

***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

**TITULO: PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA USO EXTENDIDO DE IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES EN ESTADIO LEVE CON ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19)**

**Estudio: Protocolo de acceso extendido, bajo tratamiento de una Nueva indicación para Ivermectina.**

**Descripción conceptual: Tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad de covid 19 (pacientes ambulatorios Leves) para disminuir la carga viral y detener y/o revertir la progresión a desarrollar estadios moderados o graves de la enfermedad de Covid 19**

**FECHA VERSION: octubre de 2020**

**Investigador Principal: Dra Rossana Chahla.**

**Co-Investigador: Dr. Luis Medina Ruiz**

**Coordinadores PRICIPALES-**

**Dra. Yolanda Breppe**

**Dra. Teresa Mena**

**Co-coordinador**

**Dra. Paula Terranova**

**Lugar de Realización: Centros B.A.F.S\* – Área Programática Centro y las que quieran adherirse.**

**\*B.A.F.S. Centro donde se aplica el Protocolo del MSP para la Búsqueda Activa de Febriles y Sintomáticos en contexto de Pandemia Covid 19**

**Dirección de gestión: Dirección de Investigación en Salud del SIPROSA: Calle Virgen de la Merced 189-1er Piso. CP 4000 San Miguel de Tucumán**

**<http://msptucuman.gov.ar/direcciones-generales/direccion-de-investigacion-en-salud/>**

**Resumen del protocolo**

En nuestra provincia para el mes octubre la situación de la pandemia transcurre en fase de transmisión comunitaria con una tasa de prevalencia de 2750 /100.000 habitantes para la última SE del mes. Esta presentación propone un estudio observacional para aplicar a la Ivermectina como tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad de Covid 19 (pacientes ambulatorios leves) para disminuir la carga viral y detener y/o revertir la progresión a desarrollar estadios moderados o graves de la enfermedad de Covid 19 .

El número total de participantes voluntarios, inicialmente enrolados, comprenderá la población de pacientes ambulatorios en estadio leve con enfermedad de coronavirus que sean atendidos por el personal sanitario de centros asistenciales que pertenezcan Si.Pro.Sa— Ministerio de Salud de Tucumán

## ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

Los criterios de inclusión corresponderán a individuos sanos, de ambos sexos, en la franja etaria que corresponde a la población laboralmente activa (18 y 60 años) con o sin patologías pre-existentes.

Luego de la información detallada a los participantes del objeto del estudio, se les solicitará el consentimiento firmado. Las evaluaciones incluirán contactos semanales telefónicos para evaluar estado de salud y en el momento de la aparición de cualquier signo de alarma.

**Objetivo del estudio:** Evaluar el uso de Ivermectina en pacientes con estadio de enfermedad leve para disminuir la carga viral y detener y/o revertir la progresión a desarrollar estadios moderados o graves de la enfermedad de Covid 19

**Población:** Estará constituida por individuos con SARSCov2 COVID 19 diagnosticada por: RT-PCR o prueba de NEOKIT-COVID-19, (CONICET-Argentina) o firme sospecha (nexo epidemiológico de contacto estrecho con sintomatología que al inicio del estudio cumplan criterios de inclusión/exclusión

### **Criterios de Elegibilidad:**

#### **Inclusión:**

1. Mayores de 18 años de cualquier sexo
2. Pacientes ambulatorios infectados por SARSCoV-2 confirmados ya sea por test de RT-PCR, Neo Kit o test rápido autorizado por ANMAT o por Contacto estrecho o nexo epidemiológico
3. Mujeres en edad Fértil con test de embarazo negativo
4. Que cumplan criterios de Definición de caso leve:

<b>CRITERIOS MENORES</b>	<b>ESTADIO LEVE</b>
-Fiebre inferior a 38,5° -Episodios diarreicos aislados -Hiposmia o Hipogeusia -Desaturación leve (entre 96 y 93%) -Disnea -Polimioartralgias, Cefalea persistente, Dolor abdominal -Eritemia pernio, rash inespecífico	-Presencia de 2 o + Hallazgos

#### **Exclusión:**

1. Hipersensibilidad o alergia conocida a Ivermectina
2. Embarazadas o lactantes.
3. Niños o adolescentes menores de 18 años
4. Pacientes con Patología Neurológica

### ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

5. Pacientes con Insuficiencia Renal
6. Pacientes con Insuficiencia Hepática.
7. Peso < a 40kg.
8. Pacientes con uso concomitante de drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas
9. Pacientes que No hayan completado/firmado el consentimiento informado

**Droga:** Ivermectina 24 mg vía oral una sola toma.

**Intervención:** Una única dosis de 24 mg de Ivermectina que consiste en 4 comprimidos de 6 mg cada uno que se administrara en pacientes con 2 (dos) horas de ayuno previo y 2 (dos) horas de ayuno (sin ingestas de alimentos) posteriores a la toma del medicamento. Control post-intervención consiste en una seguimiento remoto cada 5 días durante 15 días posteriores a la toma.

**Duración Total del Estudio:** Periodo de Intervención Visita 0/día 1 de la administración; Periodo de Seguimiento Post Intervención: 15 días. Si el paciente presentara síntomas de progresión o empeoramiento de la enfermedad automáticamente será asistido por el personal médico de los centros efectores cumpliendo la normativa asistencial y recomendaciones que se dispone en el Ministerio de Salud a los efectos.

