

# **PROPUESTAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

## **COVID 19**

Dr. Héctor E. Carvallo

### **PRÓLOGO**

En estos tiempos de zozobra, donde cada día debemos lamentar nuevas muertes por COVID 19, y donde los Centros Asistenciales se encuentran abarrotados, cabe mencionar el motivo de la redacción de las siguientes páginas.

Desde un principio (Enero de 2020) era evidente que esta epidemia llegaría a todos los confines de la Tierra, y que su arribo era solo cuestión de tiempo.

Con esa consigna, comenzamos a capacitar a los Agentes de Salud a nuestro cargo, con el “state of the art” proveniente de los Países primeramente afectados.

En esas circunstancias, reparamos en varios puntos irrefutables:

No existía relación entre las isotermas y la virulencia viral.

La mortalidad se presentaba mayormente en gerontes, pero podía producirse a cualquier edad.

Las terapéuticas iniciales eran precipitadas por la desesperación, sin asidero científico, y sin resultados promisorios.

La información provista por la OMS era errática, errónea, incompleta, tardía e imposible de ser tomada en serio.

Cualquier política sanitaria destinada a paliar la epidemia, debía contar con una sustentabilidad económica, ya que sería imposible enfrentar miles de casos con medicaciones inalcanzables por su costo.

La vacuna era motivo de promoción y publicidad, pero se hallaba muy lejos en el futuro.

Con esos preceptos en cuenta, comenzamos los ensayos terapéuticos, basados en la fisiopatogenia de la infección (la forma en que el virus penetra, daña y mata), y buscando su “talón de Aquiles”, de la forma más lógica posible.

Fue entonces que notamos los estudios australianos in vitro, con una vieja conocida – sobre todo, de los Pediatras, Dermatólogos y Gastroenterólogos Argentinos- la ivermectina.

Nos remitimos a quienes más la habían usado: los africanos, y descubrimos una amplia gama de funciones, inaplicadas hasta ahora, y que motivan el presente escrito.

Nuestra única intención es cumplir con el juramento hipocrático: preservar la vida humana.

## **INTRODUCCIÓN**

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 podría expandir el tropismo o incrementar 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 nucleocitoplasmático 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 ya ha sido demostrada, y su ulterior necesidad de contar con la importina arriba descrita, está también confirmada. Este receptor funcional se encuentra 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 (véase más adelante).

## **DESARROLLO DE EVENTOS CLÍNICOS**

Antes de proceder a enumerar los mismos, debemos enfatizar dos premisas:

Entre el 30 y el 50 % de los pacientes que contraigan COVID 19 será asintomático u oligosintomático. Este hecho no dará lugar a la consulta, e incidirá directamente en un subregistro notorio de los casos.

La segunda premisa, aún más, perturbadora, es que esos pacientes son tan contagiantes como los casos moderados y severos.

El período de incubación del virus se ha calculado en 5.1 días (95% CI, 4.5 a 5.8 días), y se dice que el 97.5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (95% CI 8.2 a 15.6 días).

Se ha calculado una mortalidad del 5.7%.

El paciente con COVID promedio se presenta con fiebre (78%), tos (60-79%) y mialgias o fatiga (35.8 a 44%). El 55% desarrolla disnea, la cual aparece en promedio 8 días posterior al inicio de los

síntomas. A las manifestaciones expresadas más arriba, debe sumarse la presencia de infección conjuntival bilateral, sin secreciones asociadas, hipogeusia, rash cutáneo e hiposmia.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio, los cuales se pueden realizar en una gran variedad de muestras biológicas.

Las muestras de lavado broncoalveolar mostraron la mayor sensibilidad (93%), seguido de las del esputo (72%), hisopados nasales (63%), biopsia por cepillado con fibrobroncoscopio (46%), hisopados faríngeos (32%), heces (29%) y, por último, sangre (1%). Se reporta una sensibilidad del 91% en muestras de saliva.

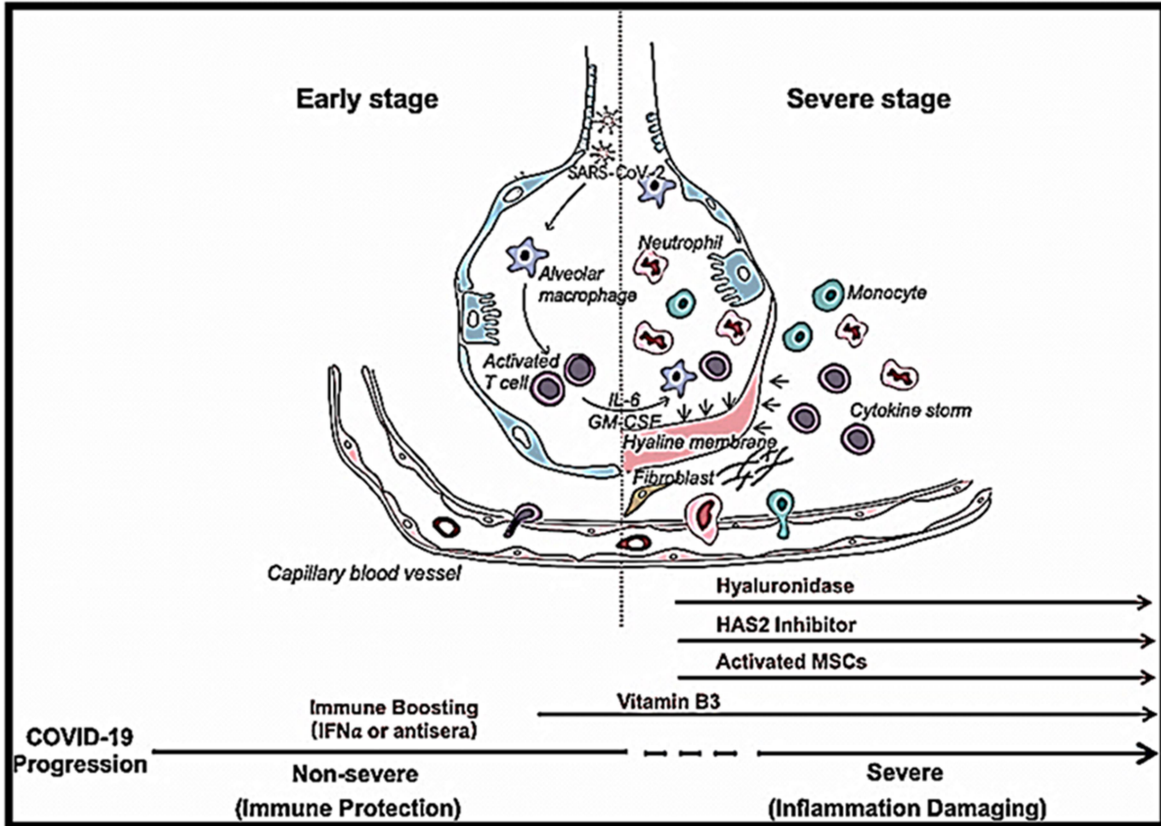
La Tomografía Axial Computada (TAC) tiene una gran utilidad como estudio complementario en el abordaje diagnóstico de COVID-19, pero ello no desacredita el seguimiento por Radiología convencional, de no contarse con medios más sofisticados.

La evidencia sugiere que un subgrupo de pacientes con formas severas de COVID 19 puede presentar un síndrome de tormenta de citoquinas.

Por ello, recomendamos la identificación y el tratamiento de la hiperinflamación utilizando terapias aprobadas existentes con perfiles de seguridad comprobados para abordar la necesidad inmediata de reducir la mortalidad en aumento (ver Propuesta terapéutica).

La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica.

En adultos, la SHLH se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales, y ocurre en el 3,7–4,3% de los casos de sepsis.



Las características cardinales de sHLH incluyen fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; la afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes.

Un perfil de citoquinas que se asemeja a sHLH está asociado con la gravedad de la enfermedad de COVID-19, caracterizada por un aumento de la interleucina (IL) -2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- $\gamma$ , proteína quimioatrayente de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .

Los predictores de mortalidad de un reciente estudio retrospectivo y multicéntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 en Wuhan, China, incluyeron ferritina elevada (media 1297,6 ng / ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng / ml en sobrevivientes;  $p < 0,001$ ) e IL-6 ( $p < 0,0001$ ), lo que sugiere que la mortalidad podría deberse a hiperinflamación viral.

No obstante, se han ido reportando casos donde se halló afectación de tejido y órganos cuya concentración de receptores ACE es muy disímil (miocardio, cerebro). En todos ellos, el común denominador fue a trombosis de pequeños vasos, tal cual se observa en entidades tales como el Síndrome Antifosfolídico Catastrófico.

Hace más de un siglo, Virchow propuso que la formación y la propagación de los trombos estaba provocada por anomalías en tres áreas clave:

El flujo sanguíneo

La pared vascular

Los componentes de la sangre

Estos tres factores se conocen como la tríada de Virchow.

