso de la enfermedad y la gravedad de la misma, aunque no son fundamentales como la rehidratación.

Con una rehidratación rápida, la mortalidad por esta enfermedad es menor al 1%. Por tal motivo es fundamental que ante la aparición de diarrea se concorra rápidamente al centro de salud.





Los factores que impiden el contagio del cólera, como así también otras enfermedades diarreicas, son:

1. El consumo y uso de agua segura (potabilizada).

En el caso de no contar con agua de red, es necesario optar por alguna de las siguientes medidas antes de consumirla:

Colocar 2 gotas de lavandina por cada litro de agua.

Hervir el agua durante 3 minutos y dejarla enfriar.

Usar agua segura para beber, lavarse los dientes, lavar las verduras y frutas y hacer hielo.

Almacenar el agua solamente en recipientes con tapa y bien cerrados.

2. El correcto lavado de las manos, en especial antes y después de:

Preparar alimentos y cocinar

Comer

Ir al baño

Cambiar pañales

Amamantar

Manipular dinero

3. Higiene de los alimentos:

Consumir hervida la leche que no viene envasada.

Lavar cuidadosamente las verduras y hervirlas de 1 a 2 minutos.

Lavar y dejar en agua con cloro o lavandina (10 minutos) las verduras con cáscara (como tomates, pepinos, zapallitos), enjuagando después varias veces bajo el chorro de agua segura.

Lavar prolijamente pescados y mariscos y luego hervirlos por lo menos 1 minuto.

#### 4. Cuidados en la preparación de alimentos:

No mezclar los alimentos limpios con los alimentos sin lavar, ni los alimentos cocidos con alimentos crudos, en especial las carnes de todo tipo.

Utilizar tablas de plástico en lugar de madera, y limpiarlas cuidadosamente luego de apoyar carnes crudas o verduras sin lavar.

Mantener los alimentos tapados, para protegerlos de moscas y roedores.

No volver a congelar alimentos ya descongelados.

Todo alimento preparado y guardado debe hervirse por lo menos durante un minuto antes de comerlo.

Cocinar las carnes hasta que dejen de estar rosadas.

No recibir dinero mientras se manipulan alimentos.

#### 5. Eliminación de excretas y cuidado del medio ambiente:

Las excretas humanas deben eliminarse adecuadamente (entierro, pozo séptico, letrina, cloaca).

Defecar sólo en baños o letrinas. No defecar en espacios abiertos, ni en el agua o cerca de fuentes de agua.

Los pañales descartables deben ser colocados en bolsas y cerrarlas.

Lavar bien los pañales no descartables y mantenerlos alejados de las fuentes de agua y los lugares donde se cocina.

Limpiar bien los baños y letrinas.

Lavar diariamente los artefactos del baño (lavamanos, inodoro, bidet, letrina, etc.) con agua, detergente y cloro o lavandina.

Cuidar los cursos de agua, a fin de no contaminarlos con bacterias provenientes de excrementos, de lavado de alimentos y utensilios, o de baños improvisados.

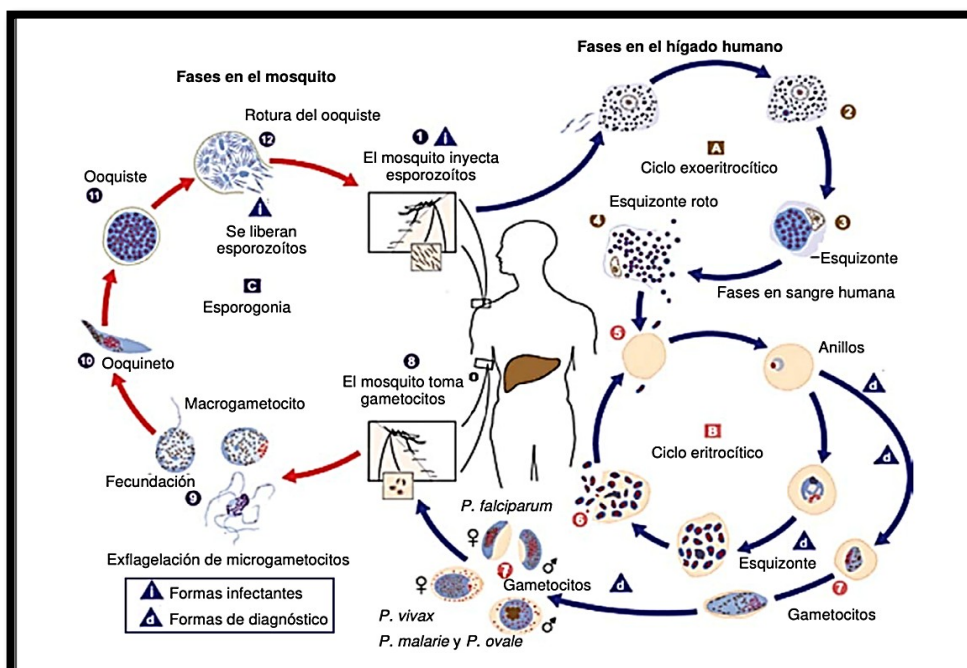
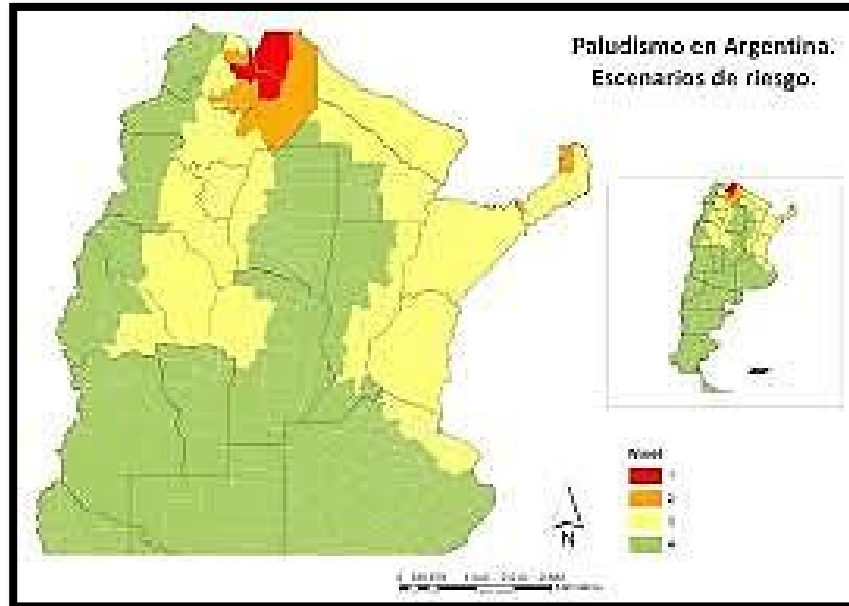
Usar agua limpia y segura (potabilizada) para regar las huertas.

### **MALARIA**

El paludismo, también conocido como malaria, es una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género Anopheles, presente en nuestro país (principalmente en Salta, Jujuy y Misiones).

La enfermedad causa muerte prematura, impone una pesada carga económica a los hogares pobres, restringe el crecimiento económico y mejoría de los estándares de vida de los países afectados. El paludismo se multiplica en situaciones de crisis social y ambiental, donde los sistemas de salud son débiles y en las comunidades desfavorecidas. El paludismo se puede prevenir y curar, y gracias a los esfuerzos adicionales realizados en el actual contexto mundial, la carga de la enfermedad se está reduciendo notablemente en muchos lugares.





Varios países de América, Asia y África presentan actualmente casos de paludismo, por ello es importante tener en cuenta el antecedente de viaje a estas zonas cuando estamos frente a una persona que presente fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) o historia de fiebre, sin etiología definida. La solicitud de gota gruesa y frotis (análisis sencillo y económico) determina el diagnóstico a fin de iniciar precozmente el tratamiento con antipalúdicos.

Datos y cifras

Se calcula que en 2017 hubo 219 millones de casos de paludismo en 90 países.

Las muertes por paludismo se mantuvieron en 435 000 en 2017.

La Región de África de la OMS soporta una parte desproporcionada de la carga mundial de paludismo. En 2017, el 92% de los casos y el 93% de los fallecimientos por la enfermedad se produjeron en esta Región.

#### La situación en Argentina

En Argentina, como resultado de las acciones llevadas a cabo por el Ministerio de Salud de la Nación, en estrecha colaboración con las provincias y los servicios de salud, la distribución geográfica de la enfermedad se fue acotando paulatinamente: a partir de 2005, las provincias que aún registraban casos autóctonos de *P. vivax* eran Salta, Jujuy y Misiones. Desde ese año la tendencia de casos de paludismo se mantuvo descendente hasta el 2007, año en el que se registró un brote en el departamento de Iguazú, provincia de Misiones. Luego de este brote, los casos en el país continuaron descendiendo progresivamente hasta la eliminación de la transmisión local en el 2010, año en que se notifican los últimos casos autóctonos por *P. vivax*.

Finalmente, y luego de estos 10 años sin casos de transmisión local, en mayo de 2019, Argentina certificó ante la Organización Mundial de la Salud (OMS) la eliminación de la transmisión autóctona del paludismo. Un logro histórico en materia de salud pública.

Para sostener este estatus resulta imprescindible que los equipos de salud de todos los niveles de atención estén sensibilizados con el tema y cuenten con un sistema de vigilancia fortalecido que les permita detectar los casos importados que pudieran presentarse en el país.

Hay que tener en cuenta que se han reportado cuatro fallecimientos en casos importados durante el período 2005-2017, tres por *P. falciparum* y uno por *P. malariae*, notificados en Santa Fe, Buenos Aires y CABA, en los años 2005, 2011, 2012 y 2017 respectivamente, procedentes de Nigeria (2), Costa de Marfil (1) y Uganda (1).

Las consecuencias que conlleva la presencia de un caso importado de Paludismo no detectado ni tratado en las zonas donde fue eliminado, serían de índole clínica (enfermedad leve a grave, muerte, discapacidad), epidemiológica (posibilidad de restablecimiento de la enfermedad, es decir, casos introducidos o autóctonos) y económica (días de trabajo perdido por la enfermedad y costos de las actividades de control).

#### Etiología

El paludismo es causado por parásitos del género *Plasmodium* que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*, los llamados vectores del paludismo. Hay cinco especies de parásitos causantes del paludismo en el ser humano, si bien dos de ellas - *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* - son las más peligrosas.

*P. vivax* es el parásito predominante en la Región de las Américas, donde es la causa del 74,1% de los casos de paludismo.

#### Transmisión

El paludismo se transmite en la mayoría de los casos por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. En el mundo hay más de 400 especies de *Anopheles*, pero solo 30 de ellas son vectores importantes del paludismo. Todas las especies que son vectores importantes pican entre el anochecer y el amanecer. La intensidad de la transmisión depende de factores relacionados con el parásito, el vector, el huésped humano y el medio ambiente.

Los mosquitos *Anopheles* hembra ponen sus huevos en el agua. Tras eclosionar los huevos, las larvas se desarrollan hasta alcanzar el estado de mosquito adulto. Los mosquitos hembra buscan

alimentarse de sangre para nutrir sus huevos. Cada especie muestra preferencias con respecto a su hábitat acuático; por ejemplo, algunos prefieren las acumulaciones de agua dulce superficial, como los charcos y las huellas dejadas por los cascos de los animales, que se encuentran en abundancia durante la temporada de lluvias en los países tropicales.

La transmisión es más intensa en lugares donde los mosquitos tienen una vida relativamente larga que permite que el parásito tenga tiempo para completar su desarrollo en el interior de su organismo, y cuando el vector prefiere picar al ser humano antes que a otros animales. Por ejemplo, la larga vida y la marcada preferencia por los humanos que presentan las especies que actúan como vectores en África son la principal causa de que más del 90% de los casos de paludismo se registren en ese continente.

La transmisión también depende de condiciones climáticas que pueden modificar el número y la supervivencia de los mosquitos, como el régimen de lluvias, la temperatura y la humedad. En muchos lugares la transmisión es estacional y alcanza su máxima intensidad durante la estación lluviosa e inmediatamente después. Se pueden producir epidemias de paludismo cuando el clima y otras condiciones favorecen súbitamente la transmisión en zonas donde la población tiene escasa o nula inmunidad, o cuando personas con escasa inmunidad se desplazan a zonas con transmisión intensa, como ocurre con los refugiados o los trabajadores migrantes.

La inmunidad humana es otro factor importante, especialmente entre los adultos residentes en zonas que reúnen condiciones de transmisión moderada a intensa. La inmunidad se desarrolla a lo largo de años de exposición y, a pesar de que nunca proporciona una protección completa, reduce el riesgo de que la infección cause enfermedad grave. Es por ello que la mayoría de las muertes registradas en África corresponden a niños pequeños, mientras que en zonas con menos transmisión y menor inmunidad se encuentran en riesgo todos los grupos de edad.

#### Prevención

La lucha antivectorial es el medio principal de reducir la transmisión del paludismo. Si la cobertura de las intervenciones de esta índole es suficiente en una zona determinada, se protegerá a toda la comunidad.

La OMS recomienda proteger a todas las personas expuestas a contraer la enfermedad mediante medidas eficaces de lucha antivectorial. Hay dos métodos de lucha contra los vectores que son eficaces en circunstancias muy diversas: los mosquiteros tratados con insecticidas y la fumigación de interiores con insecticidas de acción residual.

#### Acciones y material para Argentina

En 2018 se elabora el Plan de Prevención del Restablecimiento del Paludismo en Argentina, cuya implementación tiene como propósito prevenir el restablecimiento de la transmisión autóctona, manteniendo el estatus de país libre de paludismo, garantizando la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado, la vigilancia y control vectorial focalizado; basado en tres líneas estratégicas o componentes que incluyen:

- Detección, tratamiento, investigación y respuesta de casos.
- Medidas para reducir y mitigar la vulnerabilidad (ingreso de casos importados).
- Medidas para reducir y mitigar la receptividad (presencia del vector).

Desde la Secretaría de Salud se reelaboró la Guía para el Manejo Clínico de casos de paludismo en Argentina que responde a la primera de estas líneas, para mantener un sistema de salud muy eficiente que garantice, entre otros ítems:

- Detección temprana de casos (notificación obligatoria oportuna).
- Acceso temprano a un tratamiento apropiado de todos los casos de paludismo con esquemas terapéuticos adecuados.
- Fortalecimiento de la vigilancia de paludismo, acciones oportunas de evaluación y articulación con acciones de control vectorial.
- Actualización continua de los profesionales de la salud y comunicación de riesgos a la comunidad.

#### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-293. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287> [ Links ]
2. The Lancet. Zoonoses: beyond the human-animal-environment interface. *Lancet* 2020; 396: 1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31486-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31486-0) [ Links ]
3. Rodó X, San-José A, Kirchgatter K, López L. Changing climate and the COVID-19 pandemic: more than just heads or tails. *Nat Med* 2021; 27: 576-579. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01303-y> [ Links ]
4. Elias C, Nkengasong JN, Qadri F. Emerging infectious diseases. Learning from the past and looking to the future. *N Engl J Med* 2021; 384: 1181-1184. <https://doi.org/10.1056/nejmp2034517> [ Links ]
5. Farrar JJ. Stopping the gaps in epidemic preparedness. *N Engl J Med* 2019; 380: 1788-1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1902683> [ Links ]
6. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) dashboard. Consultado el 25 de julio de 2021. <https://covid19.who.int> [ Links ]
7. Grange ZL, Goldstein T, Johnson CK, Anthony S, Gilardi K, Daszak P et al. Ranking the risk of animal-to-human spillover for newly discovered viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2002324118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002324118> [ Links ]
8. Diagne C, Leroy B, Vaissière AC, Gozlan RE, Roiz D, Jaric I et al. High and rising economic costs of biological invasions worldwide. *Nature* 2021; 592: 571-576. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03405-6> [ Links ]
9. Brett-Major D. Severe emerging infections, survivorship, and the need for systematic approaches that incorporate clinical syndromes. *Clin Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab325> [ Links ]
10. Martínez-Ortiz A, Herranz-Aguirre M, Guibert-Valencia J, Ezpeleta-Baquetano C. Enfermedad de Chagas neonatal de transmisión vertical en países no endémicos. El uso de la PCR en el diagnóstico: ventajas sobre técnicas convencionales. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 115-118. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272013000100011> [ Links ]

11. Muñoz-Vilches MJ, Domínguez-Castellano A, Guerra-Martín MD. Cribado de Chagas en embarazo y neonato en Andalucía (España). An Sist Sanit Navar 2019; 42: 281-290. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0746> [ [Links](#) ]



## **SARS COV2, EMERGING, RE-EMERGING AND POTENTIALLY EMERGING DISEASES IN ARGENTINA**

### **AUTHORS:**

Pirotta, Lucía\*; Bollo, Yanika\*\*

\*Specialist in General Medicine. Former Secretary of Health, 9 de Julio County

\*\*Specialist in Oncology. Former Director Julio de Vedia Hospital

### **SUMMARY:**

A simple definition of an emerging infectious disease explains that it is caused by a recently identified and previously unknown infectious agent, capable of causing public health problems at a local, regional or global level.

In the case of re-emerging diseases, they are defined by the reappearance and increase in the number of infections of an already known pathology that, due to the few registered cases, had already ceased to be considered a public health problem, but which - now - cause an alarming return.

Finally, the name "potentially emerging" is proposed for all those nosological entities for which – although they are considered "exotic" and there are currently no confirmed cases – the conditions for their appearance are met: climate change, presence of vectors, suitable, socio-health predisposition, frequent travel, etc.

There is an imbalance in the interrelationship of man-domestic species-fauna, generating situations that threaten the health and well-being of wild, domestic populations, and/or human beings.

We outline - below - a list of the pathologies in question, briefly stopping at some of them.

We emphasize the imperative need to know the differential diagnoses, the confirmation method, and their eventual therapeutics.

## **INTRODUCTION**

### **Brief history of SARS COV2 (COVID 19)**

At the end of December 2019, the incidence of atypical pneumonia of unknown cause was reported in the Chinese city of Wuhan.

PCR (Polymerase Chain Reaction) studies found a coronavirus, which presented >85% similarity to a SARS-type CoV from bats (bat-SL-CoVZC45).

This species was initially named nCoV19 and later renamed SARS-CoV-2 due to its structural similarity to the homonymous species.

Its origin still remains uncertain, and is the subject of many conjectures.

The early association identified between SARS- CoV with SARS-CoV-2 was supported by the analyzes carried out later on the S (spike) protein that characterizes these two viruses, where an important similarity in these transmembrane structures was made clear , making them practically superimposable with each other.

What distinguishes them is a furin -binding domain in the S protein of SARS-CoV-2, which expands the tropism and increases the transmission of the virus, compared to the 2003 SARS- CoV .

Studies on SARS- CoV proteins have revealed a potential role for IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 during infection in the signal-dependent nuclear-cytoplasmic closure of the SARS- CoV nucleocapsid protein , which may affect host cell division.

The predilection and competitiveness of the virus on the cellular receptors ACE2 and TMPRSS2 has already been demonstrated, and its subsequent need for the importin described above is also confirmed.

These functional receptors are found in multiple tissues, including lung alveolar epithelium, arterial and venous endothelium, smooth muscle, renal tubular epithelium, oropharyngeal mucosa , and small intestine epithelium, largely explaining the clinical presentation of patients with COVID-19.

This also explains the higher incidence of severe symptoms in patients with overexpression of TMPRSS2 receptors ( androchronogenetic alopecia , prostatic hyperplasia, etc.), and the predilection of the virus to establish its first site of replication in salivary glands (these contain more receptors). TMPRSS2 than ACE2).

However, it is unavoidable to take into account that the clinical forms of the infection are due to two processes triggered by the virus: hyperinflammation and hypercoagulability .

Both originate from endothelitis caused by COVID 19, which gives rise to cytokine storm (with regard to hyperinflammation ) and alteration of the Virchow triad (with regard to hypercoagulability ) .

Pretending an effective treatment that is oriented exclusively to antivirals is ignoring the physiopathogenesis of SARS COV2, and appealing to the utopian “silver bullet”, instead of reorienting therapy with a synergistic and adjuvant criterion .

**How many cases of COVID are there really in Argentina?**

In order to answer that question, we must start from official data.

As of today (12/03/2020), the total number of confirmed cases throughout the country amounts to 1,450,000 and fatalities total 39,000.

Based on data from the magazine The Lancet , it is deduced that less than 50% of those infected will know about their condition, whether they are asymptomatic or oligosymptomatic .

Likewise, the Argentine Authorities have publicly acknowledged that they are not testing as much as it should.

It follows that only 1/3 of the people who consult (and much less, in the samples taken at random), will be tested and -therefore- confirmed.

From both facts, it is concluded that – following the current work methodology – only LESS than 30% of the cases will be confirmed.

Therefore, if there are 1,450,000 confirmed cases, the reality will have to be a number close to 4,000,000 people infected.

The serious thing about these figures is that the asymptomatic, presymptomatic , oligosymptomatic , do not

confirmed and/or awaiting confirmation, will be as contagious as the rest.

Similarly, in Spain it was observed that the number of deaths from COVID had a under-registration , according to a reliable data collector: funeral companies.

This arises from the inconsistency between the expected death rate per region and per year (a statistical data based on multiple retrospective variables), and the one actually found. The highest number obtained is called Excess Deaths.

The excess of deaths – in the countries initially hit by the pandemic – has meant no less than 50% of total deaths.

The death certificates in use divide the deceased into two large groups: “natural” death and “violent” death.

Almost exclusively in the second case an autopsy is performed.

Nor swabs, in either group.

Returning to Spain, funeral homes reported thousands of cases of bodies coming from geriatric institutions, nursing homes, hospices, etc., which were included in “natural death” (because

there had been violence), but without specifying the causes that led to death.

“ Non-traumatic cardio -respiratory arrest” is the medical-legal term used in all cases. cases.

In the Spanish case, it has been speculated that underreporting reached 50% of COVID deaths.

It should be understood that deaths were not overlooked, but rather the real cause of them: pneumonia due to COVID, cerebrovascular accidents due to COVID, kidney failure due to COVID, catastrophic antiphospholipid syndrome due to COVID, disseminated intravascular coagulation due to COVID, etc.

Applied to our country, it could be inferred that deaths from COVID, as of today, would amount to approximately 78,000.

All of the above has two readings.

On the one hand, the infectivity of the virus is much greater than assumed; Likewise, the under-registration is much larger than what is evident.

**Concept of emerging, re-emerging and potentially emerging diseases.**

A simple definition of an emerging infectious disease explains that it is caused by a recently identified and previously unknown infectious agent, capable of causing public health problems at a local, regional or global level.

In the case of re-emerging diseases, they are defined by the reappearance and increase in the number of infections of an already known pathology that, due to the few cases recorded, was no longer considered a public health problem, but that – now - cause an alarming return.

Finally, the name “potentially emerging” is proposed for all those nosological entities for which – although they are considered “exotic” and there are no confirmed cases at the moment – the conditions for their appearance are met: climate change, presence of vectors, suitable, socio-health predisposition, frequent travel, etc.

There is an imbalance in the interrelationship of man-domestic species-fauna, generating situations that threaten the health and well-being of wild, domestic populations, and/or human beings.

In this context, human activities and environmental alterations have created new dynamics and new patterns for infectious diseases that favor the spread of pathogens geographically and between species.

Factors that contribute to the development and spread of these diseases:

Raw bush meat or traditional fresh produce are close at hand.

The development and expansion of new social customs (or fashions) such as the acquisition of exotic species as pets, wild animal products or ecotourism.

Also, domestic animal pastures adjoin or partially coincide with wild animal reserves, giving rise to greater contact and competition for natural resources.

Some of the agents responsible for zoonoses can infect a wide variety of animal species.

In most cases these are diseases with a chronic course, with a tendency to remain latent or in the subclinical phase.

The clinical and pathological characteristics of the disease in humans are usually similar to those of the disease in animals from which the infection originates.

The impact of these diseases not only lies in the damage to health, but also causes severe economic losses.

More than 1,415 pathogenic agents are known in humans, of which 868 species are zoonotic (61%), and 80% of the latter have the capacity to affect different species of animals.

Wild animals represent a potential risk to public health; There is evidence that 70% of the zoonoses that affect humans today have their origin in these animals; Furthermore, it is considered that these are responsible for the persistence and even re-emergence of multiple zoonoses<sup>3</sup>.

