



USO DE IVERMECTINA + ASPIRINA + DEXAMETASONA + ENOXAPARINA EN FORMA GRADUAL Y ESCALONADA, PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON COVID-19

Estudio I.D.E.A.

Corresponde al Expediente: **2919/2116/20**

Versión 1.0

Fecha de versión: 20 de Mayo de 2020

DISEÑO CIENTÍFICO DEL PROTOCOLO

Carvallo Héctor

Investigador Principal

Médico Endocrinólogo

Ex Prof. Adjunto Medicina Interna, U.B.A.; Prof. Asoc. Med. Interna U.A.I. y U.M.

Hirsch, Roberto

Subinvestigador

Médico Infectólogo

Director Carrera Especialista en Infectología, U.B.A.; Jefe Depto. Enfermedades Infecciosas, Htal. Muñiz; Ex Prof. Titular Infectología, U.B.A.

HIPÓTESIS:

El uso asociado de Ivermectina, aspirina, dexametasona y enoxaparina (en diferentes combinaciones y dosis), reduce: el impacto deletéreo de la infección por COVID 19, la necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, y la mortalidad total.

SINOPSIS DEL ESTUDIO

Protocolo N°:	2919/2116/20
Centro Monitor:	Hospital Interzonal Dr. Alberto Eurnekian, EZEIZA.
Título del estudio:	Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina asociada a Aspirina, Dexametasona y Enoxaparina, en pacientes afectados por COVID-19.
Nro. y fecha de versión	V. 1.0 – 22 Mayo de 2020
Justificación:	<p>La emergencia del COVID-19 requiere el desarrollo urgente de estrategias para evitar el impacto de la enfermedad en nuestra población, la saturación del sistema sanitario y que nos permita realizar tratamientos adecuados para reducir la mortalidad de la enfermedad.</p> <p>Las formas graves de la enfermedad sugieren fuertemente dos estados fisiopatológicos: la Hipercoagulabilidad y la Hiperinflamación. Proponemos el uso de Ivermectina asociada a Aspirina, Dexametasona y Enoxaparina, en pacientes afectados por COVID-19.</p>
Hipótesis :	El uso asociado de Ivermectina, aspirina, dexametasona y enoxaparina (en diferentes combinaciones y dosis), reduce: el impacto deletéreo de la infección por COVID 19, la necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, y la mortalidad total.
Objetivo principal:	Evaluar el efecto del uso de Ivermectina, asociada a Aspirina, Dexametasona y Enoxaparina, en pacientes afectados por COVID-19, comparado con el cuidado estándar (protocolos vigentes).

<p>VARIABLES DE ESTUDIO:</p>	<p><u>MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mortalidad por todas las causas (marco de tiempo 28 días). Número de pacientes fallecidos por todas las causas. 2. Número de participantes que tienen mejoría 3. Número de participantes que han sido dados de alta del hospital o si han tenido una mejora de al menos 2 puntos en la escala ordinal de mejora clínica de la OMS, que tiene un rango de 0 a 9 (siendo 0 no mejoría y 9 la mejoría máxima). 4. Porcentaje de pacientes que necesitan ser remitidos a la Unidad de Cuidados Intermedios (marco de tiempo hasta 60 días). 5. Duración de la estadía en UC intermedios (marco de tiempo hasta 60 días). Número de días calendario en UC intermedios. 6. Porcentaje de pacientes que necesitan ser remitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (marco de tiempo hasta 60 días). Número de días calendario en la UTI 7. Número de participantes que requieren ARM (marco de tiempo hasta 60 días). 8. Duración de la ARM. Marco de tiempo hasta 60 días. Número de días calendario que requiere ARM. <p><u>MEDIDAS DE RESULTADO SECUNDARIAS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 9. Duración de la hospitalización (marco de tiempo, hasta 60 días). Número de días calendario de permanencia en el hospital.
<p>POBLACIÓN:</p>	<p>Se incluirán un total de 30 (treinta) pacientes.</p>
<p>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:</p>	<p>INCLUSIÓN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mayores de 18 años de cualquier sexo, o menores bajo Tutela y/o Patria Potestad. 2. Personal Asistencial de Salud del Hospital Interzonal Universitario Dr. Alberto Eurnekian, afectado por COVID 19. 3. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito <p>EXCLUSIÓN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Embarazo 5. Menor de 5 años 6. No disponer de un celular con WhatsApp para el seguimiento a distancia