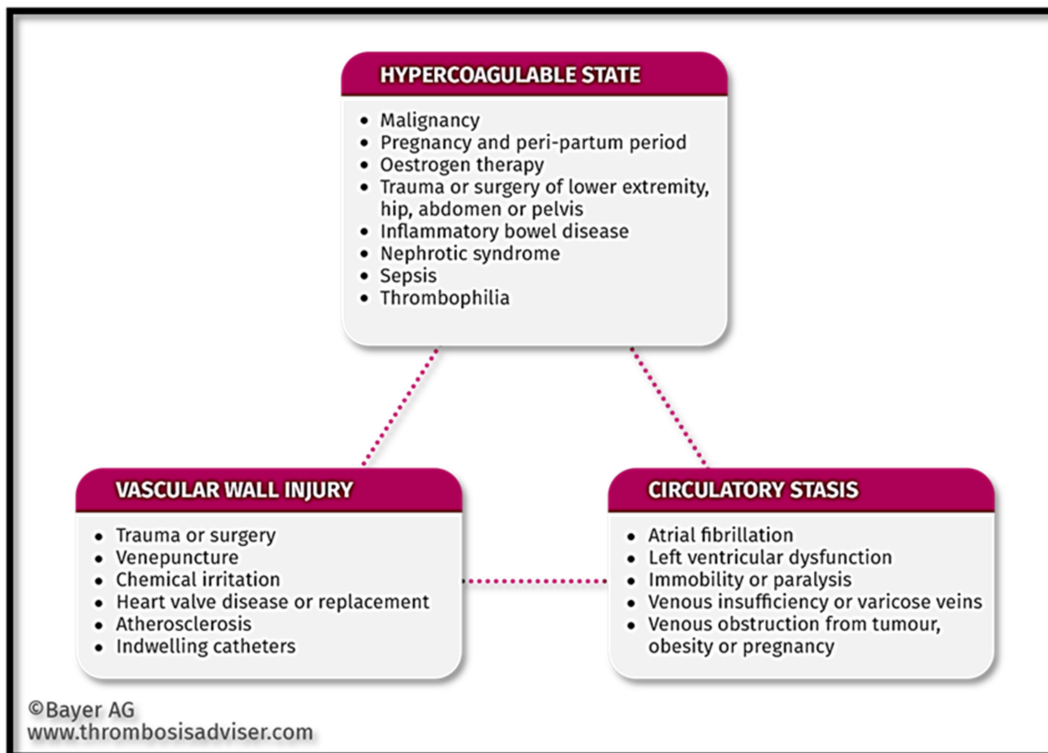
En la actualidad los factores de la tríada de Virchow se han acotado con mayor detalle:

Estasis circulatoria: anomalías de hemorreología y turbulencia en las bifurcaciones vasculares y las regiones estenóticas.

Lesión en la pared vascular: anomalías en el endotelio, tales como aterosclerosis e inflamación vascular asociada.

Estado hipercoagulable: anomalías en las vías de coagulación y fibrinolíticas y en la función plaquetaria asociadas a un mayor riesgo de TEV y otras cardiovasculopatías (como, por ejemplo, arteriopatía coronaria [APC], insuficiencia cardíaca e ictus en pacientes con FA).

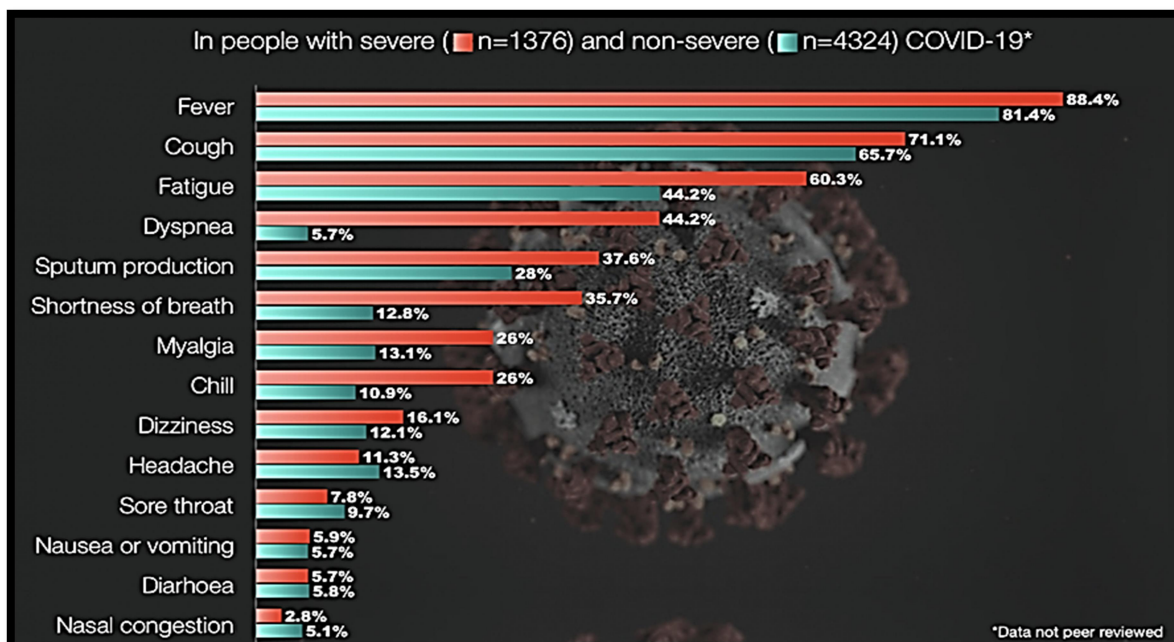
Todos conllevan a un estado de hipercoagulabilidad, que podría explicar la formación de microtrombosis en distintas localizaciones., tal cual se ha reportado reiteradamente en pacientes con COVID 19.



La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio, los cuales se pueden realizar en una gran variedad de muestras biológicas.

Las muestras de lavado broncoalveolar mostraron la mayor sensibilidad (93%).

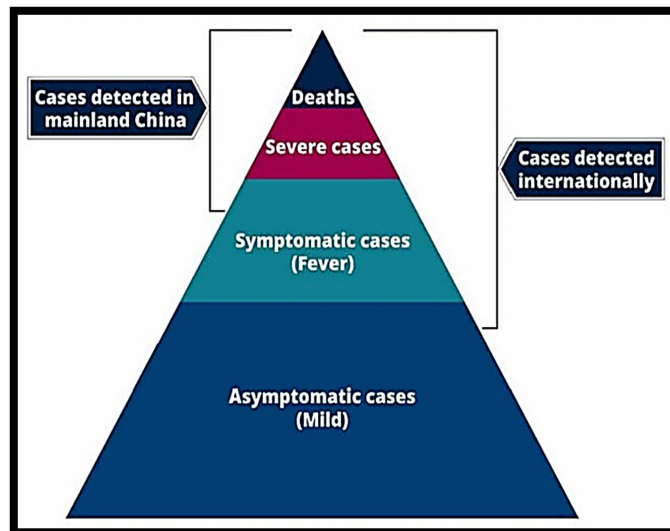
Se reporta una sensibilidad del 91% en muestras de saliva, seguidas por las del esputo (72%), hisopados nasales (63%), biopsia por cepillado con fibrobroncoscopio (46%), hisopados faríngeos (32%), heces (29%) y, por último, sangre (1%).



La infección por COVID-19 se ha propagado ampliamente en la Región de las Américas tras la rápida diseminación del virus en China y su introducción subsecuente en otros países.

Según los datos de los primeros países afectados en la pandemia, cerca del 40% de los casos experimentará una enfermedad leve, el 40% experimentará una enfermedad moderada como la neumonía, el 15% de los casos experimentará una enfermedad grave y el 5% de los casos padecerá una enfermedad crítica.

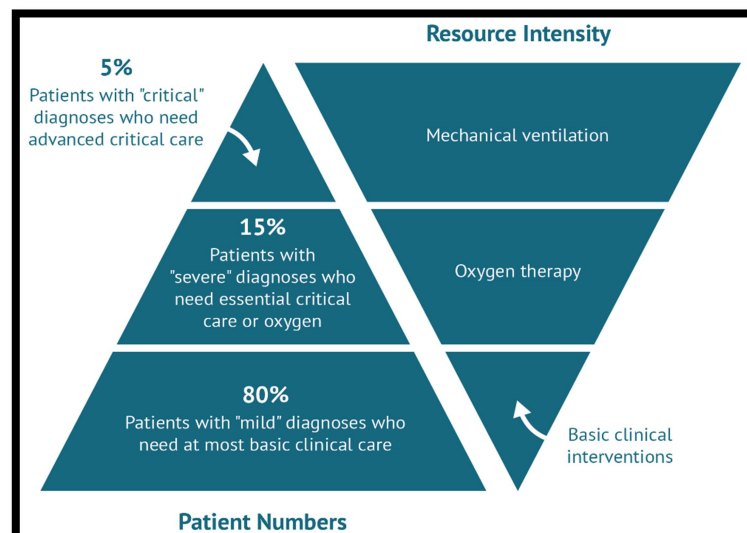
La misma distribución que se observó inicialmente en China, se repitió en el resto del Mundo.



El 3 de marzo se confirmó el primer caso de COVID-19 en Argentina, correspondiente a un viajero proveniente de Italia.

El número de casos confirmados estará en relación directa con el número de muestras tomadas (que sigue siendo escaso). Y, a su vez, en términos generales se referirá a los casos que consulten.

Hay una relación inversa entre estos, y la gravedad de presentación de la infección.