The control of zoonoses is a highly complex process and each case requires a different approach. Below we outline a list of the pathologies in question.



In the e- book on differential diagnoses that will soon be published, we will emphasize the imperative need to know the differential diagnoses, the form of confirmation, and their eventual therapeutics.

<b>AGENT</b>	<b>FAMILY</b>	<b>DISEASE</b>	<b>E/RE/PE</b>
VIRUS	Arenavirus	Argentine hemorrhagic fever	RE
VIRUS	Arenavirus	Chapare	PE
VIRUS	Hantaviridae	Hantavirus	AND
VIRUS	Flavivirus	Dengue	RE
VIRUS	Flavivirus	Yellow fever	RE
VIRUS	Flavivirus	Zika	AND
VIRUS	Togaviridae	Chikungunya	AND
VIRUS	Flavivirus	West Nile encephalitis	PE
VIRUS	Rhabdovirus	Rage	RE
VIRUS	Filovirus	Ebola fever	AND
VIRUS	HIV	AIDS	RE
VIRUS	Herpesviridae	Disseminated herpes simplex	RE
VIRUS	Paramyxoviridae	Hemorrhagic measles	RE
VIRUS	Ribovir	Flu	RE
VIRUS	Paramyxoviridae	Nipah	PE
VIRUS	Paramyxoviridae	Hendra	PE
BACTERIU M	Escherichia	Hemolytic uremic syndrome	AND
BACTERIU M	Lestospira sp	Leptospirosis	AND
BACTERIU M	Salmonella	Typhoid fever	RE
BACTERIU M	Corynebacterium diphtheriae	Diphtheria	RE
BACTERIU M	Bordetella pertussis	Whooping cough	RE
BACTERIU M	Mycobacterium tuberculosis	TBC	RE

BACTERIU M	Vibrio cholerae	Anger	RE
BACTERIU M	Legionella pneumophila	Legionellosis	AND
BACTERIU M	Borrelia burgdorf	Lyme's disease	AND
BACTERIU M	Helicobacter pylori	Sick Gastric ulcer	AND
BACTERIU M	Salmonella Typhi	Typhoid fever	RE
BACTERIU M	Chlamydia psittaci	Psittacosis	RE
BACTERIU M	Brucella	Acute brucellosis	RE
BACTERIU M	Mycobacteria	Landouzy typhobacillosis	RE
BACTERIU M	Meningococcus	Acute meningococemia	RE
BACTERIU M	Treponema	St. Herxheimer in Lues	RE
BACTERIU M	Mycobacteria	S. of leprore reaction	RE
BACTERIU M	Coconuts	Gram sepsis –	RE
BACTERIU M	Borrelia	Lyme's disease	PE
BACTERIU M	Pasteurella	bubonic plague	PE
BACTERIU M	Bacillaceae	Anthrax	RE
BACTERIU M	Campylobacter		RE
PARASITE	Plasmodium sp	Malaria	RE
PARASITE	Strongyloides	Strogiloidiasis	RE
PARASITE	Plasmodium	Acute Chagas	RE
PARASITE	Entamoeba	Acute amoebiasis	RE
PARASITE	Trichinella	Trichinosis	RE
PARASITE	Toxocaridae	Larva migrans	RE
PARASITE	Taenia	Cysticercosis	

PARASITE	cestode	Hydatidosis	
FUNGUS	Cryptosporidium parvum	Cryptosporidiosis	RE
FUNGUS	Blastomyces	Blastomycosis	RE
FUNGUS	Histoplasma	Histoplasmosis	RE
ACOV	or variable agents	Polymorphic erythema	RE

**RE** : re-emerging **E** : emerging **PE**: potentially emerging

**ACOV**: Combined or variable agents

### **ARGENTINE HEMORRHAGIC FEVER**

Argentine Hemorrhagic Fever, known as "stubble disease", is a disease caused by the Junín virus and affects an extensive region of our country that includes the province of Buenos Aires, the south of the province of Santa Fe, Córdoba and La Pampas.

It is mainly contracted by people who work, live or visit the countryside or have been in contact with places invaded by rural rodents which continuously eliminate the virus through their saliva and urine, contaminating the environment in which they live.

#### Symptoms

The symptoms of Hemorrhagic Fever begin with fever, weakness and headache. Then muscle pain, joint pain, pain behind the eyes, dizziness, nausea and vomiting may occur.

If any of these symptoms appear, it is important to consult a doctor since there is a treatment that, if administered in time, increases the chances of curing the disease.

#### Vaccination

Vaccination is the main way to prevent Argentine Hemorrhagic Fever, it is highly effective and is in the official calendar, and available in the public centers of the Ministry of Health of the Province. Men and women over 15 years of age who have not been previously vaccinated and who reside or carry out activities in the endemic area should be vaccinated. In the case of women, they must not be pregnant or breastfeeding, nor present acute or chronic decompensated conditions, be receiving systemic corticosteroids or present congenital or acquired immunosuppression conditions and must not have received other vaccines and/or gamma globulins, whatever, in the month before, nor receive them in the month after receiving the vaccine against Argentine Hemorrhagic Fever.

#### Other forms of Prevention

Maintain careful hygiene, especially of your hands and changing clothes, every time you have visited areas with rodents.

Do not put stems, leaves or grains in your mouth.

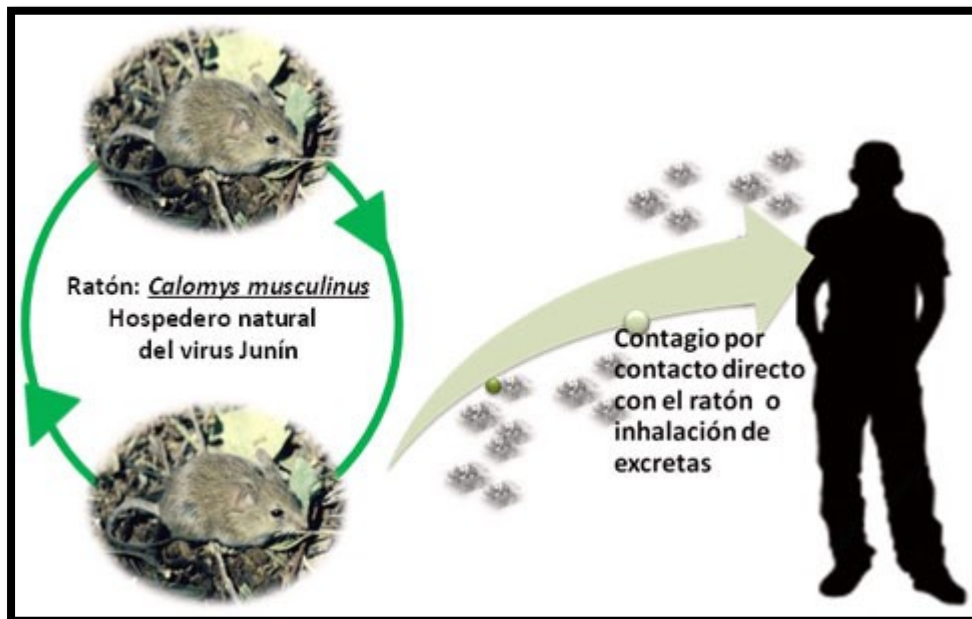
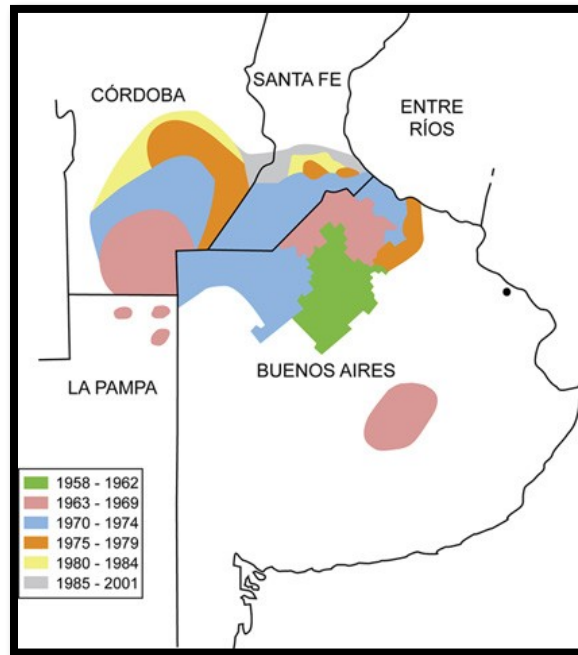
Do not lie on bags or on the floor.

Eat and sleep in clean rooms.

Wear closed shoes.

Keep the surroundings of the house weeded to prevent the snakes from approaching it; Have places free of weeds for children's games.

Do not destroy predatory rodent fauna, such as owls, chimangos and cats.



### HANTAVIRUS

Hantavirus disease is an emerging zoonosis caused by RNA viruses belonging to the Bunyaviridae family. The viruses have a worldwide distribution, and produce two serious clinical forms in

humans, Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia and Europe and Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in America.

They are transmitted to humans by wild rodents, natural reservoirs of the infection, which present a chronic asymptomatic infection with persistent viremia and eliminate the virus through urine, saliva and excreta.

In Argentina, two species of hantavirus circulate (Andes and Laguna Negra) and at least 10 different viral genotypes, 8 of them have been associated with hantavirus cardiopulmonary syndrome: South Andes; Andes lechiguanas, Andes Buenos Aires (HU39694), Andes Central Plata, Andes Orán, Andes Bermejo, Andes Juquitiba and Laguna Negra.

Hantaviruses are transmitted mainly by inhalation of aerosols loaded with viral particles from the feces, urine and saliva of infected rodents.

Other possible routes of transmission are: contact with excrement or secretions of infected mice with the conjunctival, nasal or oral mucosa, or bite of the infected rodent.

Transmission to humans generally occurs when introduced into the habitat of rodents in suburban areas and rural environments, mainly in peri-homes and during the development of work, recreational activities, or in closed places such as sheds or warehouses infested by rodents. There is also evidence of person-to-person transmission, and therefore human secretions and other fluids should be considered potentially dangerous.

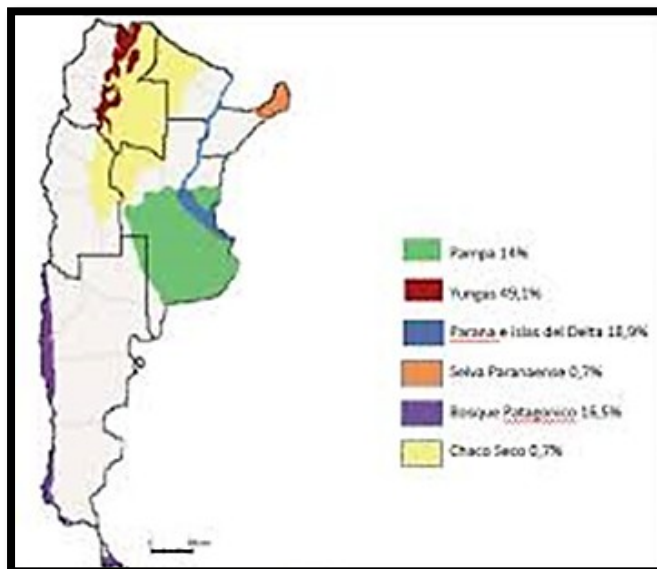
Hantavirus cardiopulmonary syndrome can present as a mild condition with a nonspecific febrile syndrome or progress to the most severe manifestation with severe respiratory failure and cardiogenic shock. The first symptoms are similar to a flu state: fever 38°C, muscle pain, chills, headache, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea without involvement of the upper airways.

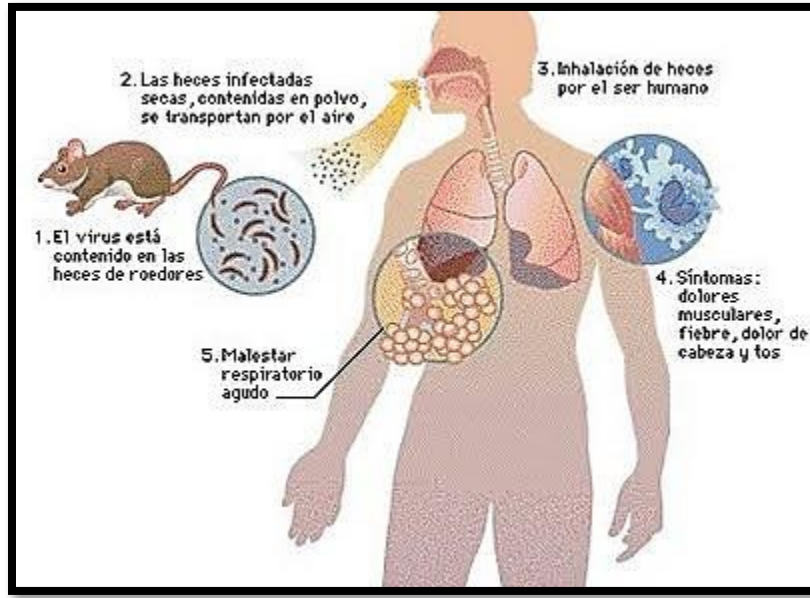
The following forms of presentation can be considered:

Undifferentiated febrile form

Forms with abdominal, renal, hemorrhagic or neurological involvement

Cardiopulmonary syndrome (CPHS).





## **DENGUE**

It is a viral disease transmitted by the bite of the *Aedes aegypti* mosquito . When the mosquito feeds on the blood of a person sick with dengue and then bites other people, it transmits this disease. Contagion only occurs through the bite of infected mosquitoes, never from one person to another, nor through objects or breast milk. However, although it is rare, pregnant women can infect their babies during pregnancy.

What are the symptoms?

The symptoms are:

fever accompanied by pain behind the eyes, head, muscles and joints

nausea and vomiting

intense tiredness

appearance of spots on the skin

itching and/or bleeding from the nose and gums

Faced with these symptoms, you should go to the doctor to receive appropriate treatment.

**IMPORTANT:** If you have dengue symptoms, do not self-medicate .

Do not take aspirin, ibuprofen, or give intramuscular injections. It is best to consult your doctor so that he can prescribe the appropriate medication.

How can it be prevented?

As there are no vaccines that prevent dengue or medications that cure it, the most important prevention measure is the elimination of all mosquito breeding sites, that is, all containers that contain water both inside the houses and in their surroundings. .

Many of the containers where the mosquito breeds are not useful (cans, bottles, tires, pieces of plastic and canvas, cut-up drums). These containers must be eliminated.

If the containers cannot be eliminated because they are used frequently, they should be prevented from accumulating water by turning them upside down (buckets, basins, drums) or emptying them frequently ( pot holders , water troughs).

It is a virus that is transmitted by the bite of infected mosquitoes, mainly *Aedes aegypti* . These mosquitoes bite during the day, preferably in the early morning and at the beginning of the night. Furthermore, these insects have domiciliary habits and develop in any household container that can retain water, so domestic transmission predominates.

Areas of greatest risk: it is an endemic disease in more than one hundred countries and there are affected regions on all five continents. The most compromised areas are Southeast Asia, the Western Pacific, Central America, South America and practically the entire African continent. The disease is distributed in all regions where the transmitting mosquito exists (from 30° north latitude to 20° south latitude). Transmission occurs in areas in rainy and humid regions below 2000 meters above sea level, and usually decreases with cold weather.

Symptoms: fever without a cold, pain behind the eyes or when moving the eyes, headache or pain in joints and muscles, spots or rash on the skin accompanied by itching, intense fatigue. There may also be: gum or nose bleeding.

What is the impact of dengue?

According to the WHO, dengue causes 400 million infections each year and is today the fastest growing mosquito-borne disease in the world. Its expansion is due to factors such as increased urbanization, population mobility and climate change that increase the range of action of mosquito vectors. In the last 50 years the infection spread and is now endemic in 128, where around four billion people live. The incidence of this disease increased 30 times in the same period.

How to prevent dengue [DOWNLOAD THE FREE FLYER](#)

Environmental hygiene: elimination of breeding sites by turning over or covering all containers or containers that may contain water.

Protective measures against bites (use of repellents that contain 25-50% DEET in their formula and repeat the application every 4 hours; sleep in rooms with mosquito nets or air conditioning).

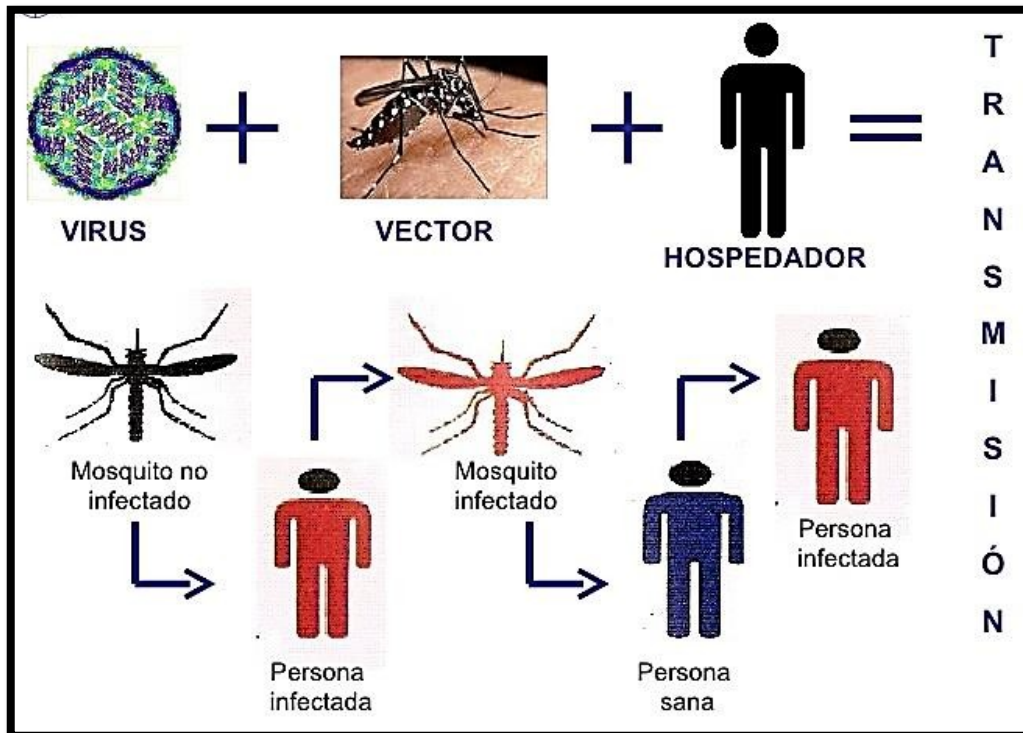
There is also a vaccine that is applied in a 3-dose schedule at 0-6-12 months for people between 9 and 45 years of age in endemic areas.

Important

Take measures to avoid mosquito bites.

If symptoms appear, go to a health center and do not self-medicate with aspirin or ibuprofen.

If you have fever or other symptoms up to 15 days after returning from a risk area, see a doctor as soon as possible.





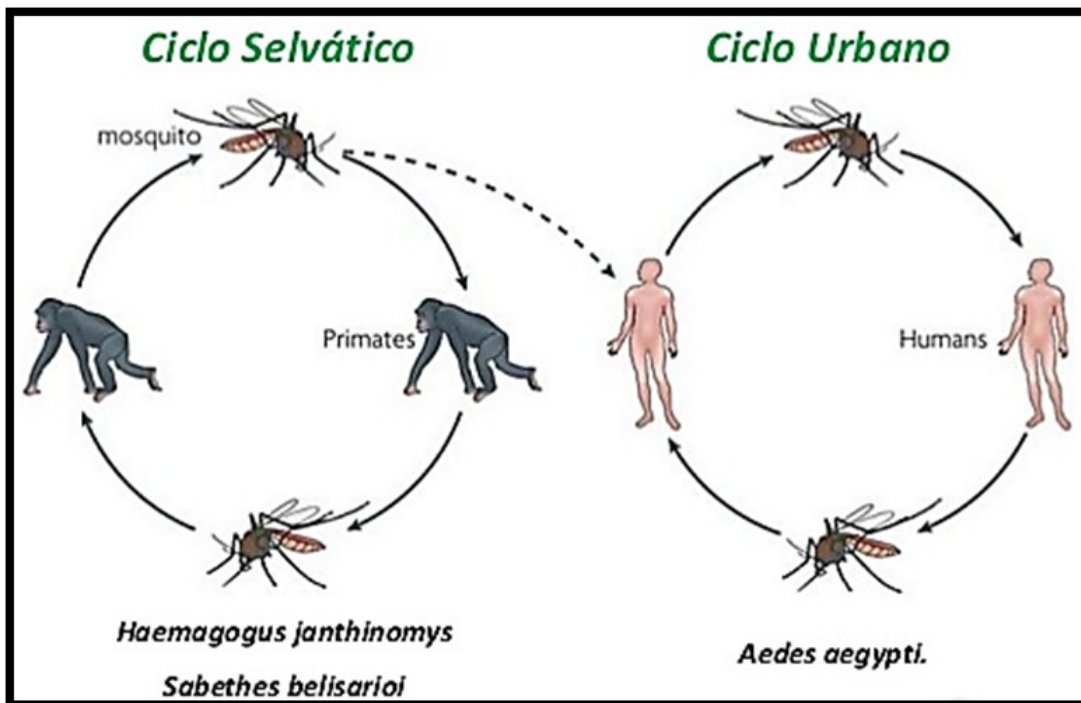
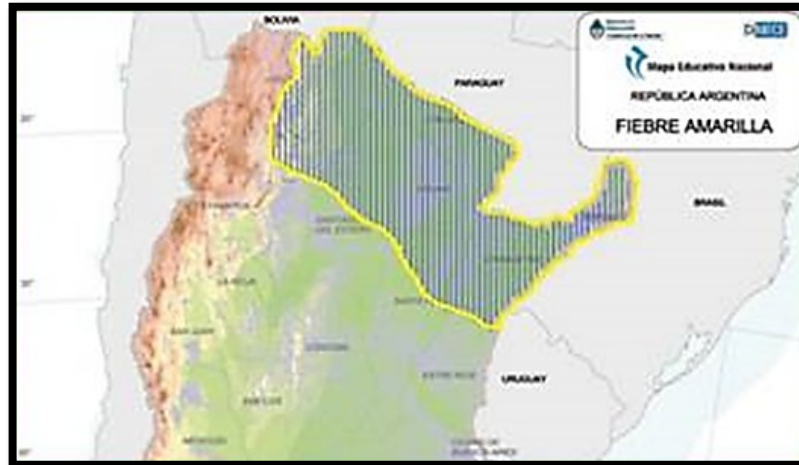
## YELLOW FEVER

Yellow fever is an acute, hemorrhagic viral disease transmitted by infected mosquitoes. The term "yellow" refers to the jaundice – yellowing of the skin – that some patients present. The virus is endemic in tropical areas of Africa and Central and South America.

### Transmission

Yellow fever virus is an arbovirus of the genus *Flavivirus* transmitted by mosquitoes of the genera *Aedes* and *Haemagogus*. Different species of mosquitoes live in different habitats. Some breed near homes (domestic), others in the forest (wild), and some in both habitats ( semi-domestic ).

There are three types of transmission cycles<sup>1</sup>:



Jungle yellow fever: In tropical rainforests, monkeys, which are the main reservoir of the virus, are bitten by wild mosquitoes that transmit the virus to other monkeys. People in the jungle can be bitten by infected mosquitoes and contract the disease.

semi-domestic mosquitoes (which breed in the jungle and near houses) infect both monkeys and humans. Increased contact between people and infected mosquitoes increases transmission, and outbreaks can occur simultaneously in many different villages in an area. This is the most common type of outbreak in Africa.

Urban yellow fever: Large epidemics occur when infected people introduce the virus into highly populated areas, with a high density of mosquitoes and where the majority of the population has little or no immunity due to lack of vaccination. Under these conditions, infected mosquitoes transmit the virus from one person to another.

The risk of yellow fever transmission in urban areas can be reduced by eliminating potential mosquito breeding sites and applying larvicides to water containers and other places where stagnant water is present.

