

PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DEL DENGUE

Revisión de la Literatura y Reporte de Casos tratados

AUTORES: Aguirre-Chang, Gustavo ¹ , Córdova M. José Aníbal ² y Trujillo F, Aurora ³ .

1 y 3: Sistemas de Gestión en Salud y Trabajo (SIGESA, funcionarios) y Grupo San Pablo Red de Clínicas Ocupacionales Salud Unidades (Coordinadores). Lima, Perú.

2: Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN, exfuncionario), Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC, médico). Lima, Perú .

Correspondencia : sigesasac@gmail.com

<https://doi.org/10.55634/2.3.1>

RESUMEN

En varios países se ha reportado un elevado número de pacientes diagnosticados con Dengue y el tratamiento médico recomendado se limita básicamente a la indicación del antipirético Paracetamol o Acetaminofén.

Al tratarse de una infección viral que en pocos días provoca linfopenia, eosinopenia, neutropenia y leucopenia, que frecuentemente llegan a ser graves, pudiendo provocar también una disminución grave de las plaquetas, daño de las células endoteliales, extravasación de plasma, sangrado profuso y fallo multiorgánico. que pueden provocar la muerte del paciente, se justifica ampliar las indicaciones terapéuticas e incluir fármacos específicos dirigidos contra la carga viral y microbiana.

En este documento realizamos una revisión de la literatura médica, evidenciando que se han publicado varios estudios sobre el uso de medicamentos con efectos antivirales en el Dengue. De estos fármacos el que más estudios se ha publicado es la ivermectina, de la que existe una amplia experiencia en su uso.

A partir de las diversas evidencias publicadas que hemos revisado y en base a nuestra experiencia en el tratamiento de infecciones por coronavirus, se ha elaborado una propuesta de Protocolo de Tratamiento Etiológico del Dengue.

En la parte final del documento hacemos un informe de los casos tratados con la propuesta de Protocolo, que hemos ido mejorando en base a la experiencia con los casos ya tratados.

PALABRAS CLAVE:

Dengue, Ivermectina, Amantadina, Nifuroxazida, Bicarbonato de sodio.

TRASFONDO

El dengue es una enfermedad infecciosa producida por el virus del dengue, cuya sigla oficial es DENV. Es un virus ARN perteneciente a la familia Flaviviridae del cual existen cuatro serotipos. La infección por un serotipo confiere inmunidad duradera sólo contra este serotipo, pero no contra los demás. Las infecciones repetidas o secuenciales aumentan el riesgo de contraer la forma grave de dengue. La transmite un mosquito llamado *Aedes aegypti*. Esta enfermedad infecciosa tiene una mayor prevalencia o frecuencia en las zonas tropicales y subtropicales del mundo.

En los últimos años se ha reportado un elevado número de pacientes diagnosticados con Dengue en varios países, por lo que es importante contar con un Protocolo de Tratamiento actualizado que incluya medicamentos específicos dirigidos contra la carga viral [1].

FIEBRE EN EL DENGUE.

La fiebre es un síntoma muy frecuente del Dengue, tiene la característica de ser elevada, oscilando entre 38 y 40 °C, y suele acompañarse de cefalea, dolor retroocular y mialgias.

El tratamiento de la fiebre en pacientes con Dengue se ha convertido en la principal preocupación del médico, en gran medida por la presión que ejercen los familiares del paciente para disminuir este síntoma. Pero hay que entender que esto tiene varios efectos beneficiosos. Nuestro cuerpo produce un aumento de temperatura como mecanismo de defensa, debido a que los microorganismos son sensibles al calor, es decir, un aumento de temperatura o hipertermia tendrá un efecto contra la carga viral y microbiana, esto se debe explicar al paciente y sus familiares, por lo que el objetivo principal del tratamiento contra el

Dengue no se establece en reducir la fiebre utilizando un medicamento sintomático que no tiene efecto contra la carga viral y con el que no se obtendrán beneficios contra la propia infección.

TRATAMIENTO ETIOLOGICO DE LA INFECCIÓN.

El dengue es una enfermedad viral que genera rápidamente inmunosupresión (linfopenia y leucopenia), y nuestra propuesta es que en lugar de aplicar un Protocolo de Tratamiento que se limite a la indicación de un antipirético como el Paracetamol o el Paracetamol, se incluyan fármacos contra la carga viral y microbianas, es decir, se deben ampliar las indicaciones terapéuticas, de modo que incluyan fármacos dirigidos contra la etiología o causa de la enfermedad, y no sólo indiquen sintomáticas, que también tienen en contra que enmascaran el estado real de la infección, ya que puede dar una falsa percepción de mejora temporal.

PARACETAMOL O ACETAMINOFEN.

Debido a la epidemia de COVID, observamos que la mayoría de los Protocolos de Tratamiento incluían Paracetamol o Acetaminofén. De igual forma, en el caso del Dengue casi siempre está indicado este medicamento antipirético.

En 2020 publicamos una revisión sobre las desventajas de la indicación de este antipirético en COVID [2]. Y algo similar ocurre en el Dengue, ya que varios estudios y reportes de casos han identificado que el uso de Paracetamol o Paracetamol en el Dengue, incluso en dosis estándar, provoca un aumento en la incidencia de transaminasas hepáticas elevadas [3, 4,5,6,7], es decir, este medicamento afecta las células del hígado, generando un mayor riesgo de compromiso de este órgano.

Debido a estos hallazgos, hemos publicado un documento recomendando que, si es

posible, este medicamento no se debe utilizar en el Dengue [7].

ESTUDIOS DEL USO DE FÁRMACOS CONTRA LA CARGA VIRAL EN EL DENGUE.

La búsqueda de un fármaco antiviral para tratar a los pacientes con dengue se ha prolongado durante décadas [8]. De la revisión de la literatura médica se desprende que se han publicado varios estudios sobre el uso de fármacos con efectos antivirales en el Dengue. De estos fármacos el que más estudios ha publicado es la ivermectina [IVM] [1,9-32], del que existe amplia experiencia en su uso, pero de forma similar a lo que ha ocurrido en el caso del COVID, las dosis que se han utilizado son bajas para tratar una infección grave. Se utilizan desde hace muchos años dosis entre 0,2 a 0,4 mg por kilo de peso para el tratamiento de la sarna, pediculosis, miasis, otras parasitosis y como prevención. En el caso de la COVID y el dengue, se trata de infecciones significativamente más graves y requieren dosis más altas que las necesarias para la sarna y la prevención de infecciones. En casos leves y sin signos de alarma están indicadas dosis de entre 0,4 a 0,6 mg por kilo de peso, pero en los casos más severos y graves se requieren dosis mucho mayores, teniendo en cuenta que la gravedad se correlaciona con el nivel de la carga viral. .

Además del MIV, se han publicado estudios sobre la experiencia del uso del antiviral Amantadina en el Dengue [33,34], y teniendo en cuenta que es, al igual que el MIV, un fármaco con el que ya hay mucha experiencia en su uso. en humanos sugerimos considerar su indicación junto con MIV en casos severos de Dengue que no responden rápidamente a la monoterapia con MIV. Otros antivirales potenciales son Romantadina [35], antivirales contra el VIH y la Hepatitis C [31,32,36], como Rivavirina , Nelfinavir, Dasabivir y Oseltamivir (37) entre otros.

SE HA IGNORADO EL DESARROLLO DE UN TRATAMIENTO PARA EL DENGUE.

A pesar de la relevancia y gran carga que representa la infección por Dengue para la salud pública global, en una publicación de la llamada “Alianza Global contra el Dengue” realizada en 2023 en una prestigiosa revista médica [38], se afirma textualmente:

“Los esfuerzos centrados en encontrar un tratamiento han sido escasos; se han llevado a cabo algunos ensayos clínicos dirigidos por investigadores y algunos realizados por compañías farmacéuticas. En gran medida se ha ignorado la importancia de desarrollar un tratamiento para el dengue”.

A pesar de que se han realizado varios estudios sobre el uso de medicamentos ya aprobados, de bajo coste y sobre los cuales existe una amplia experiencia en su uso en humanos, se sigue aplazando innecesariamente, por parte de las instituciones decisorias, la autorización de formalmente el uso de cualquiera de estos medicamentos para el dengue [39].

ANTECEDENTES DEL USO DE MIV Y RECOMENDACIÓN DE LA OMS DE SU USO MASIVO EN POBLACIONES CON INFECCIONES ENDÉMICAS.