#### **Fundamento teórico**

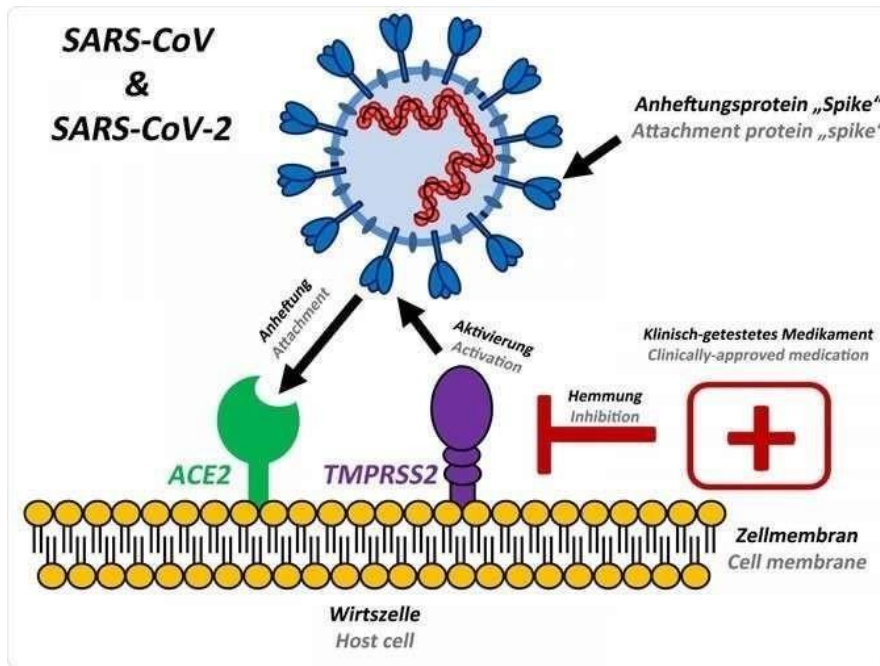
A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida desde entonces una serie sucesiva de propagaciones han generado a escala global lo que sería la pandemia de COVID-19 que representa la mayor crisis de salud pública mundial de esta generación y, potencialmente, desde el brote de influenza pandémica de 1918.

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, denominada inicialmente nCoV19 y luego renombrada como SARS-CoV-2 por su similitud estructural con la especie homónima, rápidamente se diseminó. Los primeros casos se demoraron en hacer públicos –demoras inexplicables, en términos de cooperación sanitaria internacional- lo que significó una pérdida de tiempo irrecuperable en la contención de la epidemia. 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 (Figs. 1-2).

La única porción significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual se ha especulado podría expandir el tropismo o incrementar la transmisión del virus, en comparación del SARS-CoV de 2003.

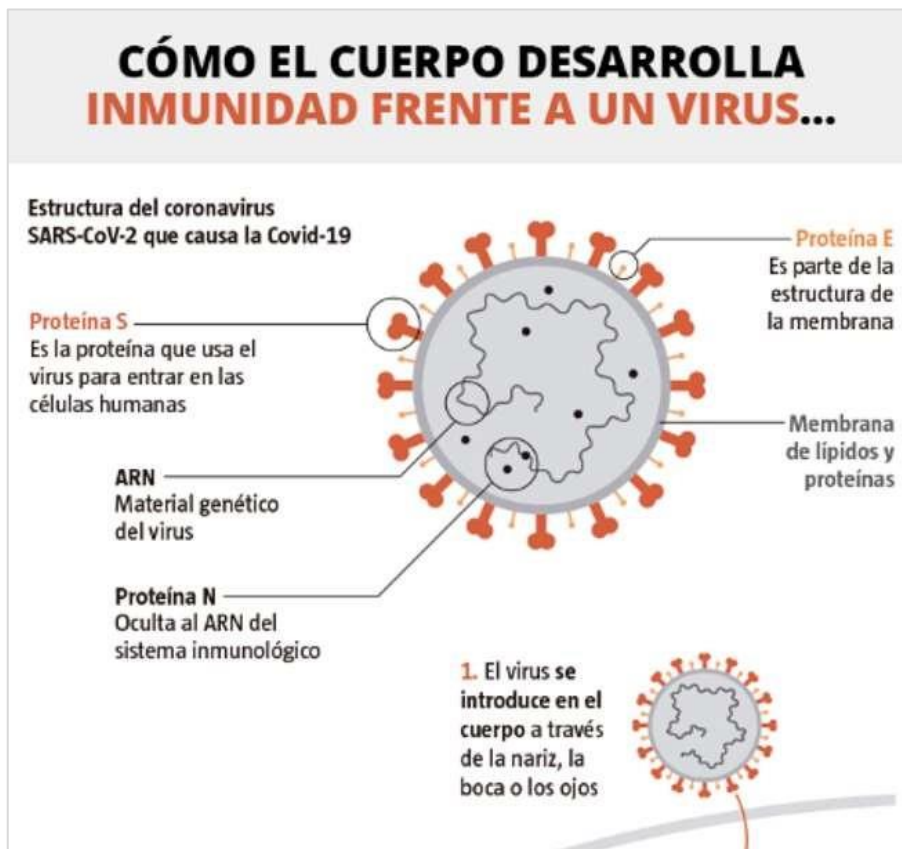
Por otro lado, una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor (RBD), el cual presenta una afinidad similar (o según reportes, mayor) a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en comparación con SARS-CoV.

**Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19**

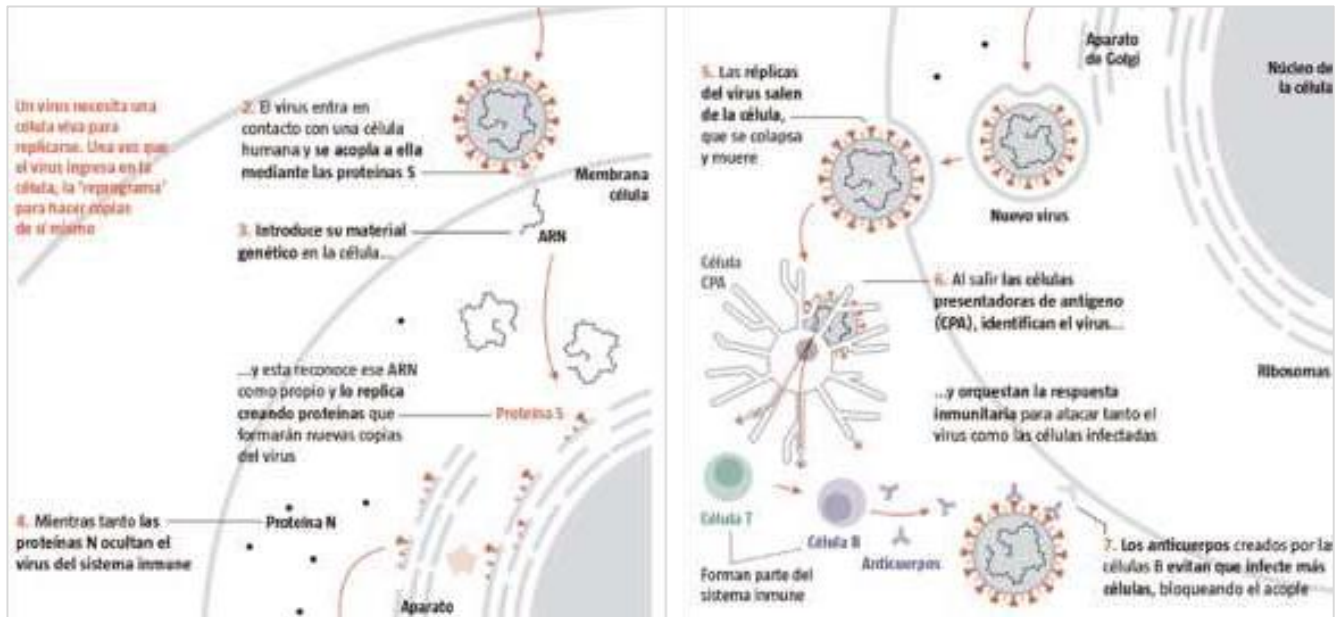


**FIG. 1: ESTRUCTURA DEL COVID 19** El SARS-CoV2 es un virus envuelto (100-160 nm) que contiene ARN monocatenario unido a una nucleoproteína (proteína N), dentro de una cápside compuesta por proteínas de la matriz (proteína M). La envoltura posee glicoproteínas en forma de espigas (proteína S) que se unen al receptor celular ACE2 en humanos y generan anticuerpos neutralizantes.

**FIG.2: MECANISMOS DE ACCESO Y ACCIÓN VIRALES**



**Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19**



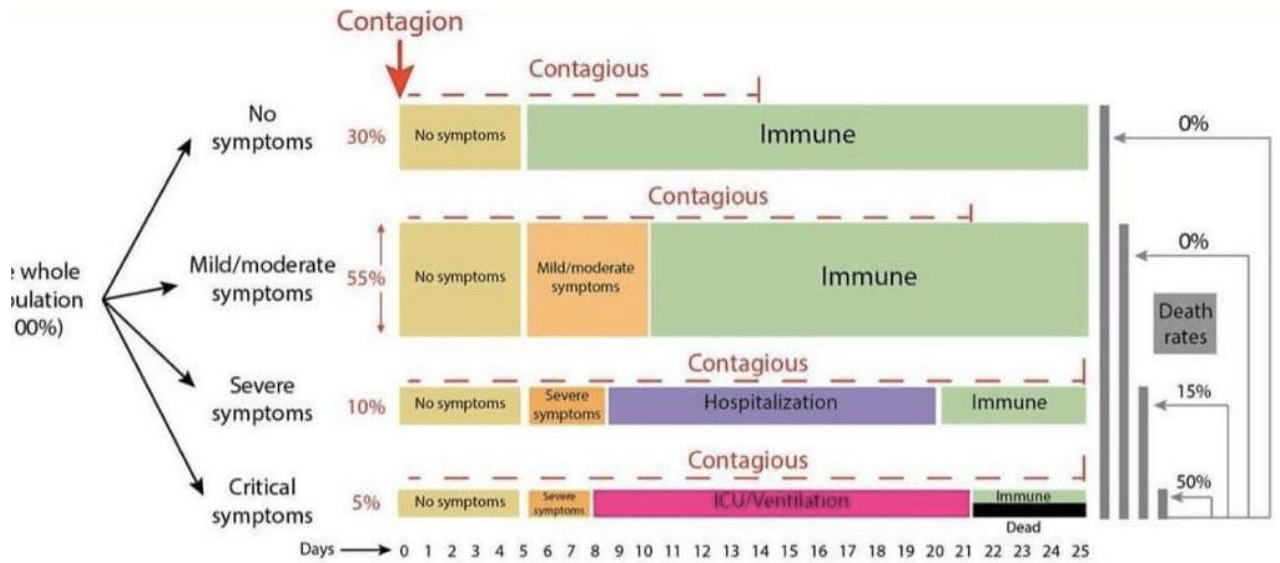
Este receptor funcional se encuentra en tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, explicando en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19. El período de incubación del virus 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%); 55% desarrolla disnea, la cual aparece en promedio 8 días posterior al inicio de los síntomas.