	<ol style="list-style-type: none"> 7. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto 8. Que no puedan cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio 9. Menores y/o sujetos vulnerables: Se considerarán sujetos vulnerables a aquellos individuos cuya voluntad de voluntariado en un ensayo clínico puede verse influenciada indebidamente por la expectativa, ya sea justificada o no, de los beneficios asociados con la participación. Otros sujetos vulnerables incluyen pacientes con enfermedades incurables, personas en hogares de ancianos, personas desempleadas o empobrecidas, pacientes en situaciones de emergencia, grupos minoritarios étnicos, personas sin hogar, menores y aquellos incapaces de dar su consentimiento (en estos últimos 2 subgrupos, quien ejerza la Patria Potestad o la Tutela Legal conformará el Consentimiento Informado). <p>DISCONTINUACIÓN:</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Sujetos que utilicen cualquier otra medicación durante el tiempo del estudio 11. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que a criterio del investigador ponga en riesgo al sujeto en estudio
<p>Diseño del estudio:</p>	<p>Se trata de un ENSAYO CLÍNICO ABIERTO, es decir, un ensayo clínico en el que tanto el paciente como el investigador conocen la identidad de los fármacos empleados.</p> <p><u>MODELO DE EVALUACIÓN EVOLUTIVA:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Carga Viral, al ingreso (día 0), 4° día y 10° día. 2. rtPCR (iguales períodos) 3. Evolución Radiológica, según Escala de 5 puntos: <ol style="list-style-type: none"> 3.1. normal; 3.2. atelectasia irregular y / o hiperinflación y / o engrosamiento de la pared bronquial; 3.3. consolidación alveolar focal que involucra no más de un segmento o un lóbulo; 3.4. consolidación multifocal; y 3.5. consolidación alveolar difusa. 4. Evolución clínica

Análisis estadístico:	<p>Se presentará una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para comparar las variables continuas se utilizará una prueba t o prueba de Wilcoxon, mientras que, para las variables no continuas o categóricas, se utilizará un test de chi-cuadrado o de Fisher.</p> <p>Para el análisis de seguridad se presentará la tasa de incidencia de los EA reportados describiendo su severidad y su relación con el tratamiento en estudio.</p>
------------------------------	---



LO ADECUADO DEL DISEÑO DEL ESTUDIO EN RELACIÓN CON SUS OBJETIVOS, LA METODOLOGÍA ESTADÍSTICA, ETC.

JUSTIFICACIÓN

Desde la aparición de la pandemia por COVID 19, se han ensayado muchas opciones terapéuticas, la mayoría con pobre respuesta.

Nosotros proponemos el uso de ivermectina vía oral (solución o comprimidos), asociada a corticoides, aspirina y/o enoxaparina, en combinaciones graduales, y ajustados todos según la severidad del cuadro clínico a tratar.

Desaconsejamos la vía parenteral (de uso veterinario) por la posibilidad que tiene ésta de producir **PLERM** (possible loa-loa encephalitis related to Mectizan), la cual no ha sido **nunca** reportada en tratamientos por vía oral.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con COVID 19, en todos sus estadios y grados de compromiso (considerándose como tales los observados y objetivados en la primera consulta).

Cada subgrupo recibirá el esquema y las dosis que correspondan a su categorización inicial.

La evolución ulterior puede obligar a modificar dichas dosis, según esquema pre-establecido.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Mujeres gestantes.

Niños menores a 5 años.