La IVM es considerada un medicamento esencial por la OMS y está aprobada por la FDA de EE. UU. y se ha utilizado ampliamente en todo el mundo durante casi 40 años. Este medicamento continúa administrándose masivamente a grandes poblaciones incluyendo niños para el control efectivo de infecciones endémicas [40,41,42,43], esto con el apoyo de la OMS [43,44] quienes recientemente han publicado que el tratamiento poblacional con ivermectina (también conocida como administración masiva de medicamentos o MDA) es la principal estrategia para eliminar la transmisión de la oncocercosis [44] y ha sido utilizada por médicos especialistas en hospitales de prestigio, incluso en EE. UU. y

Reino Unido incluso en su presentación de uso veterinario [45,46,47,38,49,50,51,52].

De manera similar a lo que ocurre en el tratamiento contra el COVID, a pesar de que existen decenas de estudios médicos publicados sobre el uso de MIV, existe un nutrido grupo de medios de comunicación y otras organizaciones e instituciones con fines de lucro afines y que reciben aportes económicos de ellos, que denuncian su uso y atacan a los médicos y científicos que investigan los beneficios de este medicamento, que al ser de bajo costo y sin patente, constituye una competencia muy seria para nuevos medicamentos con patentes y costo mucho mayor.

CLASIFICACIÓN REVISADA DEL DENGUE (OMS 2009).

La clasificación recomendada actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la denominada clasificación revisada del dengue [53]. Esta fue establecida en noviembre de 2009 y reemplazó la clasificación anterior dada en 1997. Según esta, los casos se clasifican en 3 diagnósticos según su gravedad [53,54,55].

Luego se encuentra que, de menor a mayor gravedad de la enfermedad, los casos de dengue se clasifican en:

- A. DENGUE SIN SIGNOS DE ALERTA.
- B. DENGUE CON SIGNOS DE ALERTA.
- C. DENGUE GRAVE.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATO SANGUÍNEO COMPLETO (CBC) EN DENGUE

La característica de esta infección viral es fiebre alta acompañada de mialgia, malestar general y frecuentemente dolor de cabeza con dolor retroocular y náuseas y/o dolor abdominal.

En cuanto al hemograma, en pocos días se produce una disminución importante de los linfocitos, que descienden a menos de 1000 e incluso menos de 500, lo que ya indica cierto grado de inmunosupresión. También es

característico que en pocos días el número de eosinófilos disminuye, reportándose en muchos casos con un 0%. Además, con frecuencia se observa cierto grado de neutropenia y leucopenia, y puede producirse una disminución grave del recuento de plaquetas en sangre.

En los casos de dengue grave hay daño severo a las células endoteliales de los vasos sanguíneos, trombocitopenia, aumento de la permeabilidad vascular, extravasación severa de plasma que causa shock o acumulación de líquido con disnea o insuficiencia respiratoria, sangrado profuso e insuficiencia multiorgánica. que puede provocar la muerte del paciente.

Al tratarse de una infección viral que ya se conoce desde hace varias décadas, y debido a la gravedad que puede alcanzar la enfermedad, se justifica ampliar las indicaciones terapéuticas actuales e incluir fármacos específicos dirigidos contra la carga viral y microbiana.

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DEL DENGUE.

A partir de las diversas evidencias publicadas que hemos revisado, y en base a nuestra experiencia en el tratamiento de las infecciones por coronavirus, se ha elaborado un Protocolo para el Tratamiento Etiológico del Dengue, que se describe en la Tabla 1 y que proponemos para el tratamiento en el Etapa inicial y más aguda del Dengue.

INFORME DE CASOS TRATADOS.

Entre los meses de marzo y mayo de 2023 fueron 70 casos atendidos con el Protocolo propuesto, el cual hemos ido mejorando en base a la experiencia de los casos ya tratados. El tratamiento y seguimiento de la mayoría de los casos estuvo a cargo del Dr. José Aníbal Córdova M., quien los atendió directamente en sus domicilios, y/o a través de teleconsultas.

TABLA 1

PROPOSAL FOR A PROTOCOL FOR THE ETIOLOGICAL TREATMENT OF DENGUE

<p>A. DENGUE WITHOUT WARNING SIGNS (only: fever, headache, retro-ocular pain, abdominal pain, nausea, myalgia, rash): • IVM: 1st dose of 0.6 mg per kilo body weight, then 0.4 mg per kilo body weight every 12 hours until completing 3 days.</p>
<p>B. DENGUE WITH WARNING SIGNS (+ intense abdominal pain, persistent vomiting, mucosal bleed, restlessness or lethargy): 1) IVM: between 1.0 to 1.2 mg per kilo body weight in a single daily dose (maximum dose: 120 mg, every 24 hours), for 3 days. 2) Nifuroxazide: 1 tablet of 400mg or 2 of 200mg every 12 hours for 5 days (dose for people over 12 years of age). If the patient weighs more than 80 kilos, 400 mg every 8 hours is indicated for 5 days. In children from 5 to 11 years old, 200 mg every 8 hours in a syrup bottle is indicated, from 1 to 4 years it would be every 12 hours for 4 days. 3) Others: Baking Soda, N-Acetylcysteine (NAC), Vit. D, Calcium, Colchicine can be added (see doses in the Severe Dengue table)</p>
<p>C. SEVERE DENGUE (+ shock, respiratory distress/failure, severe bleeding, severe multi-organ involvement/failure): 1) IVM: the 1st day: first dose of between 1.2 to 1.4 mg per kilo by body weight (maximum dose: 120 mg) and after 12 hours second dose of 0.6 mg/kilo (maximum dose: 60 mg, and no more than 180 mg per day). From the 2nd day: between 1.2 to 1.4mg per kilo weight in a single daily dose for 3 more days (maximum dose: 120mg). If no improvement is evident on the 2nd day, a 2nd antiviral can be added, such as Amantadine 100 mg 9 am and 9 pm. If symptoms still persist on the 5th day, continue with daily doses of IVM of 0.6 mg/kg by body weight x 3 to 9 more days. 2) Nifuroxazide: 1 tablet of 400mg or 2 of 200mg every 8 hours. If the patient weighs + than 80 kilos, 400mg every 6 h. is indicated x 7 days. In children from 5 to 11 years old, 200 mg every 6 hours is indicated, from 1 to 4 years old it would be every 8 h. 3) Baking soda (or Sodium Bicarbonate): between 3 to 3.3 grams (1/2 teaspoon or, 1 1/2 envelopes of Andrews Salt in 1 glass of water) at 10am and 10pm for 3 days. If the weigh is greater than 95 kilos, a 3rd dose is added at 4 pm during the 3 days. 4) NAC: 600mg every 6 h. for 3 days. If the weight is between 80 to 95 kilos, 600mg every 4 h. or 1,200mg every 8 h. is indicated. 5) Vitamin D: 300,000 IU on the 1st and 3rd day or else, 60,000 IU for the first 3 days and then 30,000 IU per day for 7 more days. 6) Calcium: 600 mg at 8am, 3pm and 10pm for 3 days, and then twice a day, at 9am and 9pm, for 5 more days. 7) Colchicine: 0.5 or 0.6mg at 9am and 9pm x 6 days. If the weight is greater than 80kg, 1mg at 9am and 0.5mg at 9pm is indicated. 8) Zinc: 100 mg at 10am and 10pm for 15 days. 9) Tranexamic Acid: 1,000mg every 12 hours or 500mg every 8 hours. 10) Others: Vitamins A, B, C, E and K2, Statins such as Lovastatin, Rupaladine, Metformin, Mefenamic Acid, Doxycycline, others.</p>

Los lugares de residencia de los pacientes atendidos son principalmente localidades del norte del país (Perú), y de los 70 casos, 6 corresponden a niños menores de 12 años.

En cuanto a la clasificación del Dengue, existen los siguientes números de casos:

A. DENGUE SIN SIGNOS DE ALERTA: 52 casos.

B. DENGUE CON SIGNOS DE ALERTA: 15 casos.

C. DENGUE GRAVE: 3 casos.

Se precisa que esta clasificación de los casos se realizó en el primer momento de contacto con el paciente y/o sus familiares.

La clasificación de los pacientes según la gravedad se utiliza para determinar el tratamiento adecuado a indicar.

GRUPO A: DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA:

En estos casos se administró una dosis inicial de MIV de 0,6 mg por kilo de peso corporal, y luego se continuó con una dosis de 0,4 mg por kilo de peso cada 12 horas hasta completar 3 días de tratamiento. En total en los 3 días serían 6 tomas. Algunos casos, al sentirse ya curados al inicio del tercer día, ya no tomaron las últimas 2 dosis de IVM, es decir, solo tomaron 4 dosis en 2 días.