## ¿CUÁNTOS CASOS DE COVID HAY REALMENTE EN ARGENTINA?

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

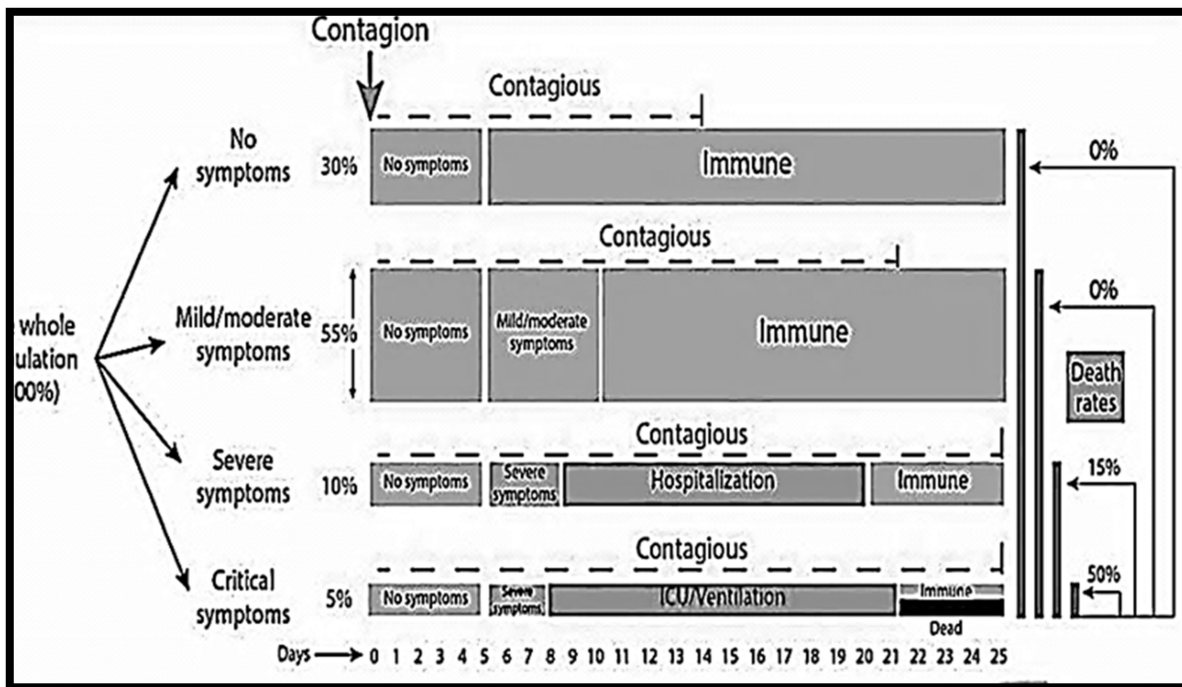
Basándonos en datos de la revista The Lancet, se deduce que menos del 50 % de los infectados sabrá de su condición, por ser asintomáticos u oligosintomáticos (Fig. 1).

Asimismo, las Autoridades Argentinas han reconocido públicamente 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.

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 31.577 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 40 % 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 40 % 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.

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.

La lectura “optimista” sería que, si hay 300.000 personas contagiadas y 2700 fallecidas, la letalidad sería más baja que la inicialmente propuesta: 1 %.

Pero claro, para quien haya enfermado, y –sobre todo- para quien haya perdido un ser querido, estos números son sólo eso: NÚMEROS.

Para ellos, la incidencia habrá sido del 100 %.

Y eso, también, es COMPRENSIBLE y RESPETABLE...

A las víctimas, a sus deudos, al Equipo de Salud que –abnegadamente- se expone día tras día para mitigar esta cruda realidad, va destinado este Suplemento.

### **DILEMA ACTUAL ENTRE LA METODOLOGÍA TRADICIONAL Y EL “FRENTE DE BATALLA”**

Las crisis importantes a menudo revelan las normas ocultas del sistema científico, haciendo públicas las prácticas bien conocidas dentro de la ciencia.

El brote de COVID-19 expone una verdad incómoda sobre la ciencia: el actual sistema de comunicación académica no satisface las necesidades de la ciencia y la sociedad.

Más específicamente, la crisis pone de manifiesto dos ineficiencias en el sistema de investigación: el valor predeterminado de la ciencia cerrada y el énfasis excesivo en las publicaciones de élite, independientemente del contexto y las consecuencias de la investigación.

Wellcome Trust calificó al coronavirus como una “amenaza importante y urgente para la salud global” y pidió a “investigadores, revistas y patrocinadores que se aseguren de que los resultados de la investigación y los datos relevantes para este brote se compartan rápida y abiertamente para informar a la respuesta de salud pública y ayudar a salvar vidas”.



Los firmantes de esta declaración se comprometieron a hacer que todas las investigaciones y datos sobre el brote se abrieran de inmediato: en repositorios de preprints para aquellos artículos que no han sido revisados por pares y en plataformas de revistas para aquellos artículos que ya han sido revisados.

Este es un paso positivo, pero no llega lo suficientemente lejos como para satisfacer las necesidades del público, y –peor aún- no reduce la permanente pérdida de vidas que la pandemia produce.

La pandemia de COVID-19 representa la mayor crisis de salud pública mundial de esta generación y, potencialmente, desde el brote de influenza pandémica de 1918.

La velocidad y el volumen de ensayos clínicos lanzados para investigar posibles terapias para COVID-19 destacan tanto la necesidad y capacidad de producir evidencia de alta calidad incluso en medio de una pandemia.

No se ha demostrado que las terapias sean efectivas hasta la fecha.

Los récords de contagios están ocurriendo cuando apenas ha transcurrido el primer mes del invierno, por lo que el restablecimiento de la normalidad puede ser problemático.

Pero aun así, es necesario bajarse del tigre; es decir, volver al pleno funcionamiento de la producción, de los servicios, de los poderes del estado y de la administración pública.

Y para posibilitar eso, es necesario cambiar el discurso del miedo por el de la prudente confianza, tanto en la conveniencia de volver a la normalidad, como en la capacidad del sistema de salud de curar a los enfermos.

Sin entrar en el análisis de las intenciones ni en la atribución de responsabilidades, no se puede negar la existencia de un discurso del miedo que caló hondo en la sociedad.

Este se basó, primero, en la continua y exagerada presencia pública de los contagios, de las muertes, y de los dramas humanos relacionados.

En la Argentina existen muchas causas de mortalidad más importantes, pero –sencillamente- de eso no se habló y esas muertes son invisibles.

En segundo lugar, el miedo se transformó en pánico para mucha gente ante la percepción de que el sistema de salud no estaba capacitado para dar una adecuada contención, limitándose a seguir los protocolos aconsejados por la OMS cuya aplicación, en la experiencia de muchos países, ocasionara diversas críticas.

Por otra parte, nunca la autoridad sanitaria fue tan desafiada como en esta ocasión por científicos independientes.

Epidemiólogos argentinos cuestionaron la mismísima utilidad de la cuarentena, en tanto que desde la orilla de la Inmunología se criticó a los epidemiólogos en general por ignorar que la población se encuentra parcialmente inmunizada por otras cepas de coronavirus.

En tanto, desde la práctica médica, se fueron descubriendo en todo el mundo muchas mejoras a los protocolos “estándar” aconsejados por la OMS.

Si bien todo esto puede haber ocasionado desconfianza e influido en el miedo, en general las críticas fueron razonables y fueron señalando políticas y tratamientos alternativos valiosos.

Tomemos dos ejemplos: Italia, que aprendió de sus errores y Uruguay, que aprendió de los errores ajenos.

Después de estudiar autopsias, los italianos determinaron que el virus –en sus manifestaciones severas- afecta la sangre causando anoxia, suscita una respuesta desproporcionada del sistema inmunológico, que a su vez produce coagulación intravascular diseminada, cuyo desarrollo termina colapsando principalmente los pulmones.

Ante eso, modificaron –con éxito- los tratamientos recurriendo a fármacos muy conocidos para controlar aquellos efectos (anoxia, inflamación, trombosis) que son –en definitiva- los que llevan a las complicaciones y en algunos casos, a la muerte.

Por otra parte, establecieron protocolos para tratar a los pacientes desde el “día uno”, generalmente en la modalidad ambulatoria y domiciliaria, tal como surge de la comunicación científica de expertos que estuvieron en el vórtice de la pandemia en la Lombardía.

El tratamiento temprano tendiente a prevenir, evitar o moderar aquellos efectos que llevan a estados de gravedad, requiere una mejora sustancial en el llamado nivel primario de atención. Esta es la clave del éxito de la experiencia uruguaya.

Del otro lado del charco hicieron las cosas bien, generando un estado de confianza en la sociedad y haciendo innecesario imponer cuarentenas.

¿Cómo no va a ser así, si al 5 de julio el gobierno informó que, de 956 casos positivos, tenían 849 personas recuperadas, 28 fallecidos, y de los 79 casos actuales, sólo una persona se encontraba en cuidados intensivos?

Los logros se deben al tratamiento temprano y a un primer nivel de atención primaria muy contenedor: articulación de los efectores públicos y privados, con fuerte presencia de médicos de familia, atención domiciliaria, un sistema de emergencia prehospitalario -evitando que en la medida de lo posible que un eventual paciente vaya al hospital- pruebas para casos sospechosos en los propios hogares, en su diseño esencial.

¿Acaso estamos hablando de un país de un nivel de desarrollo y de cultura muy diferente del nuestro?

Nuestra propuesta terapéutica, **IDEA**, se basa en: la falta de evidencia sustentable en los otros tratamientos experimentales hasta ahora propuestos, el hecho que todos los fármacos incluidos se hallan en la Farmacopea Argentina, aprobados por el ANMAT y el Ministerio de Salud de la Nación, su bajo costo en relación con los otros ensayos, la menor incidencia de efectos secundarios o indeseables, y la posibilidad de uso masivo, sin las limitantes de los fármacos en ensayo.

Hemos sido testigos estupefactos de las dilaciones, contradicciones, marchas y contramarchas de muchos estamentos supranacionales (OMS; CDC; NICE; etc.), por lo que desarrollamos nuestros propios scores y esquemas, que son seguramente perfectibles, pero que –a la luz de los resultados preliminares- han sido mejores que lo observado hasta ahora.

## APORTES SOBRE MEDICACIÓN

### LA EVIDENCIA (O LA FALTA DE ELLA) EN LOS DISTINTOS ENSAYOS TERAPÉUTICOS

Desglosaremos, a continuación, algunos conceptos sobre la medicación actualmente en uso. Antes, debemos enfatizar que no existe, al momento de redactar estas líneas, un tratamiento que se haya erigido como eficaz contra el COVID 19.

#### HIDROXICLOROQUINA

La hidroxiclороquina se considera un fármaco antirreumático. Su síntesis se obtiene a partir de la quinidina y esta de la quinina. Las dos últimas son fármacos antipalúdicos, cuyos primeros usos se remontan al imperio incaico. Puede disminuir el dolor y la hinchazón de la artritis, prevenir el daño articular y reducir el riesgo de discapacidad a largo plazo.