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

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 quimio atrayente de monocitos 1, 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 ECA2 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 Antifosfolipídico Catastrófico (SAC) y la Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

**Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19**

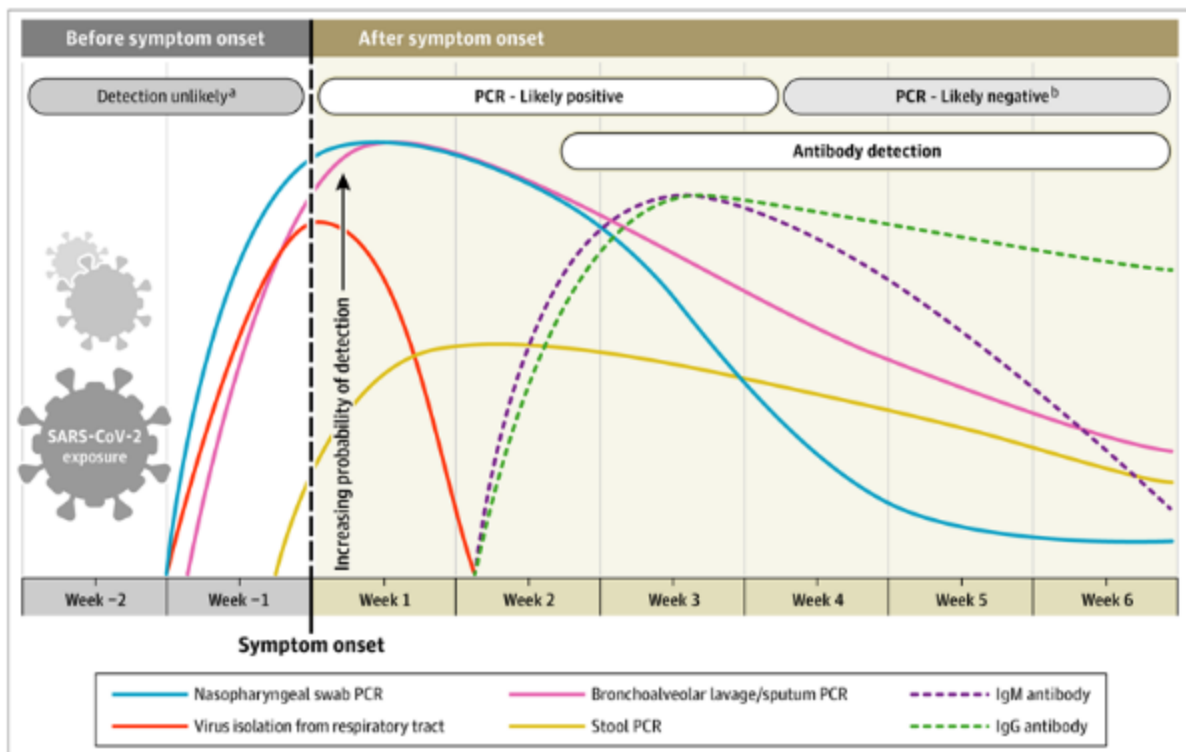
FIG. 3: EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PERIODOS DE CONTAGIO



References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19, 2020.

FIG. 4: CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL MECANISMO DE RESPUESTA INMUNITARIA



Fuente: Nandini Sethuraman, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah and Akihide Ryo. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2

PMID: 32374370 DOI: 10.1001/jama.2020.8259 JAMA. 2020 Jun 9; 323(22):2249-2251.

## ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

**Reposicionamiento de fármacos:** Desde el inicio de la pandemia a pesar de drásticas medidas de contención, la propagación de este virus está amenazando con hacer colapsar los sistemas de salud de todo el mundo. Por este motivo, autoridades sanitarias internacionales se han centrado en el diagnóstico rápido y el aislamiento de los pacientes, así como en la búsqueda de terapias capaces de contrarrestar los efectos más graves de la enfermedad que constituyen aproximadamente el 15% de los casos [1]. Sin embargo, la falta de un tratamiento farmacológico específico dificulta la contención de la pandemia. A medida que el número de infectados se incrementa de modo exponencial, deviene urgente el desarrollo de vacunas y nuevas terapias antivirales. Desafortunadamente, estos desarrollos están fuera del alcance temporal actual para contener la pandemia. En este contexto, resulta imperioso el **reposicionamiento de fármacos** existentes en el mercado con perfiles de seguridad establecidos que se implementan sobre otra indicación terapéutica, basándose en sólidos estudios preclínicos. Esta estrategia pragmática resultó exitosa para numerosos fármacos [2] y puede ser una herramienta clave en situaciones de emergencia como la actual. Considerando que a la fecha no existen terapias específicas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se están estudiando diferentes fármacos reposicionables en ensayos clínicos y protocolos de uso compasivo basados en la actividad in vitro (contra SARS-CoV-2 o virus relacionados) y/o en la limitada experiencia clínica disponible. En nuestro sistema de salud 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.