GRUPO B: DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA:

El protocolo propuesto en estos casos es el siguiente:

1) **MIV** : entre 1,0 a 1,2 mg por kilo de peso en una dosis única diaria (cada 24 horas) durante 3 días. La dosis máxima a indicar es de 120 mg.

2) **Nifuroxazida** : 1 comprimido de 400 mg o 2 de 200 mg cada 12 horas durante 5 días, estas dosis son recomendadas para adultos y niños mayores de 12 años.

Si la persona pesa más de 75 kilos está indicada una dosis de 400 mg cada 8 horas.

En niños de 5 a 11 años se indica 200 mg cada 8 horas de la presentación en jarabe, y en niños de 1 a 4 años se sugiere una dosis de 200 mg cada 12 horas durante 4 días.

3) **Otros** : Se pueden incluir adicionalmente bicarbonato de sodio o bicarbonato de sodio, N-Acetilcisteína (NAC), Colchicina y Vitamina D. Las dosis de estos se detallan en los siguientes párrafos sobre Dengue grave.

GRUPO C: DENGUE GRAVE:

En estos casos se propone el siguiente protocolo:

1) MIV : El 1er día se indica una primera dosis (como dosis de ataque) de entre 1,2 a 1,4 mg por kilo de peso corporal y después de 12 horas se indica una segunda dosis de 0,6 mg por kg. La dosis máxima a indicar para la primera dosis es de 120 mg, y de 60 mg para la segunda dosis, recomendándose no superar los 180 mg entre estas 2 dosis.

A partir del 2º día se indican dosis de entre 1,2 a 1,4 mg por kilo de peso corporal en una sola toma diaria (cada 24 horas) durante 3 días más.

Si al 2º día no hay signos de mejoría con monoterapia contra la carga viral con MIV, se sugiere agregar un segundo antiviral, que puede ser Amantadina a dosis de 100 mg a las 10 y 22 horas. Hay que tener en cuenta que Amantidina no puede tomarse en casos con diagnóstico de glaucoma de ángulo cerrado, sangrado digestivo, insuficiencia renal grave, insuficiencia cardíaca, miocarditis, arritmias o si se padece prolongación del intervalo QT.

Si los síntomas aún persisten al 5º día, continuar con dosis únicas diarias de 0,6 mg por kilo de peso corporal después del almuerzo durante 3 a 9 días más.

2) Nifuroxazida : 1 comprimido de 400 mg o 2 de 200 mg cada 8 horas durante 7 días.

Si pesas más de 80 kilos está indicado 400 mg cada 8 horas durante 7 días.

En niños de 5 a 11 años está indicado 200 mg cada 8 horas en almíbar, de 1 a 4 años sería cada 12 horas durante 5 días.

3) Bicarbonato de Sodio (o Bicarbonato de Sodio): está indicado tomar entre 3 a 3,3 gramos (lo que equivale a 1/2 cucharadita de Bicarbonato de Sodio o bicarbonato, o 1 1/2 sobres de Sal de Andrews, en 1 vaso de agua), tomar a las 10h y 22h durante 3 días. En pacientes que pesan más de 95 kilos se les indica agregar una tercera dosis a las 4 p.m. del primer día. En los pacientes que pesen más de 95 kilos se les indica agregar una tercera dosis a las 16 horas, es decir, tomarían 3 dosis al día, a las 10, 16 y 22 horas, durante los 3 días.

El bicarbonato de sodio está contraindicado en pacientes con hipocalcemia e hipoclorhidria.

4) N-Acetilcisteína [NAC]: 1 sobre/sobre o 1 comprimido, de 600 mg cada 6 horas (2.400 mg al día) durante 3 días. En quienes pesan entre 80 a 96 kilos está indicado 600 mg cada 4 horas o 1.200 mg cada 8 horas (3.600 mg al día). En pacientes que pesan más de 95 kilos están indicados 1.200 mg cada 6 horas (4.800 mg al día). Si hay insuficiencia hepática aguda se recomienda una dosis inicial de 120 mg por kilo de peso corporal, seguida de 60 mg/kg cada 4 horas durante 3 días [56,57,58,59,60,61,62]. Las dosis recomendadas varían según el estado de gravedad del paciente y su afectación hepática.

Si se dispone de formulaciones en ampollas, la NAC se puede administrar por vía intravenosa [59,60,61].

5) Vitamina D : En caso de poder conseguir ampollas bebibles de 600.000 UI (Raquiferol u otra marca) o en almíbar de 150.000 o 300.000 UI, recomendamos tomar dosis de 300.000 el 1º y 3er día, o 200.000 UI al día durante 3 días. Si no es posible conseguir las ampollas bebibles, está indicado en cápsulas, en este caso recomendamos tomar 60.000 UI los primeros 3 días y luego 30.000 UI al día durante 7 días más.

6) Calcio : se han publicado estudios en los que se ha evidenciado una correlación negativa entre el nivel de calcio sérico y la gravedad de la infección por dengue [63,64,65]. Se recomienda una dosis de calcio de 600 mg 3 veces al día (mañana, tarde y noche: a las 8:00, 15:00 y 22:00 horas) durante 3 días, y luego se reduce la dosis a 2 veces al día (9:00 y 21:00 horas.) durante 5 días más.

7) Colchicina : la indicamos en la práctica para la fiebre y la inflamación. La dosis sugerida es 1 tableta de 0,5 o 0,6 mg a las 9 am y 9 pm por 6 días, pudiendo continuar por 3 a 6 días más dependiendo de la evolución del paciente y la persistencia de los síntomas. En quienes pesan más de 80 kilos se aumenta la dosis de Colchicina a 2 comprimidos de 0,5 o 0,6 mg a las 9 horas y

se mantiene la dosis de las 21 horas de 1 comprimido. En caso de resultados de análisis que indiquen un estado inflamatorio severo, además de Colchicina, se podría indicar una o dos dosis de Dexametasona, se sugiere en comprimidos o ampollas de 4 mg.

8) Zinc : la dosis recomendada es de 100 mg a las 9 y 21 horas o a las 10 y 22 horas, durante 15 días. Se recomienda tomarlo 1 hora alejado de las comidas. A la hora de tomarlo se debe evitar el consumo de productos lácteos 2 horas antes o después de tomarlo, ya que el calcio reduce su absorción. Se recomienda la forma del Zinc como Picolinato, ya que es un Zinc quelado, lo que mejora su absorción por el organismo. También se pueden utilizar otras formas de Zinc quelado como Citrato y Gluconato, estos tienen un mejor nivel de absorción que las formas no queladas, pero menor que el Picolinato. El inconveniente es que a veces es difícil conseguir estas formas de Zinc.

9) Ácido tranexámico : se ha indicado en casos con sangrado activo. La dosis inicial es de 1.000 cada 12 horas o 500 mg cada 8 horas dependiendo de la gravedad del caso. Esta dosis se mantiene hasta que el paciente se estabiliza y luego se reduce la dosis [66].

10) Otras vitaminas : se pueden incluir adicionalmente vitaminas A, B, C, E y K2. Al ser la fase más aguda de la infección, en la que se consume una mayor cantidad de estos micronutrientes, se recomiendan dosis superiores a las habituales.

11) Estatinas : como la lovastatina. Se han publicado estudios que señalan un potencial efecto antiviral de algunas estatinas, por lo que pueden incluirse en el Protocolo [67,68,69,27,32,1]

12) RUPATADINA : un estudio mostró una tendencia hacia una proporción decreciente de pacientes con dengue agudo que desarrollan fiebre hemorrágica por dengue [70] con el uso de este antihistamínico H1.

13) Metformina : se han publicado varios estudios señalando un efecto antiviral [71,72,1] y que podría indicarse junto con la ivermectina para el Dengue [72], pero hay que tener en cuenta que no está indicado en

pacientes con insuficiencia renal.

14) Ácido Mefenámico e Inhibidores de la COX-2 : hay estudios que mencionan el uso del Ácido Mefenámico, que incluso tendría efecto contra el virus del Dengue [67,68], por lo que debe considerarse como una alternativa. También hay estudios en los que se mencionan otros AINE [67,69] e inhibidores de la COX-2 [70], de los cuales uno de los más conocidos y utilizados es Celecoxib.

15) Otros : existen estudios publicados en los que se mencionan otros medicamentos que muestran efecto contra el virus del dengue, entre estos se encuentran la Doxiciclina [69,1], Niclosamida [76] e Hidroxicloroquina [77], por lo que se podría considerar su uso. de cualquiera de estos junto con el IVM. Para cubrir infecciones bacterianas pueden estar indicados antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas y metronidazol.