No está claro por qué la hidroxiclороquina es eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunes; se cree que interfiere en la modulación del sistema inmunológico.

Un meta-análisis de los 142 ensayos llevados a cabo desde su propuesta de uso en la pandemia hasta el 14/4/2020, demostró que la hidroxiclороquina no evidenció efectos beneficiosos.

Por el contrario, su característica arritmógena, sumada al hecho que la mayoría de los primeros pacientes eran de edad avanzada (propensos a las arritmias cardíacas) y que, en los casos de neumonía se lo asociaba a un macrólido también arritmógeno (azitromicina), concluyeron por descartarla del escaso arsenal terapéutico existente en esta pandemia.

#### KALETRA

Kaletra contiene dos medicamentos usados contra el VIH: lopinavir y ritonavir.

Es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos y niños mayores de 14 días de vida.

Se usa siempre junto con otros medicamentos contra el VIH; tomados a diario coadyuvan a la medicación de base, y se cree que también reducen el riesgo de transmisión del VIH.

Kaletra puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, trastornos del hígado, pancreatitis, arritmias cardíacas, reacciones alérgicas graves e interacciones medicamentosas potencialmente mortales.

Entre sus efectos secundarios considerados “menores”, se hallan el dolor abdominal intenso y la alteración del ritmo evacuatorio, dando lugar a diarrea. Si se recuerda que ambos son parte de la signosintomatología observada en el período de estado de la infección por COVID 19, su exacerbación por la medicación puede llegar a impedir el uso de la misma.

Por otra parte, no existe, a la fecha, ningún estudio que cuente con rigor científico (universo de estudio extenso, comparación con otros fármacos y no con placebo) que demuestre su eficacia en esta pandemia.

### REMDESIVIR

Es un análogo de nucleótido experimental, del cual se cree que interfiere con la polimerización del ARN del virus.

Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad del virus del Ébola. Se han publicado estudios abiertos sobre su uso compasivo, cuyos datos deben interpretarse con cautela, dado que la recogida de datos en un programa de uso compasivo es limitada, el tamaño de la cohorte analizada es pequeño, no existe un grupo de control aleatorizado y el tiempo del seguimiento de los pacientes es corto.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio incluye 237 pacientes (158 tratados con remdesivir y 79 tratados con placebo) con infección grave. La variable principal usada fue “Tiempo hasta mejoría clínica”. En este estudio, remdesivir no mostró diferencia frente a placebo en el tiempo hasta la mejoría clínica (Hazard ratio 1.23 [IC 95% 0.87–1.75]).

Entre sus efectos secundarios, destacan: reacción inmediata a la infusión con síntomas como presión arterial baja, náuseas, vómitos, sudoración y escalofríos con temblores.

Si se produce una reacción alérgica grave, los síntomas incluyen: erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en la cara/lengua/garganta), mareos intensos y disnea.

### TOCILIZUMAB Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

El tocilizumab es un medicamento biológico aprobado para tratar la artritis reumatoide (AR) en adultos, la artritis reumatoide juvenil (ARJ) poliarticular y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en niños. Tocilizumab es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6.

Los medicamentos biológicos son artificiales y se fabrican por medio de técnicas de ingeniería genética.

Se los utiliza para suprimir el sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunitarias.

Aunque existen numerosos ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de TCZ y otros fármacos similares para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

No se recomienda el uso de tocilizumab (o similares), en caso de:

Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad;

Neutrófilos < 500 células/mmc;

Plaquetas < 50.000 células/mmc;

Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;

Presencia de comorbilidad que puede llevar a mal pronóstico;

Diverticulitis complicada o perforación intestinal;

Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).

Las reacciones adversas más graves identificadas en los pacientes tratados con tocilizumab fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia y riesgo de sangrado y daño hepático.

#### INTERFERÓN BETA-1B (IFNB) E INTERFERÓN ALFA-2B

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de los interferones de tipo I para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

Es más, hay evidencias recientes que muestran como el interferón es capaz de aumentar la expresión de ACE2 en células epiteliales humanas, lo cual puede favorecer la infección.

#### SUERO / PLASMA DE CONVALESCIENTES

El uso de suero y plasma fresco datan desde los albores del siglo XX.

Es indudable el beneficio del suero antiofídico dado que, a pesar de su corta vida media, ésta excede la de la toxina inoculada por las víboras.

Del mismo modo, el plasma fresco ha sido un excelente aporte de factores de coagulación K dependientes, en los pacientes con insuficiencia hepática. En ellos –a diferencia del caso anterior– la persistencia del daño funcional hepático hace inviable su uso prolongado.

La administración de sueros heterólogos (ej.: equinos) fue útil para el tratamiento precoz de clostridios (*C. Tetanii*), pero su uso se abandonó cuando se obtuvieron inmunoglobulinas sintéticas, lo cual reducía los efectos adversos de aquellos.

En el mejor de los casos, el suero / plasma tiene una duración muy limitada, requiere –por tanto– de administraciones reiteradas, y debería reservarse para casos extremos.

Los primeros resultados (tanto extranjeros como los llevados a cabo en el Hospital de Clínica José de San Martín) son desalentadores.

## **BASES DE LA TERAPÉUTICA PROPUESTA**

### **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PERSONAS ENFERMAS: I.D.E.A.**

La misma descansa sobre cuatro pilares: Ivermectina, Aspirina, Dexamentasona y Enoxaparina.

#### **IVERMECTINA**

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, con propiedades vermícidas y ectoparasiticidas. Fue descubierta y comercializada para uso animal a comienzos de los ochenta.

Aprobada en 1997 por la FDA para estrongilidiasis en dosis única de 200 mcg/kg y en escabiosis costrosa (Sarna Noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 mcg/kg, cada semana por 2 semanas.

En Argentina, se comercializa para uso humano desde hace casi 20 años.

Peró, mucho más recientemente, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre distintas variedades de flavivirus, dengue, Zica, Chikunguña, etc.

Se ha reportado que la ivermectina es un inhibidor del SARS-CoV-2.

Se cree que esta actividad se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMP $\alpha$  /  $\beta$ 1 durante la infección. Estos informes sugirieron que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2, ya que demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 in vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs. in vitro.

Si bien los estudios in vitro han usado dosis que —extrapoladas a las recomendadas en el tratamiento de ectoparasitosis en humanos— pudieran parecer elevadas, lo cierto es que estudios llevados a cabo en voluntarios sanos, hace más de dos décadas, probaron que la dosis usuales pueden llegar a decuplicarse, sin que se presenten efectos secundarios y/o adversos importantes.

Los efectos secundarios reportados son fiebre, cefalea, prurito, edema, mialgia y artralgias en 64% de ellos con la primera dosis, y de 50% con la segunda, pero de leve a moderada intensidad, que cedieron fácilmente con aspirina y/o antihistamínicos, con lo que se concluye que la droga es bien tolerada hasta en niños mayores de 5 años. También se han reportado mareo, somnolencia, hipotensión, etc.

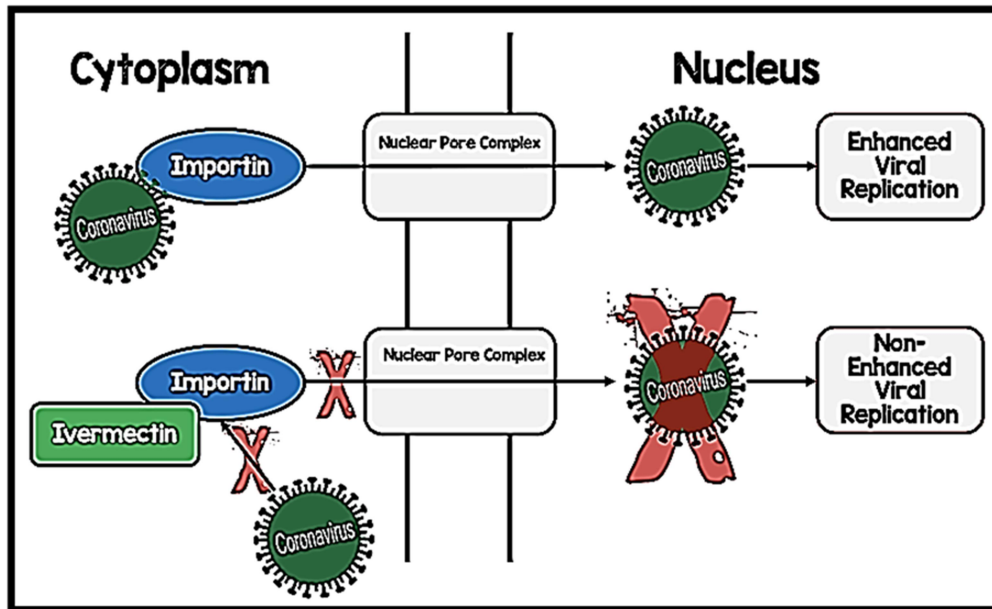
Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Este es un dato de gran relevancia, ya que el síndrome PLERM (potential lola-loa encephalitis related to mectizan), no es dosis-dependiente, sino que parece ligado a la vía de administración.

De todos modos, este síndrome tiene una incidencia de 1/1,1 millón de casos, incidencia similar a las encefalitis, s. de Guillán-Barré, parálisis ascendente de Landry, etc., que son reportadas en las vacunas a virus vivos atenuados, y que no por ello desacreditan el calendario de vacunas llevado adelante.

La ivermectina está contraindicada en el embarazo, aunque han sido reportados estudios donde en forma inadvertida fue dada a mujeres en el primer trimestre del embarazo sin encontrarse efectos teratogénicos. No obstante, de ser indicada en mujeres fértiles, deben asociarse métodos contraceptivos según cada caso.

Se debe evitar su uso concomitante con drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas.