Vector surveillance and control are components of the prevention and control of vector-borne diseases, especially to stop transmission in epidemic situations. In the case of yellow fever, surveillance of *Aedes aegypti* and other *Aedes* species will help understand where there is a risk of urban outbreaks.<sup>2</sup>

Occasionally, travelers to countries where the disease is endemic may import it into countries where there is no yellow fever. To avoid these imported cases, many countries require a vaccination certificate before issuing visas, especially when travelers come from endemic areas. Between January 2017 and December 2018, seven countries and territories in the Americas region reported cases of yellow fever (Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, French Guiana, Suriname and Peru). So far in 2019, Brazil and Peru have reported confirmed cases.

Outbreaks of yellow fever among monkeys (epizootics) were also recorded in the state of Paraná, Brazil, which shares a border with Argentina and Paraguay. Additionally, Brazilian health authorities confirmed a human case in Paraná, where no human cases had been recorded since 2015.<sup>3</sup>

Since yellow fever is usually fatal to unvaccinated people, vaccination is recommended for all travelers visiting areas where there is a risk of transmission of the disease.<sup>4</sup>

In Brazil, seasonal increases in yellow fever usually occur between December and May. Since 2016, the number of cases has been increasing, partly due to the spread of the disease to areas that until then were considered safe. The WHO recommends vaccinating international travelers over nine months of age traveling to Brazil.<sup>5</sup>

The fact that a country does not require vaccination against yellow fever does not mean that there is no risk of transmission of the disease.

#### Symptoms

Once the virus is contracted and the incubation period of 3 to 6 days has passed, the infection can occur in one or two phases. The first, acute, usually causes fever, myalgia with intense back pain, headaches, chills, loss of appetite and nausea or vomiting. Subsequently, most patients improve and symptoms disappear within 3 or 4 days.

However, a small percentage of patients enter a second, more toxic phase 24 hours after the initial remission. The high fever returns and several organs are affected, usually the liver and kidneys. In this phase, jaundice (yellowing of the skin and eyes, a fact that gave its name to the disease), dark urine color, and abdominal pain with vomiting are common. There may be oral, nasal, ocular or gastric bleeding. Half of the patients who enter the toxic phase die within 7 to 10 days.<sup>7</sup>

#### Prevention

Vaccination is the most important preventive measure against this disease. The vaccine is safe, highly effective, and a single dose is sufficient to confer lifelong immunity and protection.<sup>8</sup> The vaccine should be administered at least 10 days before entering an endemic area to achieve protective immunity.<sup>9</sup> There is no curative treatment for yellow fever.

Large yellow fever epidemics occur when the virus is introduced by infected people into highly populated areas, with a high density of mosquitoes and where the majority of the population has little or no immunity due to lack of vaccination. Under these conditions, infected mosquitoes transmit the virus from one person to another.

Immunization is recommended for people who are traveling, passing through or living in an endemic area; traveling to any country that requires an International Vaccination Certificate to enter (which may or may not depend on the previous itinerary); who handle potentially infectious materials, such as laboratory personnel, from 9 months of age.

The vaccine is the best protection against yellow fever disease. Travelers to yellow fever risk areas should also prevent mosquito bites.<sup>11</sup>

Personal preventive measures are recommended such as:

Use insect repellent.

Wear long-sleeved shirts and long pants if you will be outdoors.

Sleep in an air-conditioned room or well protected with screens on doors and windows, or under a mosquito net treated with an insecticide.

Cover cribs, strollers and baby carriers with a mosquito net to protect the baby or child.

Vaccination against yellow fever is carried out for two reasons: to protect the individual in regions where there is a risk of yellow fever infection; and also to protect vulnerable countries from the importation of yellow fever viruses.

#### **HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME**

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) affects the blood, small blood vessels, and kidneys. It is contracted, in most cases, by the consumption of undercooked meat that carries a bacteria, *Escherichia . Shiga toxin-producing coli (STEC)*.

It mainly affects children between 6 months and 5 years old. It causes kidney failure, anemia and neurological disorders.

Although beef is the main source of infection, the consumption of unpasteurized dairy products and fruit juices, or vegetables and contaminated water (that have been in contact with animal feces), can also trigger the disease.

To avoid transmission from person to person (which occurs through contact with the patient's fecal matter), specialists insist on the need to wash your hands with soap and water after going to the bathroom and before handle food.

In Argentina there are around 400 new cases per year, making it the country with the highest incidence in the world. In the acute stage of infection, mortality is 2-4% of affected children. It contracts throughout the year, especially in the warm months.

HUS, more common in children than in adults, is a serious disease that can cause chronic kidney failure and even death. Currently, it is the main cause of acute kidney failure in children.

#### Symptoms

In the first days of development of the disease, the signs that should motivate medical consultation are:

- Diarrhea
- Blood in the stool
- Irritability
- Weakness
- Lethargy
- Feces with a foul odor

Later symptoms:

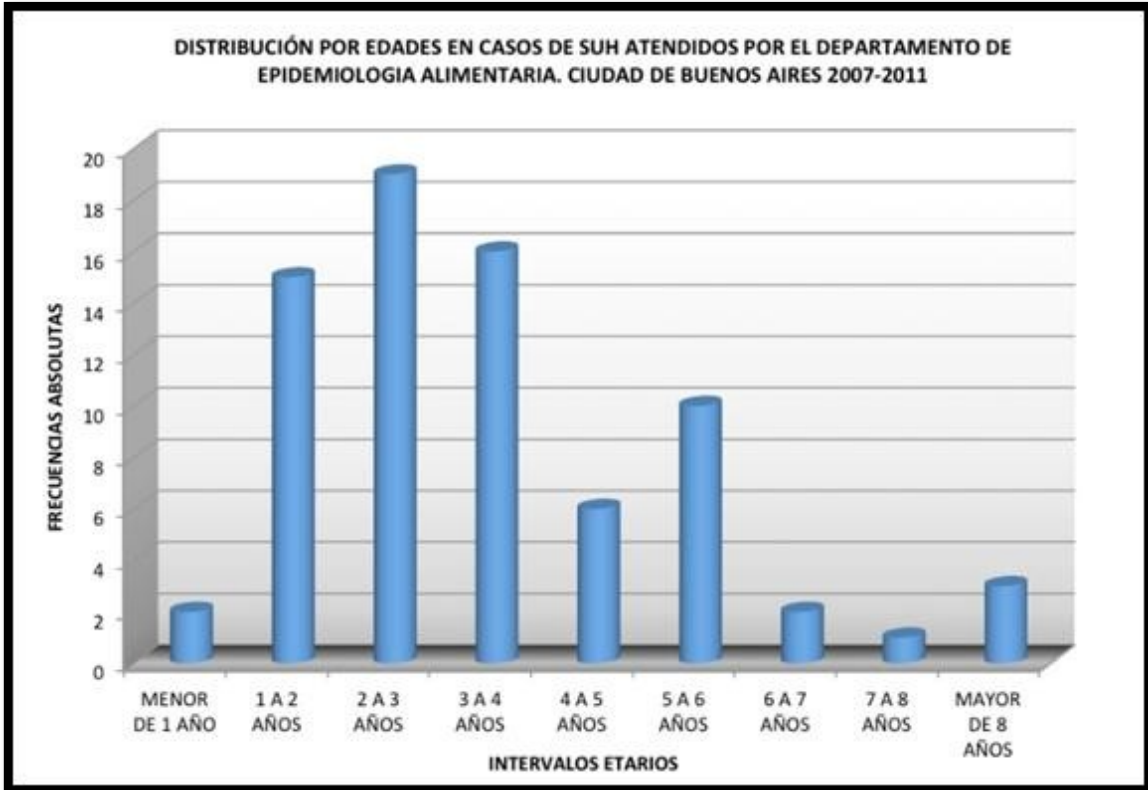
- Decreased urine
- Paleness
- Abdominal distention or increase in abdominal circumference (due to enlarged liver and spleen)
- Bruises
- Skin rash in the form of small red dots (petechiae)
- Yellowing of the skin (jaundice)
- Decreased level of conscious state
- Seizures

#### Prevention and treatment

As prevention measures, specialists recommend:

- Ensure the correct cooking of the meat; The bacteria are destroyed at 70 °C. This is achieved when the meat is cooked evenly. Pay special attention to the interior of preparations with minced meat.
- It is suggested that children under 3 years of age do not eat homemade or purchased hamburgers, or from “fast food” establishments.
- Be especially careful when cooking minced meat, since generally the surface part is cooked well, leaving the bacteria inside. The juice from well-cooked minced meat should be completely translucent.
- Use different kitchen utensils to cut raw meat than those used to chop it before eating it.
- Avoid contact of raw meats with other foods (cross contamination).
- Control the use of correctly pasteurized milk and dairy derivatives and preserve the cold chain.
- Do not consume unpasteurized fruit juices.
- Carefully wash vegetables and fruits.
- Ensure proper hand hygiene (they must be washed with soap and water) before preparing food.
- Wash your hands with soap and water after going to the bathroom.
- Use natatoriums enabled for this purpose.
- Do not bathe in prohibited waters.

- Hygiene yourself properly with soap and water after having contact with domestic animals and mainly with those on the farm or your home.
- Consume drinking water; When in doubt, boil it.



Once HUS has been diagnosed, the specialist will provide what is called "spring treatment" in order to counteract the symptoms, depending on the age and level of severity, because the syndrome itself does not have a specific cure.

Peritoneal dialysis during the acute phase is currently the only treatment used in HES, which has managed to reduce mortality to 4%. In adults, hemodialysis is done. Experiences with pharmacological treatments, such as anticoagulants and antithrombotics, have only achieved limited results, and antibiotics are contraindicated due to their ineffectiveness, generating counterproductive inflammatory effects.

The patient diagnosed with HUS should always be hospitalized. Complications can reach the renal system (acute renal failure, hematuria, arterial hypertension, proteinuria), gastrointestinal (strangulation or perforation, pancreatitis, severe colitis) or neurological (altered mental status, focal neurological signs). A kidney transplant may be necessary if the kidneys are excessively damaged by severe hemolytic uremic syndrome.

Although the mortality rate has been reduced, the consequences can range from lifelong high blood pressure, to chronic kidney failure, to learning difficulties, among others.

According to data from the National Nephrology Committee, 70% of children who suffer from this disease recover without sequelae, however, it is necessary to monitor them regularly because, in some cases, they develop kidney problems or hypertension as a late consequence of the syndrome.

Taking into account that there is no vaccine that protects against STEC infection, the identification of risk factors is critical to implement new strategies that reduce the occurrence of HUS.

### **CHOLERA**

Cholera is an infectious disease caused by the bacteria – *Vibrio Cholerae* – which, upon entering a person's body, causes very profuse diarrhea. In the most serious cases of severe diarrhea, if the rapid loss of body fluids is not treated in time it can lead to dehydration, prostration and the risk of death.

This bacteria lives in water, shellfish and plankton. It is resistant to cold and heat, but sensitive to lack of water and sunlight.

It is estimated that 1 in 20 infected people can develop the disease seriously. In these cases, if the patient does not go to the health center quickly, the patient can become dehydrated in a few hours, suffer a collapse of the circulatory system and kidney failure with the risk of death.

Therefore, it is very important to consult a doctor at the first symptom of diarrhea in those areas where cases of cholera have been detected.

What are the symptoms?

In some cases, it only presents as mild diarrhea. But it is estimated that 1 in 20 infected people may have the disease in a severe form, presenting the following symptoms:

1. Frequent diarrhea, at first liquid, of normal color and then like rice water. The stools may be colorless and painless.
2. Rapid dehydration: dry tongue and intense thirst, rapid pulse, cold sweating.

3. Relatively painful muscle cramps and/or numbness in the legs, due to potassium loss.

If cases of cholera have been detected in your area, if diarrhea appears, you should go to the health center without delay. If these are babies, children or people with chronic illnesses, the urgency is even greater.

How is it transmitted?

The bacteria that causes cholera resides in the intestine of the infected person, so the main route of transmission is the ingestion of contaminated water or food. This occurs when unsafe water (non-potable water) is consumed and can therefore be contaminated with infected feces, or food is ingested in contact with contaminated water, feces, dirty hands, or even due to the presence of flies.

The disease usually spreads more quickly in areas where there is no accessible drinking water or no sewage network.

Transmission of cholera directly from one person to another is rare; Therefore, casual contact with an infected person does not constitute a risk of contracting the disease.

Which is the treatment?

Cholera is completely curable if the fluids and salts lost with diarrhea are immediately replaced. To do this, patients are treated with orally administered rehydrating solutions, such as packaged mixtures of sugar and salts that are dissolved in water and drunk in large quantities. Severe cases require fluid replacement to be done intravenously. Likewise, antibiotics shorten the course of the disease and its severity, although they are not essential like rehydration.

With rapid rehydration, mortality from this disease is less than 1%. For this reason, it is essential that if diarrhea appears, you go to the health center quickly.





How can it be prevented?

The factors that prevent the spread of cholera, as well as other diarrheal diseases, are:

1. The consumption and use of safe (purified) water.

If you do not have tap water, it is necessary to choose one of the following measures before consuming it:

Place 2 drops of bleach per liter of water.

Boil the water for 3 minutes and let it cool.

Use safe water to drink, brush your teeth, wash vegetables and fruits, and make ice.

Store water only in tightly closed containers with lids.

2. Correct hand washing, especially before and after:

Prepare food and cook

Eat

Go to the bathroom

Change diapers

Breast-feed

Manipulate money

3. Food hygiene:

Consume boiled milk that is not packaged.

Carefully wash the vegetables and boil them for 1 to 2 minutes.

Wash and leave peeled vegetables (such as tomatoes, cucumbers, zucchini) in water with chlorine or bleach (10 minutes), then rinse several times under safe running water.



Wash fish and shellfish thoroughly and then boil them for at least 1 minute.

4. Care in food preparation:

Do not mix clean foods with unwashed foods, nor cooked foods with raw foods, especially meats of all kinds.

Use plastic boards instead of wood, and clean them carefully after placing raw meats or unwashed vegetables on them.

Keep food covered to protect it from flies and rodents.

Do not refreeze already thawed foods.

All prepared and stored food should be boiled for at least one minute before eating.

Cook the meats until they are no longer pink.

Do not receive money while handling food.

5. Disposal of excreta and care for the environment:

Human excreta must be disposed of properly (burial, septic tank, latrine, sewer).

Defecate only in bathrooms or latrines. Do not defecate in open spaces, or in water or near water sources.

Disposable diapers should be placed in bags and closed.

Wash non-disposable diapers well and keep them away from water sources and cooking areas.

Clean bathrooms and latrines well.

Wash bathroom fixtures (sink, toilet, bidet, latrine, etc.) daily with water, detergent and chlorine or bleach.

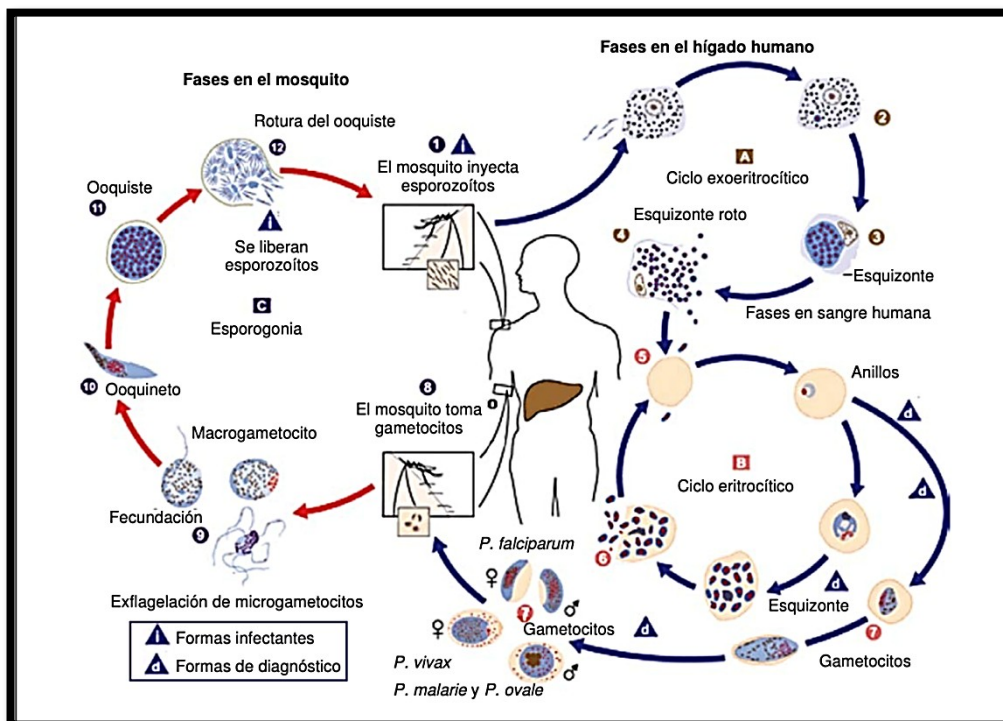
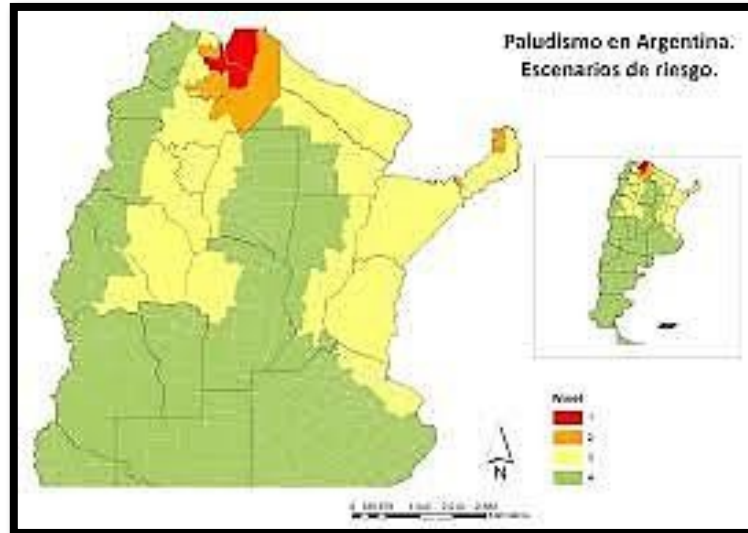
Take care of water courses so as not to contaminate them with bacteria from excrement, washing food and utensils, or improvised bathrooms.

Use clean, safe water (purified) to water gardens.

### **MALARIA**

Malaria is a potentially fatal disease caused by parasites that are transmitted to humans through the bite of infected female mosquitoes of the Anopheles genus, present in our country (mainly in Salta, Jujuy and Misiones).

The disease causes premature death, imposes a heavy economic burden on poor households, restricts economic growth and improvement in living standards in affected countries. Malaria multiplies in situations of social and environmental crisis, where health systems are weak and in disadvantaged communities. Malaria is preventable and curable, and thanks to additional efforts in the current global context, the burden of the disease is being significantly reduced in many places.



Several countries in America, Asia and Africa currently have cases of malaria, so it is important to take into account the history of travel to these areas when we are faced with a person who has a fever ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) or a history of fever, without etiology. defined. Requesting a thick blood film and smear (simple and inexpensive analysis) determines the diagnosis in order to initiate early treatment with antimalarials.

Data and numbers

In 2017, there were an estimated 219 million cases of malaria in 90 countries.

Malaria deaths remained at 435,000 in 2017.

The WHO African Region bears a disproportionate share of the global malaria burden. In 2017, 92% of cases and 93% of deaths from the disease occurred in this Region.

#### The situation in Argentina

In Argentina, as a result of the actions carried out by the Ministry of Health of the Nation, in close collaboration with the provinces and health services, the geographical distribution of the disease was gradually limited: starting in 2005, the provinces that still recorded autochthonous cases of *P. vivax* were Salta, Jujuy and Misiones. Since that year, the trend of malaria cases remained downward until 2007, the year in which an outbreak was recorded in the department of Iguazú, province of Misiones. After this outbreak, cases in the country continued to decrease progressively until the elimination of local transmission in 2010, the year in which the last autochthonous cases due to *P. vivax* were reported.

Finally, and after these 10 years without cases of local transmission, in May 2019, Argentina certified to the World Health Organization (WHO) the elimination of indigenous transmission of malaria. A historic achievement in public health.

To sustain this status, it is essential that health teams at all levels of care are sensitized to the issue and have a strengthened surveillance system that allows them to detect imported cases that could occur in the country.

It must be taken into account that four deaths have been reported in imported cases during the period 2005-2017, three due to *P. falciparum* and one due to *P. malariae*, reported in Santa Fe, Buenos Aires and CABA, in the years 2005, 2011, 2012 and 2017 respectively, from Nigeria (2), Ivory Coast (1) and Uganda (1).

The consequences of the presence of an imported case of Malaria that is not detected or treated in the areas where it was eliminated would be clinical (mild to severe illness, death, disability), epidemiological (possibility of reestablishment of the disease, that is, introduced or autochthonous cases) and economic (days of work lost due to the disease and costs of control activities).

#### Etiology

Malaria is caused by parasites of the genus *Plasmodium* that are transmitted to humans by the bite of infected female mosquitoes of the genus *Anopheles*, the so-called vectors of malaria.

There are five species of parasites that cause malaria in humans, although two of them - *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* - are the most dangerous.

*P. vivax* is the predominant parasite in the Region of the Americas, where it is the cause of 74.1% of malaria cases.

#### Transmission

Malaria is transmitted in most cases by the bite of female *Anopheles* mosquitoes. There are more than 400 species of *Anopheles* in the world, but only 30 of them are important vectors of malaria. All species that are important vectors bite between dusk and dawn. The intensity of transmission depends on factors related to the parasite, the vector, the human host and the environment.

*Anopheles* mosquitoes lay their eggs in water. After the eggs hatch, the larvae develop until they reach the adult mosquito stage. Female mosquitoes seek to feed on blood to nourish their eggs.

Each species shows preferences regarding its aquatic habitat; For example, some prefer

accumulations of fresh surface water, such as puddles and hoof prints, which are found in abundance during the rainy season in tropical countries.

Transmission is more intense in places where mosquitoes have a relatively long life that allows the parasite time to complete its development inside their organism, and when the vector prefers to bite humans rather than other animals. For example, the long life and marked preference for humans of the species that act as vectors in Africa are the main cause of more than 90% of malaria cases being recorded on that continent.

Transmission also depends on climatic conditions that can modify the number and survival of mosquitoes, such as rainfall, temperature and humidity. In many places transmission is seasonal and reaches its maximum intensity during and immediately after the rainy season. Malaria epidemics can occur when climate and other conditions suddenly favor transmission in areas where the population has little or no immunity, or when people with low immunity move to areas with intense transmission, such as refugees or migrant workers. .

Human immunity is another important factor, especially among adults residing in areas with conditions of moderate to intense transmission. Immunity develops over years of exposure and, although it never provides complete protection, it reduces the risk of infection causing serious illness. This is why the majority of deaths recorded in Africa correspond to young children, while in areas with less transmission and lower immunity all age groups are at risk.

#### Prevention

Vector control is the main means of reducing malaria transmission. If the coverage of such interventions is sufficient in a given area, the entire community will be protected.

The WHO recommends protecting all people at risk of contracting the disease through effective vector control measures . There are two methods of vector control that are effective in very different circumstances: insecticide-treated mosquito nets and indoor fumigation with residual insecticides.

#### Actions and material for Argentina

In 2018, the Prevention Plan for the Reestablishment of Malaria in Argentina was prepared, the implementation of which aims to prevent the reestablishment of indigenous transmission, maintaining the status of a malaria-free country, guaranteeing epidemiological surveillance, diagnosis and timely and adequate treatment, focused vector surveillance and control; based on three strategic lines or components that include:

- Detection, treatment, investigation and response of cases.
- Measures to reduce and mitigate vulnerability (entry of imported cases).
- Measures to reduce and mitigate receptivity (presence of the vector).

The Ministry of Health reworked the Guide for the Clinical Management of Malaria Cases in Argentina, which responds to the first of these lines, to maintain a very efficient health system that guarantees, among other items:

- Early detection of cases (mandatory timely notification).
- Early access to appropriate treatment of all cases of malaria with appropriate therapeutic regimens.
- Strengthening malaria surveillance, timely evaluation actions and coordination with vector control actions.

Continuous updating of health professionals and risk communication to the community.