Hemos descrito el informe de los 3 casos de dengue grave en una publicación anterior [78] sobre el uso de altas dosis de MIV. En estos 3 casos se administró la dosis máxima de 180 mg durante el primer día de tratamiento y mostraron una mejoría clínica significativa después del tercer día de tratamiento y lograron recuperarse dentro de los 6 a 9 días desde que comenzaron a tomar ivermectina. Tuvieron seguimiento continuo en domicilio, con personal de enfermería y no fueron hospitalizados.

INCLUSIÓN DE NIFUROXAZIDA EN EL TRATAMIENTO DEL DENGUE GRAVE Y CON SIGNOS DE ALARMA.

En cuanto a la indicación de Nifuroxazida en casos de Dengue grave y Dengue con signos de alarma, esto se basa en nuestra experiencia de su uso junto con MIV en casos moderados y graves con COVID Agudo. En estos pacientes, luego de iniciar las dosis de Nifuroxazida, a las 24 horas evidenciamos una mejoría clínica general, de fiebre, dolor torácico y saturación de oxígeno [79,80]. De igual forma estamos observando que en el

Dengue se obtiene una mejoría más rápidamente al incluir Nifuroxazida.

La nifuroxazida es un antimicrobiano que se utiliza en humanos desde hace más de 50 años, fue patentado en 1966. Se utiliza habitualmente para tratar infecciones intestinales y la llamada diarrea del viajero.

Una explicación que proponemos, respecto a la mejoría que presentan los pacientes con el uso de Nifuroxazida, es que esto se debe en parte al efecto de reducir la carga de microorganismos patógenos de la flora intestinal, ya que en una enfermedad que en muy pocos días después la aparición de la enfermedad genera importante linfopenia y neutropenia (inmunosupresión), pudiendo producirse un sobrecrecimiento de organismos patógenos que ya estaban presentes en la flora intestinal. Por otro lado, como describimos en la publicación que realizamos en 2021 [79], la nifuroxazida tiene muchos otros efectos favorables, se han identificado importantes efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anticancerígenos [81,82].

En este sentido, se ha demostrado que atenúa las lesiones pulmonares y miocárdicas agudas asociadas con infecciones diseminadas como la sepsis [81]; este papel se explicaría por la interrupción de la vía de señalización TLR4/inflamasoma NLRP3/IL-1. TLR significa Toll-like Receptor, que son receptores tipo Toll que se encuentran en las membranas celulares y sirven para el reconocimiento de agentes infecciosos por parte del organismo e inducen la producción de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas coestimuladoras en células maduras que resultan en señales de alerta inmunológicas.

También se ha demostrado que tiene un potente efecto inhibitor sobre el factor de transcripción STAT3 (que significa Transductor de señal y activador de transcripción-3) [82-87], que está asociado con varios cánceres humanos y generalmente indica un mal pronóstico. Además, tiene efectos antitumorales [88,89,90] y también se ha identificado un

efecto hepatoprotector y una mejora en la progresión de la encefalopatía hepática [91]. Por otro lado, tiene el efecto de disminuir las citoquinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 [87,91].

INCLUSIÓN DE BICARBONATO DE SODIO O BICARBONATO DE SODIO EN EL TRATAMIENTO DEL DENGUE GRAVE.

El bicarbonato de sodio o bicarbonato está incluido en nuestros protocolos para COVID Agudo y Crónico o COVID Largo desde 2020 [92,93]. Además de mencionar que tendría efectos antivirales, existen varias razones por las cuales se recomienda en casos de Dengue severo, mencionaremos las principales razones:

1)ALCALINIZANTE. Aumenta el pH del organismo, volviéndolo más alcalino, lo que resulta desfavorable para los virus en general.

3)ANTIINFLAMATORIO. Activa la vía antiinflamatoria colinérgica, en la cual el Bazo es un sitio esencial para este proceso, ya que existe un circuito a través del nervio vago que requiere del bazo para que se produzca el efecto antiinflamatorio.

4)ERGOGÉNICO. mejora el rendimiento del ejercicio, puede retrasar la aparición de la fatiga.

5)PROTECTOR DE LA FUNCIÓN RENAL. Protege la función renal, suprime la inflamación y mejora el metabolismo celular en pacientes con enfermedad renal crónica.

6) ANTICÁNCER. En el cáncer, la producción de lactato o ácido láctico aumenta, generando un microambiente ácido a nivel intratumoral , que a su vez favorece la progresión del cáncer. Varios estudios han informado posibles efectos anticancerígenos del bicarbonato de sodio, especialmente cuando está indicado mediante infusión local.

7) ANTIÁCIDO DE ESTOMAGO. Reduce directamente la acidez a nivel del estómago, lo que a su vez reduce el riesgo de hemorragia digestiva por el uso frecuente de AINE.

8) EFECTOS FAVORABLES SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO. genera un efecto

9) ANTIHISTAMINICO. Tiene propiedades antihistamínicas, estas estarían asociadas a interacciones con el Calcio y a la reducción del medio ácido.

En nuestras publicaciones anteriores hemos descrito con más detalle y con las correspondientes referencias los múltiples beneficios del bicarbonato de sodio o bicarbonato de sodio [93,94]. Este se vende en polvo en frascos o en paquetes para usar en la cocina, también está disponible en cápsulas. Si se toma en polvo su sabor no es agradable. Como alternativas, existen presentaciones comerciales en sobres efervescentes como la denominada Sal de Andrews, que contiene 2,18 gramos de Bicarbonato de Sodio y 0,88 gramos de Sulfato de Magnesio en cada sobre. Existen otras marcas con contenido similar, pero se debe verificar si contiene Aspirina o Ácido Acetilsalicílico (AAS), en cuyo caso se debe evitar en Dengue.

Agradecimientos:

Agradecemos a la Psicóloga Neira N. Paola Vanessa, al Doctor Villegas Q, Percy Charle y a la Sra. Chang García viuda de Aguirre, Blanca Celsa.

Conflicto de intereses :

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fondos : no se recibieron fondos de apoyo de ninguna institución.

REFERENCIAS:

1. Palanichamy Kala M, St John AL, Rathore APS. Dengue: Actualización sobre estrategias terapéuticas y vacunas clínicamente relevantes. Opciones de tratamiento actuales Infect Dis. 2023;15(2):27-52. Publicación electrónica del 18 de abril de 2023. PMID: 37124673; PMCID: PMC10111087. DOI: Conflicto de intereses : Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Fondos : no se recibieron fondos de apoyo de ninguna institución.
2. Aguirre-Chang, Gustavo. COVID 19: No se debe utilizar paracetamol (Acetaminofén) en exceso porque reduce el glutatión y enmascara el cuadro clínico. Puerta de la investigación . Agosto de 2020. Conflicto de intereses : Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Fondos : no se recibieron fondos de apoyo de ninguna institución. DOI: Conflicto de intereses : Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Fondos : no se recibieron fondos de apoyo de ninguna institución.
3. Vasikasin V, Rojdumrongrattana T, Chuerboonchai W, Siritiwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, Lertliewtrakool N, Jitsiri S, Changpradub D. Efecto de la dosis estándar de paracetamol versus placebo como terapia antipirética sobre la lesión hepática en la infección por dengue en adultos: un estudio multicéntrico ensayo controlado aleatorio . Lancet Glob Salud. Mayo de 2019;7(5):e 664-e670. PMID: 31000133. DOI: Conflicto de intereses : Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Fondos : no se recibieron fondos de apoyo de ninguna institución.
4. Deen J, von Seidlein L. Paracetamol para el dengue: ¿ningún beneficio y posible daño? Lanceta globo Salud . Mayo de 2019;7(5):e 552-e553. PMID: 31000122. DOI: Conflicto de intereses : Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Fondos : no se recibieron fondos de apoyo de ninguna institución.
5. Pandejpong D, Saengsuri P, Rattarittamrong R, Rujipattanakul T, Chouriyagune C. ¿La ingesta excesiva de paracetamol está asociada con transaminitis en pacientes adultos con dengue? Intern Med J. Junio de 2015;45(6):653-8. PMID: 25828253. DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.12756>
6. Syed AA, Aslam F, Hakeem H, Siddiqui F, Nasir N. Frecuencia de empeoramiento de la función hepática en pacientes con hepatitis grave por dengue que reciben paracetamol: un análisis retrospectivo de datos hospitalarios. J Pak Medicina Asociación . Marzo de 2017;67(3):400-404. PMID: 28303989. https://jpma.org.pk/article-details/8117?article_id=8117
7. Aguirre-Chang G, Trujillo A., Córdova JA. El paracetamol (Acetaminofén) no mostró efecto sobre la fiebre y el dolor en el Dengue y por el contrario aumenta las transaminasas hepáticas asociado a su efecto hepatotóxico. RG. Junio de 2023. <https://www.researchgate.net/publication/371370377>
8. Bajo JG, Ooi EE, Vasudevan SG. Estado actual de la investigación y el desarrollo de terapias contra el dengue. J Infectar Dis. 215 (suplemento_2): S 96-S102. PMID: 28403438; PMCID: PMC5388029. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw423>
9. Yamasmith E, Fadhil A-HS-A, Avirutnan P, Angkasekwina N, Mairiang D, Wongsawat E, Tanrumluk S, Fongsri U, Suputtamongkol Y. Eficacia y seguridad de la ivermectina contra la infección por dengue: fase III, aleatorizada, doble ciego, Ensayo controlado con placebo. La 34ª Reunión Anual El Real Colegio de Médicos de Tailandia “Medicina Interna y Una Salud” 26-28 . PEACH R Cliff Beach Resort. 2018; http://www.rcpt.org/abstractdb/media/abstract/CON2018/Best%20Resident27/BRA_77_Eakkawit.pdf
10. Avirutnan P et al. Farmacocinética y farmacodinamia de la ivermectina en pacientes pediátricos con dengue (PKIDEN). Ensayo Clínico Fase II. Quinta Cumbre Asiática del Dengue 2022. Singapur. Junio de 2022. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03432442>