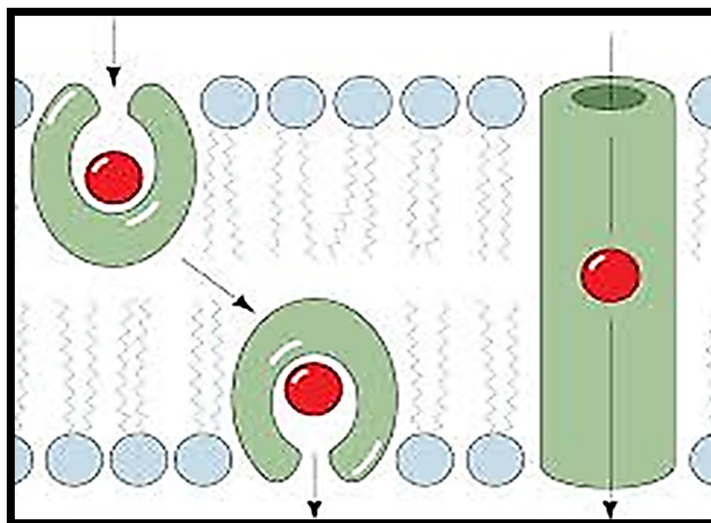
Además, se ha comprobado también la afinidad del COVID 19 con un segundo receptor, el TMPRSS2. Su expresión parece explicar la mayor incidencia de casos severos en varones, principalmente aquellos con alopecia androcronogenética.



MECANISMO INTRACELULAR DE ACCIÓN DE LA IVERMECTINA SOBRE COVID 19

Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción, como agente ionóforo.

Los ionóforos presentan internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas fosfolipídicas (membranas celulares; cápside fosfolipídica del virus). Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica.



MECANISMO EXTRACELULAR POR FORMACIÓN DE IONÓFOROS A NIVEL DE LA CÁPSIDE LIPÍDICA DEL COVID 19

### **DEXAMETASONA Y OTROS CORTICOIDES**

Los corticoides son potentes antiinflamatorios e inmunomoduladores.

Los glucocorticoides difunden en forma pasiva a través de la membrana celular, para unirse luego a proteínas receptoras solubles del citoplasma.

Este complejo hormona-receptor se desplaza luego al núcleo y regula la transcripción de una cantidad limitada de genes diana.

Otro mecanismo de acción consiste en modular la cascada de segundos mensajeros a través de vías no genómicas.

Los efectos secundarios de los glucocorticoides incluyen:

Aumento de la gluconeogénesis y resistencia a la insulina, aumento y redistribución de la grasa corporal, involución del tejido linfático y disminución de la respuesta inflamatoria con decrecimiento de la inmunidad celular y humoral.

Aumento de la secreción de ácido gástrico, con síntomas de irritación.

Retención de sodio y redistribución de los fluidos corporales.

### **ASPIRINA**

Aspirina es el nombre vulgar del ácido acetilsalicílico.

La obtención química se basa en el ácido salicílico obtenido por síntesis que luego es transformado mediante un proceso de acetilación a ácido acetilsalicílico.

La actividad farmacológica de los extractos del sauce (*Salix alba*) ya está recogida en los papiros de Smith y Ebers, por lo que podemos afirmar que la acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los salicilatos ya era conocida desde los antiguos egipcios.

Su “redescubrimiento” se remonta a 1897.

Sus usos más comunes y para lo que primero se empleó fue como analgésico, antitérmico y antiinflamatorio.

Se clasifica como antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El mecanismo por el que el ácido acetilsalicílico presenta acción analgésica es su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo concretamente la enzima ciclooxigenasa.

En 1989 se publicó el primer gran estudio que probaba que la Aspirina reduce el riesgo cardiovascular, al actuar como antiagregante plaquetario. Se trataba de dosis bajas de Aspirina, y se vio que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio disminuía un 44% cuando se administraba la dosis anteriormente nombrada de Aspirina.



## **HEPARINA Y ENOXAPARINA**

Las heparinas son sustancias anticoagulantes inyectables.

Cabe distinguir entre la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

La actividad antitrombótica y anticoagulante de la HNF está relacionada con la capacidad de inhibir el factor Xa y el factor IIa repectivamente.

Las HBPM presentan menor riesgo de hemorragia pero igual actividad antitrombótica.

Las heparinas únicamente se administran por vía parenteral.

La vía subcutánea es la vía clásica de administración tanto de la HNF como de las HBPM. En cuanto a su farmacocinética, la HNF tiene una biodisponibilidad baja con gran variación interindividual.

La vida media de eliminación es aproximadamente de 1 hora 30 minutos.

La actividad persiste durante unas 8-12 horas, lo que implica la necesidad de repetir las inyecciones unas 2-3 veces cada 24 horas.

En cambio las HBPM presentan una menor unión a proteínas plasmáticas y a la pared endotelial y una vida media más larga (3 horas 30 minutos) con una actividad antitrombótica que dura unas 24 horas.

Estas características les confieren la ventaja de poder ser administradas una vez al día, así como de no precisar la realización de una monitorización estricta para ajustar la dosis terapéutica. Todo ello comporta que de manera progresiva las HNF vayan siendo sustituidas por las HBPM en la práctica clínica.

En los pacientes críticos el uso de heparinas está indicado en el tratamiento de enfermedades tales como: cardiopatía isquémica (tanto la angina inestable como el infarto agudo de miocardio), enfermedad cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), isquemia de miembros inferiores, y como profilaxis de la enfermedad tromboembólica y de la trombosis de los sistemas de depuración extrarrenal.

## CLASIFICACIÓN, ESTADÍOS CLÍNICOS y PROPUESTA TERAPÉUTICA

Nosotros proponemos el siguiente score ad hoc, el cual no sólo es útil para un primer y segundo triage, sino también para regular el esquema terapéutico.

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Fiebre inferior a 38,5° Episodios diarreicos aislados Hiposmia o Hipogeusia Desaturación leve (entre 96 y 93%) Disnea sine materia Polimioartralgias, Cefalea persistente, Dolor abdominal	Fiebre mayor de 38,5° Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día) Conjuntivitis flictenular Desaturación marcada (inferior a 92%) Taquipnea (FR > 25/minuto)

### INTERPRETACIÓN

Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo
Criterios menores unicamente	3 Hallazgos mayores ó 2 mayores + 2 menores	4 Hallazgos mayores ó 3 mayores + 2/3 menores

SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	CORTICOIDES	AAS /ENOXAP.	VENTILACION
Confirmado ó con firme sospecha	24 mg oral en una sola dosis (ó su equivalente a 300 mcg/ Kg), a repetir en una semana	No	Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)	No
Id. + Clínica leve	idem	Dexametasona 4 mg (parenteral) 1 vez por día	idem	No
Cuadro Moderado	36 mg oral (ó su equivalente a 450 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve	idem	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día	Oxígeno lavado a bajo flujo ó Concentrador de oxígeno
Caso severo con Neumonitis bilateral	48 mg por SNG (ó su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado	Ídem ó Pulsos de Corticoides	idem	ARM

## EQUIVALENCIAS

Dosis de 300 microgramos/ kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 1,5 gotas/kg de peso

Dosis de 400 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 2,25 gotas/kg de peso

Dosis de 600 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 3 gotas/kg de peso

## **PROTOCOLO DE PROFILAXIS PARA PERSONAS SANAS: IVERCAR**

### **PERSONAS SANAS; AGENTES DE SALUD; PREVENCIÓN DEL CONTAGIO**

#### **IVERMECTINA Y CARRAGENINA: UN DÚO “DINAMICO”**

Las carrageninas son extractos de las algas marinas Rhodophyceas.

Hay 3 tipos básicos de carrageninas: Kappa, Iota y Lambda.

Las carrageninas se usan en la industria alimentaria ya sea como estabilizante, espesante y/o gelificante. Los alimentos más comúnmente tratados con carragenina son: productos lácteos; productos cárnicos; pastelería y confitería.

Recientemente, se ha reportado la capacidad viricida de la carragenina, resultante de la interferencia con los pasos tempranos de la replicación viral, por acción inhibitoria sobre el acoplamiento viral a la célula huésped.

Se supone que este efecto es mediado por la interacción de los polisacáridos sulfatados con dominios de carga positiva, sobre la envoltura glucoproteica involucrada en la unión con proteoglicanos de la superficie de la célula huésped.

Así, la Iota-carragenina demuestra una potente actividad antiviral in vitro, reduciendo la reproducción del rinovirus y sus efectos citopáticos. Iguales resultados se obtuvieron ante el virus del herpes simplex, y el virus de la encefalitis japonesa.

#### **LA SALIVA: PUERTA DE ENTRADA Y FACTOR DE CONTAGIO**

La saliva entera es una biomezcla que contiene líquido crevicular, células epiteliales orales descamadas y microorganismos. Alrededor del 99% de la saliva es agua y el 1% restante contiene un gran grupo de componentes con el propósito de digerir, saborear, amortiguar, equilibrar la remineralización y los antimicrobianos.

Varios estudios han demostrado que la glándula salival y la lengua expresan el receptor ACE2, lo que sugiere que la cavidad oral es una perfecta anfitriona para la invasión de COVID.

Para el COVID-19, la glándula salival podría ser una estancia importante, y generaría saliva infecciosa de manera sostenida.

Se ha observado que los niveles bajos de ARN COVID-19 aún podrían excretarse en la saliva incluso después de la recuperación clínica. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes informaron síntomas de sequedad de boca y disgeusia. Estos síntomas probablemente provienen de la disfunción de la lengua que expresa ACE2 y furina, y la expresión de la glándula salival ACE2.