En relación a la Ivermectina hay muchos estudios en ejecución y algunos completados. Ya sea en prevención, estudio IVERCAR, que evalúa el efecto del uso de Ivermectina asociada a iota-carragenina en dosis repetidas en la cavidad oral, la que disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral y el tiempo de diseminación de virus en fase preclínica. Y el protocolo IDEA, que combina la administración de cuatro drogas según la gravedad de la misma basada en la aparición de signos y síntomas que determinan criterios, para regular la administración de los mismos (Ivermectina, dexametasona, enoxaparina y ácido acetil salicílico), se ha demostrado seguridad y eficacia para los objetivos primarios y secundarios de Ivermectina en relación a COVID 19 para ambos estudios.

### **Mecanismos de acción de la Ivermectina**

La Ivermectina es un agente antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA (González Canga et al., 2008) que en los últimos años, junto con otros grupos, ha demostrado tener actividad antiviral contra una amplia gama de virus (Gotz et al., 2016; Lundberg et al., 2013; Tay et al., 2013; Wagstaff et al., 2012) in vitro. Identificado originalmente como un inhibidor de la interacción entre la proteína IN (IN) del virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) y el heterodímero importado (IMP) $\alpha/\beta$ 1, responsable de la importación nuclear de IN (Wagstaff et al., 2011), se ha confirmado que la Ivermectina inhibe la importación nuclear de IN y la replicación del VIH-1 (Wagstaff et al., 2012). Se han notificado otras acciones de la Ivermectina (Mastrangelo

### ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

et al., 2012), pero se ha demostrado que la Ivermectina inhibe la importación nuclear del huésped (p. ej., (Kosyna et al., 2015; van der Watt et al., 2016)) y de las proteínas virales, entre ellas la proteína no estructural 5 del virus símico SV40 (T-ag) y el virus del dengue (DENV) (Wagstaff et al., 2012, Wagstaff et al., 2011). Es importante señalar que se ha demostrado que limita la infección por virus de ARN como el DENV 1-4 (Tayet et al., 2013), el virus del Nilo Occidental (Yang et al., 2020), el virus de la equinencefalitis venezolana (VEEV) (Lundberg et al., 2013) y la gripe (Gotzet et al., 2016), y se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la acción de muchos virus de ARN diferentes en IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 durante la infección (Caly et al., 2012; Jans et al., 2019).

La Ivermectina también ha demostrado ser eficaz contra el virus de la pseudorabia del ADN (PRV), tanto in vitro como in vivo, y el tratamiento con Ivermectina ha demostrado aumentar la supervivencia en ratones infectados con PRV (Lv et al., 2018). Se observó la eficacia de la Ivermectina contra el virus Zika (ZIKV) en ratones, pero los autores reconocieron que las limitaciones del estudio justificaban la reevaluación de la actividad de la Ivermectina contra el ZIKV (Ketkar y otros, 2019). Por último, la Ivermectina fue el tema central de un ensayo clínico de fase III en Tailandia en 2014- 2017, contra la infección por el virus DENV, en el que se observó que una sola dosis diaria por vía oral era segura y daba lugar a una reducción significativa de los niveles séricos de la proteína viral NS1, pero no se observó ningún cambio en la viremia ni ningún beneficio clínico (véase más adelante) (Yamasmith et al, El agente causante de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de ARN de sentido positivo de una sola hebra que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).

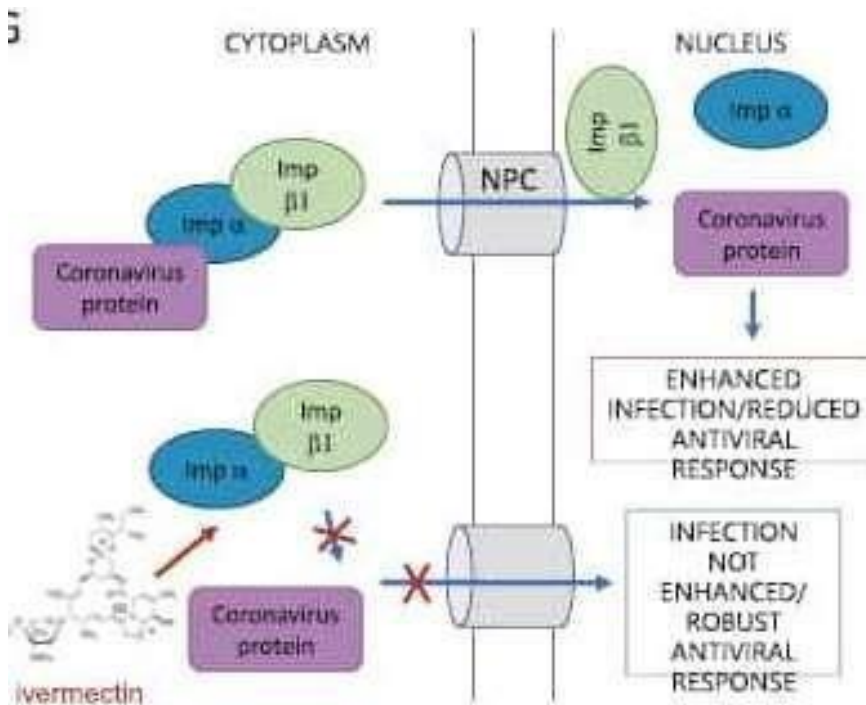
Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un posible papel de IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplásico dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV (Rowland et al., 2005; Timani et al., 2005; Wulan et al., 2015), que puede repercutir en la división de la célula huésped (Hiscox et al., 2001; Wurm et al., 2001). Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV, la proteína ORF6, antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 en la ER/Golgi membrana rugosa (Frieman et al., 2007). En conjunto, estos informes sugieren que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la Ivermectina puede ser eficaz contra el SARS-CoV-2. Para probar la actividad antiviral de la Ivermectina contra el SARS-CoV-2, se infectaron células Vero/hSLAM con SARS-CoV-2 aisladas Australia/VIC01/2020 con un MOI de 0,1 durante 2 h, seguido de la adición de 5 $\mu$ M Ivermectina. El sobrenadante y los gránulos de células se recogieron en los días 0-3 y se analizaron mediante RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2 (Fig. 1A/B). <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