11. Xu TL, Han Y, Liu W, Pang XY, Zheng B, Zhang Y, Zhou XN. Efectividad antiviral de la ivermectina sobre el virus del dengue tipo 2 en *Aedes albopictus*. *PLoS Enfermedades tropicales desatendidas* , 12(11): e0006934. 2018.PMID: 30452439; PMCID: PMC6277121.

1.DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006934>

12. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. La ivermectina es un inhibidor específico de la importación nuclear mediada por importina α / β capaz de inhibir la replicación del VIH-1 y del virus del dengue. *Biochem J*. 1 de mayo de 2012; 443 (3): 851-6. PMID: 22417684; PMCID: PMC3327999.

DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20120150>

13. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, de Lamballerie X, Neyts J, Hanson AM, Frick DN, Bolognesi M, Milani M. La ivermectina es un potente inhibidor de la replicación de flavivirus que se dirige específicamente a la helicasa NS3. *Actividad: nuevas perspectivas para un fármaco antiguo. J Antimicrobios Quimioma* . Agosto de 2012; 67 (8): 1884-94. Publicación electrónica del 25 de abril de 2012. PMID: 22535622; PMCID: PMC3888155.

DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dks147>

14. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA. Localización nuclear del virus del dengue (DENV) 1-4 proteína no estructural 5; protección contra los 4 serotipos de DENV por el inhibidor Ivermectina. *Res. antiviral*. Septiembre de 2013;99(3):301-6. Publicación electrónica del 14 de junio de 2013. PMID: 23769930. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>

15. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. El antiviral de amplio espectro ivermectina se dirige al transporte nuclear del huésped importina heterodímero $\alpha / \beta 1$. *Res. antiviral*. 2020 mayo; 177: 104760 . Publicación electrónica del 3 de marzo de 2020. PMID: 32135219.

1.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>

15 . Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. El antiviral de amplio espectro ivermectina se dirige al transporte nuclear del huésped importina heterodímero $\alpha / \beta 1$. *Res. antiviral*. 2020 mayo; 177: 104760 . Publicación electrónica del 3 de marzo de 2020. PMID: 32135219.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>

16. Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D, Angkasekwinai N, Niwattayakul K, Yamasmith E, Saleh- Arong FA, Songjaeng A, Prommool T, Tangthawornchaikul N, Puttikhunt C, Hunnangkul S, Komoltri C, Thammapalo S, Malasit P. La ivermectina acelera la circulación Aclaramiento de la proteína no estructural 1 (NS1) en pacientes adultos con dengue: un ensayo combinado de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Clin Infect Dis*. 2021 18 de mayo;72(10):e 586-e593. PMID: 33462580.

DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1332>

17. Arpornsuwan , M. y Arpornsuwan , M. Una propuesta de diagnóstico temprano y manejo temprano en la infección por dengue y posible COVID-19. *Investigación exploratoria e hipótesis en medicina* 2020;5(4):141-151. DOI: <http://dx.doi.org/10.14218/ERHM.2020.00059>

18. Martín AJ, Jans DA. Antivirales que se dirigen a la interfaz del virus IMP $\alpha / \beta 1$ del huésped. *bioquímica Trans social* . 26 de febrero de 2021;49(1):281-295. PMID: 33439253; PMCID: PMC7925013.

DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20200568>

19. Oye EE. Reutilización de la ivermectina como fármaco contra el dengue. *Clin Infect Dis*. 2021 18 de mayo;72(10):e 594-e595. PMID: 33124646. OI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1341>
20. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bepalov M, Hanski L, Wennerberg K, Kümmerer BM, Ahola T. Descubrimiento de berberina, abamectina e ivermectina como antivirales contra chikungunya y otros alfavirus. *Res. antivir*. 2016 febrero; 126: 117 -24. Publicación electrónica del 2 de enero de 2016. PMID: 26752081.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.012>
21. Palacios-Rápalo SN, Farfán -Morales CN, Cordero-Rivera CD, De Jesús-González LA, Reyes-Ruiz JM, Meraz-Ríos MA, Del Ángel RM. Una combinación de ivermectina y atorvastatina altera el transporte nuclear inhibiendo la infección por dengue in vitro e in vivo. *iCiencia* . 27 de octubre de 2023; 26 (12): 108294. 2023.108294. PMID: 38034354; PMCID: PMC10682259.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci>
22. Madhry D, Malvankar S, Phadnis S, Srivastava RK, Bhattacharyya S, Verma B. Correlación sinérgica entre la angiogenina del huésped y la replicación del virus del dengue. *Biol de ARN*. 2023 de enero; 20(1):805-816. Publicación electrónica del 5 de octubre de 2023. PMID: 37796112; PMCID: PMC10557563. lvm
DOI: <https://doi.org/10.1080/15476286.2023.2264003>
23. Crump A. Ivermectina: enigmática droga 'maravilla' multifacética continúa sorprendiendo y superando las expectativas. *J Antibiot (Tokio)*. Mayo de 2017;70(5):495-505. Publicación electrónica del 15 de febrero de 2017. PMID: 28196978.
DOI: <https://doi.org/10.1038/ja.2017.11>
24. Zhu Y, Liang M, Yu J, Zhang B, Zhu G, Huang Y, He Z, Yuan J. Reutilización de la doramectina como nuevo agente contra el virus del Zika. *Virus* . 27 de abril de 2023 ; 15 (5): 1068. PMID: 37243154; PMCID: PMC10221537. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15051068>
25. Hirsch RR y Carvallo HE. Medicamentos reutilizados para enfermedades reemergentes : ivermectina en arbovirus. *J.res. Aplica . medicina* , vol. 1, n° 6, art. 1. 2023.
<https://researchandappliedmedicine.com/revistas/vol1/revista6/editorial-ingles.pdf>
26. Denolly S, Guo H, Martens M, Płaszczycza A, Scaturro P, Prasad V, Kongmanas K, Punyadee N, Songjaeng A, Mairiang D, Pichlmair A, Avirutnan P, Bartenschlager R. La secreción NS1 del virus del dengue se regula mediante la subunidad β de importina 1 que controla la expresión de la chaperona GRp78 y es objetivo del fármaco clínico ivermectina . *mBio* . 31 de octubre de 2023; 14(5) : e 0144123. Publicación electrónica del 13 de septiembre de 2023. PMID: 37702492; PMCID: PMC10653883. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.01441-23>
27. Cruz, A. Evaluación de la actividad antiviral de los fármacos NDGA (Nordihidroguaiaretic ácido , de la *Larrea tridentata* plant), Vitamina D, Lovastatina e Ivermectina ante infección con Dengue en células HuH7. Tesis para Maestría. Instituto Politécnico Nacional de México. Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. 2017.
<https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/1056/SSIT0014968.pdf?sequence=1>
<https://repositorio.cinvestav.mx/handle/cinvestav/1056>
28. Gobierno de México. Diseñan y prueban antivirales como estrategia para el control del Dengue. Octubre 2019.
<https://conexion.cinvestav.mx/Publicaciones/dise241an-y-prueban-antivirales-como-estrategia-para-el-control-del-dengue>
29. Niaz, A. La ivermectina es capaz de inhibir la replicación del VIH-1 y del virus del dengue mediante un inhibidor específico del mecanismo de importación nuclear mediado por importina α / β . *Puerta de la investigación* . Diciembre de 2021.