## DISEMINACIÓN POR GOTAS Y AEROSOLES

Además de las restricciones de movilidad de las personas, la Organización Mundial de la Salud y los gobiernos han prescrito mantener una distancia interpersonal de 1.5 o 2 m de uno a otro, para minimizar el riesgo de contagio a través de las gotas que difundimos a nuestro alrededor por nariz y boca.

Sin embargo, los investigadores han demostrado la mayor estabilidad en aerosol y a más de la distancia prevista entre contactos, hasta 10 m de las fuentes de emisión.

## **CONCLUSIONES: EL BENEFICIO DE LA IVERMECTINA + CARRAGENINA**

Si consideramos los siguientes hechos:

- 1) Las gotas y los aerosoles son una fuente importante de contagio entre los seres humanos.
- 2) Las fuentes mencionadas anteriormente dependen de diferentes tamaños de gotas de saliva.
- 3) El contagio proviene de pacientes sintomáticos y asintomáticos.
- 4) La proporción de pacientes asintomáticos supera el 30% de todos los casos.
- 5) La concentración de ivermectina y carragenina es adecuada en la mucosa nasal y las glándulas salivales.
- 6) La solución oral combinada puede ofrecer una doble protección: por un lado, reduce la diseminación y, por otro lado, reduce la carga viral.
- 7) Ambas (ivermectina y carragenina) se hallan presentes en la farmacopea argentina, y su uso está aceptado por ANMAT.
- 9) Sus respectivas aplicaciones “off label” no implican riesgo alguno.

Concluimos que al usar ivermectina en solución oral y carragenina en forma de spray nasal, podemos estar brindando un medio económico, seguro y efectivo para proteger a las personas del contagio y las formas graves de la enfermedad.

## **NOCIONES SOBRE INMUNIDAD**

Es un estado de resistencia frente a la acción patógena de microorganismo o de sustancias extrañas al organismo.

La Inmunidad puede ser activa o pasiva.

La inmunidad activa se obtiene de forma natural (como consecuencia de haber sufrido la enfermedad, en aquellos casos que la misma dé lugar a la formación de anticuerpos suficientes), o de forma artificial, mediante inmunoprofilaxis (ver más adelante).

La inmunidad pasiva también puede subdividirse en natural (pase de Ab de la madre al feto), o artificial (sueros y gammaglobulinas).

## **NOCIONES SOBRE VACUNAS**

Las vacunas pueden aplicarse con un criterio de protección individual, sobre toda persona susceptible, o como acción epidemiológica dirigida a la comunidad, para evitar la diseminación de determinadas enfermedades.

Los mecanismos destinados al control de algunas infecciones en la comunidad tienen por finalidad:

- a- Erradicar los reservorios.
- b- Desplazar el agente patógeno por otro inoculo, con un efecto de vacunación indirecta.
- c- Vacunar a un grupo poblacional para proteger a los que se encuentran en situación de mayor susceptibilidad.

La inmunización activa consiste en la administración de todo o parte de un microorganismo, o de una parte modificada de éste para producir una respuesta inmunitaria similar a la de la infección natural, pero con poco o ningún riesgo para el receptor.

Las vacunas están constituidas por los antígenos inmunizantes que pueden ser microorganismos inactivados (muertos), vivos atenuados, o sus partes constituyentes.

El toxoide o anatoxina es una toxina bacteriana modificada que ha perdido su toxicidad pero mantiene la propiedad de inducir la formación de antitoxinas.

La eficacia de una vacuna está dada por:

\*Características del producto a administrar, entendiéndose por tales a la atenuación de su capacidad patógena original, o a la reducción considerable del inóculo requerido para inmunizar.

\*\*Características del receptor, entendiéndose por tales a la capacidad de respuesta (relacionada directamente con la normalidad de su sistema inmunitario), la cual está vinculada a la edad, la constitución genética y el estado de nutrición.

A veces, los antígenos son responsables de efectos de hipersensibilidad, tanto debido al líquido de la suspensión del antígeno inmunizante, que puede ser sólo agua, o parte del sistema biológico en el que se produce la vacuna, como caldos de cultivo, huevos embrionados, cultivos en líneas, etc.

El seguimiento luego de la vacunación requiere de la farmacovigilancia, que permite detectar las reacciones adversas y el eventual desarrollo de Anticuerpos.

## **TRATAMIENTO de PROFILAXIS con IVERMECTINA Y el “EFECTO VACUNA”**

Si el período de incubación del COVID 19 es de 5 a 6 días, y el efecto de una monodosis de Ivermectina se mantiene por 3 a 4 días (lo que implica una reducción del inóculo al 5 % del original, demasiado escaso para producir enfermedad pero suficiente para desarrollar inmunidad por generación de anticuerpos), la repetición de la monodosis en períodos secuenciales adecuados y por tiempo limitado pre establecido, conferiría al huésped un nivel de inmunidad aceptable frente a la infección, generando así un “efecto vacuna”.

## **INMUNIDAD DE REBAÑO, PIRRO Y LA LÓGICA**

Tal como se aclaró más arriba, la inmunidad natural activa es la que se obtiene por haberse enfermado (es la más larga, la más eficiente, pero también la más riesgosa, si la enfermedad en cuestión es muy letal).

Cuando al menos un 70 % de la población alcanza esta última forma de inmunidad, hablamos de “inmunidad de rebaño”, con la cual se supone que la transmisión comunitaria queda reducida a su mínima expresión.

Es un “efecto vacuna”, pero ciento por ciento natural.

Veamos dos ejemplos: España y el Reino Unido.

España impuso una cuarentena sui generis (llamada “estado de alarma”), que no evitó un gran número de muertes, y no alcanzó la inmunidad de rebaño (sólo el 10 % de la población está inmunizada).

El Reino Unido es –después de los EEUU- el País que más mortalidad ha tenido en números absolutos.

En números relativos (cantidad de habitantes / cantidad de muertos y cantidad de infectados / cantidad de muertos), supera a EEUU con holgura.

Pero parece haber alcanzado la inmunidad de rebaño.

Eso sería una victoria, pero a lo Pirro...

Habría que ver qué opinan los británicos sobre ese tipo de “victoria”...

La lógica sería tratar de alcanzar la inmunidad de rebaño, pero sufriendo la menor cantidad de bajas posibles.

Ejemplos bélicos:

Por un lado, el desembarco en Normandía fue trascendental y heroico, ya que marcó el principio del final del Tercer Reich; pero también significó la mayor matanza en una sola batalla.

Por otro lado, el ataque japonés a Pearl Harbor fue un acto traicionero, pero –desde el punto de vista bélico- causó gran daño con un número de bajas (japonesas) muy bajo, proporcionalmente hablando.

Y esta pandemia TAMBIÉN ES UNA GUERRA.

¿Cómo alcanzar la inmunidad de rebaño en Argentina (y el resto del mundo), y vivir para contarlo?

Proveyendo a la población de los medicamentos más efectivos para su protección (tanto para profilaxis de los “sanos”, como para tratamiento de los “enfermos”), y liberando gradualmente la cuarentena.

¿Es eso sostenible en el tiempo?

La respuesta no es SÍ ni es NO; la respuesta es DEPENDE...

Si se apela a medicaciones de ensayo (u\$s 2.000 por paciente y por día), es IMPOSIBLE, ya que es INSOSTENIBLE.

Si se apela a sueros y/o plasmas, recuérdese lo dicho más arriba: eso NO es inmunidad natural, ni es inmunidad duradera, ni los hay en cantidad y calidad como para su sustentabilidad.

Si se apela a vacunas, basándonos en datos SERIOS (MODERNA, etc.), todavía falta mucho.

En este último sentido, debemos diferenciar los datos serios de los interesados, o las propagandas exitistas (el “...estamos ganando...” de la Guerra de Malvinas).

Si se apela a medicaciones que hayan demostrado (en forma estadísticamente aceptable) su efectividad, que estén aprobadas por la ANMAT, que sean de bajísimo costo, eso es POSIBLE, aún para economías tan vulnerables como la argentina.

El uso preventivo de carragenina (spray) más ivermectina (vía oral), demostró una eficacia de 9 a 1 en evitar la infección entre los Agentes de Salud expuestos al contagio.

Eso se confirmó mediante sucesivos hisopados negativos, en forma estadísticamente significativa.

Pero, si -a futuro- se investiga a esos mismos Agentes en búsqueda de Inmunoglobulina G (factor de protección) muchos de ellos darán positivos.

Eso significa que se contagiaron en forma asintomática (tan leve que ni “movió” el amperímetro del hisopado), pero que logró INMUNIDAD.

Todo ello, a un costo de u\$s 5 por persona y por día.

El uso terapéutico de ivermectina + aspirina, demostró una eficacia de 10 a 1 para evitar que los pacientes leves (de manejo ambulatorio) pasasen a formas moderadas y/o severas (que requieren internación).

A su vez, en los internados, el uso de ivermectina + dexametasona + enoxaparina (a la cual puede agregarse bromhexina como bloqueador de los receptores TMRSS2), demostró que reduce la necesidad de ingresar a Terapia intensiva de 3 a 1.

Y, lo más importante, que reduce la letalidad de 7 a 1.

Todo ello a un costo de u\$s 15 por paciente y por día.

¿Porqué hacemos hincapié en los costos?

La vida humana NO puede ni debe medirse en términos monetarios; pero la SUSTENTABILIDAD de las políticas sanitarias SÍ.

Los datos hasta aquí enunciados NO son datos de alquimia: están TODOS documentados y estadísticamente avalados.

Con todo lo anterior, Normandía se transformaría en Pearl Harbor...