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 únicamente	3 Hallazgos mayores ó 2 mayores + 2 menores	4 Hallazgos mayores ó 3 mayores + 2/3 menores

ESQUEMA PROGRESIVO PROPUESTO :

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 mcg / ml / gotas

Para un peso promedio de 80 kg:

24 mg equivalen a 300 ug/kg

36 mg equivalen a 450 ug/kg

48 mg equivalen a 600 ug/kg

Para la conversión a gotas, lo conveniente es usar esta regla:

6 MG DE IVERMECTINA = 30 GOTAS

24 mg equivalen a 120 gotas

36 mg equivalen a 180 gotas

48 mg equivalen a 240 gotas

RESULTADOS OBTENIDOS

HOSPITAL INTERZONAL A. A. EURNEKIAN

PROCOLO I.D.E.A.

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

INV. RESPONSABLE: Dr. Héctor E. Carvallo; 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 **14** 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 %)**.

Análisis Estadístico

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

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

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

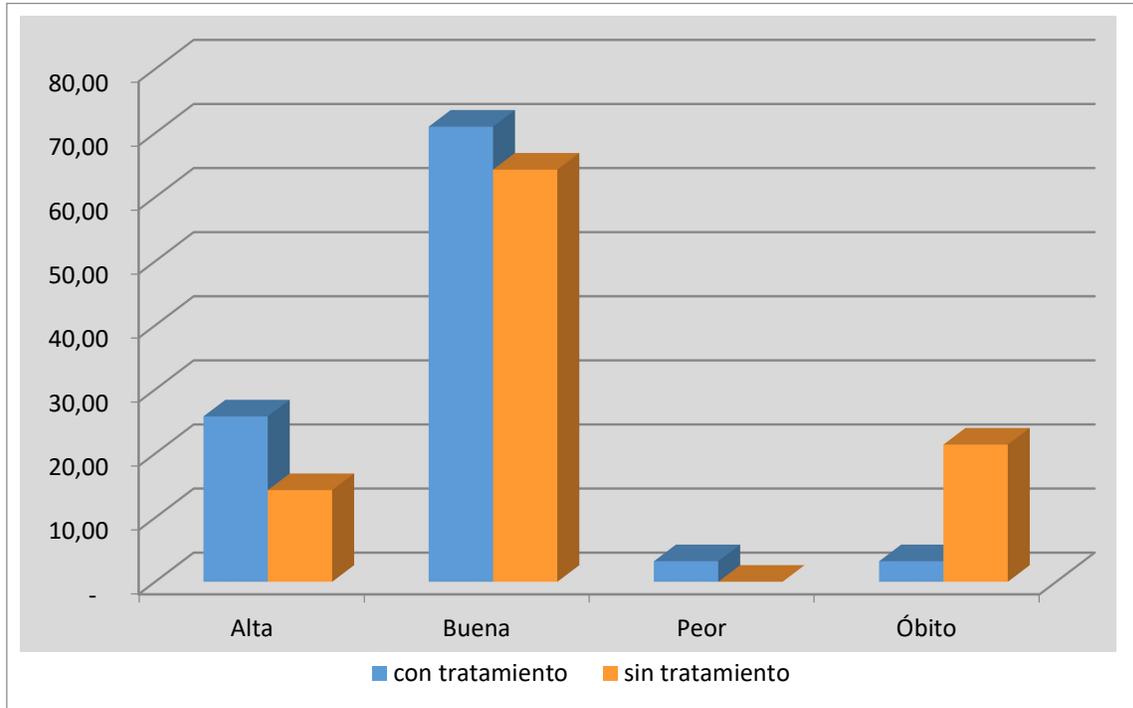
Prueba de chi cuadrado

Síntomas de inicio

	Con tratamiento	Sin tratamiento	Valor de p
Sme. Febril	0	5 (38,5%)	0,0028 [#]
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
Óbito	1 (3,2%)	3 (21,4%)
Total	32 (100%)	14 (100%)



OPTIMIZACIÓN DEL PROTOCOLO

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 o 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.