2<http://www.eldiariodelarioja.com.ar/21888-comenz-el-estudio-para-dar-tratamiento-al-dengue>

30. Low JG, Gatsinga R, Vasudevan SG, Sampath A. Desarrollo antiviral del dengue: un viaje continuo. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1062:319-332 . PMID: 29845542.

DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_22

31. Botta L, Rivara M, Zuliani V y Radi M. Enfoques de reutilización de fármacos para combatir la infección por el virus del dengue y enfermedades relacionadas. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, vol. 23, núm. 6, pág. 997-1019.

<https://article.imrpress.com/journal/FBL/23/6/10.2741/4630/Landmark4630.pdf>

32. Troost B, Smit JM. Avances recientes en el desarrollo de fármacos antivirales contra el virus del dengue. *actual opinar Virol* . 2020 agosto; 43: 9 -21. Publicación electrónica del 11 de agosto de 2020. PMID: 32795907. VIH, hepatitis C, lovastatina

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.07.009>

33. Lin CC, Chen WC. Efectividad del tratamiento de la amantadina contra la infección por el virus del dengue. *Am J Case Rep*. 5 de diciembre de 2016;17:921 -924. PMID: 27920420; PMCID: PMC5158130.

34. Koff WC, Elm JL Jr, Halstead SB. Inhibición de la replicación del virus del dengue por clorhidrato de amantadina. *Agentes antimicrobianos Quimioterápicos* . Julio de 1980; 18(1):125-9. IDPM: 7416739; PMCID: PMC283951.

DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.18.1.125>

35. Koff WC, Elm JL Jr, Halstead SB. Supresión de la replicación del virus del dengue in vitro mediante clorhidrato de rimantadina. *Soy J Trop Med Hyg* . 30(1):184-9. PMID: 7212165.

DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1981.30.184>

36. Rashmi SH, Disha KS, Sudheesh N, Karunakaran J, Joseph A, Jagadesh A, Mudgal PP. Reutilización de antivirales aprobados contra los serotipos del virus del dengue: un estudio mecanicista in silico e in vitro. *Buzos Mol*. 26 de agosto de 2023. Publicación electrónica antes de la impresión. Errata en: *Mol Divers*. 24 de noviembre de 2023. PMID: 37632595. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10716-5>

37. Riswari SF, Tunjungputri RN, Kullaya V, Garishah FM, Utari GSR, Farhanah N, Overheul GJ, Alisjahbana B, Gasem MH, Urbanus RT, de Groot PG, Lefeber DJ, van Rij RP, van der Ven A, de Mast Q. La desialilación de plaquetas inducida por el factor Von Willebrand es un mecanismo novedoso de eliminación de plaquetas en el dengue. *PLoS Pato* . 8 de marzo de 2019; 15(3): e1007500. PMID: 30849118; PMCID: PMC6426266. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007500>

38. Alianza contra el dengue. Tratamientos para el dengue: una Alianza Mundial contra el Dengue para abordar las necesidades insatisfechas. *Lancet Glob Salud*. 11(11):e1680-e1681. Publicación electrónica del 31 de agosto de 2023. PMID: 37660714.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00362-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00362-5)

39. Niranjana R, Saxena N y Das A. El control del dengue, si no mediante vacunación y estrategias de vectores, posiblemente mediante terapias. *Enfermedades infecciosas de The Lancet Correspondencia*. Enero de 2024.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00782-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00782-X)

40. Foy BD, Some A, Magalhaes T, Gray L, Rao S, Sougue E, Jackson CL, Kittelson J, Slater HC, Bousema T, Da O, Couliadiaty AGV, Colt M, Wade M, Richards K, Some AF, Dabire RK, Parikh S. Repetir la administración masiva de fármacos de ivermectina para el control de la malaria II: Protocolo para un ensayo doble ciego, aleatorizado por grupos y controlado con placebo para el control integrado de la malaria. *Protocolo JMIR Res* . 2023 20 de marzo; 12:e41197. PMID: 36939832; PMCID: PMC10132043.

DOI: <https://doi.org/10.2196/41197>

41. Dabira ED, Soumare HM, Lindsay SW, Conteh B, Ceesay F, Bradley J, Kositz C, Broekhuizen H, Kandeh B, Fehr AE, Nieto- Sánchez C, Ribera JM, Peeters Grietens K, Smit MR, Drakeley C, Bousema T, Achan J, D'Alessandro U. Administración masiva de medicamentos con dosis altas de ivermectina y dihidroartemisinina-piperaquina para la eliminación de la malaria en un área de baja transmisión con alta cobertura de intervenciones de control de la malaria: protocolo para el ensayo clínico aleatorizado del grupo MASSIV. *Protocolo JMIR Res* . 19 de noviembre de 2020; 9 (11): e 20904. PMID: 33211022; PMCID: PMC7714640.

DOI: <https://doi.org/10.2196/20904>

42. Heukelbach J, Winter B, Wilcke T, Muehlen M, Albrecht S, de Oliveira FA, Kerr-Pontes LR, Liesenfeld O, Feldmeier H. Tratamiento masivo selectivo con ivermectina para controlar las helmintiasis intestinales y las enfermedades parasitarias de la piel en una población gravemente afectada. *Toro Órgano Mundial de la Salud*. Agosto de 2004; 82 (8): 563-71. Publicación electrónica del 13 de septiembre de 2004. PMID: 15375445; PMCID: PMC2622929.

Texto completo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2622929/pdf/15375445.pdf>

43. Jittamala P, Monteiro W, Smit MR, Pedrique B, Specht S, Chaccour CJ, Dard C, Del Giudice P, Khieu V, Maruani A, Failoc -Rojas VE, Sáez -de- Ocariz M, Soriano- Arandes A, Piquero - Casals J, Faisant A, Brenier-Pinchart MP, Wimmersberger D, Coulibaly JT, Keizer J, Boralevi F, Sokana O, Marks M, Engelman D, Romani L, Steer AC, von Seidlein L, White NJ, Harriss E, Stepniewska K , Humphreys GS, Kennon K, Guerin PJ, Kobylinski KC. Una revisión sistemática y un metanálisis de datos de pacientes individuales sobre el uso de ivermectina en niños que pesan menos de quince kilogramos: ¿es hora de reconsiderar la contraindicación actual? *PLoS Negl tropo Dis* . 17 de marzo de 2021; 15 (3): e 0009144. Errata en: *PLoS Negl tropo Dis* . 6 de enero de 2023 ; 17(1): e 0011053. PMID: 33730099; PMCID: PMC7968658.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009144>

44. OMS. Oncocercosis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/onchocercosis>

45 Marty FM, Lowry CM, Rodríguez M, Milner DA, Pieciak WS, Sinha A, Fleckenstein L, Baden LR. Tratamiento de la estrongiloidiasis diseminada humana con una formulación veterinaria parenteral de ivermectina. *Clin Infect Dis*. 1 de julio de 2005; 41 (1): e 5-8. Publicación electrónica del 11 de mayo de 2005. PMID: 15937753.

DOI : <https://doi.org/10.1086/430827>

46. Vázquez Guillaumet LJ, Saul Z, Miljkovich G, Vilchez GA, Mendonca N, Gourineni V, Lillo N, Pinto M, Baig A, Gangcuangco LM. estrongiloides Infección por *Stercoralis* entre pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los Estados Unidos de América: informe de un caso y revisión de la literatura. *Am J Case Rep*. 3 de abril de 2017; 18: 339 -346. IDPM: 28366929; PMCID: PMC5386446.

DOI: <https://doi.org/10.12659/ajcr.902626>

47. Zeitler K, Jariwala R, Restrepo-Jaramillo R, Kapadia S, Casanas B, Alrabaa S, Sriaroon C. Uso exitoso de ivermectina subcutánea para el tratamiento de *Strongyloides estercoralis* hiperinfección en el contexto de obstrucción del intestino delgado e íleo paralítico en la población inmunocomprometida. Informe de caso de *BMJ*, 4 de junio de 2018; 2018: bcr 2017223138. PMID: 29866667; PMCID: PMC5990086.

DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223138>

48. Barrett J, Broderick C, Soulsby H, Wade P, Newsholme W. Uso de ivermectina subcutánea en el tratamiento de *Strongyloides graves* Infección por *stercoralis* : dos informes de casos y una discusión de la literatura. *J Antimicrobios Quimioma* . Enero de 2016; 71 (1): 220-5. Publicación electrónica del 12 de octubre de 2015. PMID: 26462990. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv315>

49. Lichtenberger P, Rosa-Cunha I, Morris M, Nishida S, Akpinar E, Gaitan J, Tzakis A, Doblecki - Lewis S. Hiperinfección estrongiloidiasis en un receptor de trasplante de hígado tratado con

ivermectina parenteral. *Transpl Infectar Dis* . Abril de 2009; 11 (2): 137-42. Publicación electrónica del 17 de diciembre de 2008. PMID: 19144097.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2008.00358.x>

50. Hennessey DC, Ballesteros ÓA, Merchán DJ, Guevara FO, Severiche DF. Ivermectina subcutánea para el tratamiento del síndrome de hiperinfección por *Strongyloides estercoralis* . *Biomédica* . 15 de junio de 2020;40(2):228-232. Inglés Español. PMID: 32673452; PMCID: PMC7505505.

DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5140>

51. Grossi PA, Lombardi D, Petrolo A, Rovelli C, Di Rosa Z, Perriccioli G, Rossi A, Minoja G, Scaglione F, Dalla Gasperina D. *Strongyloides estercoralis* Hiperinfección en un paciente infectado por el VIH tratado con éxito con ivermectina subcutánea. *tropo Medicina Infectar Dis* . 27 de abril de 2018 ;3(2):46. PMID: 30274442; PMCID: PMC6073990.

DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3020046>

52. Turner SA, Maclean JD, Fleckenstein L, Greenaway C. Administración parenteral de ivermectina en un paciente con estrongiloidiasis diseminada. *Soy J Trop Med Hyg* . 2005 noviembre;73(5):911-4. PMID: 16282302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282302/>

53. Organización Mundial de la Salud (OMS) y TDR (Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales). Directrices para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control del dengue: Nueva edición 2009.

[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31071/9789995479213-spa.pdf?](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31071/9789995479213-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

[sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31071/9789995479213-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

54. Jayarajah U, Dissanayake U, Abeysuriya V, De Silva PK, Jayawardena P, Kulatunga A, Fernando H, Madarasinghe M, Hapugoda D, Perera L, Kannangara V, Udayangani C, Peiris R, Faizer S, Yasawardene P, De Mel S, De Zoysa I, Seneviratne SL. Comparación de las clasificaciones de casos de dengue de la Organización Mundial de la Salud de 2009 y 1997 en una gran cohorte de pacientes del sur de Asia. *J Infect Dev Ctries* . 31 de julio de 2020; 14 (7): 781-787. PMID: 32794470.

DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.12468>

55. Tsai CY, Lee IK, Lee CH, Yang KD, Liu JW. Comparaciones de la enfermedad del dengue clasificada según los esquemas de clasificación del dengue de la Organización Mundial de la Salud de 1997 y 2009. *J Microbiol inmunol Infectar* . Agosto de 2013; 46 (4): 271-81. Publicación electrónica del 28 de septiembre de 2012. PMID: 23022142.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.07.005>

56. Sharieff S, Idrees A, Rafai W, Bukhari SUS. Uso de N-acetilcisteína (NAC) oral en la insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol. *Cureus* . 7 de marzo de 2023; 15(3): e 35852. PMID: 37033589; PMCID: PMC10077496. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.35852>

57. Tafere GG, Wondafrash DZ, Demoz FB. Reutilización de la N-acetilcisteína para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda inducida por el virus del dengue. *Hepat Med*. 3 de noviembre de 2020 ; 12: 173 -178. PMID: 33177895; PMCID: PMC7650016. DOI: <https://doi.org/10.2147/HMER.S263840>

58. Sriphongphankul H, Liabsuetrakul T, Osatakul S. Resultados clínicos de niños diagnosticados con insuficiencia hepática aguda asociada al dengue con o sin tratamiento con N-acetilcisteína: un estudio de cohorte retrospectivo. *J Trop Pediatr* . 17 de mayo de 2021;67(2):fmab 039. PMID: 34100091.

DOI : <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab039>

59. Kanter MZ. Comparación de acetilcisteína oral e intravenosa en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol. *Soy J Health Syst Pharm.* 1 de octubre de 2006; 63 (19): 1821-7. PMID: 16990628.

DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp060050>

60. Dissanayake DMDIB, Gunaratne WMSN, Kumarihamy KWMPP, Kularatne SAM, Kumarasiri PVR. Uso de N-acetilcisteína intravenosa en hepatitis aguda grave debida a infección grave por dengue: una serie de casos. *Enfermedad infecciosa de BMC.* 20 de septiembre de 2021;21(1):978. PMID: 34544380; PMCID: PMC8454086.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06681-9>

61. Gupta M, Gupta S, Sood D, Gupta A, Jesrani G. Papel de la N-acetilcisteína en la lesión hepática debida al dengue. *Doctor Trop.* Octubre de 2023; 53(4):475-480. Publicación electrónica del 13 de junio de 2023. PMID: 37312532.

DOI: <https://doi.org/10.1177/00494755231176317>

62. Amjad W, Thuluvath P, Mansoor M, Dutta A, Ali F, Qureshi W. N-acetilcisteína en la insuficiencia hepática aguda no inducida por paracetamol: una revisión sistemática y un metanálisis de estudios prospectivos. *prz Gastroenterol.* 2022;17(1):9-16. Publicación electrónica del 14 de julio de 2021. PMID: 35371352; PMCID: PMC8942009. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2021.107797>

63. Kumar G, Saini RP, Rani A. Estudio de la correlación del nivel de calcio sérico con la gravedad de la enfermedad en pacientes con dengue. *J Assoc Médicos India.* 2022 abril;70(4):11-12. PMID: 35443506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443506/>

64. Constantine GR, Rajapakse S, Ranasinghe P, Partthhipan B, Wijewickrama A, Jayawardana P. La hipocalcemia se asocia con la gravedad de la enfermedad en pacientes con dengue. *J Infectar desarrollador Pruebas.* 12 de septiembre de 2014 ;8(9):1205-9. PMID: 25212087.

DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.4974>

65. Shivanthan MC, Rajapakse S. Dengue y calcio. *Crítico internacional J enfermo Ciencia inyectable.* 2014 octubre-diciembre;4(4):314-6. PMID: 25625064; PMCID: PMC4296335.

DOI: <https://doi.org/10.4103/2229-5151.147538>

66. Kularatne , SAM, Ralapanawa , U., Dalugama , C. et al. Serie de 10 casos de dengue con presentaciones y complicaciones inusuales en Sri Lanka: una experiencia de un solo centro en 2016. *BMC Infect Dis* 18, 674 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3596-5>

67. Osuna-Ramos JF, Farfán -Morales CN, Cordero-Rivera CD, De Jesús-González LA, Reyes-Ruiz JM, Hurtado-Monzón AM, Palacios-Rápalo SN, Jiménez-Camacho R, Meraz-Ríos MA, Del Ángel RM. Medicamentos para reducir el colesterol como posibles antivirales: un enfoque de reutilización contra las infecciones por flavivirus. *Virus.* 28 de junio de 2023; 15 (7): 1465. PMID: 37515153; PMCID: PMC10383882. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15071465>

68. Bryan-Marrugo OL, Arellanos-Soto D, Rojas- Martínez A, Barrera-Saldaña H, Ramos- Jiménez J, Vidaltamayo R, Rivas-Estilla AM. Las propiedades de las estatinas contra el virus del dengue pueden estar asociadas con alteraciones en la expresión del perfil antiviral celular. *Mol Med Rep.* Septiembre de 2016;14(3):2155-63. Publicación electrónica del 13 de julio de 2016. PMID: 27431377. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5519>

69. Niranjan R, Murugasamy V, Sunilkumar A, Manoj H, Ganesh K, Vidhyapriya P, Sankari T, Muthukumaravel S, Kumar A. La atorvastatina atenúa la NS1 (proteína no estructural-1) de las expresiones de metaloproteinasas de matriz inducidas por el serotipo del dengue tipo 2 en células HL-60, diferenciadas a neutrófilos: implicaciones para la inmunopatogénesis de la enfermedad viral del dengue. *En t Inmunofarmacol.* 2022 de noviembre; 112: 109082 . Publicación electrónica del 12 de septiembre de 2022. PMID: 36108401.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109082>

70. Malavige GN, Jeewandara C, Wijewickrama A, Gunasinghe D, Mahapatuna SD,

Gangani C, Vimalachandran V, Jayarathna G, Perera Y, Wanigatunga C, Dissanayake H, Prathapan S, Narangoda E, Idampitiya D, Gomes L, Wickramanayake S, Sahabandu P, Ogg GS. Eficacia de la rupatadina para reducir la incidencia del dengue hemorrágico en pacientes con dengue agudo: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *PLoS Negl Trop Dis*. 16(6):e 0010123. PMID: 35648794; PMCID: PMC9191706.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010123>

71. Farfán -Morales CN, Cordero-Rivera CD, Osuna-Ramos JF, Monroy-Muñoz IE, De Jesús-González LA, Muñoz-Medina JE, Hurtado-Monzón AM, Reyes-Ruiz JM, Del Ángel RM. El efecto antiviral de la metformina sobre la infección por el virus del zika y el dengue. *Sci Rep*. 22 de abril de 2021; 11 (1): 8743. PMID: 33888740; PMCID: PMC8062493.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87707-9>

72. Kellstein D, Fernandes L. Tratamiento sintomático del dengue: ¿debe reconsiderarse la contraindicación de los AINE? *Medicina de posgrado*. Marzo de 2019;131(2):109-116. Publicación electrónica del 16 de enero de 2019. PMID: 30575425.