#### **REFERENCES:**

1. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-293. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.287> [ Links ]
  
2. The Lancet. Zoonoses: beyond the human-animal-environment interface. *Lancet* 2020; 396: 1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31486-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31486-0) [ Links ]
  
3. Rodó X, San-José A, Kirchgatter K, López L. Changing climate and the COVID-19 pandemic: more than just heads or tails. *Nat Med* 2021; 27: 576-579. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01303-y> [ Links ]
  
4. Elias C, Nkengasong JN, Qadri F. Emerging infectious diseases. Learning from the past and looking to the future. *N Engl J Med* 2021; 384: 1181-1184. <https://doi.org/10.1056/nejmp2034517> [ Links ]
  
5. Farrar JJ. Stopping the gaps in epidemic preparedness. *N Engl J Med* 2019; 380: 1788-1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1902683> [ Links ]
  
6. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) dashboard. Consultado el 25 de julio de 2021. <https://covid19.who.int> [ Links ]
  
7. Grange ZL, Goldstein T, Johnson CK, Anthony S, Gilardi K, Daszak P et al. Ranking the risk of animal-to-human spillover for newly discovered viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2002324118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002324118> [ Links ]
  
8. Diagne C, Leroy B, Vaissière AC, Gozlan RE, Roiz D, Jaric I et al. High and rising economic costs of biological invasions worldwide. *Nature* 2021; 592: 571-576. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03405-6> [ Links ]
  
9. Brett-Major D. Severe emerging infections, survivorship, and the need for systematic approaches that incorporate clinical syndromes. *Clin Infect Dis* 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab325> [ Links ]
  
10. Martínez-Ortiz A, Herranz-Aguirre M, Guibert-Valencia J, Ezpeleta-Baquetano C. Enfermedad de Chagas neonatal de transmisión vertical en países no endémicos. El uso de la PCR en el diagnóstico: ventajas sobre técnicas convencionales. *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 115-118. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272013000100011> [ Links ]
  
11. Muñoz-Vilches MJ, Domínguez-Castellano A, Guerra-Martín MD. Cribado de Chagas en embarazo y neonato en Andalucía (España). *An Sist Sanit Navar* 2019; 42: 281-290. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0746> [ Links ]

## TRATAMIENTO ANTIBIOTICO AMBULATORIO DE LAS NEUMONIAS PEDIATRICAS

**AUTOR:** Miguel Iglesias

Médico Neumólogo

Ex Jefe, Servicio de Neumología del Hospital Teodoro Alvarez

Ciudad de Buenos Aires

### **RESUMEN:**

La neumonía es un proceso relativamente frecuente en la infancia, consistente en inflamación del parénquima pulmonar.

La infección es, con mucho, la causa más frecuente.

Se calcula que provoca 1,2 millones de fallecimientos anuales en niños menores de 5 años, lo que supone el 18% de todas las muertes a esta edad, ocurriendo el 99% en países con pocos recursos.

El tratamiento etiológico empírico de la NAC se establece en función de los patógenos más frecuentemente implicados.

Sin embargo, uno de los problemas más importantes es la correcta distinción entre los casos de probable etiología viral y los de probable etiología bacteriana.

Se tiende erróneamente al abuso de los antibióticos, actitud que conduce a un aumento de las resistencias antimicrobianas.

A continuación, daremos algunos consejos prácticos.

### **INTRODUCCIÓN:**

La neumonía es un proceso relativamente frecuente en la infancia, consistente en inflamación del parénquima pulmonar.

La infección es, con mucho, la causa más frecuente.

Definimos la neumonía como: la presencia de fiebre y/o síntomas respiratorios de presentación aguda junto con la evidencia de infiltrado parenquimatoso pulmonar en la radiografía de tórax.

La mayoría se adquieren en la comunidad, fuera del hospital, y habitualmente podrán ser también diagnosticadas, tratadas y controladas en el ámbito de la Atención Primaria.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la que se descubre en un paciente que no ha estado hospitalizado en los últimos 7 días o que se presenta en las primeras 48 horas tras su hospitalización.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) constituye la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo.

Se calcula que provoca 1,2 millones de fallecimientos anuales en niños menores de 5 años, lo que supone el 18% de todas las muertes a esta edad, ocurriendo el 99% en países con pocos recursos<sup>1</sup>.

La prematuridad, la malnutrición, el bajo nivel socioeconómico, la exposición al humo del tabaco, la asistencia a guardería y la presencia de patología cardiorrespiratoria, neurológica o del sistema inmunitario, son factores que aumentan la incidencia y gravedad de la neumonía en niños.

Los principales agentes etiológicos son los virus y *S. pneumoniae*.

Los primeros afectan, sobre todo, a niños menores de 4-5 años y el segundo a niños de cualquier edad.

Sin embargo, en los últimos 10-15 años se ha venido observando una tendencia creciente, superior a la descrita previamente, en la incidencia de neumonías complicadas, tanto con derrame pleural como de formas necrosantes.

Esta tendencia se une a un ligero desplazamiento de la edad de aparición de estas formas complicadas.

Previamente, era más frecuente en menores de 2-3 años, pero en los últimos años predominan en niños entre los 2 y 5 años. También se ha observado un ligero ascenso de casos provocados por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), en ocasiones algunos por cepas productoras de ciertos factores de virulencia que les confiere una mayor gravedad.

Las bacterias potencialmente productoras de NAC que presentan problemas de resistencia a antimicrobianos son: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) y *H. influenzae* tipo b.

Los niños con neumonía suelen tener dolor asociado (pleurítico, abdominal, cefalea) y molestias o dolor debido a la inflamación de las vías aéreas superiores (otalgia, odinofagia). Se recomienda analgesia para su alivio, especialmente en caso de dolor pleurítico, pues interfiere con la tos y la respiración.

Se puede utilizar paracetamol (15mg/kg/6h; hasta un máximo de 75mg/kg/día) o ibuprofeno (5-10mg/kg/6-8h).

La fiebre debe ser controlada con estos mismos agentes, puesto que aumenta el consumo de oxígeno.

No hay suficientes estudios que apoyen que los mucolíticos y los antitusígenos sean beneficiosos, y de forma teórica se recomienda que se eviten las medicaciones con codeína o con antihistamínicos en los niños pequeños.

### **CONSIDERACIONES GENERALES:**

El tratamiento etiológico empírico de la NAC se establece en función de los patógenos más frecuentemente implicados.

Sin embargo, uno de los problemas más importantes es la correcta distinción entre los casos de probable etiología viral y los de probable etiología bacteriana.

El mejor predictor de la causa de la neumonía en la infancia es la edad; por lo que, ésta va a condicionar la elección del tratamiento empírico.

En los menores de 3 meses, la mayoría de neumonías son bacterianas y, salvo en neonatos, el neumococo es la causa más común.

También, es el agente más frecuente en neumonías bacterianas en niños de más de 3 meses, al menos hasta los 5 años, y el responsable de la mayoría de neumonías graves a cualquier edad. *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* son más frecuentes en niños mayores, con una máxima incidencia alrededor de los 8-10 años, edad a partir de la cual se hacen tan frecuentes, conjuntamente, como el neumococo.

Los virus son más habituales en niños pequeños.

Existe infección mixta en un número significativo de casos, siendo frecuente la asociación de virus sincicial respiratorio y neumococo.

Se tiende erróneamente al uso (y abuso) de los antibióticos, actitud que conduce a un aumento de las resistencias antimicrobianas.

Una edad inferior a 2 años, manifestaciones clínicas leves de vías respiratorias inferiores y

el antecedente de una inmunización correcta para su edad frente a *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* son datos que disminuyen la probabilidad de etiología bacteriana.

Los antibióticos están indicados en los casos de NAC típica, en los que se sospeche etiología bacteriana.

En los casos de NAC atípica, solo se emplearán en mayores de 4-5 años y en ciertos pacientes de menor edad, sobre todo si tienen cierta gravedad.

Si se decidiera iniciar tratamiento antibiótico ambulatorio en una NAC típica sin criterios de ingreso hospitalario, teniendo en cuenta que la mayoría son causadas por neumococo y que, actualmente, casi todos ellos son sensibles a penicilina y amoxicilina, el antibiótico de elección es la amoxicilina por vía oral, a dosis de 80-90mg/kg/día, cada 8 hs.

Esta recomendación coincide con la de las guías internacionales actuales.

La dosis máxima recomendada, según la ficha técnica, es de 2 g cada 8 hs, dada la buena tolerancia de este antibiótico.

La duración recomendada del tratamiento en un paciente con NAC típica sin complicaciones y que no precise ingreso es de 7 días.

Existen diversos meta-análisis, basados fundamentalmente en ensayos realizados en países con recursos escasos, en los que se concluye que 3 días de amoxicilina por vía oral son suficientes como tratamiento ambulatorio en niños de 2 a 59 meses con NAC.

Esta estrategia, aunque reduce costos, se asocia a una tasa apreciable de fallos terapéuticos, por lo que no debe aplicarse en nuestro medio.

En el caso de NAC atípica, en menores de 4-5 años, habitualmente la etiología va a ser viral, por lo que no se prescribirán antibióticos.

En mayores de 4-5 años, donde la etiología por *M. pneumoniae* es más frecuente (hasta el 40% de las NAC en este grupo etario) y, en menor medida, por *C. pneumoniae*, se recomienda el empleo de macrólidos por vía oral, aunque no existe evidencia clara de su rendimiento en la curación clínica de esta enfermedad en niños.

La eritromicina está claramente en desuso por sus efectos adversos (gastrointestinales fundamentalmente) y complicada posología (cada 6 hs, 10-14 días), que dificultan un cumplimiento terapéutico adecuado.

Los signos respiratorios incluyen: aleteo nasal, retracciones, taquipnea o quejido.

En la auscultación, pueden hallarse: estertores crepitantes, sobre todo al final de la inspiración, hipoventilación más o menos localizada y disminución del murmullo vesicular.

A veces, soplo tubárico o roce pleural.

Los roncus y sibilancias son más habituales en neumonías víricas, por VRS especialmente, pero pueden existir en las debidas a micoplasma.

La percusión es poco sensible pero, si se detecta una franca matidez, puede resultar sugestiva.

La cianosis o la hipoxemia, aun sin cianosis franca, serían criterios de gravedad.

En los pacientes afectados de neumonía suele existir afectación del estado general, mayor en las bacterianas que en las víricas y micoplásmicas.

Son habituales síntomas como: cefalea, dolor torácico o abdominal, vómitos, diarrea, meningismo y mayor o menor postración.

La presencia de síntomas no respiratorios obliga al diagnóstico diferencial con cuadros distintos de la neumonía, como la meningitis o el abdomen agudo (apendicitis o adenitis mesentérica), hasta el punto de que, en la valoración del abdomen agudo, se recomienda incluir una radiografía de tórax para descartar una neumonía basal.



Se distinguen dos patrones de neumonía (“típica” y “atípica”), que pueden resultar útiles para orientar el diagnóstico y el tratamiento empírico, al menos en adolescentes y niños mayores.

En lactantes y niños pequeños no suelen estar tan bien definidos.

### NEUMONÍA TÍPICA.

Debida generalmente a neumococo u otras bacterias (*Haemophilus influenzae*, *Streptococo pyogenes*, estafilococo), suele presentarse con: fiebre alta, en pico, a menudo escalofríos, afectación del estado general, aspecto tóxico, tos variable, primero seca y, después, productiva, y síntomas respiratorios (taquipnea, disnea y cianosis).

Son frecuentes el dolor torácico o abdominal, los vómitos y, en niños pequeños, diarrea.

No es raro encontrar algún grado de meningismo, al menos parcial.

En niños mayores, la auscultación puede sugerir consolidación (estertores crepitantes localizados, pectoriloquia, soplo tubárico).

En niños pequeños puede ser normal, casi normal o muy inespecífica.

La tríada, constituida por: fiebre alta, tos y dolor en punta de costado, típica del adulto, puede encontrarse a veces en niños mayores, pero suele faltar o ser indemostrable en niños de menor edad.

Son complicaciones de la neumonía neumocócica: otitis, meningitis, artritis, osteomielitis, pericarditis, peritonitis y bacteriemia o sepsis.

El empiema, el absceso pulmonar y los neumatoceles son poco frecuentes en la neumonía neumocócica, algo más en la estreptocócica, y aún más en la estafilocócica, actualmente rara salvo en lactantes con enfermedad de base (fibrosis quística o inmunodeficiencia), grave, rápidamente progresiva, que cursa con derrame pleural, neumotórax, neumatoceles, abscesificación y secuelas quísticas permanentes.

El estreptococo suele producir infecciones de vías altas, desde donde puede ser aspirado o diseminarse a vías bajas y parénquima pulmonar.

Algunas enfermedades exantemáticas (varicela) y la gripe son factores predisponentes.

*Haemophilus influenzae* es frecuente en menores de 5 años; puede causar bronconeumonía, infiltración y destrucción importante de las pequeñas vías, derrame pleural y empiema.

Las complicaciones extrapulmonares (sepsis, meningitis, artritis, celulitis) eran también relativamente frecuentes.

La neumonía por *Klebsiella* suele aparecer en el contexto de bronquiectasias crónicas, tuberculosis, fibrosis quística o inmunodeficiencia y puede parecerse a la estafilocócica.

### NEUMONÍA ATÍPICA.

Debida principalmente a *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydomphila pneumoniae*, es frecuente a partir de la edad escolar.

El proceso suele ser de inicio gradual y evolucionar como un cuadro gripal con tos seca, pertinaz, cefalea, mialgias, odinofagia y fiebre moderada.

Pueden aparecer exantemas eritematosos (ocasionalmente, eritema multiforme o Stevens-Johnson) y manifestaciones extrapulmonares: otitis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, meningoencefalitis, ataxia cerebelosa, Guillain-Barré, mielitis transversa, miocarditis, pericarditis, poliartritis y hepatitis.

A menudo, hay antecedentes similares recientes entre los contactos.

*Legionella pneumophila*, rara en niños, puede originar neumonía típica o atípica y suele cursar con afectación multisistémica (hepática, renal, neurológica y cardíaca).

La neumonía por *Chlamydia trachomatis* suele presentarse en menores de 3 meses, de forma afebril, con tos seca, pertusoide a veces, taquipnea y estertores o sibilantes.

Origina dificultad respiratoria creciente que, junto a infiltrados bilaterales difusos en la radiología de tórax constituye el “síndrome de neumonitis”.

A menudo, se acompaña o va precedida de conjuntivitis.

La evolución puede ser prolongada (4-8 semanas).

Los pacientes con patologías crónicas, neoplasias malignas o SIDA padecen cuadros similares originados por: *Ureaplasma urealyticum*, Citomegalovirus y *Pneumocystis carinii*.

Las neumonías víricas suelen ir precedidas de catarro de vías altas, con rinitis y tos, y cursan con taquipnea, disnea, estertores bilaterales y/o sibilancias (VRS) y fiebre variable, a menudo escasa.

Se presentan con máxima frecuencia alrededor de los 2-3 años de edad y predominan en la estación fría.

La evolución suele ser buena, pero puede prolongarse más que en las bacterianas.

### **SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO:**

#### CLÍNICA

La presencia de fiebre persistente sin otro foco que la justifique, taquipnea, dificultad respiratoria y una auscultación anormal deben sugerir, conjuntamente, el diagnóstico de neumonía que, habitualmente, confirmará la radiología.

Las manifestaciones clínicas pueden variar en función de la edad, germen implicado y la presencia o no de patología de base previa. En los lactantes, aparecen primero síntomas generales, fiebre y, posteriormente, los síntomas respiratorios. En niños de más edad, suelen existir signos respiratorios ya al inicio del cuadro clínico, que permiten orientar el problema hacia un origen respiratorio.

#### RADIOLOGÍA

La expresión radiológica de la neumonía es la condensación o infiltrado del parénquima pulmonar.

La aparición de las imágenes radiológicas suele retrasarse respecto al inicio de la clínica, al menos en niños mayores, en quienes hay datos clínicos sugestivos, si se exploran adecuadamente, antes de evidenciarse la condensación radiológica. Por el contrario, en lactantes y niños pequeños, a menudo, los signos clínicos de afectación pulmonar son, al principio, escasos e inespecíficos y muchas veces será la radiología la que permitirá el diagnóstico.

Se distinguen clásicamente dos patrones radiológicos, habitualmente superponibles a los dos patrones clínicos descritos. Pueden orientar sobre la etiología probable del proceso:

- Alveolar, habitual en neumonías bacterianas. La condensación se denomina lobar o segmentaria si se limita a un lóbulo o a un segmento pulmonar, respectivamente.
- Intersticial, usual en neumonías por *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* y virus.

Existe gran variabilidad (4-6) en la interpretación de las radiografías de tórax para el diagnóstico de la neumonía y, en el mejor de los casos, resulta difícil distinguir entre una neumonía vírica y una bacteriana basándose sólo en la radiología (7).

En las bacterianas, habrá más a menudo condensación; mientras que, en las víricas son más frecuentes la hiperinsuflación y las atelectasias.

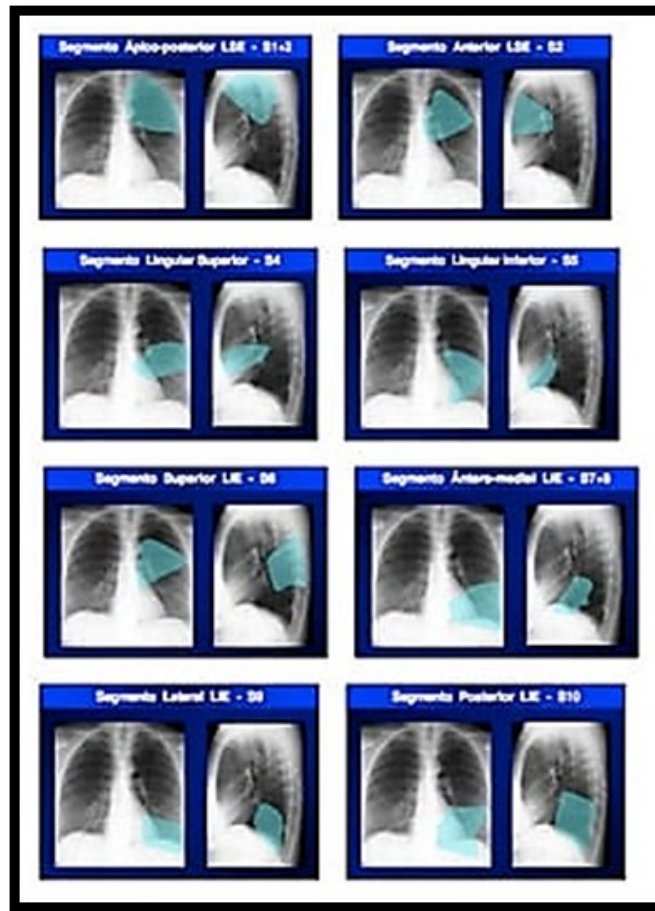
La mitad de los pacientes con neumonía bacteriana se presentarán con una condensación lobar o segmentaria, a menudo con broncogramas aéreos en su interior.

La neumonía neumocócica suele afectar a uno o más lóbulos o segmentos (patrón lobar o segmentario), aunque en lactantes la afección puede ser más difusa. La imagen de “neumonía redonda” sugiere infección neumocócica, pues es el aspecto que a menudo adquiere la neumonía por ese germen inicialmente.

Las condensaciones lobares no excluyen un origen vírico, aunque en las neumonías víricas los infiltrados suelen ser difusos, a menudo bilaterales, con predominio perihiliar.

En la neumonía por micoplasma, suelen existir infiltrados intersticiales, aunque también condensaciones lobares o segmentarias (patrón mixto) y, a menudo, adenopatías hiliares. La afectación suele ser bilateral y predominar en lóbulos inferiores.

Puede haber derrame pleural, sobre todo en adolescentes. Es frecuente la disociación clínico-radiológica (radiología más llamativa que la clínica).



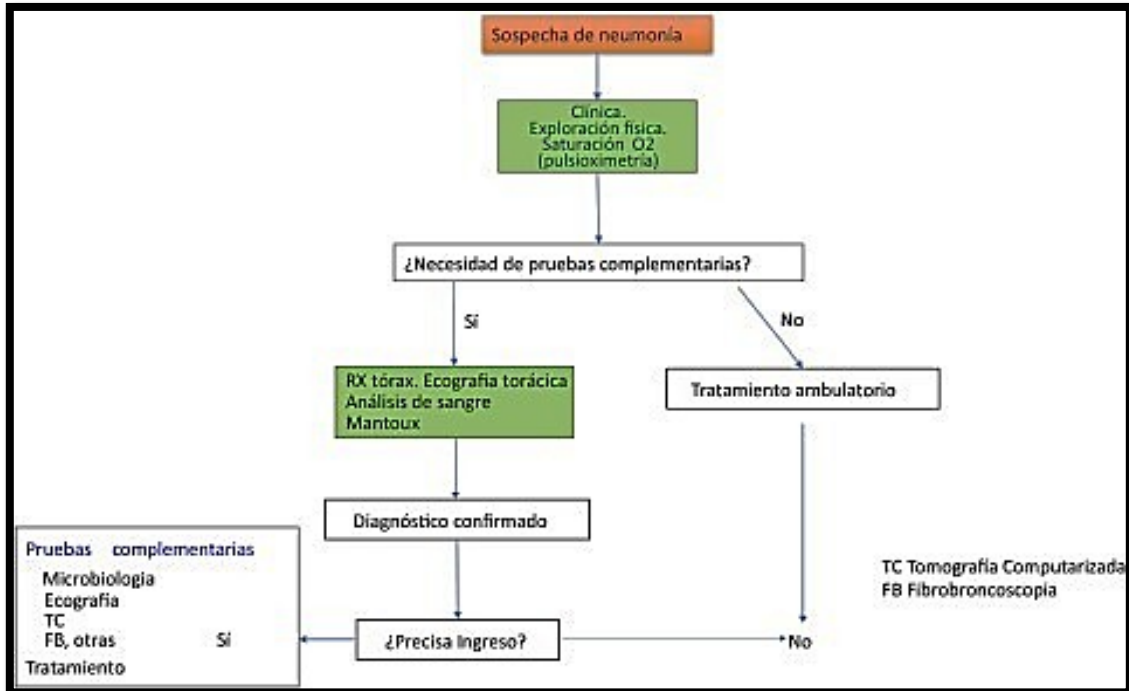
PATRONES RADIOLÓGICOS

## LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio son de escasa utilidad para tomar decisiones terapéuticas.

Ninguna suele ser necesaria en Atención Primaria (8,9) y, si se dispone de ellas, la tardanza en disponer de sus resultados reduce aún más su utilidad.

- Hemograma. La leucocitosis y la desviación a la izquierda sugieren etiología bacteriana (neumococo). La leucopenia, virus o micoplasma. Tiene insuficiente especificidad para diferenciar una neumonía bacteriana de una vírica. Una gran leucocitosis casi permite excluir micoplasma y clamidia.
- VSG. Mal marcador, por su ascenso y normalización lentos y su escasa especificidad para diferenciar infecciones bacterianas y víricas. Grandes incrementos (>100) sí tienen utilidad como marcador de infección bacteriana.
- PCR (proteína C reactiva). Su elevación (>80 mg/L) sugiere origen bacteriano. La PCR baja (<20 mg/L) orienta a un origen vírico o micoplásmico. Cifras intermedias tienen insuficiente (VPP (valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo)).
- PCT (procalcitonina). Se eleva antes que la PCR y es más específica de infección y, concretamente, de infección bacteriana. La PCT >2 sugiere origen bacteriano (VPP 86%), una PCT <0,5 sugiere origen viral. Útil para tomar decisiones en Urgencias (10).
- Hemocultivo. Positivo sólo en un 10% de casos. Tiene especificidad muy alta pero escasa sensibilidad. Puede resultar útil en medio hospitalario.
- Cultivo de esputo. Sólo útil en los pocos casos con expectoración fácil. Puede proporcionar información importante en alguna patología, como la fibrosis quística.
- Cultivo faríngeo. No permite el diagnóstico etiológico, ya que los gérmenes que causan neumonía son habituales en las secreciones faríngeas.
- Antígenos bacterianos en orina. Tienen valor sobre todo si son negativos, pero no tanto si resultan positivos, pues pueden deberse a la presencia del germen en otros focos de infección o a colonización. Son muy sensibles pero poco específicos.
- PPD. Solo indicado si hay historia o sospecha de exposición o de viaje a zonas de alta prevalencia de infección tuberculosa.
- Cultivo nasofaríngeo. Salvo para *B. pertussis*, la presencia de bacterias en el cultivo nasofaríngeo carece de valor diagnóstico, pues los gérmenes que ocasionan neumonía son colonizadores habituales de la nasofaringe.