En resumen, sobre el virus COVID 19 estudios demostrados señalan que Ivermectina tendría dos tipos de acción: acción extra e intracelular. La acción extracelular es a través de interacción con cavidades o canales de ionoforos presentes en el sarcolema de la membrana celular que atrapan electrolíticamente a la corona de la capsida del virus e impiden el acceso a la célula. En el mecanismo intracelular esta descrito que se lleva a cabo mediante una desestabilización de complejo heterodimero IMPORTINA (IMP $\alpha$ / $\beta$ 1) un cotransportador que llevaría al virus al núcleo. Al desestabilizarse se bloquea la entrada del virus al núcleo y con ello impide la replicación viral. Proponemos el uso de Ivermectina entre una de las principales opciones farmacológicas cuyo reposicionamiento fue propuesto para la intervención terapéutica de SARS-CoV-2



**Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19**

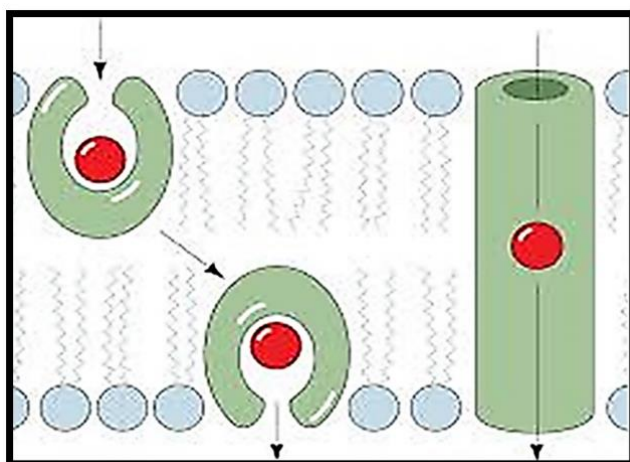
**FIG. 5: Mecanismo de acción intracitoplasmático de la Ivermectina para inhibir la replicación y disminuir la carga viral**



Fuente Cavallo y col. 2020 Disponible en: <https://www.cadenanueve.com/wp-content/uploads/2020/08/PROPUESTA-TERAP%C3%89UTICA-FRENTE-AL-COVID-19.pdf>

La fig. 5 muestra un esquema de la acción antiviral propuesta por la Ivermectina sobre el coronavirus. IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 se une a la proteína de carga del coronavirus en el citoplasma (arriba) y la traslada a través del complejo de poros nucleares (NPC) al núcleo donde el complejo se desmorona y la carga viral puede reducir la respuesta antiviral de la célula anfitriona, lo que conduce a una mayor infección. La Ivermectina se une y desestabiliza el heterodímero de Imp $\alpha$ / $\beta$ 1, impidiendo así que éste se una a la proteína vírica (fondo) e impidiendo que entre en el núcleo. Esto probablemente resulta en una reducción de la inhibición de las respuestas antivirales, lo que lleva a una respuesta antiviral normal y más eficiente.

**FIG.6: MECANISMO EXTRACELULAR POR FORMACIÓN DE IONÓFOROS A NIVEL DEL CÁPSIDE LIPÍDICO DE COVID 19**



## ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción (Fig 6), 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.

En este contexto, nuestro sistema de salud consideró estratégico el estudio del reposicionamiento de IVERMECTINA como estrategia para disminuir la carga viral y detener y/o revertir la progresión a desarrollar estadios moderados o graves de la enfermedad de Covid 19 ya que: a) es un fármaco seguro, b) disponible en nuestro medio c) con evidencia preclínica de capacidad profiláctica [9] y d) antecedentes en otros sistemas de salud del mundo de su uso tanto preventivo como en tratamiento empírico.

### Estudios clínicos que justifican reposicionamiento en COVID 19

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, En base a las evidencias preclínicas y a los perfiles de seguridad algunos estudios (Iver-car, IDEA) han propuesto el uso de Ivermectina, sola y/o asociada con otros fármacos, para cubrir todas las fases de la pandemia, desde la profilaxis hasta la inmunización, pasando por el tratamiento de los casos en curso. Cabe aclarar que, en todos ellos, se han respetado las actuales autorizaciones de ANMAT, y todos y cada uno de los fármacos utilizados cuentan con la aprobación de Salud Pública de la Nación Argentina, figurando desde hace décadas en la farmacopea nacional.