## **SECUELAS DE LA INFECCIÓN POR COVID 19**

Las mismas han sido recopiladas en un extenso trabajo realizado en Medio Oriente, y pueden resumirse como sigue:

### **A. Cardiorrespiratorias**

#### 1. Cardiológicas

Aumento de la incidencia de enfermedad coronaria

#### 2. Respiratorias

Engrosamiento del tabique intralobular e interlobular

FEV 25-75 deteriorado

Capacidad de difusión reducida

### **B. Glucometabólicas**

#### 1. Mayor riesgo de dislipidemia

#### 2. Mayor riesgo de hiperglucemia

#### 3. Complicaciones endocrinológicas

Hipocortisolismo

Hipotiroidismo primario y central

### **C. Neuropsiquiátricas**

#### 1. Neuromusculoesquelético

Dolores y dolores musculoesqueléticos persistentes

Necrosis de la cabeza femoral

Lesiones residuales a ACV

#### 2. Complicaciones psiquiátricas

Depresión

Trastorno de estrés postraumático y Trastorno de pánico

Trastorno de dolor somatomorfo

Síndrome de fatiga crónica



## ESTUDIOS CLÍNICOS INTERNACIONALES, Y CENTROS QUE ACEPTARON LOS PROTOCOLOS

### E.E.U.U.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04425863

Eurnekian Public Hospital Protocol Record IDEA:

IVERMECTIN Aspirin Dexametasone and Enoxaparin as Treatment of Covid 19, is registered and will be posted on the ClinicalTrials.gov public website.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04425850

Eurnekian Public Hospital Protocol Record IVERCAR:

USEFULNESS of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of Covid 19, is registered and will be posted on the ClinicalTrials.gov public website.

### CDC

Thank you for your interest in helping with this urgent situation.

We appreciate your feedback as we are committed to protecting the health and safety of all Americans during this is a rapidly evolving situation.

Your suggestion Protocol CRM: 08210924 has been escalated to the COVID-19 experts for their consideration.

### FDA

Inscripción: Pre IND 151561

### REINO UNIDO

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Ref EH-307833: Other therapeutic options.

We have been asked by NHS England and Improvement to include it in a suite of COVID-19 guidance, you can access the list of [published topics](#) plus the [upcoming guidance topics](#) on our website. You may then be asked some further questions about the technology and advised to add further details to the [UK Pharmscan](#) horizon scanning platform.

## **ESPAÑA**

Bea Cidrian, Guillermo (Servicio de I+D+i)

Ya lo han distribuido a investigadores.

La Fundación instituto de Investigación sanitaria es CIMA. Vinculada a Universidad de Navarra-Clínica universitaria.

## **KAROLINSKA INSTITUTE (SWEDEN)**

ITSUPP-14893

INTSERV-1251

**RESULTADOS OBTENIDOS**  
**HOSPITAL INTERZONAL A. A. EURNEKIAN**

**PROTOCOLO I.D.E.A. (de tratamiento)**

**EVOLUCIÓN A PARTIR DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO (27/5/2020)**

**INV. RESPONSABLE:** Dr. Héctor E. Carvalho; **COINVESTIGADORA:** Dra. María E. Farinella

**POBLACIÓN:** personas enfermas por COVID 19. **TOTAL:** 167

**MÉTODO:**

Ivermectina + aspirina (dosis antiagregante), en los casos **leves**  
Ivermectina + aspirina + dexametasona + Oxígeno, en los casos **moderados**  
Ivermectina + enoxaparina + dexametasona + ARM, en los casos **severos**

**CASOS LEVES:**

**TOTAL DE CASOS LEVES** (sin criterio de internación): **135** con hisopados **positivos**

EDAD PROMEDIO DE LOS PACIENTES LEVES: 55,7 años

GÉNERO: 51,5 % varones; 48,5 % mujeres

**EVOLUCIÓN DE LOS 135 PACIENTES LEVES:** Buena. Necesidad de internación ulterior: **cero**.

Se determinó el **ALTA** mediante: evolución favorable y negativización de hisopados.

**CONCLUSIONES PARCIALES:**

Sobre un total de 135 pacientes leves (no internables), la estadística existente refiere una necesidad ulterior de internación -en los 14 días subsiguientes al diagnóstico-, de 5 %. Ello implicaría, sobre 135 pacientes, un número neto de 6,5 pacientes. En nuestro caso, fue de **0** (cero).

**CASOS MODERADOS Y SEVEROS:**

**TOTAL DE CASOS MODERADOS y SEVEROS, INTERNADOS DESDE SU PRIMERA CONSULTA:** 32

EDAD PROMEDIO DE LOS PACIENTES: 59,7 años

GÉNERO: 42,5 % varones; 57,5 % mujeres

Se compararon con **12** pacientes que no ingresaron en protocolo, por no firmar el consentimiento informado, y que recibieron otras opciones terapéuticas (Kaletra; plasma, etc.). A este subgrupo control espontáneo se lo denominó "NO I.D.E.A."

**CONCLUSIONES PARCIALES:**

Sobre un total de 32 pacientes moderados/severos, la estadística existente (España, Italia, USA) refiere una mortalidad del **25 %**. Ello implicaría, sobre 35 pacientes, un número neto de 7 pacientes. En nuestro caso, fue de **1 (2,85 %)**.

**GRUPO CONTROL:**

12 pacientes internados; 3 óbitos; 25 % de mortalidad.

**CONCLUSIONES GLOBALES sobre el protocolo I.D.E.A.:**

**Sobre un total de 167 pacientes (leves a severos)**, la estadística refiere una mortalidad del **2,5 %**. Ello implicaría, sobre 167 pacientes, un número neto de 4,2 pacientes. En nuestro caso, fue de **1 (0,59 %)**.

Medidas de Riesgo: Riesgo Absoluto (RA), Riesgo Relativo (RR), Reducción absoluta del riesgo (RAR), Reducción del Riesgo Relativo (RRR)

<b>RA I.D.E.A</b>	<b>0,03125</b>
<b>RA No I.D.E.A.</b>	<b>0,21428571</b>
RR	0,14583333
RAR	0,18303571
RRR	85,4166667
<b>NNT</b>	<b>5,46341463</b>

	<b>Con I.D.E.A.</b>	<b>Con otros ttos.</b>	<b>Valor de p</b>
Vivo	31 (96,9%)	11 (78,6%)	0.04 <sup>#</sup>
Muerto	1 (3,1%)	3 (21,4%)	
Total	32 (100%)	14 (100%)	

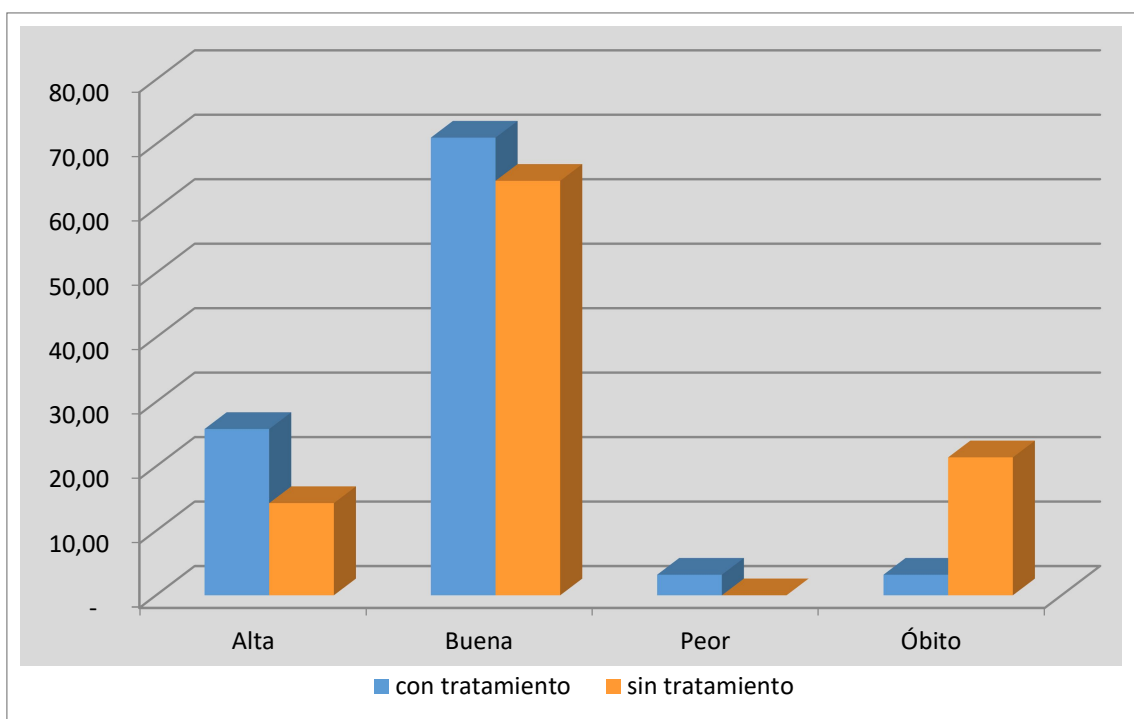
# Prueba de chi cuadrado

### Síntomas de inicio

	Con tratamiento	Sin tratamiento	Valor de p
Sme. Febril	0	5 (38,5%)	0,0028 <sup>#</sup>
Anosmia + disgeusia	1 (3,1%)	0	
CVAS	7 (21,9%)	2 (15,4%)	
Neumonía	24 (75,0%)	6 (46,2%)	
Total	32	13	

# Prueba de chi cuadrado

### Evolución de los pacientes de cada grupo



	Con tratamiento	Sin tratamiento
Alta	8 (25,8%)	2 (14,3%)
Buena	22 (71,0%)	9 (64,3%)
Peor	1 (3,2%)	0
<b>Óbito</b>	<b>1 (3,2%)</b>	<b>3 (21,4%)</b>
Total	32 (100%)	14 (100%)

# PROTOCOLO IVER.CAR (de profilaxis)

**INV. RESPONSABLE:** Dr. Héctor E. Carvallo; **COINVESTIGADORA:** Dra. Verónica Contreras

**POBLACIÓN:** Total de Personal de Salud: **229** (doscientas veintinueve)

- Con IVERCAR: **131** (ciento treinta y uno)
- Grupo control **98** (noventa y ocho): cuidado estándar

Ambos grupos coincidieron en: iguales Equipos de Protección Personal; iguales características etarias; iguales áreas de trabajo; igual ámbito laboral; iguales tiempos de exposición.