ALGORITMO DIAGNÓSTICO

## SITUACIONES ESPECIALES

### NEUMONÍA RECURRENTE

La neumonía recurrente se define como la existencia de al menos 2 episodios de neumonía en un año o 3 episodios a lo largo de la vida del individuo, habiéndose demostrado, en ambos casos, una mejoría radiológica entre estos episodios.

Si no existe esta resolución radiológica, se considera una neumonía persistente. Esta última también se ha definido como: aquella en la que existe evidencia clínica y radiológica de neumonía que no se resuelve a pesar de un tratamiento adecuado de más de un mes.

La recurrencia se produce en alrededor del 8% de neumonías (33). En consultas de neumología, son recurrentes el 25-30% de las neumonías y suponen alrededor del 3% de los pacientes atendidos.

Es frecuente encontrar a pacientes con falso diagnóstico de neumonía recurrente en los que, al revisar su historia clínica y radiografías, queda claro que se trata de infecciones respiratorias virales recurrentes que en algún momento fueron mal catalogadas y/o tratadas como neumonías, llevando a los padres a transmitir una información errónea.

El asma es una patología para la que los niños reciben a veces múltiples tandas de tratamiento antibiótico y acaban etiquetados de neumonía recurrente, cuando los cambios radiológicos son realmente atelectasias malinterpretadas como neumonías.

También, existen niños en los que la recurrencia de la neumonía es casual, sin ninguna causa concreta para ello.

No es habitual que se controle radiológicamente una neumonía después del proceso agudo y a veces es difícil diferenciar entre neumonía recurrente y persistente.

No existe indicación para la práctica rutinaria de una radiografía de tórax en el seguimiento de niños, por lo demás, sanos que padecen una neumonía adquirida en la comunidad, si esta cursa sin complicaciones.

En aquellos con evidencia o sospecha de neumonía recurrente o persistente y en los que padecen inmunosupresión, sí debe efectuarse una radiografía de control al menos 2-3 semanas tras iniciarse el tratamiento.

Constituyen factores de riesgo (35): las malformaciones anatómicas, asma o aspiración a la vía aérea, enfermedad neuromuscular (neumonías repetidas por aspiración), fibrosis quística, disquinesia ciliar, bronquiectasias, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, cardiopatías congénitas y desnutrición severa.

La gran mayoría (81-89%) tienen una causa identificable, muchas veces conocida (asma, cardiopatía congénita, reflujo gastroesofágico, enfermedad neuromuscular) ya antes de repetirse sus episodios neumónicos.

La más frecuente es el asma, seguida de la aspiración, a menudo en el contexto de enfermedades neuromusculares.

La frecuencia relativa de las etiologías encontradas en distintos estudios puede depender de muchos factores: algunos estudios son efectuados sólo en pacientes hospitalizados (encuentran menos asmáticos y/o más cardiopatías congénitas), otros en países donde la inmunodeficiencia ligada a la infección VIH es frecuente, etc.

Su orientación diagnóstica debe iniciarse en el ámbito de la Atención Primaria, aunque muchas veces requerirá, para su diagnóstico etiológico definitivo y su seguimiento, la derivación a atención especializada (neumología, alergia o infectología, según el contexto clínico) u hospitalaria.

### Historia clínica y exploración física

Es importante una historia clínica detallada, ya desde la primera valoración, procurando obtener la máxima información posible de los anteriores episodios, además del más reciente. La exploración clínica debe realizarse de forma completa, no sólo en relación al aparato respiratorio.

La anamnesis puede orientar ya hacia alguna patología o grupo de ellas:

- Signos de infección persistente durante y entre los episodios de neumonía.
- Asociación con otras infecciones (36) digestivas, cutáneas, neurológicas y ORL (sugieren inmunodeficiencia), o diarrea crónica con o sin desnutrición (fibrosis quística).
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencia, déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria u otras patologías que cursen con infecciones de repetición, en especial respiratorias.

- Historia de atragantamiento, sospecha de aspiración alimentaria (frutos secos, por ejemplo) o de cuerpo extraño.

Debe comprobarse la práctica del cribado neonatal de fibrosis quística, allí donde se practica. Uno de los argumentos para la práctica de dicho cribado es precisamente evitar demoras en el tratamiento e investigaciones innecesarias en pacientes que se sabe van a estar afectados de fibrosis quística, cuando empiecen a presentar patología respiratoria.

Debe interrogarse acerca de la presencia de:

- Fiebre: grado, duración y patrón.
- Síntomas respiratorios: tos y sus características, predominio horario o estacional y aparición con el ejercicio, expectoración, especialmente amarilla o verdosa, estridor, sibilancias y dificultad respiratoria.
- Tos durante las tomas.
- Síntomas digestivos: vómitos y diarrea.
- Síntomas generales: fiebre, astenia y anorexia.
- Progresión de la curva ponderal.

Es necesario revisar todas las imágenes radiológicas disponibles de los sucesivos episodios de neumonía y, si existen, desde antes de ocurrir el primero de ellos. Deben aclararse, en lo posible, los tratamientos recibidos con anterioridad, en especial antibióticos, y las indicaciones para las que al menos supuestamente fueron indicados.

#### Orientación diagnóstica

La edad es un factor a tener en cuenta. Las neumonías recurrentes en los primeros meses de vida suelen deberse a anomalías estructurales pulmonares o cardiopatías congénitas. En preescolares, predomina el reflujo gastroesofágico y ya empiezan a detectarse los primeros casos relacionados con asma bronquial, que se hacen mayoritarios en niños de más edad. Los niños afectados de alteraciones neuromusculares pueden presentar neumonía aspirativa a cualquier edad.

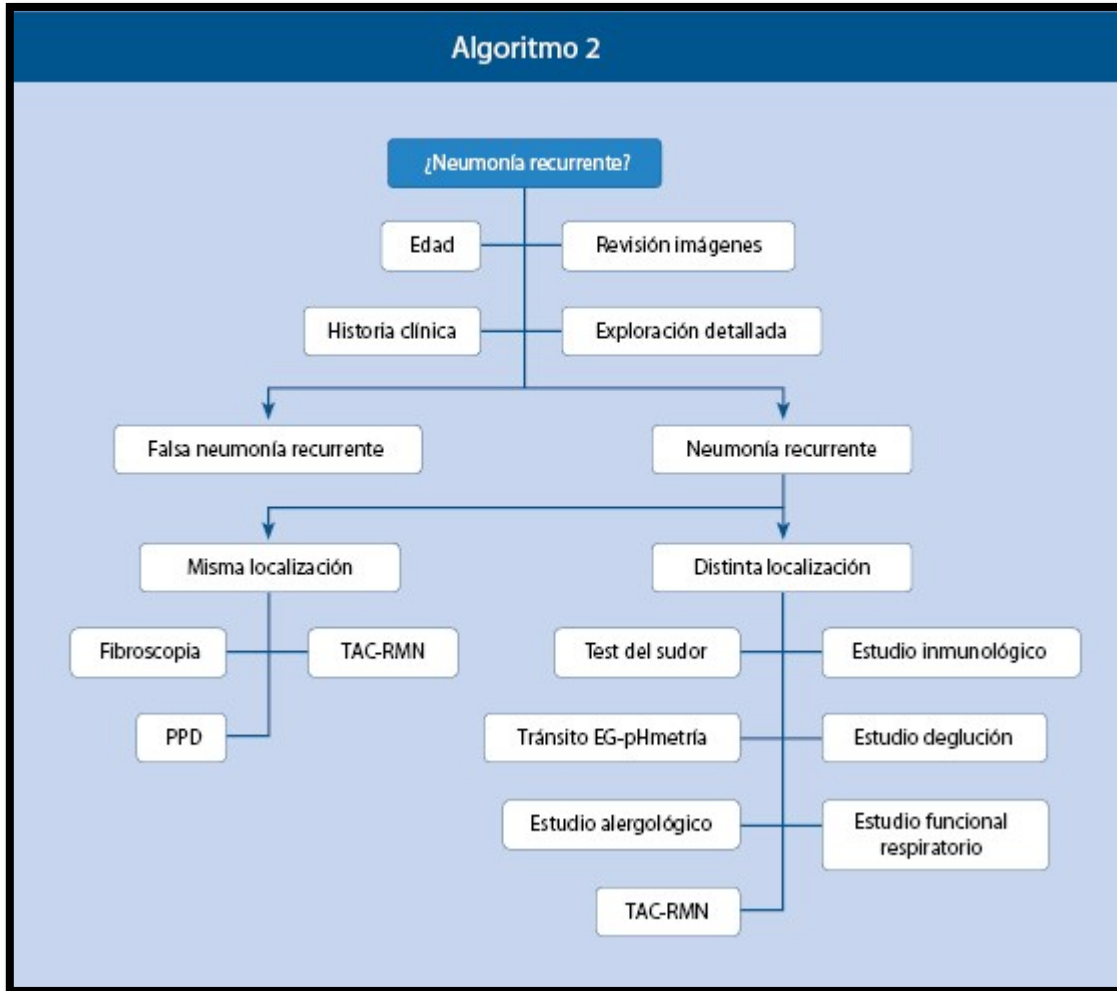
La neumonía recurrente en la misma localización sugiere la existencia de obstrucción o compresión bronquial, anomalías estructurales (secuestros, malformación adenomatoidea quística, anomalías bronquiales, fístula traqueoesofágica) o aspiración, por lo que las exploraciones principales son la fibroendoscopia y la TAC, con contraste o de alta resolución, y la RMN. Si se encuentran adenopatías, deberá practicarse un PPD y, eventualmente, serología para histoplasmosis, blastomicosis y coccidiomicosis, si la historia es sugestiva.

La broncoscopía permite constatar la obstrucción intra o extraluminal y, si existe atelectasia, puede ser terapéutica.

- Obstrucción intraluminal: aspiración de cuerpo extraño, tumor intrabronquial o impactación mucosa.
- Compresión extraluminal: linfadenopatías (tuberculosis), tumores (linfomas o sarcomas) o vasos aberrantes.
- Anomalías estructurales: broncomalacia, estenosis bronquial, quiste broncogénico, secuestro pulmonar, malformación adenomatoidea quística, enfisema lobar congénito o bronquios ectópicos o supernumerarios.

Merece consideración especial el síndrome del lóbulo medio, neumonía o atelectasia persistente o recurrente de ese lóbulo del pulmón derecho (o de la língula), relacionada con sus características anatómicas, que le hacen más vulnerable a la obstrucción y más propenso a colapsarse y a infectarse. Las causas más frecuentes son las infecciones, sobre todo por neumococo y *Haemophilus*, aunque debe considerarse también la tuberculosis (adenopatías), el asma y la aspiración alimentaria o de cuerpo extraño. La sintomatología predominante puede ser tos persistente. Lo inespecífico de los síntomas a menudo retrasa el diagnóstico, aumentando el riesgo de desarrollar bronquiectasias. Estaría indicada la broncoscopia, diagnóstica y muchas veces terapéutica, al poderse aspirar las secreciones acumuladas en el bronquio, cuando no se resuelve el problema en un espacio de tiempo prudente (2 meses) con tratamiento médico intensivo. La evolución suele ser buena, pero pueden quedar bronquiectasias residuales.





La neumonía recurrente en distintas localizaciones debe hacer pensar inicialmente en aspiraciones repetidas por incoordinación deglutoria o reflujo gastroesofágico, inmunodeficiencia y, sobre todo, considerar el asma bronquial, su causa más frecuente. Debe descartarse la fibrosis quística y pensar en la discinesia ciliar primaria si coexiste rinitis purulenta, otitis de repetición o sinusitis crónica. En el síndrome de Kartagener, existen sinusitis, situs inverso y bronquiectasias. La tos crónica o recurrente, productiva, con expectoración purulenta, sugiere la existencia de bronquiectasias (primarias o secundarias a discinesia ciliar, fibrosis quística o inmunodeficiencia).

- Aspiración repetida: alteraciones de la deglución, fístula traqueoesofágica o reflujo gastroesofágico.
- Alteraciones del aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias: asma bronquial, discinesia ciliar, fibrosis quística o bronquiectasias.
- Inmunodeficiencias.
- Cardiopatías congénitas, especialmente con shunt izquierda-derecha.

Aquí, el diagnóstico suele precisar otras exploraciones complementarias, el orden y la complejidad de las cuales deberá ser orientado por la historia clínica:

- Test del sudor para descartar la fibrosis quística (diagnóstico en el 98% de casos).
- Hemograma completo (neutropenia, linfopenia...).
- Estudio inmunológico para descartar inmunodeficiencia, sobre todo humoral (déficit IgA, hipogammaglobulinemia). Ocasionalmente, estudio de subpoblaciones linfocitarias (B y T).
- Tránsito esofagogástrico o pH-metría si se sospecha reflujo.
- Estudio de deglución, videofluoroscopia o endoscopia, si la historia sugiere aspiración repetida.
- Estudio alergológico y funcional respiratorio, si la edad del niño lo permite, con pruebas de provocación y broncodilatación con beta-2, para el diagnóstico de asma bronquial o de hiperreactividad inespecífica.
- Estudios de imagen (TAC de alta resolución o RMN).

La TAC estaría indicada principalmente cuando se sospecha complicación de una neumonía previa (neumonía necrotizante y absceso pulmonar), en la exclusión de una anomalía anatómica o estructural subyacente, la detección de masas perilaríngeas o mediastínicas (tumores, adenopatías) y anillos vasculares.

La TAC de alta resolución resulta especialmente útil para la detección de bronquiectasias (incluyendo las presentes en la fibrosis quística) y el estudio de la patología intersticial pulmonar.

El estudio inmunológico puede demostrar una ausencia de IgG (agammaglobulinemia de Bruton), déficit de IgG con o sin alteraciones de la función de las células B y T (inmunodeficiencia común variable) o de alguna de sus subclases (IgG2).

El déficit de IgA no suele causar problemas importantes en ausencia de un déficit asociado de alguna subclase de IgG.

Entre las alteraciones de la fagocitosis, la más común es la enfermedad granulomatosa crónica.

Las poblaciones de linfocitos T se encuentran alteradas en la infección por VIH, pero aquí suele haber otros datos que orientan en este sentido.

## **BIBLIOGRAFÍA**

[1]

H. Nair, E.A. Simoes, I. Rudan, B.D. Gessner, E. Azziz-Baumgartner, J.S. Zhang, et al.

for the Severe Acute Lower Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis.

Lancet, 381 (2013), pp. 1380-1390

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61901-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61901-1) | Medline

[2]

S.A. Madhi, P. de Wals, C.G. Grijalva, K. Grinwood, R. Grossman, N. Ishiwada, et al.

The burden of childhood pneumonia in the developed world: A review of the literature.

Pediatr Infect Dis J., 32 (2013), pp. e119-e127

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182784b26> | Medline

[3]

A. Andrés Martín, D. Moreno-Pérez, S. Alfayate Miguélez, J.A. Couceiro Gianzo, M.L. García García, J.K. Murua, et al.

Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas.

An Pediatr (Barc.), 76 (2012), pp. 162.e1-162.e18

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.09.011> | Medline

[4]

A.L. Hersh, D.J. Shapiro, J.G. Newland, P.M. Polgreen, S.E. Beekmann, S.S. Shah.

Variability in pediatric infectious disease consultants' recommendations for management of community-acquired pneumonia.

PLoS One., 6 (2011), pp. e20325

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020325> | Medline

[5]

R.K. Ross, A.L. Hersh, M.P. Kronman, J.G. Newland, T.A. Metjian, A.R. Localio, et al.

Impact of Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Diseases Society guidelines on treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children.

Clin Infect Dis., 58 (2014), pp. 834-838

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu013> | Medline

[6]

F. Dubos, C. Delvart, C. Mordacq, M. Lagrée, M. Delebarre, A. Deschildre, et al.

Evaluation of ambulatory prescribing for community-acquired pneumonia in children.

Arch Pediatr., 21 (2014), pp. 827-833

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.05.011> | Medline

[7]

M.J. Smith, M. Kong, A. Cambon, C.R. Woods.

Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children.

Pediatrics., 129 (2012), pp. e1326-e1333

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-2412> | Medline

[8]

E. Pérez-Trallero, J.E. Martín-Herrero, A. Mazón, C. García-Delafuente, P. Robles, V.

Iriarte, et al.

Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens in Spain: Latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007).

Antimicrob Agents Chemother., 54 (2010), pp. 2953-2959

<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01548-09> | Medline

[9]

Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. HERACLES Study Group. By clinical presentation incidence of invasive pneumococcal disease after withdrawal of PCV13 from the pediatric universal vaccination calendar in Madrid [abstract 0088]. 9th ISPPD 2014, India.

[10]

J. Picazo, J. Ruiz-Contreras, J. Casado-Flores, S. Negreira, M.J. García-de-Miguel, T. Hernández-Sampelayo, HERACLES Study Group, et al.

Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain.

Clin Vaccine Immunol., 20 (2013), pp. 1524-1530

<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00239-13> | Medline

[11]

C.S. Mani, D.L. Murray.

Acute pneumonia and its complications.

Principles and practice of pediatric infectious diseases, 4th ed., pp. 235-245

[12]

M. Harris, J. Clark, N. Coote, P. Fletcher, A. Harnden, M. McKean, et al.

British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011.

Thorax., 66 (2011), pp. 1-23

<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.151274> | Medline

[13]

C.C. Chang, A.C. Cheng, A.B. Chang.

Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults.

Cochrane Database Syst Rev., 3 (2014), pp. CD006088

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006088.pub4> | Medline

[14]

M. Korppi.

Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children.

Acta Paediatr., 101 (2012), pp. 702-704

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02648.x> | Medline

[15]

J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah, B. Alverson, E.R. Carter, C. Harrison, Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, et al.

Executive summary: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.

Clin Infect Dis., 53 (2011), pp. 617-630

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir625> | Medline

[16]

Dosis pediátricas.

Guía Sanford para el tratamiento antimicrobiano 2013, 43.<sup>a</sup> ed., pp. 385

[17]

P. Ovetckine, M.J. Rieder, Canadian Paediatric Society Drug Therapy and Hazardous Substances Committee.

Azythromycin use in paediatrics: A practical overview.

Paediatr Child Health., 18 (2013), pp. 311-316

Medline

[18]

Z.S. Lassi, J.K. Das, S.W. Haider, R.A. Salam, S.A. Qazi, Z.A. Bhutta.

Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age.

Arch Dis Child., 99 (2014), pp. 687-693

<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304023> | Medline

[19]

R. Lodha, S.K. Kabra, R.M. Pandey.

Antibiotics for community-acquired pneumonia in children.

Cochrane Database Syst Rev., 6 (2013), pp. CD004874

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004874.pub4> | Medline

[20]

T.P. Atkinson, K.B. Waites.

Mycoplasma pneumoniae infections in childhood.

Pediatr Infect Dis J., 33 (2014), pp. 92-94

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.000000000000171> | Medline

[21]

S. Mulholland, J.B. Gavranich, M.B. Gillies, A.B. Chang.

Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children.

The Cochrane Database of Systematic Reviews., 9 (2012), pp. CD004875

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004875.pub4> | Medline

[22]

E. Biondi, R. McCulloh, B. Alverson, A. Klein, A. Dixon, S. Ralston.

Treatment of Mycoplasma pneumoniae: A systematic review.

Pediatrics., 133 (2014), pp. 1081-1090

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3729> | Medline

[23]

E.D. McIntosh, R.R. Reinert.

Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes.

Expert Rev Vaccines., 10 (2011), pp. 109-129

<http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.145> | Medline

[24]

C.G. Grijalva, J.P. Nuorti, Y. Zhu, M.R. Griffin.

Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired Pneumonia in the United States.

Clin Infect Dis., 50 (2010), pp. 805-813

<http://dx.doi.org/10.1086/650573> | Medline

[25]

A. Fenoll, L. Aguilar, M.D. Vicioso, M.J. Jiménez, O. Robledo, J.J. Granizo, et al.

Serotype distribution and susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolates from pleural fluid in Spain from 1997 to 2008.

Antimicrob Agents Chemother., 54 (2010), pp. 5387-5390

<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00217-10> | Medline

[26]

D. Moreno-Pérez, F.J. Álvarez García, J. Arístegui Fernández, M.J. Cilleruelo Ortega, J.M. Corretger Rauet, N. García Sánchez, et al.  
 Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones.  
*An Pediatr (Barc)*, (2015),

[27]

Griffin MR, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Continued decline in pneumonia hospitalizations in young children following transition from PCV7 to PCV13 in Tennessee [abstract 0336]. 9th ISPPD 2014, India.

[28]

Health Protection Agency (HPA). Current epidemiology of invasive pneumococcal disease. [consultado 30 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/>

[29]

F. Angoulvant, C. Levy, E. Grimprel, E. Varon, M. Lorrot, S. Biscardi, et al.  
 Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children.  
*Clin Infect Dis*, 58 (2014), pp. 918-924  
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu006> | Medline

[30]

Moore M, Link-Gelles R, Farley M, Thomas A, Reingold A, Harrison L, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease among children < 2 years old, U.S, 2010. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) [abstract G1-538]. Chicago, EE. UU. 17-20 September 2011.

[31]

Vizzotti C, Rancaño C, Juárez M, Sagradini S, Gaiano A, Neyro S, et al. Argentina's experience 2 years after universal PCV13 introduction: The importance of a national epidemiological surveillance system to monitoring a vaccination strategy [abstract 0518]. 9th ISPPD 2014, India.

[32]

M.C. Pérez, G. Algorta, F. Chamorro, C. Romero, A. Varela, A. Cedres, et al.  
 Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay.  
*Pediatr Infect Dis J*, 33 (2014), pp. 753-759  
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000294> | Medline

[33]

M.W. Tregnaghi, X. Sáez-Llorens, P. Lopez, H. Abate, E. Smith, A. Pósleman, COMPAS Group, et al.  
 Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial.  
*PLoS Med*, 11 (2014), pp. e1001657

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001657> | Medline

[34]

Minamisava R, Sgambatti S, Morais-Neto OL, Cristo EB, Escalante JJC, Bierrenbachs AL, et al. Impact of PCV10 introduction on pneumonia mortality rates in Brazil: a time series analysis [abstract 0556]. 9th ISPPD 2014, India.

[35]

S. Collins, M. Ramsay, H. Campbell, M.P. Slack, S.N. Ladhani.

Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales: Who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination?.

*Clin Infect Dis.*, 57 (2013), pp. 1715-1721

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit579> | Medline

[36]

A.L.S.S. De Andrade, J.G. de Andrade, C.M.T. Martelli, S.A. Silva, R.M. de Oliveira, M.S.N. Costa, et al.

Effectiveness of *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine on childhood pneumonia: A case-control study in Brazil.

*Int J Epidemiol.*, 33 (2004), pp. 173-181

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyh025> | Medline

[37]

D.J. Williams, M. Hall, T.V. Brogan, R.W. Farris, A.L. Myers, J.G. Newland, et al.

Influenza coinfection and outcomes in children with complicated pneumonia.

*Arch Pediatr Adolesc Med.*, 165 (2011), pp. 506-512

<http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.295> | Medline

[38] 1. UNICEF/WHO. Pneumonia: The forgotten killer of children; 2006.

2.\*\*\* Irastorza I, Landa J, González E. Neumonías. Etiología y diagnóstico. *An Pediatr Contin.* 2003; 1 (1): 1-8.

39. García-Rodríguez JA, Fresnadillo MJ. Microbiología de la infección respiratoria pediátrica. *An Esp Pediatr.* 2002; 56 (supl 1): 2-8.

40 Alario AJ, McCarthy PL, Markowitz R, et al. Usefulness of chest radiography in children with acute lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1987; 111: 187-93.

41. Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 600-4.

42. Hall CB, Disney FA. Chest roentgenograms in children with clinically diagnosed pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8: 8954-6.

43. Courtoy I, Lande AE, Turner RB. Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. *Clin Pediatr (Phila).* 1989; 28 (6): 261-4.

44. Liñán S. Pruebas diagnósticas en patología infecciosa respiratoria. *An Esp Pediatr.* 2001; 54 (Supl 2): 1-5.

45. Pueyo Val J, et al. Utilidad de las pruebas de diagnóstico rápido en las enfermedades infecciosas. *FMC.* 2009; 16 (2): 58-67.