**Farmacodinamia:** La Ivermectina es un miembro de la clase Avermectina de los agentes antiparasitarios de amplio espectro que poseen un único modo de acción. Los compuestos de la clase se ligan en forma selectiva y con una marcada afinidad hacia los canales de ion cloruro generados por glutamato. Esto genera un aumento en la permeabilidad de la membrana celular hacia los iones cloruro con hiperpolarización de la célula. Usado como antiparasitario esto tiene como consecuencia la parálisis y la muerte del mismo. Los compuestos de esta clase también interactúan con otros canales del cloruro generados por ligandos, como aquellos generados por el neurotransmisor ácido gamaaminobutírico (GABA). La actividad selectiva de los compuestos de esta clase se atribuye a que algunos mamíferos no tienen canales del cloruro generados por glutamato y a que las avermectinas presentan una baja afinidad hacia los canales del cloruro generados por ligandos en los mamíferos. Además, la Ivermectina no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica en seres humanos. La Ivermectina estimula la liberación del neurotransmisor inhibitor, el ácido gama-aminobutírico (GABA), a partir de las terminaciones nerviosas presinápticas. La Ivermectina no penetra en el sistema nervioso central de los mamíferos, y por lo tanto, no interfiere en los mamíferos con neurotransmisión GABA-dependiente. En los pacientes adultos, una dosis única reduce en algunos días el número de microfilarias de la piel a tasas indetectables. Luego de una

## ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

sola dosis, el número de microfilarias restante es al menos 12 veces inferior al 10% del número encontrado antes del tratamiento

**Seguridad** para tratamiento en Humanos: En nuestro país se ha realizado un estudio multicéntrico en 200 pacientes con escabiosis. El estudio fue a doble ciego, randomizando, cruzando, con Securo® vía oral comparado con lindano solución tópica. Los tratamientos se realizaron los días 1 y 15, con controles de evolución los días 15 y 29. Los resultados con mostraron curaciones que oscilaron entre el 51,39% (15 días) y el 79,17% (29 días). Los exámenes de laboratorio no arrojaron modificaciones ni diferencias entre ambos tratamientos.

**Efectos secundarios** Los efectos secundarios fueron pocos, leves y transitorios. En distintos países de Europa y América se llevaron a cabo variados ensayos clínicos con Ivermectina en escabiosis. La amplia bibliografía permite observar:

La utilidad de Ivermectina en la terapia de la escabiosis humana. La buena tolerancia clínica y de laboratorio. La mejoría de los síntomas y signos clínicos de los pacientes afectados. Su cómoda y sencilla posología.

En los ensayos se comprobó que Ivermectina no tuvo efectos adversos, alteraciones en la personalidad, ni trastornos sistémicos al cabo de 4 semanas de tratamiento, manteniendo los pacientes su buen estado general a los 6 meses.

Algunos autores demostraron que Ivermectina también puede ser empleada:

En pacientes añosos.

En el tratamiento de escabiosis endémicas.

En pacientes inmunocomprometidos, en los cuales pueden ser difíciles los tratamientos tópicos para la sarna, con riesgo de fracasos.

En pacientes con formas de escabiosis que no responden a la terapia convencional.

### **Farmacocinética:**

Los comprimidos contienen una mezcla de al menos 80% de 22,23- dihidroavermectina B1a, y 20% o menos de 22,23-dihidroavermectina B1b. Con dosis orales únicas de 24 mg (la que se propone en este estudio) de Ivermectina administrada en forma de comprimidos, el pico medio de concentración plasmática del compuesto principal (H2B1a) fue de 46,6 (+ 21,9) medido 4 horas después de la administración del producto. La concentración plasmática crece con el aumento de la dosis de manera globalmente proporcional. La Ivermectina es metabolizada en el organismo humano y la Ivermectina y sus metabolitos son eliminados casi exclusivamente en las heces durante alrededor de 12 días luego que menos del 1% de la dosis administrada es excretada por la orina. La vida media plasmática de la Ivermectina es de alrededor de 12 horas y la de los metabolitos, alrededor de tres días.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a algunos de los componentes de este medicamento. Para el grupo etario del presente protocolo no hay. En embarazo y la lactancia, la prescripción de Ivermectina no está recomendada por lo cual estos grupos NO entran en los criterios de inclusión

### **Acciones colaterales y secundarias:**

En la mayoría de los casos, los efectos secundarios son ligeros y transitorios. Y generalmente se debe al efecto de los residuos de los parásitos destruidos por acción del fármaco

## *Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19*

### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

- **Protocolo de acceso extendido, bajo tratamiento de una Nueva indicación para Ivermectina**

- **Outcome primario**

- 1-Disminuir la cantidad de sujetos con síntomas leves y revertir mediante la disminución de la carga viral los síntomas
- 2-Evitar la progresión de la enfermedad a estados más delicados Moderado o grave hasta fin del estudio.

- **Outcomes Secundario**

- 1-Disminuir tasa de contagios
- 2- Evitar sobrecarga y demanda de atención del sistema sanitario y optimizar los RRHH del sistema de salud
- 3- disminuir tasa de Hospitalización por COVID-19

### **Procedimientos:**

#### **Visita 0: Día 1**

- 1- Firma de Consentimiento Informado.
- 2- Revisión de Criterios de Inclusión y Exclusión
- 3- Llenado de ficha de carga de datos y registro de antecedentes de comorbilidades en Historia clínica.
- 4- Entrega de Tratamiento y un control o reporte en ese día
- 5- Contacto cada 5 días para revisión de Síntomas.

#### **Visita No Programada:**

Si el sujeto presentara síntomas sospechosos de aumento en la etapa de infección por Covid-19 será evaluado por el equipo de salud, con los cuidados standard recomendados para infección y sujeto a tratamiento propuesto para cada caso según severidad

- 1- Examen Clínico
- 2- Evaluación de Eventos Adversos
- 3- Muestra de Hisopado Nasofaríngeo
- 4- Muestra Opcional para dosaje de Anticuerpos IgM e IgG específico para SARS-CoV-2 al día 15 de seguimiento.