DOI: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1561916>

73. Rothan HA, Bahrani H, Abdulrahman AY, Mohamed Z, Teoh TC, Othman S, Rashid NN, Rahman NA, Yusof R. El ácido mefenámico en combinación con ribavirina muestra efectos significativos en la reducción de la infección por el virus chikungunya in vitro e in vivo. *Res. antiviral*. Marzo de 2016 ; 127:50 -6. Publicación electrónica del 18 de enero de 2016. PMID: 26794398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.01.006>

74. Rothan HA, Buckle MJ, Ammar YA, Mohammadjavad P, Shatrah O, Noorsaadah AR, Rohana Y. Estudiar la actividad antiviral de algunos derivados de la tetraciclina y los antiinflamatorios no esteroides contra el virus del dengue. *tropo Biomédica* . 2013 diciembre;30(4):681-90. PMID: 24522138. Texto completo en: https://www.msptm.org/files/681_690_Rothan_HA.pdf

75. Lin CK, Tseng CK, Wu YH, Liaw CC, Lin CY, Huang CH, Chen YH, Lee JC. La ciclooxigenasa-2 facilita la replicación del virus del dengue y sirve como objetivo potencial para el desarrollo de agentes antivirales. *Representante de ciencia ficción* 20 de marzo de 2017; 7:44701 . PMID: 28317866; PMCID: PMC5357798.

DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44701>

76. Kao JC, HuangFu WC, Tsai TT, Ho MR, Jhan MK, Shen TJ, et al. (2018) El fármaco antiparasitario Niclosamida inhibe la infección por el virus del dengue al interferir con la acidificación endosómica independientemente de mTOR. *PLoS Negl tropo Dis* 12(8): e0006715.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006715>

77. Wang LF, Lin YS, Huang NC, Yu CY, Tsai WL, Chen JJ, Kubota T, Matsuoka M, Chen SR, Yang CS, Lu RW, Lin YL, Chang TH. El virus del dengue inhibido por la hidroxiclороquina está asociado con la maquinaria de defensa del huésped. *J Interferón Citocina Res*. Marzo de 2015;35(3):143-56. Publicación electrónica del 16 de octubre de 2014. PMID: 25321315; PMCID: PMC4350140. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0038>

78. Aguirre-Chang, Gustavo, Córdova M., José Aníbal y Trujillo F., Aurora. Efectos secundarios por dosis de 180 mg de Ivermectina. Reporte de 4 Casos: 1 con COVID y 3 con Dengue grave. *Puerta de la investigación* . Mayo de 2023. <https://www.researchgate.net/publication/371165631>

79. Aguirre-Chang, Gustavo, Córdova M., José Aníbal y Trujillo F., Aurora. COVID por variantes del SARS CoV-2: Inclusión de Nifuroxazida en la Primera Línea de Acción Terapéutica. *Puerta de la investigación* . Febrero de 2021. <https://www.researchgate.net/publication/349089526>

80. Aguirre-Chang G, Córdova M. JA, Trujillo FA COVID por variantes de SARS CoV-2: Inclusión de Nifuroxazida y Atapulgita . Puerta de la investigación . 18 de enero de 2021.

DOI: <http://dx.doi.org/10.13140/RC.2.2.25174.68166/2>

<https://www.researchgate.net/publication/348590133>

81. Khodir A, Samra Y., Said E. Un nuevo papel de la nifuroxazida en la atenuación de las lesiones pulmonares y miocárdicas agudas asociadas a la sepsis; Papel de la interrupción de la señalización de TLR4/NLPR3/IL-1 β . Ciencias de la vida, vol. 256, septiembre de 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117907>

82. Althagafy HS, El-Aziz MKA, Ibrahim IM, Abd-Alhameed EK, Hassanein EHM. Actualizaciones farmacológicas de nifuroxazida: efectos preclínicos prometedores y los mecanismos moleculares subyacentes. Eur J Pharmacol . 2023 julio, publicación electrónica 2023 14 de mayo. PMID: 37192715.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175776>

83. Nelson EA, Hideshima T, Gashin LB, et al. La nifuroxazida inhibe la función STAT3 y muestra una potente actividad antitumoral contra el mieloma múltiple. Sangre (2006) 108 (11): 3450.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.3450.3450>

84. Nelson EA, Walker SR, Kepich A, Gashin LB, Hideshima T, Ikeda H, Chauhan D, Anderson KC, Frank DA. La nifuroxazida inhibe la supervivencia de las células de mieloma múltiple al inhibir directamente STAT3. Sangre. 15 de diciembre de 2008; 112 (13): 5095-102. Publicación electrónica del 29 de septiembre de 2008.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-12-129718>

85. Song L, Cao X, Ji W, Zhao L, Yang W, Lu M, Yang J. La inhibición de STAT3 mejora la expresión de UCP1 y la función mitocondrial en los adipocitos marrones. Eur J Pharmacol . 5 de julio de 2022 ; 926: 175040 . Publicación electrónica del 19 de mayo de 2022. PMID: 35598846.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175040>

86. Jia H, Cui J, Jia X, et al. Efectos terapéuticos de la inhibición de STAT3 por nifuroxazida en la enfermedad de injerto contra huésped aguda murina: fármaco antiguo, uso nuevo.

Informes de medicina molecular. 2017 diciembre;16(6):9480-9486. DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7825>

87. Dijo E, Zaitone S, Eldosoky M, Elsherbiny N. (2017). La nifuroxazida, un inhibidor de STAT3, mitiga la carga inflamatoria y protege contra la nefropatía inducida por la diabetes en ratas. Interacciones Químico -Biológicas. 281. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.030>

88. Bailly C. Hacia un reposicionamiento del fármaco antibacteriano nifuroxazida para el tratamiento del cáncer. Descubrimiento de fármacos hoy . 2019 septiembre;24(9):1930-1936.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.017>

89. Yang F, Hu M, Lei Q, et al. La nifuroxazida induce la apoptosis y altera la metástasis pulmonar en un modelo de cáncer de mama. Muerte celular y enfermedad. marzo de 2015; 6:e 1701.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2015.63>

90. Luo, Y., Zeng, A., Fang, A. et al. La nifuroxazida induce la apoptosis, inhibe la migración y la invasión celular en el osteosarcoma. Invest New Drugs 37, octubre;37(5):1006-1013. Publicación electrónica del 25 de enero de 2019. PMID: 30680584.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00724-4>

91. Khodir A, Said E. La nifuroxazida atenúa la encefalopatía hepática inducida experimentalmente y la hiperamonemia asociada y la activación de cJNK /caspasa-8/TRAIL en ratas, Life Sciences, vol. 252, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117610>

92. Aguirre-Chang Gustavo. y Trujillo Aurora. COVID-19: "Prueba Terapéutica" para pacientes con Síntomas Persistentes o Post-Agudos. Para COVID Largo, COVID Sub-Agudo y Crónico, Largo Recorrido, Síndrome Post-COVID, Secuelas Post-Agudas o COVID Persistente. Investigación Puerta . Septiembre de 2020. <https://www.researchgate.net/publication/344325326>

93. Aguirre-Chang G. y Trujillo A. COVID Sub-Agudo y Crónico: “Prueba Terapéutica” para pacientes con Síntomas Persistentes de COVID Post-Agudo para el diagnóstico de Infección Viral Persistente. Puerta de la investigación. Abril de 2021. <https://www.researchgate.net/publication/351051024>
94. Aguirre-Chang Gustavo y Trujillo F, Aurora. Primer Protocolo y Prueba Terapéutica con Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (Truvada o genérico) para ayudar al diagnóstico de persistencia viral en Síndrome de COVID Post-Agudo (PACS) o COVID Largo y en EM/SFC. Puerta de la investigación . Diciembre de 2022. <https://www.researchgate.net/publication/366412536>
95. Otras publicaciones disponibles en: <https://www.researchgate.net/profile/Gustavo-Aguirre-Chang>