46. Esparza MJ. Valor diagnóstico de la proteína C reactiva en las infecciones del tracto respiratorio inferior: revisión sistemática. *Evid Pediatr.* 2007; 3: 27.

47. Clark JE, Hammal D, Spencer D, Hampton F. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child.* 2007; 92: 394-8.

48. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2011; 128: 246-53.

49. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? *JAMA.* 1998; 279: 308-13.

14. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 41-5.
50. Mower, WR, Sachs C, Nicklin E, Emily L, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics*. 1997; 99 (5): 681-6.
51. Mahabee-Gittens E, Grupp-Phelan J, Brody A, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005; 44 (5): 427-35.
52. Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics*. 2004; 113 (3 Pt 1): e186-9.
53. Úbeda MI, Murcia J, Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de neumonía adquirida en la comunidad. *El pediatra de atención primaria y la neumonía. Protocolo del GVR* [consultado 01/11/2011]. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm).
54. Moreno A, Liñán S. Neumonías. Orientación terapéutica. *An Pediatr Contin*. 2003; 1 (1): 9-14.
55. Liñán S, Cobos N, Escribano A, et al. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de tratamiento de las neumonías en la infancia. *An Esp Pediatr*. 1999; 50: 189-95.
56. Hernández A, Guerra F. Neumonía (v.2/2008). *Guía\_ABE. Infecciones en pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico* [consultado 01/11/2011]. Disponible en: [http://infodoctor.org/gipi/guia\\_abe/](http://infodoctor.org/gipi/guia_abe/).
57. Rojas MX, Granados C. Antibióticos orales versus parenterales para la neumonía grave en niños. *Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2007. Oxford, Update Software Ltd.
58. Fernández M, Martín P, Perdiki L. Neumonía adquirida en la comunidad y control radiológico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005; 7: 107-14.



## OUTPATIENT ANTIBIOTIC TREATMENT OF PEDIATRIC PNEUMONIA

**AUTHOR** : Miguel Iglesias

Pulmonologist

Former Chief, Pulmonology Service of the Teodoro Alvarez Hospital

City of Buenos Aires

**SUMMARY** : Pneumonia is a relatively common process in childhood, consisting of inflammation of the lung parenchyma. Infection is by far the most common cause. It is estimated that it causes 1.2 million deaths annually in children under 5 years of age, which represents 18% of all deaths at this age, with 99% occurring in countries with few resources. The empirical etiological treatment of CAP is established based on the pathogens most frequently involved. However, one of the most important problems is the correct distinction between cases of probable viral etiology and those of probable bacterial etiology. There is a mistaken tendency to overuse antibiotics, an attitude that leads to an increase in antimicrobial resistance. Next, we will give some practical tips.

### **INTRODUCTION** :

Pneumonia is a relatively common process in childhood, consisting of inflammation of the lung parenchyma. Infection is by far the most common cause. We define pneumonia as: the presence of fever and/or acute respiratory symptoms together with evidence of pulmonary parenchymal infiltrate on chest x-ray. The majority are acquired in the community, outside the hospital, and can usually also be diagnosed, treated and controlled in the area of Primary Care. Community-acquired pneumonia (CAP) is pneumonia that is discovered in a patient who has not been hospitalized in the last 7 days or that occurs in the first 48 hours after hospitalization. Community-acquired pneumonia (CAP) is the single largest cause of childhood mortality worldwide. It is estimated that it causes 1.2 million deaths annually in children under 5 years of age, which represents 18% of all deaths at this age, with 99% occurring in countries with few resources<sup>1</sup>. Prematurity, malnutrition, low socioeconomic level, exposure to tobacco smoke, daycare attendance and the presence of cardiorespiratory, neurological or immune system pathology are factors that increase the incidence and severity of pneumonia in children. The main etiological agents are viruses and *S. pneumoniae* .

The first affect, above all, children under 4-5 years of age and the second affects children of any age. However, in the last 10-15 years, a growing trend has been observed, higher than that previously described, in the incidence of complicated pneumonia, both with pleural effusion and necrotizing forms. This trend is combined with a slight shift in the age of appearance of these complicated forms. Previously, it was more common in children under 2-3 years old, but in recent years they predominate in children between 2 and 5 years old. A slight increase in cases caused by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) has also been observed , sometimes due to strains that produce certain virulence factors that give them greater severity. The potentially CAP-producing bacteria that present antimicrobial resistance problems are: *S. pneumoniae* , *S. aureus* , *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) and *H. influenzae* type b. Children with pneumonia usually have associated pain (pleuritic, abdominal, headache) and discomfort or pain due to inflammation of the upper airways

(otalgia, odynophagia). Analgesia is recommended for relief, especially in case of pleuritic pain, as it interferes with coughing and breathing. Paracetamol (15mg/kg/6h; up to a maximum of 75mg/kg/day) or ibuprofen (5-10mg/kg/6-8h) can be used. Fever should be controlled with these same agents, since it increases oxygen consumption. There is not enough research to support that mucolytics and cough suppressants are beneficial, and theoretically it is recommended that codeine or antihistamine medications be avoided in young children.

### **GENERAL CONSIDERATIONS :**

The empirical etiological treatment of CAP is established based on the pathogens most frequently involved. However, one of the most important problems is the correct distinction between cases of probable viral etiology and those of probable bacterial etiology. The best predictor of the cause of pneumonia in childhood is age; Therefore, this will determine the choice of empirical treatment. In children under 3 months, the majority of pneumonia is bacterial and, except in neonates, pneumococcus is the most common cause. Also, it is the most common agent in bacterial pneumonia in children over 3 months, at least up to 5 years, and is responsible for the majority of severe pneumonia at any age. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* are more common in older children, with a maximum incidence around 8-10 years of age, an age from which they become as common, together, as pneumococcus. Viruses are more common in young children. There is mixed infection in a significant number of cases, with the association of respiratory syncytial virus and pneumococcus being common. There is a mistaken tendency to use (and abuse) antibiotics, an attitude that leads to an increase in antimicrobial resistance. An age of less than 2 years, mild clinical manifestations of the lower respiratory tract, and a history of age-appropriate immunization against *H. influenzae* type b and *S. pneumoniae* are data that reduce the probability of bacterial etiology. Antibiotics are indicated in cases of typical CAP, in which bacterial etiology is suspected. In cases of atypical CAP, they will only be used in those over 4-5 years of age and in certain younger patients, especially if they are of certain severity. If it were decided to start outpatient antibiotic treatment in a typical CAP without criteria for hospital admission, taking into account that the majority are caused by pneumococcus and that, currently, almost all of them are sensitive to penicillin and amoxicillin, the antibiotic of choice is amoxicillin. orally, at doses of 80-90mg/kg/day, every 8 hours. This recommendation coincides with that of current international guidelines. The maximum recommended dose, according to the technical sheet, is 2 g every 8 hours, given the good tolerance of this antibiotic. The recommended duration of treatment in a patient with typical CAP without complications and who does not require admission is 7 days. There are several meta-analyses, based mainly on trials carried out in countries with limited resources, which conclude that 3 days of oral amoxicillin are sufficient as outpatient treatment in children aged 2 to 59 months with CAP. This strategy, although it reduces costs, is associated with an appreciable rate of therapeutic failures, so it should not be applied in our setting. In the case of atypical CAP, in children under 4-5 years of age, the etiology will usually be viral, so antibiotics will not be prescribed. In people over 4-5 years of age, where the etiology is due to *M. pneumoniae* is more frequent (up to 40% of CAP in this age group) and, to a lesser extent, due to *C. pneumoniae*, the use of intravenous macrolides is recommended. oral, although there is no clear evidence of its performance in the clinical cure of this disease in children. Erythromycin is clearly out of use due to its

adverse effects (mainly gastrointestinal) and complicated dosage (every 6 hours, 10-14 days), which make adequate therapeutic compliance difficult. Respiratory signs include: nasal flaring, retractions, tachypnea, or moaning. On auscultation, the following can be found: crackles, especially at the end of inspiration, more or less localized hypoventilation and decreased vesicular murmur. Sometimes tubal murmur or pleural rub. Snoring and wheezing are more common in viral pneumonia, especially due to RSV, but may exist in those due to mycoplasma. The percussion is not very sensitive but, if a clear dullness is detected, it can be suggestive. Cyanosis or hypoxemia, even without frank cyanosis, would be criteria of severity. In patients affected by pneumonia, there is usually an impairment of the general condition, which is greater in bacterial pneumonia than in viral and mycoplasmic pneumonia. Common symptoms are: headache, chest or abdominal pain, vomiting, diarrhea, meningismus and greater or lesser prostration. The presence of non-respiratory symptoms requires differential diagnosis with conditions other than pneumonia, such as meningitis or acute abdomen (appendicitis or mesenteric adenitis), to the point that, in the evaluation of acute abdomen, it is recommended to include a chest x-ray. chest to rule out basal pneumonia.

Two patterns of pneumonia are distinguished (“typical” and “atypical”), which may be useful in guiding diagnosis and empirical treatment, at least in adolescents and older children. In infants and young children they are usually not as well defined.

**TYPICAL PNEUMONIA.** Generally due to pneumococcus or other bacteria (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, staphylococcus), it usually presents with: high, peak fever, often chills, affectation of the general condition, toxic appearance, variable cough, dry at first and then productive, and respiratory symptoms (tachypnoea, dyspnea and cyanosis). Chest or abdominal pain, vomiting and, in young children, diarrhea are common. It is not uncommon to find some degree of meningism, at least partial. In older children, auscultation may suggest consolidation (localized crackles, pectoriloquy, tubal murmur). In young children it can be normal, almost normal or very nonspecific. The triad, consisting of: high fever, cough and pain in the side, typical of adults, can sometimes be found in older children, but is usually absent or undemonstrable in younger children. Complications of pneumococcal pneumonia are: otitis, meningitis, arthritis, osteomyelitis, pericarditis, peritonitis and bacteremia or sepsis. Empyema, lung abscess and pneumatoceles are rare in pneumococcal pneumonia, somewhat more so in streptococcal pneumonia, and even more so in staphylococcal pneumonia, which is currently rare except in infants with an underlying disease (cystic fibrosis or immunodeficiency), severe, rapidly progressive. , which presents with pleural effusion, pneumothorax, pneumatoceles, abscessification and permanent cystic sequelae. *Streptococcus* usually causes upper tract infections, from where it can be aspirated or spread to lower tracts and lung parenchyma. Some exanthematous diseases (chickenpox) and influenza are predisposing factors. *Haemophilus influenzae* is common in children under 5 years of age; It can cause bronchopneumonia, infiltration and significant destruction of small airways, pleural effusion and empyema. Extrapulmonary complications (sepsis, meningitis, arthritis, cellulitis) were also relatively common. *Klebsiella* pneumonia usually occurs in the context of chronic bronchiectasis, tuberculosis, cystic fibrosis, or immunodeficiency and may resemble staphylococcal pneumonia.

**ATYPICAL PNEUMONIA.** Mainly due to *Mycoplasma pneumoniae* or *Chlamydia pneumoniae*, it is common from school age onwards. The process usually begins gradually and evolves like a flu-like illness with a dry, persistent cough, headache, myalgia, odynophagia, and moderate fever. Erythematous rashes (occasionally, erythema multiforme or Stevens-Johnson) and extrapulmonary manifestations may appear: otitis, autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia, meningoencephalitis, cerebellar ataxia, Guillain-Barré, transverse myelitis, myocarditis, pericarditis, polyarthritis and hepatitis. Often, there is similar recent history between contacts.

*Legionella pneumophila*, rare in children, can cause typical or atypical pneumonia and usually presents with multisystem involvement (hepatic, renal, neurological and cardiac). Pneumonia due to *Chlamydia trachomatis* usually presents in children under 3 months of age, in an afebrile manner, with dry cough, sometimes pertussis, tachypnea and rales or wheezing. It causes increasing respiratory difficulty which, together with diffuse bilateral infiltrates on chest radiology, constitutes the “pneumonitis syndrome”. It is often accompanied or preceded by conjunctivitis. The evolution can be prolonged (4-8 weeks). Patients with chronic pathologies, malignant neoplasms or AIDS suffer from similar conditions caused by: *Ureaplasma urealyticum*, Cytomegalovirus and *Pneumocystis carinii*. Viral pneumonias are usually preceded by upper respiratory tract cold, with rhinitis and cough, and present with tachypnea, dyspnea, bilateral rales and/or wheezing (RSV) and variable, often low-grade fever. They occur with maximum frequency around 2-3 years of age and predominate in the cold season. The evolution is usually good, but it can last longer than in bacterial ones.

### **SUSPECT AND DIAGNOSIS :**

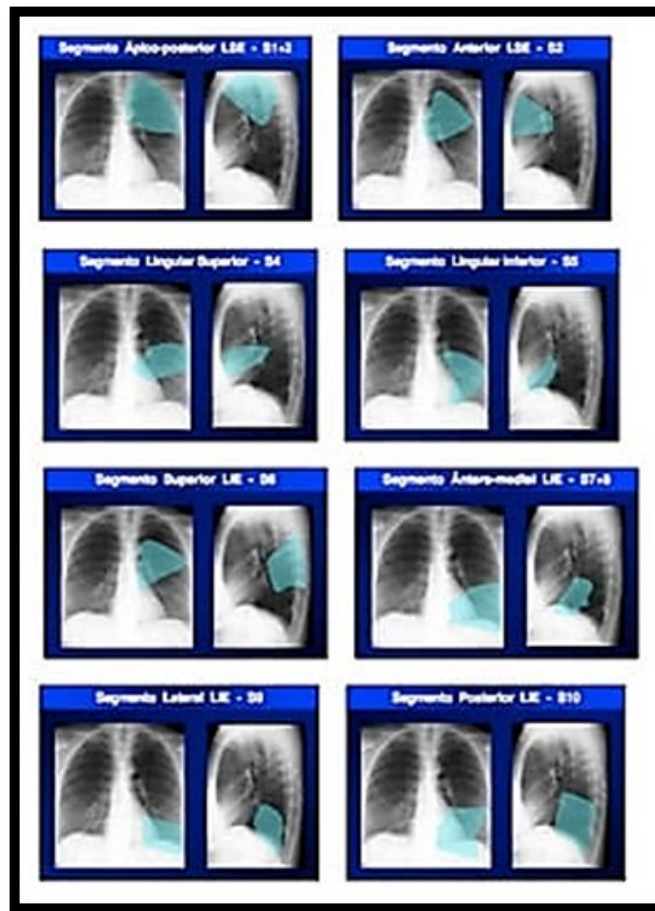
**CLINICAL** The presence of persistent fever without another focus that justifies it, tachypnea, respiratory difficulty and abnormal auscultation should jointly suggest the diagnosis of pneumonia, which will usually be confirmed by radiology. Clinical manifestations may vary depending on age, germ involved and the presence or absence of previous underlying pathology. In infants, general symptoms, fever, appear first and, later, respiratory symptoms. In older children, there are usually respiratory signs already at the beginning of the clinical picture, which allow the problem to be oriented towards a respiratory origin.

**RADIOLOGY** The radiological expression of pneumonia is the condensation or infiltrate of the lung parenchyma. The appearance of radiological images is usually delayed compared to the onset of symptoms, at least in older children, in whom there are suggestive clinical data, if properly explored, before radiological condensation is evident. On the contrary, in infants and young children, clinical signs of lung involvement are often, at first, few and non-specific and radiology will often allow the diagnosis. Two radiological patterns are classically distinguished, usually superimposable to the two clinical patterns described. They can provide guidance on the probable etiology of the process:

- Alveolar, common in bacterial pneumonia. Condensation is called lobar or segmental if it is limited to one lobe or one lung segment, respectively.

- Interstitial, common in pneumonia due to *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* and viruses.

There is great variability (4-6) in the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia and, at best, it is difficult to distinguish between viral and bacterial pneumonia based on radiology alone (7). In bacterial ones, there will be condensation more often; while, in viral infections, hyperinflation and atelectasis are more common. Half of patients with bacterial pneumonia will present with lobar or segmental condensation, often with air bronchograms within. Pneumococcal pneumonia usually affects one or more lobes or segments (lobar or segmental pattern), although in infants the condition may be more diffuse. The image of “round pneumonia” suggests pneumococcal infection, since this is the appearance that pneumonia due to this germ often initially acquires. Lobar condensations do not exclude a viral origin, although in viral pneumonia the infiltrates are usually diffuse, often bilateral, with a perihilar predominance. In mycoplasma pneumonia, there are usually interstitial infiltrates, but also lobar or segmental condensations (mixed pattern) and, often, hilar lymphadenopathy. The involvement is usually bilateral and predominates in the lower lobes. There may be pleural effusion, especially in adolescents. Clinico-radiological dissociation is common (radiology is more striking than the clinic).

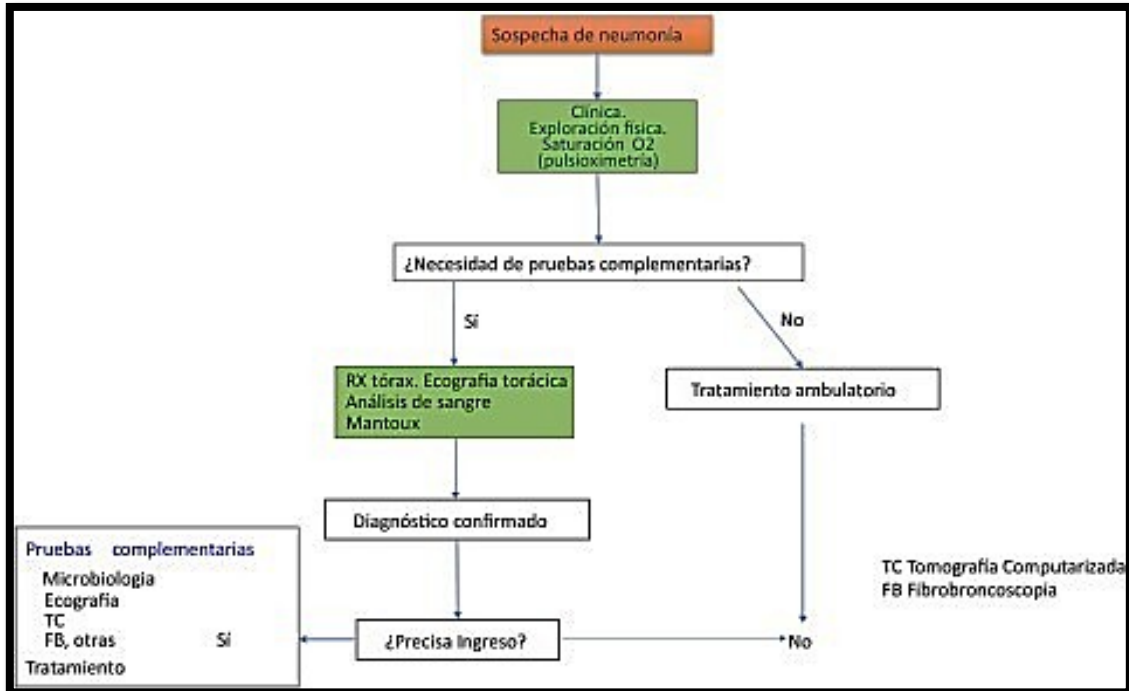


RADIOLOGICAL PATTERNS

LABORATORY Laboratory tests are of little use in making therapeutic decisions.

None are usually necessary in Primary Care (8.9) and, if they are available, the delay in obtaining their results further reduces their usefulness.

- Hemogram. Leukocytosis and left shift suggest bacterial etiology (pneumococcus). Leukopenia, virus or mycoplasma. It has insufficient specificity to differentiate bacterial pneumonia from viral pneumonia. A large leukocytosis almost allows mycoplasma and chlamydia to be excluded.
- VSG. Bad marker, due to its slow rise and normalization and its poor specificity to differentiate bacterial and viral infections. Large increments (>100) do have utility as a marker of bacterial infection.
- CRP (C-reactive protein). Its elevation (>80 mg/L) suggests bacterial origin. Low CRP (<20 mg/L) indicates a viral or mycoplasmic origin. Intermediate figures have insufficient (PPV (positive predictive value) and NPV (negative predictive value)).
- PCT (procalcitonin). It rises before CRP and is more specific for infection and, specifically, for bacterial infection. PCT >2 suggests bacterial origin (PPV 86%), PCT <0.5 suggests viral origin. Useful for making decisions in the emergency room (10).
- Blood culture. Positive only in 10% of cases. It has very high specificity but low sensitivity. It can be useful in a hospital environment.
- Sputum culture. Only useful in the few cases with easy expectoration. It can provide important information in some pathology, such as cystic fibrosis.
- Pharyngeal culture. It does not allow an etiological diagnosis, since the germs that cause pneumonia are common in pharyngeal secretions.
- Bacterial antigens in urine. They have value especially if they are negative, but not so much if they are positive, as they may be due to the presence of the germ in other sources of infection or colonization. They are very sensitive but not very specific.
- PPD. Only indicated if there is a history or suspicion of exposure or travel to areas of high prevalence of tuberculosis infection.
- Nasopharyngeal culture. Except for *B. pertussis*, the presence of bacteria in the nasopharyngeal culture has no diagnostic value, since the germs that cause pneumonia are common colonizers of the nasopharynx.



DIAGNOSTIC ALGORITHM

## SPECIAL SITUATIONS

### RECURRENT PNEUMONIA

Recurrent pneumonia is defined as the existence of at least 2 episodes of pneumonia in a year or 3 episodes throughout the individual's life, with radiological improvement having been demonstrated, in both cases, between these episodes. If this radiological resolution does not exist, it is considered persistent pneumonia. The latter has also been defined as: one in which there is clinical and radiological evidence of pneumonia that does not resolve despite adequate treatment for more than one month. Recurrence occurs in around 8% of pneumonias (33). In pulmonology consultations, 25-30% of pneumonias are recurrent and account for around 3% of the patients seen. It is common to find patients with a false diagnosis of recurrent pneumonia in whom, upon reviewing their medical history and x-rays, it is clear that they are recurrent viral respiratory infections that at some point were misclassified and/or treated as pneumonia, leading to parents to transmit erroneous information. Asthma is a pathology for which children sometimes receive multiple courses of antibiotic treatment and end up being labeled as having recurrent pneumonia, when the radiological changes are actually atelectasis misinterpreted as pneumonia. Also, there are children in whom the recurrence of pneumonia is accidental, without any specific cause for it. It is not common for pneumonia to be monitored radiologically after the acute process

and it is sometimes difficult to differentiate between recurrent and persistent pneumonia. There is no indication for routine chest radiography in the follow-up of otherwise healthy children with community-acquired pneumonia if it is uncomplicated. In those with evidence or suspicion of recurrent or persistent pneumonia and in those who suffer from immunosuppression, a control x-ray should be performed at least 2-3 weeks after starting treatment. Risk factors (35) are: anatomical malformations, asthma or airway aspiration, neuromuscular disease (repeated pneumonia due to aspiration), cystic fibrosis, ciliary dyskinesia, bronchiectasis, congenital or acquired immunodeficiencies, congenital heart disease and severe malnutrition. The vast majority (81-89%) have an identifiable cause, often known (asthma, congenital heart disease, gastroesophageal reflux, neuromuscular disease) before their pneumonic episodes recur. The most common is asthma, followed by aspiration, often in the context of neuromuscular diseases. The relative frequency of the etiologies found in different studies may depend on many factors: some studies are carried out only in hospitalized patients (they find fewer asthmatics and/or more congenital heart diseases), others in countries where immunodeficiency linked to HIV infection is common, etc Its diagnostic orientation should begin in the area of Primary Care, although many times it will require, for its definitive etiological diagnosis and its follow-up, referral to specialized care (pulmonology, allergy or infectious disease, depending on the clinical context) or hospital care.

#### Clinical history and physical examination

A detailed clinical history is important, starting from the first evaluation, trying to obtain as much information as possible about the previous episodes, in addition to the most recent one. The clinical examination must be carried out completely, not only in relation to the respiratory system.

The anamnesis can already guide towards some pathology or group of them:

- Signs of persistent infection during and between episodes of pneumonia.
- Association with other infections (36) digestive, skin, neurological and ENT (suggest immunodeficiency), or chronic diarrhea with or without malnutrition (cystic fibrosis).
- Family history of immunodeficiency,  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia or other pathologies that cause repeated infections, especially respiratory ones.
- History of choking, suspected food aspiration (nuts, for example) or foreign body.