## **MÉTODO:**

Recibieron INVERMECTINA + NASITRAL desde 15/6/2020 hasta 7/7/2020 completando profilaxis según protocolo de 21 días.

Criterio de inclusión: Hisopado –

Criterio de exclusión: embarazo

## **RESULTADOS:**

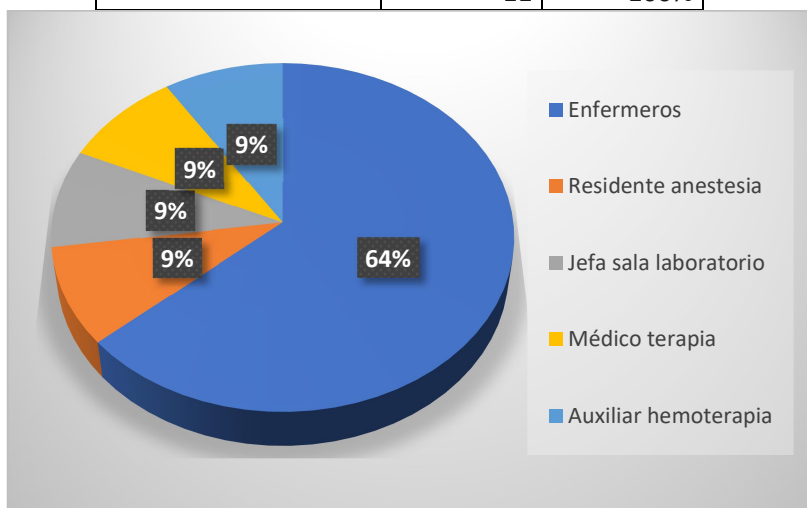
GRUPO CON IVERCAR: **0 hisopados +** en los controles (2° y 3° semanas)

GRUPO SIN IVERCAR: **7 hisopados +** en los controles (igual lapso); **7,14 %** de este grupo.

**Valor de p por prueba de chi cuadrado = <0,0001**

Entre los 11 positivos:

Enfermeros	7	63,6
Residente anestesia	1	9,1
Jefa sala laboratorio	1	9,1
Médico terapia	1	9,1
Auxiliar hemoterapia	1	9,1
	11	100%



## OPTIMIZACIÓN DE AMBOS PROTOCOLOS

### IVER.CAR

Se abre a **TODOS** los Agentes de Salud del Hospital.

El spray nasal se aplicará en ambas narinas y en ambos carrillos, **CUATRO** veces por día.

La ivermectina se tomará a razón de **12 mg** (2 comprimidos ó 60 gotas) **una sola vez por semana**, y se repetirá **hasta 10 semanas**.

### I.D.E.A.

Se medicarán **TODOS** los casos, desde la firme sospecha en adelante, así como los contactos estrechos de casos confirmados.

Se debe –en todos los casos- hacer firmar el **consentimiento informado**.

En los moderados / severos (que requieren internación, se tratará de **reemplazar la n-acetilcisteína por BROMHEXINA**, a razón de 1 comprimido (ó 10 mililitros de elixir) cada 6 horas.

Dicho agregado va por fuera del protocolo I.D.E.A. (ergo, no lo modifica), y **NO** requiere un consentimiento aparte.

Se entregará copia de estas fojas a cada Jefe de Unidad, Sala y Servicio, debiendo –a su vez- firmar el original como toma de conocimiento.

## **CONCLUSIONES**

Habida cuenta del rápido avance de la pandemia, de la secuela de muerte que deja tras de sí, del hecho que en nuestro País no se ha llegado aún al acmé de la incidencia mórbida, de la falta de evidencia sustentable en los tratamientos experimentales propuestos hasta ahora, de la presencia de todos los fármacos propuestos por nosotros en la farmacopea nacional (con aprobación de ANMAT y del Ministerio de Salud de la Nación), de su bajo costo en relación con los demás ensayos, de la menor incidencia de efectos secundarios o indeseables, y de la posibilidad de uso masivo sin las limitantes de aquellos, llegamos a la conclusión que la combinación ivermectina + aspirina + dexametasona + enoxaparina es una alternativa muy deseable y esperanzadora.

Asimismo, el uso combinado de carragenina + ivermectina ha optimizado los Elementos de Protección Personal, reduciendo ostensiblemente la posibilidad de contagio.



## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1) Alfonso J Rodriguez-Morales , Jaime A Cardona-Ospina , Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhuvi Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera et al., Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19).: **Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis** Electronic address: <https://www.lancovid.org> PMID: 32179124 PMCID: PMC7102608 DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- 2) Carly G K Ziegler , Samuel J Allon, Sarah K Nyquist, Ian M Mbanjo, Vincent N Miao, Constantine N Tzouanas , Yuming Cao et al. HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network: **SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets Across Tissues**. Cell . 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32413319 PMCID: PMC7252096 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
- 3) O Z Baraka 1, B M Mahmoud, C K Marschke, T G Geary, M M Homeida, J F Williams: **Ivermectin Distribution in the Plasma and Tissues of Patients Infected With Onchocerca Volvulus**. Eur J Clin Pharmacol . 1996; 50 (5):407-10. doi: 10.1007/s002280050131. PMID: 8839664 DOI: 10.1007/s002280050131
- 4) Leonardo Elías Ordóñez 1, Esther Sofía Angulo: **Efficacy of Ivermectin in the Treatment of Children Parasitized by Strongyloides Stercoralis**. Biomedica. 2004 Mar;24 (1):33-41. [Article in Spanish] PMID: 15239599
- 5) Luis Penarrubia , Maria Ruiz , Roberto Porco, Sonia N Rao, Martí Juanola-Falgarona, Davide Manissero, Marta López-Fontanals, Josep Pareja: **Multiple Assays in a Real-Time RT-PCR SARS-CoV-2 Panel Can Mitigate the Risk of Loss of Sensitivity by New Genomic Variants During the COVID-19 Outbreak**. Int J Infect Dis. 2020 Jun 11;S1201-9712(20)30463-X. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.027. Online ahead of print. PMID: 32535302 PMCID: PMC7289722 DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.027
- 6) I Hamming 1, W Timens, M L C Bulthuis, A T Lely, G J Navis, H van Goor: **Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis**. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377 PMCID: PMC7167720 DOI: 10.1002/path.1570
- 7) Hao Xu 1, Liang Zhong 1, Jiabin Deng 1, Jiakuan Peng 1, Hongxia Dan 1, Xin Zeng 1, Taiwen Li 2, Qianming Chen: **High Expression of ACE2 Receptor of 2019-nCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa**. Int J Oral Sci. 2020 Feb 24; 12 (1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336 PMCID: PMC7039956 DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
- 8) Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, Qin Li, Hai-Jun Deng, et al.: **Clinical and Immunological Assessment of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections**. Nat Med. 2020 Jun 18. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6. Online ahead of print. PMID: 32555424 DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6
- 9) Carlos Chaccour, Gloria Abizanda, Ángel Irigoyen, José Luis Del Pozo: **Pilot Study of a Slow-Release Ivermectin Formulation for Malaria Control in a Pig Model**. Antimicrob

- Agents Chemother. 2017 Feb 23; 61 (3):e02104-16. doi: 10.1128/AAC.02104-16. Print 2017 Mar. PMID: 28031202 PMCID: PMC5328559 DOI: 10.1128/AAC.02104-16
- 10) Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, Sah R, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ, Leblebicioglu H.: **Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19.** Version 2. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020 May 30;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w. PMID: 32473642
  - 11) Heidary F, Gharebaghi R.: **Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen.** J Antibiot (Tokyo). 2020 Jun 12:1-10. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Online ahead of print. PMID: 32533071
  - 12) Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL.: **The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19.** Clin Pharmacol Ther. 2020 May 7:10.1002/cpt.1889. doi: 10.1002/cpt.1889. Online ahead of print. PMID: 32378737
  - 13) Rizzo E.: **Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action.** Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2020 May 27:1-4. doi: 10.1007/s00210-020-01902-5. Online ahead of print. PMID: 32462282
  - 14) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB.: **Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.** JAMA. 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. Online ahead of print. PMID: 32282022
  - 15) Caly, L. et al: **The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro Antiviral** Research ELSEVIER Volume 178, June 2020, 104787 pags. 1 a 4
  - 16) Guzzo, Cinthia et al: **Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects.** Journal of Clinical Pharmacology, 2002; 42:1122-1133
  - 17) Guang Chen: **Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019.** J Clin Invest. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
  - 18) O. Z. Baraka, et al.: **Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with Onchocerca volvulus.** Eur J Clin Pharmacol 50: 407–410 © Springer-Verlag 1996
  - 19) G. Edwards 1, 2, A. Dingsdale 1, N. Helsby 1, M. L'E. Orme 1, and A. M. Breckenridge: **The Relative Systemic Availability of Ivermectin After Administration as Capsule, Tablet, and Oral Solution.** Department of Pharmacology and Therapeutics, The University of Liverpool, Liverpool. Eur J Clin Pharmacol (1988) 35:681-684
  - 20) Amit N. Patel; Sapan S. Desai; David W. Grainger; Mandeep R. Mehra: **Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness,** Department of Bioengineering, University of Utah (May 2, 2020).
  - 21) Carvallo, H., Hirsch, R, et al: **Ivermectin, aspirin, dexametasone and enoxaparin as treatment for COVID 19.** Educándonos (Arch. Arg. Derm.) VOLUMEN 6 Revista Número #2 Abril, Mayo, Junio 2020, pp. 19-21.
  - 22) Wastaff, K.: **Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists 03** April 2020<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>