The practice of neonatal screening for cystic fibrosis should be verified, where it is practiced. One of the arguments for the practice of such screening is precisely to avoid delays in treatment and unnecessary investigations in patients who are known to be affected by cystic fibrosis, when they begin to present respiratory pathology.

You should ask about the presence of:



- Fever: degree, duration and pattern.
- Respiratory symptoms: cough and its characteristics, hourly or seasonal predominance and appearance with exercise, expectoration, especially yellow or greenish, stridor, wheezing and respiratory difficulty.
- Cough during feedings.
- Digestive symptoms: vomiting and diarrhea.
- General symptoms: fever, asthenia and anorexia.
- Progression of the weight curve.

It is necessary to review all available radiological images of successive episodes of pneumonia and, if they exist, before the first episode occurred. Previous treatments received, especially antibiotics, and the indications for which they were at least supposedly indicated should be clarified, if possible.

#### Diagnostic orientation

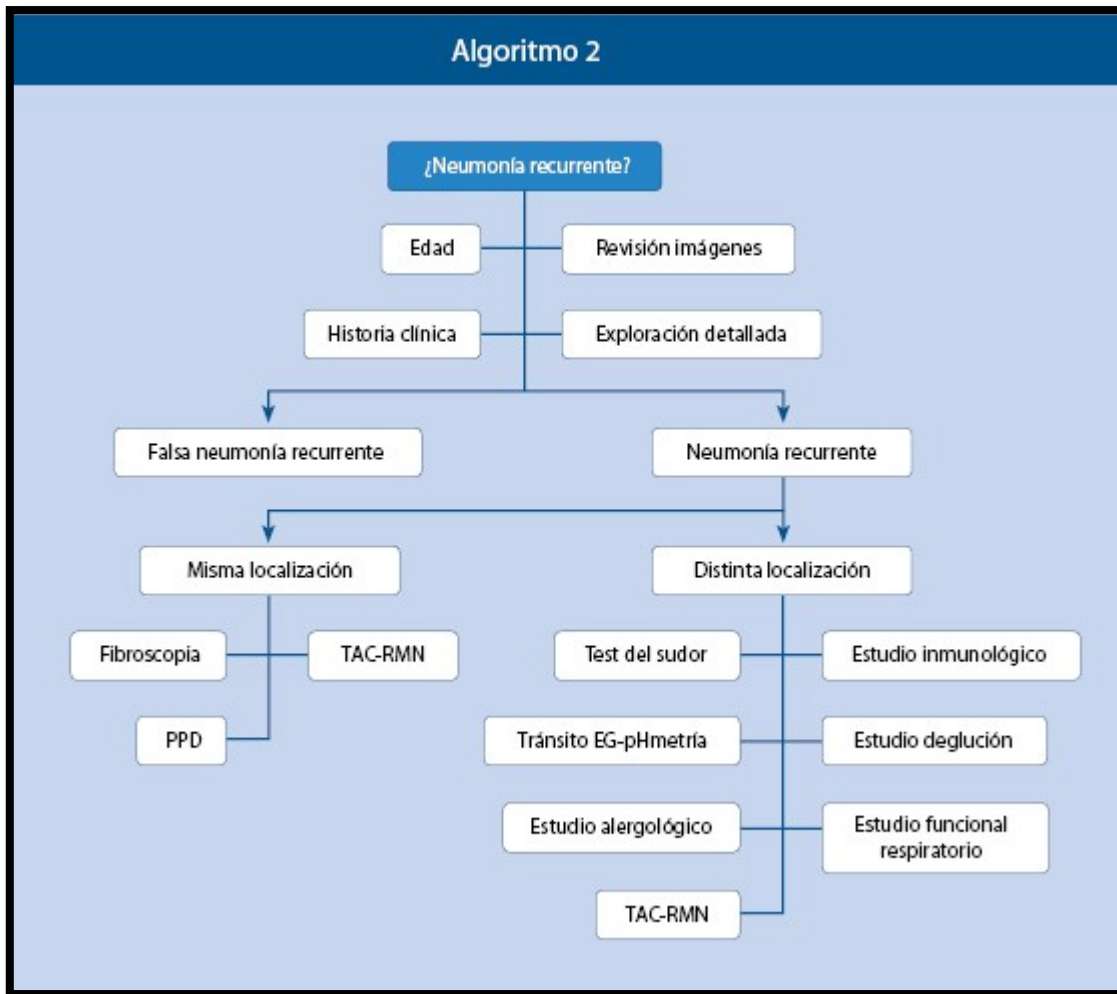
Age is a factor to take into account. Recurrent pneumonia in the first months of life is usually due to structural lung anomalies or congenital heart disease. In preschoolers, gastroesophageal reflux predominates and the first cases related to bronchial asthma are already beginning to be detected, which become the majority in older children. Children affected by neuromuscular disorders can present aspiration pneumonia at any age.

Recurrent pneumonia in the same location suggests the existence of bronchial obstruction or compression, structural anomalies (sequestration, cystic adenomatoid malformation, bronchial anomalies, tracheoesophageal fistula) or aspiration, so the main examinations are fiber endoscopy and CT, with contrast or high resolution, and NMR. If lymphadenopathy is found, a PPD and, eventually, serology for histoplasmosis, blastomycosis and coccidiomycosis should be performed, if the history is suggestive.

Bronchoscopy makes it possible to verify intra- or extraluminal obstruction and, if there is atelectasis, it can be therapeutic.

- Intraluminal obstruction: foreign body aspiration, intrabronchial tumor or mucosal impaction.
- Extraluminal compression: lymphadenopathy (tuberculosis), tumors (lymphomas or sarcomas) or aberrant vessels.
- Structural anomalies: bronchomalacia, bronchial stenosis, bronchogenic cyst, pulmonary sequestration, cystic adenomatoid malformation, congenital lobar emphysema or ectopic or supernumerary bronchi.

Middle lobe syndrome, pneumonia or persistent or recurrent atelectasis of that lobe of the right lung (or lingula) deserves special consideration, related to its anatomical characteristics, which make it more vulnerable to obstruction and more prone to collapse and infection. The most common causes are infections, especially pneumococcus and Haemophilus, although tuberculosis (adenopathy), asthma, and food or foreign body aspiration should also be considered. The predominant symptomatology may be a persistent cough. Nonspecific symptoms often delay diagnosis, increasing the risk of developing bronchiectasis. Bronchoscopy, diagnostic and often therapeutic, would be indicated, as secretions accumulated in the bronchus can be aspirated, when the problem is not resolved within a reasonable period of time (2 months) with intensive medical treatment. The evolution is usually good, but residual bronchiectasis may remain.



Recurrent pneumonia in different locations should initially make one think of repeated aspirations due to swallowing incoordination or gastroesophageal reflux, immunodeficiency and, above all, consider bronchial asthma, its most common cause. Cystic fibrosis should be ruled out and primary ciliary dyskinesia should be considered if purulent rhinitis, recurrent otitis or chronic sinusitis coexist. In Kartagener syndrome, there are sinusitis, situs inversos and bronchiectasis. Chronic or recurrent, productive cough, with

purulent expectoration, suggests the existence of bronchiectasis (primary or secondary to ciliary dyskinesia, cystic fibrosis or immunodeficiency).

- Repeated aspiration: swallowing disorders, tracheoesophageal fistula or gastroesophageal reflux.
- Alterations in mucociliary clearance of the airways: bronchial asthma, ciliary dyskinesia, cystic fibrosis or bronchiectasis.
- Immunodeficiencies.
- Congenital heart disease, especially with left-right shunt.

Here, the diagnosis usually requires other complementary examinations, the order and complexity of which should be guided by the clinical history:

- Sweat test to rule out cystic fibrosis (diagnosis in 98% of cases).
- Complete blood count (neutropenia, lymphopenia...).
- Immunological study to rule out immunodeficiency, especially humoral (IgA deficiency, hypogammaglobulinemia). Occasionally, study of lymphocyte subpopulations (B and T).
- Esophagogastric transit or pH-metry if reflux is suspected.
- Swallowing study, videofluoroscopy, or endoscopy, if history suggests repeated aspiration.
- Allergological and respiratory functional study, if the child's age allows it, with provocation tests and bronchodilation with beta-2, for the diagnosis of bronchial asthma or nonspecific hyperreactivity.
- Imaging studies (high resolution CT or MRI).

CT would be indicated mainly when a complication of previous pneumonia is suspected (necrotizing pneumonia and lung abscess), in the exclusion of an underlying anatomical or structural anomaly, the detection of perilaryngeal or mediastinal masses (tumors, lymphadenopathy) and vascular rings.

High-resolution CT is especially useful for the detection of bronchiectasis (including those present in cystic fibrosis) and the study of interstitial lung pathology.

The immunological study may demonstrate an absence of IgG (Bruton's agammaglobulinemia), IgG deficiency with or without alterations in the function of B and T cells (common variable immunodeficiency) or one of its subclasses (IgG2). IgA deficiency does not usually cause major problems in the absence of an associated

deficiency of any IgG subclass. Among phagocytosis disorders, the most common is chronic granulomatous disease. T lymphocyte populations are altered in HIV infection, but there is usually other data that guides this direction.

## **REFERENCES:**

[1]

H. Nair, EA Simoes, I. Rudan, BD Gessner, E. Azziz-Baumgartner, JS Zhang, et al . for the Severe Acute Low Respiratory Infections Working Group. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis.

Lancet, 381 (2013), pp. 1380-1390

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61901-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61901-1) | Medline

[2]

SA Madhi, P. de Wals, CG Grijalva, K. Grinwood, R. Grossman, N. Ishiwada, et al . The burden of childhood pneumonia in the developed world: A review of the literature.

Pediatr Infect Dis J., 32 (2013), pp. e119-e127

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182784b26> | Medline

[3]

A. Andrés Martín, D. Moreno-Pérez, S. Alfayate Miguélez, JA Couceiro Gianzo, ML García García, JK Murua, et al .

Etiology and diagnosis of community-acquired pneumonia and its complicated forms.

An Pediatr (Barc)., 76 (2012), pp. 162.e1-162.e18

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.09.011> | Medline

[4]

AL Hersh, DJ Shapiro, JG Newland, PM Polgreen, SE Beekmann, SS Shah.

Variability in pediatric infectious disease consultants' recommendations for management of community-acquired pneumonia.

PLoS One., 6 (2011), pp. e20325

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020325> | Medline

[5]

RK Ross, AL Hersh, MP Kronman, JG Newland, TA Metjian, AR Localio, et al .

Impact of Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Diseases Society guidelines on treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children.

Clin Infect Dis., 58 (2014), pp. 834-838

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu013> | Medline

[6]

F. Dubos, C. Delvart, C. Mordacq, M. Lagrée, M. Delebarre, A. Deschildre, et al .

Evaluation of ambulatory prescribing for community-acquired pneumonia in children.

Arch Pediatr., 21 (2014), pp. 827-833

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.05.011> | Medline

[7]

MJ Smith, M. Kong, A. Cambon, CR Woods.

Effectiveness of antimicrobial guidelines for community-acquired pneumonia in children.

Pediatrics., 129 (2012), pp. e1326-e1333

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-2412> | Medline

[8]

- E. Pérez-Trallero, JE Martín-Herrero, A. Mazón, C. García-Delafuente, P. Robles, V. Iriarte, et al .  
 Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens in Spain: Latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007).  
*Antimicrob Agents Chemother.*, 54 (2010), pp. 2953-2959  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01548-09> | Medline  
 [9]
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. HERACLES Study Group. By clinical incidence presentation of invasive pneumococcal disease after withdrawal of PCV13 from the pediatric universal vaccination calendar in Madrid [abstract 0088]. 9th ISPPD 2014, India.  
 [10]
- J. Picazo, J. Ruiz-Contreras, J. Casado-Flores, S. Negreira, MJ García-de-Miguel, T. Hernández-Sampelayo, HERACLES Study Group, et al .  
 Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain.  
*Clin Vaccine Immunol.*, 20 (2013), pp. 1524-1530  
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00239-13> | Medline  
 [eleven]
- CS Mani, DL Murray.  
 Acute pneumonia and its complications.  
*Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 4th ed., pp. 235-245  
 [12]
- M. Harris, J. Clark, N. Coote, P. Fletcher, A. Harnden, M. McKean, et al .  
 British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011.  
*Thorax.*, 66 (2011), pp. 1-23  
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.151274> | Medline  
 [13]
- CC Chang, AC Cheng, AB Chang.  
 Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults.  
*Cochrane Database Syst Rev.*, 3 (2014), pp. CD006088  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006088.pub4> | Medline  
 [14]
- M. Korppi.  
 Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children.  
*Acta Paediatr.*, 101 (2012), pp. 702-704  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02648.x> | Medline  
 [fifteen]
- JS Bradley, CL Byington, SS Shah, B. Alverson, ER Carter, C. Harrison, Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, et al .  
 Executive summary: The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.  
*Clin Infect Dis.*, 53 (2011), pp. 617-630

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir625> | Medline

[16]

Pediatric doses.

Sanford Guide to Antimicrobial Treatment 2013, 43rd ed., pp. 385

[17]

P. Ovetchkine, MJ Rieder, Canadian Pediatric Society Drug Therapy and Hazardous Substances Committee.

Azythromycin use in paediatrics: A practical overview.

Paediatr Child Health., 18 (2013), pp. 311-316

Medline

[18]

ZS Lassi, JK Das, SW Haider, RA Salam, SA Qazi, ZA Bhutta.

Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age.

Arch Dis Child., 99 (2014), pp. 687-693

<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304023> | Medline

[19]

R. Lodha, SK Kabra, RM Pandey.

Antibiotics for community-acquired pneumonia in children.

Cochrane Database Syst Rev., 6 (2013), pp. CD004874

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004874.pub4> | Medline

[twenty]

TP Atkinson, KB Waites.

Mycoplasma pneumoniae infections in childhood.

Pediatr Infect Dis J., 33 (2014), pp. 92-94

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.000000000000171> | Medline

[twenty-one]

S. Mulholland, JB Gavranich, MB Gillies, AB Chang.

Antibiotics for community acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children.

The Cochrane Database of Systematic Reviews., 9 (2012), pp. CD004875

<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004875.pub4> | Medline

[22]

E. Biondi, R. McCulloh, B. Alverson, A. Klein, A. Dixon, S. Ralston.

Treatment of Mycoplasma pneumoniae : A systematic review.

Pediatrics., 133 (2014), pp. 1081-1090

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-3729> | Medline

[23]

ED McIntosh, RR Reinert.

Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes.

Expert Rev Vaccines., 10 (2011), pp. 109-129

<http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.145> | Medline

[24]

CG Grijalva, JP Nuorti, Y. Zhu, MR Griffin.

Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States.

Clin Infect Dis., 50 (2010), pp. 805-813

<http://dx.doi.org/10.1086/650573> | Medline

[25]

A. Fenoll, L. Aguilar, MD Vicioso, MJ Jiménez, O. Robledo, JJ Granizo, et al .  
Serotype distribution and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pleural fluid in Spain from 1997 to 2008.

*Antimicrob Agents Chemother.*, 54 (2010), pp. 5387-5390

<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00217-10> | Medline

[26]

D. Moreno-Pérez, FJ Álvarez García, J. Arístegui Fernández, MJ Cilleruelo Ortega, JM Corretger Rauet, N. García Sánchez, et al .

Vaccination schedule of the Spanish Pediatric Association: recommendations.

*An Pediatr (Barc.)*, (2015),

[27]

Griffin MR, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. Continued decline in pneumonia hospitalizations in young children following transition from PCV7 to PCV13 in Tennessee [abstract 0336]. 9th ISPPD 2014, India.

[28]

Health Protection Agency (HPA). Current epidemiology of invasive pneumococcal disease. [cited 30 Sep 2014]. Available at:

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/>

[29]

F. Angoulvant, C. Levy, E. Grimprel, E. Varon, M. Lorrot, S. Biscardi, et al .

Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children.

*Clin Infect Dis.*, 58 (2014), pp. 918-924

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu006> | Medline

[30]

Moore M, Link-Gelles R, Farley M, Thomas A, Reingold A, Harrison L, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease among children < 2 years old, US, 2010. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) [abstract G1-538]. Chicago, USA. September 17-20, 2011.

[31]

Vizzotti C, Rancaño C, Juárez M, Sagradini S, Gaiano A, Neyro S, et al. Argentina's experience 2 years after universal PCV13 introduction: The importance of a national epidemiological surveillance system to monitor a vaccination strategy [abstract 0518]. 9th ISPPD 2014, India.

[32]

MC Pérez, G. Algorta, F. Chamorro, C. Romero, A. Varela, A. Cedres, et al .

Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay.

*Pediatr Infect Dis J.*, 33 (2014), pp. 753-759

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000294> | Medline

[33]

MW Tregnaghi, X. Sáez-Llorens, P. Lopez, H. Abate, E. Smith, A. Pósleman, COMPAS Group, et al .

Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial.

*PLoS Med*, 11 (2014), pp. e1001657

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001657> | Medline

[3. 4]

Minamisava R, Sgambatti S, Morais-Neto OL, Cristo EB, Escalante JJC, Bierrenbachs AL, et al. Impact of PCV10 introduction on pneumonia mortality rates in Brazil: a time series analysis [abstract 0556]. 9th ISPPD 2014, India.

[35]

S. Collins, M. Ramsay, H. Campbell, MP Slack, SN Ladhani.

Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales: Who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination?.

*Clin Infect Dis.*, 57 (2013), pp. 1715-1721

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit579> | Medline

[36]

ALSS De Andrade, JG de Andrade, CMT Martelli, SA Silva, RM de Oliveira, MSN Costa, et al .

Effectiveness of *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine on childhood pneumonia: A case-control study in Brazil.

*Int J Epidemiol.*, 33 (2004), pp. 173-181

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyh025> | Medline

[37]

DJ Williams, M. Hall, TV Brogan, RW Farris, AL Myers, JG Newland, et al .

Influenza coinfection and outcomes in children with complicated pneumonia.

*Arch Pediatr Adolesc Med.*, 165 (2011), pp. 506-512

<http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.295> | Medline

[38] 1. UNICEF/WHO. Pneumonia: The forgotten killer of children; 2006.

2.\*\*\* Irastorza I, Landa J, González E. Neumonías. Etiology and diagnosis. *An Pediatr Cont.* 2003; 1 (1): 1-8.

39. García-Rodríguez JA, Fresnadillo MJ. Microbiology of pediatric respiratory infection. *An Esp Pediatr.* 2002; 56 (suppl 1): 2-8.

40 Alario AJ, McCarthy PL, Markowitz R, et al. Usefulness of chest radiography in children with acute lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1987; 111: 187-93.

41. Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15:600-4.

42. Hall CB, Disney FA. Chest roentgenograms in children with clinically diagnosed pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8:8954-6.

43. Courtoy I, Lande AE, Turner RB. Accuracy of radiographic differentiation of bacterial from nonbacterial pneumonia. *Clin Pediatr (Phila).* 1989; 28 (6): 261-4.

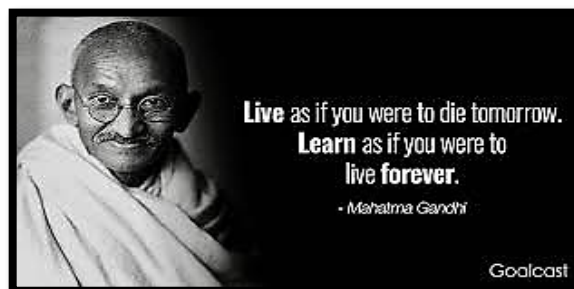
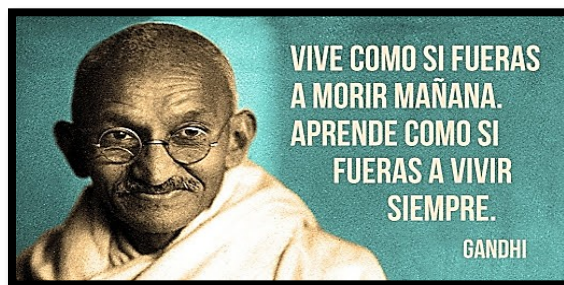
44. Liñán S. Diagnostic tests in respiratory infectious pathology. *An Esp Pediatr.* 2001; 54 (Suppl 2): 1-5.

45. Pueyo Val J, et al. Usefulness of rapid diagnostic tests in infectious diseases. *FMC.* 2009; 16 (2): 58-67.

46. Esparza MJ. Diagnostic value of C-reactive protein in lower respiratory tract infections: systematic review. *Evid Pediatr.* 2007; 3:27.



47. Clark JE, Hammal D, Spencer D, Hampton F. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? Arch Dis Child. 2007; 92: 394-8.
48. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. Pediatrics. 2011; 128: 246-53.
49. Margolis P, Gadomski A. Does this infant have pneumonia? JAMA. 1998; 279: 308-13.
14. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. Arch Dis Child. 2000; 82: 41-5.
50. Mower, WR, Sachs C, Nicklin E, Emily L, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. Pediatrics. 1997; 99 (5): 681-6.
51. Mahabee-Gittens E, Grupp-Phelan J, Brody A, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. Clin Pediatr (Phila). 2005; 44 (5): 427-35.
52. Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? Pediatrics. 2004; 113 (3 Pt 1): e186-9.
53. Úbeda MI, Murcia J, Respiratory Pathway Group. Community-acquired pneumonia protocol. The primary care pediatrician and pneumonia. GVR Protocol [accessed 11/01/2011]. Available at: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm).
54. Moreno A, Liñán S. Pneumonías. Therapeutic guidance. An Pediatr Cont. 2003; 1 (1): 9-14.
55. Liñán S, Cobos N, Escribano A, et al. Spanish Society of Pediatric Pulmonology. Treatment protocol for pneumonia in childhood. An Esp Pediatr. 1999; 50: 189-95.
56. Hernández A, Guerra F. Pneumonia (v.2/2008). ABE\_Guide. Infections in pediatrics. Quick guide for the selection of empiric antimicrobial treatment [accessed 11/01/2011]. Available at: [http://infodoctor.org/gipi/guia\\_abe/](http://infodoctor.org/gipi/guia_abe/).
57. Rojas MX, Granados C. Oral versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. Cochrane Plus Library, Issue 3, 2007. Oxford, Update Software Ltd.
58. Fernández M, Martín P, Perdiki L. Community-acquired pneumonia and radiological control. Rev Pediatr Aten Primary. 2005; 7: 107-14.



## COMENTARIOS DE LIBROS

### THE REAL ANTHONY FAUCI: BILL GATES, BIG PHARMA, AND THE GLOBAL WAR ON DEMOCRACY AND PUBLIC HEALTH

En su nuevo e imprescindible libro, *The Real Anthony Fauci*, Robert F. Kennedy Jr. describe cómo el periodista Liam Scheff hizo la crónica de los «experimentos secretos de Fauci con cientos de niños de acogida seropositivos en el Centro Infantil de la Encarnación (ICC) en la ciudad de Nueva York y en numerosas instalaciones hermanas en Nueva York y otros seis estados entre 1988 y 2002» (p. 245).

Describe con detalle cómo «el NIAID (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas) de Fauci y sus socios de la Gran Farmacia convirtieron a los niños de acogida negros e hispanos en ratas de laboratorio, sometiéndolos a torturas y abusos en un sombrío desfile de estudios de medicamentos y vacunas sin supervisión» (p. 246).

El verdadero Anthony Fauci era un ególatra codicioso empeñado en crear una imagen de sí mismo como el salvador del mundo durante la crisis del SIDA mientras generaba miles de millones de beneficios para sus «socios» de la industria farmacéutica.

Los «socios» compartirían entonces parte del botín con Fauci y otros de diversas maneras, incluyendo el reparto de derechos de patentes, la «puerta giratoria» de puestos de trabajo muy bien pagados para antiguos burócratas del gobierno, el pago de multimillonarias «tasas de usuario» al NIAID, la distribución de acciones, etc.

La industria farmacéutica «remuneró al Centro Infantil de la Encarnación por suministrar niños para las pruebas», escribe Kennedy.

Las «pruebas» incluían la administración a los niños de fármacos experimentales que eran «tóxicos: se sabe que causan mutaciones genéticas, fallos orgánicos, muerte de la médula ósea, deformaciones corporales, daños cerebrales y trastornos cutáneos mortales» (p. 246).

Tortura no es una palabra demasiado fuerte para describir lo que les ocurrió a estos niños. «Si los niños rechazan las drogas», dice Kennedy, «se les sujeta y se les alimenta a la fuerza.

Si los niños siguen resistiéndose, se les lleva al hospital Columbia Presbyterian, donde un cirujano les introduce un tubo de plástico en el estómago a través de la pared abdominal.

A partir de ese momento, las drogas se inyectan directamente en sus estómagos» (p. 246). Esto no

era ciencia ficción o una película de terror enfermiza, dice Kennedy, sino «investigación sobre el SIDA» financiada por Fauci.

Muchos de estos niños murieron como resultado de la «investigación».

La periodista de investigación Vera Sharav, que pasó años investigando todo esto, dijo a Kennedy que Fauci «simplemente escondió bajo la alfombra a todos esos bebés muertos. Eran daños colaterales en sus ambiciones profesionales».

Ella dijo que al menos 80 niños murieron por la cámara de tortura de drogas de Fauci en la casa de acogida de Manhattan solamente.

Probablemente no hayas oído hablar de esto, pero la BBC produjo un documental sobre «la salvaje barbarie de los proyectos científicos del Dr. Fauci» en 2004, titulado «*Guinea Pig Kids*».

Un periodista de investigación de la BBC dijo en el documental que «encontré las fosas comunes en el cementerio Gate of Heaven en Hawthorne, Nueva York.... No podía creer lo que veían mis ojos. Era una fosa muy grande con AstroTurf arrojado sobre ella.... Debajo de ella se podían ver docenas de ataúdes de madera lisos... puede que hubiera 100 de ellos» (p. 247).

La Administración de Servicios Infantiles de la ciudad de Nueva York encargó una investigación de cuatro años sobre los «experimentos» al estilo del Dr. Mengele de Fauci y encontró que ochenta de los 532 niños que participaron en los «ensayos clínicos» de Fauci murieron y veinticinco murieron mientras estaban inscritos en un ensayo de medicación (p. 251).

En 2003 el NIAID de Fauci realizaba 10.906 ensayos clínicos con niños en noventa países (p. 257). Hoy en día, Fauci, su socio multimillonario desde hace mucho tiempo en la fabricación de vacunas, Bill Gates, la Gran Farmacia y el Foro Económico Mundial están haciendo una campaña desesperada para que todos los niños del mundo—incluso los bebés—sean inyectados con su última «vacuna».

Estas son las mismas personas que han fantaseado públicamente con que todos los humanos tengan algún día una «identificación digital» implantada en sus cuerpos para lograr su objetivo de «transhumanismo».

Dicen que quieren una identificación digital implantada en todo el mundo con el fin de que el gobierno controle todo el comportamiento humano por una especie de súper institución gubernamental internacional.

Otro hecho sobre Fauci que Kennedy discute es que Fauci también ha financiado (con los dólares de tus impuestos duramente ganados) experimentos donde los cachorros de Beagle tenían sus cabezas encerradas en jaulas donde podían ser comidos hasta la muerte por las moscas.

También dio a los «investigadores» de la Universidad de Pittsburgh 400.000 dólares para «injetar el cuero cabelludo de fetos abortados en ratones y ratas vivos» (p. 253).

No es exactamente el tipo de trabajo que uno esperaría que tuviera un buen colegial católico jesuita como Anthony Fauci.

El hombre es en realidad «un sociópata que ha llevado la ciencia al terreno del sadismo», escribe Kennedy (p. 253). ¿Quién más que un sociópata criminal tendría alguna participación en tales cosas? (O para el caso en lanzar bombas atómicas sobre civiles japoneses indefensos; bombardear ciudades europeas enteras ocupadas por civiles; lanzar miles de proyectiles de artillería al día sobre las ciudades de su propio país también ocupadas sólo por civiles, es decir, Atlanta, Charleston y Vicksburg durante 1861-65; matando a cuatrocientos mil filipinos por negarse a ser ocupados y conquistados por su gobierno; asesinando en masa a cincuenta mil indios de las llanuras «para dejar paso a los ferrocarriles», como anunció una vez el general Sherman, etc., etc. *ad infinitum*?).

A los burócratas del gobierno les encantan las crisis, como las guerras, los huracanes, las

depresiones, las pandemias, etc., porque en tiempos de crisis millones de ciudadanos medios se vuelven infantiles, su coeficiente intelectual parece reducirse a la mitad (como mínimo), y piden un papá y una mamá sustitutos que les protejan, siendo su nueva mamá y papá el Estado.

De repente, están dispuestos a abandonar todas sus libertades civiles y a abrazar el totalitarismo como un ahogado se abraza al costado de un bote salvavidas.

Este es exactamente el comportamiento de millones de americanos desde marzo de 2020.

La *ausencia de crisis*, en cambio, crea una crisis para los *burócratas del gobierno*.

Para el burócrata hay una crisis siempre que no haya una crisis real.

Por lo tanto, es imperativo que todo burócrata gubernamental se convierta en un histórico que intenta constantemente alarmar al público con la *percepción* de una crisis o una crisis inminente.

Es un mentiroso profesional, en otras palabras, y puede apoyarse en los órganos de adoctrinamiento socialista conocidos como «los medios de comunicación» para exagerar sus crisis.

Después de todo, lo que cuenta en política son *las percepciones*, no la realidad.

Fauci no es más que un ordinario y corriente burocrático traficante de crisis y mentiroso en serie, como Kennedy documenta en el capítulo 11, «*Hyping Phony Epidemics: Crying Wolf*». Al principio de su carrera gubernamental, Fauci estuvo involucrado en la promoción de la histeria sobre lo que se llamó la «gripe porcina». El NIAID y sus amos títeres de la industria farmacéutica dijeron al Congreso y a la Casa Blanca que la gripe porcina era la misma cepa de virus que causó la infame epidemia de gripe española de 1918, que se dice que mató a 50 millones de personas en todo el mundo.

El gobierno invirtió dinero en el NIAID de Fauci y las grandes farmacéuticas ganaron mucho dinero consiguiendo que el presidente Ford (en 1976) les diera 135 millones de dólares para supuestamente inocular a 140 millones de americanos.

Al final, escribe Kennedy, «el número real de víctimas de la gripe porcina pandémica en 1976 no fue de 1 millón sino de 1» (p. 358).

Los pacientes perjudicados por la vacuna experimental contra la gripe porcina presentaron 1.604 demandas que obligaron al gobierno a pagar más de 80 millones de dólares en daños y perjuicios y a incurrir en decenas de millones en honorarios legales. Kennedy da en el clavo cuando concluye que «En los albores de la carrera del Dr. Fauci, aprendió que tanto las pandemias como las *falsas pandemias* proporcionan una oportunidad para ampliar el poder de la burocracia y multiplicar la riqueza de sus socios farmacéuticos» (p. 360).

Luego vino la histeria de la «gripe aviar» de 2005, en la que Fauci volvió a predecir una «carnicería sin precedentes».

Esta vez se asoció con Bill Gates y contrató al ahora desprestigiado y desacreditado estadístico británico Neil Ferguson para construir «modelos» que predecían que hasta 150 millones de personas podrían morir por la gripe aviar.

Al final, unas 100 personas murieron a causa de ella, y la mayoría probablemente tenían comorbilidades que fueron las verdaderas causas de la muerte.

Eso fue después de que el presidente Bush pidiera al Congreso 1.200 millones de dólares para que las grandes farmacéuticas presentaran otra de sus vacunas experimentales.

La operación de la gripe porcina de 2009 en Hong Kong fue un calco de las anteriores. Fauci prometió «acelerar» una vacuna una vez más, y los medios de comunicación se volcaron obedientemente en la histeria patrocinada por el gobierno.

En otoño de 2009, miles de americanos se quejaban de los devastadores efectos secundarios de la nueva inyección de Fauci.

Fauci prometió al público que el nuevo medicamento de Gran Farmacéutica era «perfectamente seguro», pero en realidad hubo «una explosión de graves efectos secundarios, incluyendo abortos, narcolepsia y convulsiones febriles», así como «graves lesiones neurológicas, parálisis por el síndrome de Guillian-Barre ... y cataplexia», así como daños cerebrales (p. 365).

Algunas cosas nunca cambian.

La epidemia nunca se materializó y «Como es habitual, no se investigó al Dr. Fauci ni a los demás funcionarios médicos que coreografiaron este fraude multimillonario» (p. 366). El Congreso nunca lo «investigaría» porque se les *señalarían* demasiados dedos por financiar toda la farsa. Se limitan a recoger sus millones en «contribuciones de campaña» de la Gran Farmacéutica como forma de soborno por los millones de dólares de los contribuyentes entregados a estas corporaciones y luego pasan a la siguiente crisis sanitaria falsa de la que tampoco asumirán ninguna responsabilidad.

En 2016 Fauci desvió miles de millones de la investigación financiada por los contribuyentes sobre la malaria, la gripe y la tuberculosis a su nueva estafa, el «virus del zika». Justo a tiempo, enriqueció a sus socios de grandes farmacéuticas con 2.000 millones de dólares para producir otra vacuna para prevenir la microcefalia, un supuesto efecto del virus del zika.

Al final, hubo quince casos del virus en Estados Unidos y *ninguno* de ellos se asoció a la microcefalia. La «fiebre del dengue» fue otra estafa de Fauci en ese mismo año que canalizó miles de millones adicionales a grandes farmacéuticas con exactamente los mismos escenarios y resultados.

En todos los casos, escribe Kennedy, Fauci y otros en los Institutos Nacionales de Salud, la Administración de Alimentos y Medicamentos, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades llenan los comités que votan por el permiso para comercializar todos estos medicamentos experimentales con personas que tienen conexiones con la Gran Farmacéutica o que son ejecutivos actuales de una u otra compañía farmacéutica.

Todo está amañado, todo está impregnado de montañas de mentiras repetidas una y otra vez por los medios de comunicación mentirosos que se embolsan millones o miles de millones en ingresos publicitarios de La Gran Farmacéutica. (televisión).

No se trata de la salud pública (o privada) en absoluto, sino de hacer más miles de millones para La Gran Farmacéutica, para hinchar el presupuesto del NIAID aún más de lo que ya es, mientras se lanzan algunas migajas al elenco de apoyo de La Gran Farmacéutica de las mascotas de la casa en la burocracia de la «salud pública» y el mundo académico.

Tienen toda la intención de mantener este fraude para siempre, incluso si te mata.

### **SOBRE EL AUTOR**

Robert F. Kennedy Jr. (Washington, USA, 1954) es un abogado y político estadounidense.

Es hijo de Robert F. Kennedy y sobrino del ex presidente John F. Kennedy.

Fue Fundador y Asesor Legal de Children Health Defense.

Kennedy ha escrito diez libros, incluidos dos best sellers del New York Times.

Desde 1986 hasta 2017, Kennedy fue abogado senior del Natural Resources Defense Council (NRDC), una organización ambiental sin fines de lucro.

Desde 1984 hasta 2017, fue miembro de la junta y jefe de la fiscalía de Riverkeeper, organización ambiental no lucrativa dedicada a proteger el río Hudson.

Durante más de treinta años, Kennedy ha sido profesor adjunto de Derecho Ambiental en la Escuela de Derecho de la Universidad de Pace.

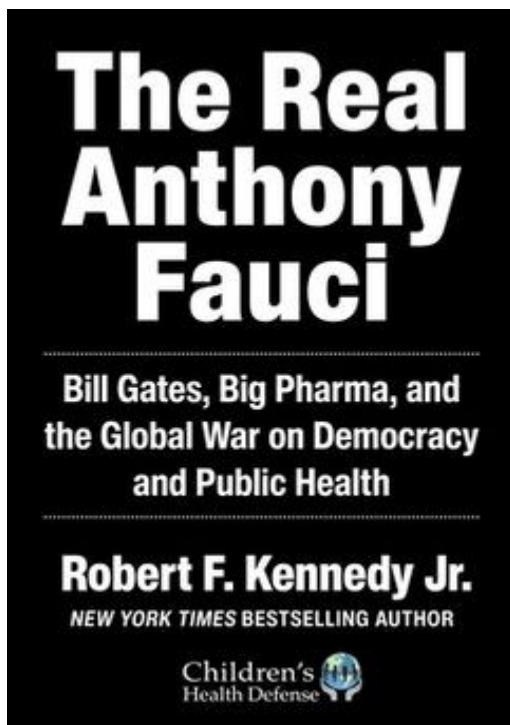
Hasta agosto de 2017, también ocupó el cargo de abogado supervisor y codirector de la Clínica de Litigios Ambientales de Pace Law School, que fundó en 1987.

Actualmente es profesor emérito en Pace.

Es un destacado activista.

Kennedy ha declarado que no está en contra de las vacunas, pero desea que sean cuidadosamente probadas e investigadas hasta asegurarse que no producen efectos adversos de importancia.

En abril de 2023 lanzó su candidatura para las elecciones presidenciales de Estados Unidos de 2024 dentro del Partido Demócrata, aunque luego abandona el partido y se presenta como independiente.



PORTADA DEL LIBRO



AUTOR ROBERT KENNEDY JR

## **BOOKS REVIEW**

### **THE REAL ANTHONY FAUCI: BILL GATES, BIG PHARMA, AND THE GLOBAL WAR ON DEMOCRACY AND PUBLIC HEALTH**

In his must-read new book, [\*The Real Anthony Fauci\*](#), Robert F. Kennedy Jr. describes how journalist Liam Scheff chronicled Fauci's "secretive experiments on hundreds of HIV-positive foster children at Incarnation Children's Center (ICC) in New York City and numerous sister facilities in New York and six other states between 1988 and 2002" (p. 245). He describes in detail how "Fauci's NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) and his Big Pharma partners turned Black and Hispanic foster kids into lab rats, subjecting them to torture and abuse in a grim parade of unsupervised drug and vaccine studies" (p. 246).

The real Anthony Fauci was a greedy egomaniac hell bent on creating an image of himself as the savior of the world during the AIDS crisis while generating billions in profits for his pharmaceutical industry "partners." The "partners" would then share some of the loot with Fauci and others in various ways, including sharing in patent rights, the "revolving door" of very highly paid jobs for former government bureaucrats, paying multimillion dollar "user fees" to the NIAID, distributing shares of stock, etc.

The pharmaceutical industry "remunerated Incarnation Children's Center ... for supplying children for the tests," writes Kennedy. The "tests" involved giving the children experimental drugs that were "toxic—they're known to cause genetic mutation, organ failure, bone marrow death, bodily deformations, brain damage, and fatal skin disorders" (p. 246). Torture is not too strong a word to describe what happened to these children. "If the children refuse the drugs," says Kennedy, "they're held down and force fed. If the children continue to resist, they're taken to Columbia Presbyterian hospital, where a surgeon puts a plastic tube through their abdominal wall into their stomachs. From then on, the drugs are injected directly into their stomachs" (p. 246). This wasn't science fiction or a sick horror movie, says Kennedy, but Fauci-funded "AIDS research."

Many of these children died as a result of the "research." Investigative journalist Vera Sharav, who spent years investigating all of this, told Kennedy that Fauci "just brushed all those dead babies under the rug. They were collateral damage in his career ambitions." She said that at least 80 children died from Fauci's drug torture chamber in the Manhattan foster home alone.

You probably never heard of this, but the BBC produced a documentary of "the savage barbarity of Dr. Fauci's science projects" in 2004 entitled "Guinea Pig Kids." A BBC investigative journalist said in the documentary that "I found the mass graves at Gate of Heaven cemetery in Hawthorne, New York.... I couldn't believe my eyes. It was a very large pit with AstroTurf thrown over it.... Under it one could see dozens of plain wooden coffins ... there may have been 100 of them" (p. 247).

The New York City Administration of Child Services commissioned a four-year investigation of Fauci's Dr. Mengele-style "experiments" and found that eighty of the 532 children who participated in Fauci's "clinical trials" died and twenty-five died while enrolled in a medication trial (p. 251). By 2003 Fauci's NIAID was running 10,906 clinical trials involving children in ninety countries (p. 257). Today Fauci, his longtime vaccine-manufacturing billionaire partner Bill Gates, Big Pharma, and the World Economic Forum are desperately campaigning to have every child in the world—even infants—injecting with their latest "vaccine." These are the same people who have publicly fantasized about all humans someday having an implanted "digital ID" in their bodies to achieve their goal of "transhumanism." They say they want a digital ID implanted into everyone for purposes of government monitoring of all human behavior by some kind of super, international government institution.

Another charming fact about Fauci that Kennedy discusses is that Fauci has also funded (with your hard-earned tax dollars) experiments where Beagle puppies had their heads locked into cages where they could be eaten to death by flies. He also gave University of Pittsburgh "researchers" \$400,000 to "graft the scalps of aborted fetuses onto living mice and rats" (p. 253). Not exactly the type of job one would expect a good Jesuit Catholic schoolboy like Anthony Fauci to have.

The man is in reality "a sociopath who has pushed science into the realm of sadism" writes Kennedy (p. 253). Who else but a criminal sociopath would have any involvement at all in such things? (Or for that matter in dropping atomic bombs on helpless Japanese civilians; firebombing entire European cities occupied by civilians; lobbing thousands of artillery shells a day on your own country's cities also occupied only by civilians, i.e., Atlanta, Charleston, and Vicksburg during 1861–65; killing four hundred thousand Filipinos for refusing to be occupied and conquered by your government; mass murdering fifty thousand Plains Indians "to make way for the railroads," as General Sherman once announced, etc., etc. ad infinitum?).

Government bureaucrats love crises like wars, hurricanes, depressions, pandemics, etc. because in times of crises millions of average citizens become childlike, their IQs seem to be cut in half (at least), and they beg for a substitute mommy and daddy to protect them, their new mommy and daddy being the state. All of a sudden they are willing to abandon all of their civil liberties and embrace totalitarianism like a drowning man embraces the side of a lifeboat. This is exactly the behavior of millions of Americans since March of 2020.

The *absence* of a crisis, on the other hand, creates a crisis *for government bureaucrats*. To the bureaucrat there is a crisis crisis whenever there is no real crisis. It is imperative, therefore, that every government bureaucrat becomes a hysteric who is constantly trying to alarm the public with the *perception* of a crisis or an impending crisis. He is professional liar, in other words, and can rely on the socialist indoctrination organs known as "the media" to hype his crises. After all, it's *perceptions* that count in politics, not reality.

Fauci is no more than your ordinary, run-of-the-mill bureaucratic crisis monger and serial liar, as Kennedy documents in chapter 11, "Hyping Phony Epidemics: Crying Wolf." Early in his government career Fauci was involved in promoting hysteria over what was called the "swine flu." NIAID and its pharmaceutical industry puppet masters told Congress and the White House that the swine flu was the same strain of virus that caused the infamous 1918 Spanish flu epidemic that is said to have killed 50 million people worldwide. The government poured money into Fauci's NIAID and Big Pharma made big bucks by getting President Ford (in 1976) to give them \$135 million to



supposedly inoculate 140 million Americans. In the end, writes Kennedy, “the actual number of pandemic swine flu casualties in 1976 was not 1 million but 1” (p. 358).

Patients injured by the experimental swine flu vaccine filed 1,604 lawsuits forcing the government to pay out over \$80 million in damages and incur tens of millions in legal fees. Kennedy hits the nail on the head when he concludes that “At the dawn of Dr. Fauci’s career, he learned that both pandemics and *fake pandemics* provide an opportunity to expand the bureaucracy’s power and to multiply the wealth of its pharma partners” (p. 360, emphasis added).

Then there was the 2005 “bird flu” hysteria where Fauci once again predicted “unprecedented carnage.” This time he partnered with Bill Gates and hired the now disgraced and discredited British conman statistician Neil Ferguson to construct “models” that predicted up to 150 million people could die from the bird flu. In the end, about 100 people died from it, and most probably had comorbidities that were the real causes of death. That was after President Bush asked Congress for \$1.2 billion for Big Pharma to come up with another of its experimental vaccines. The 2009 Hong Kong swine flu caper was a carbon copy of the earlier ones. Fauci promised to “fast track” a vaccine once again, and the media dutifully poured on the government-sponsored hysteria.

By the Fall of 2009 thousands of Americans were complaining about devastating side effects of the new Fauci shot. Fauci promised the public that Big Pharma’s new drug was “perfectly safe” but in reality there was “an explosion of grave side effects, including miscarriages, narcolepsy, and febrile convulsions” as well as “severe neurological injuries, paralysis from Guillian-Barre syndrome ... and cataplexy” as well as brain damage (p. 365). Some things never change. The epidemic never materialized and “As usual, there was no investigation of Dr. Fauci or the other medical officials who choreographed this multi-billion-dollar fraud” (p. 366). Congress would never “investigate” it because too many fingers would be pointed *at them* for funding the whole charade. They just collect their millions in “campaign contributions” from Big Pharma as a form of kickback for the millions in taxpayer dollars given to these corporations and then move on to the next phony health crisis for which they will also take no responsibility.

In 2016 Fauci diverted billions from taxpayer-funded research on malaria, influenza, and tuberculosis to his newest scam, the “zika virus.” Right on cue, he enriched his Big Pharma partners with \$2 billion to produce yet another vaccine to prevent microcephaly, a supposed effect of the zika virus. In the end, there were fifteen cases of the virus in the US and *none* of them was associated with microcephaly. “Dengue fever” was another Fauci scam in that same year that funneled additional billions to Big Pharma with the exact same scenarios and results.

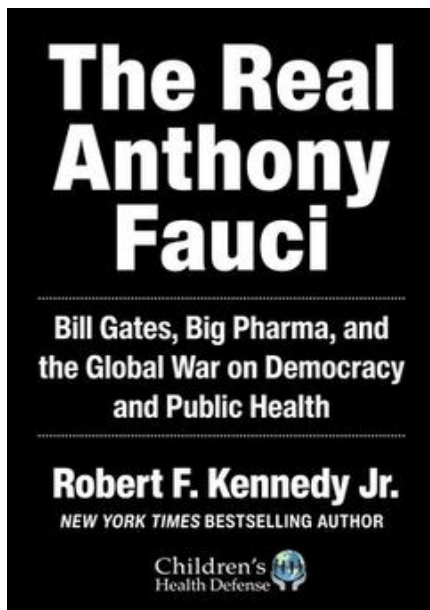
In every single instance, Kennedy writes, Fauci and others at National Institutes of Health, the Food and Drug Administration, and the Centers for Disease Control and Prevention load up the committees that vote for permission to market all of these experimental drugs with people who have Big Pharma connections or who are current executives for one or another pharmaceutical company. It is all rigged, all permeated by mountains of lies repeated over and over by the lying lapdog media which pockets millions or billions in advertising revenue from Big Pharma. (Have you watched network television lately?). It is not about public (or private) health at all, but to make more billions for Big Pharma, to bloat the NIAID budget even more than it already is, while throwing a few crumbs to Big Pharma’s supporting cast of house pets in the “public health” bureaucracy and academic world.

They fully intend to keep this racket going forever—even if it kills you.

#### **ABOUT THE AUTHOR**

Robert F. Kennedy Jr. (Washington, USA, 1954) is an American lawyer and politician. He is the son of Robert F. Kennedy and nephew of former President John F. Kennedy.

He was Founder and Legal Counsel of Children Health Defense.  
Kennedy has written ten books, including two New York Times bestsellers.  
From 1986 to 2017, Kennedy was senior counsel for the Natural Resources Defense Council (NRDC), a nonprofit environmental organization.  
From 1984 to 2017, he was a board member and chief prosecutor of Riverkeeper, a nonprofit environmental organization dedicated to protecting the Hudson River.  
For more than thirty years, Kennedy has been an adjunct professor of Environmental Law at Pace University School of Law.  
Until August 2017, he also served as supervising attorney and co-director of the Environmental Litigation Clinic at Pace Law School, which he founded in 1987.  
He is currently professor emeritus at Pace.  
He is a prominent activist.  
Kennedy has stated that he is not against vaccines, but wants them to be carefully tested and investigated to ensure that they do not produce significant adverse effects.  
In April 2023 he launched his candidacy for the 2024 United States presidential elections within the Democratic Party, although he later left the party and ran as an independent.



THE BOOK



AUTHOR ROBERT KENNEDY JR