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Siguiendo las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (Ginebra 2016) elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realizará el proceso de consentimiento informado: Consentimiento escrito. Se firmarán dos originales y uno quedará en la Dirección de Emergencias Sanitarias, para guarda legal y otro será para el participante. Se mantendrá la confidencialidad de los datos y el sujeto podrá retirarse del estudio en cualquier momento.

## ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

### **Cuidado y seguimiento del individuo en el estudio.**

En todo momento, el equipo médico responsable del presente estudio es responsable de informar debidamente a los participantes de las contraindicaciones del fármaco así como de cualquier señal de alarma que implique relación con el desarrollo de sintomatología prevista por exposición a COVID-19. Por lo tanto, si el equipo decide que una desviación de la rama de tratamiento asignado al azar es definitivamente necesaria, esto debe cumplirse.

### **SEGURIDAD DE DATOS Y PUBLICACION**

La información del paciente será encriptada. Los analistas utilizarán sólo datos anónimos sin detalles identificables del paciente en las publicaciones.

### **REGULACIONES LOCALES/DECLARACION DE HELSINKI**

El investigador se asegurará que este estudio se lleve a cabo en plena conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” y con las leyes y regulaciones de nuestro país. El estudio será evaluado por Comité de Ética perteneciente a la Dirección de Investigación en Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Tucumán y por ANMAT.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

Wu, Z. and J.M. McGoogan. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

Pushpakom, S., et al., Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*, 2019. **18**(1): p. 41-58. doi: 10.1038/nrd.2018.168.

Rothe, C., et al., Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*, 2020. 382(10): p. 970-971. DOI: 10.1056/NEJMc2001468

Buonfrate, D., et al., Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (11), 1181–1190. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30289-0.

Caly, L., Wagstaff, K.M., Jans, D.A. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: potential target for anti-virals? *Antivir. Res.* 2012; 95, 202–206. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.06.008.

Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot* (Tokyo). 2020; 73(9):593-602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533071 Free PMC article.

Chaccour C, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, Moncunill G, Casellas A, Carmona-Torre F, Giráldez M, Mota JS, Yuste JR, Azanza JR, Fernández M, Reina G, Dobaño C, Brew J, Sadaba B, Hammann F, Rabinovich R. The SARS-CoV-2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial (SAINT) to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission in low risk, non-severe COVID-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol for a randomized control pilot trial. *Trials*. 2020 Jun 8; 21(1):498. doi: 10.1186/s13063-020-04421-z. PMID: 32513289 Free PMC article.

Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jun; 102(6):1156-1157. doi: 10.4269/ajtmh.20-0271. PMID: 32314704 Free PMC article.

## ***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(6):e221. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283237 Free PMC article.

Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020; 178:104805. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330482 Free PMC article.

Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020; 393(7):1153-1156. doi: 10.1007/s00210-020-01902-5. Epub 2020 May 27. PMID: 32462282 Free PMC article.

Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo).* 2020; 73(9):593-602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533071 Free PMC article.

Molento MB. COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution. *One Health.* 2020; 24; 10:100148. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100148. eCollection 2020 Dec. PMID: 32632377 Free PMC article.

Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull Natl Res Cent.* 2020; 44(1):86. doi: 10.1186/s42269-020-00341-9. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32514228 Free PMC article. Review.

Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020, 21; 50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834 Free PMC article. Review. Currently, there is not any specific effective antiviral treatment for COVID-19.

Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect.* 2020, 22;35:100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. eCollection 2020 May. PMID: 32322397 Free PMC article. Review.

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. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020, 30;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w. PMID: 32473642 Free PMC article.

Carlosama-Rosero Y. Ivermectin in COVID-19. Argumentum ad ignorantiam? *Rev Clin Esp.* 2020; 220(7):457-458. doi: 10.1016/j.rce.2020.06.003. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32616298 Free PMC article. English, Spanish.

Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768 Free PMC article.

Banerjee K, Nandy M, Dalai CK, Ahmed SN. The Battle against COVID 19 Pandemic: What we Need to Know Before we "Test Fire" Ivermectin. *Drug Res (Stuttg).* 2020; 70(8):337-340. doi: 10.1055/a-1185-8913. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32559771 Free PMC article.

López Reboiro ML, Sardiña González C, López Castro J. Reply to: Ivermectin in COVID-19. Argumentum ad ignorantiam? *Rev Clin Esp.* 2020; 220(7):458. doi: 10.1016/j.rce.2020.06.011. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32703528 Free PMC article. English, Spanish.

Vora A, Arora VK, Behera D, Tripathy SK. White paper on Ivermectin as a potential therapy for COVID-19. *Indian J Tuberc.* 2020; 67(3):448-451. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.07.031. PMID: 32825892 Free PMC

Essid N, Allouche M, Lazzem M, Harrath AH, Mansour L, Alwasel S, Mahmoudi E, Beyrem H, Boufahja F. Ecotoxic response of nematodes to ivermectin, a potential anti-COVID-19 drug treatment. *Mar Pollut Bull.*

***Ivermectina para uso extendido en pacientes leves con Covid 19***

2020; 157:111375. doi: 10.1016/j.marpolbul.2020.111375. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32658716 Free PMC article.

van der Watt, P.J., et al., Targeting the nuclear import receptor Kpnbeta1 as an anticancer therapeutic. *Mol. Canc. Therapeut.* 2016; 15 (4), 560–573.

Wagstaff, K.M., et al., An AlphaScreen(R)-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. *J. Biomol. Screen* 2011; 16 (2), 192–200

Wagstaff, K.M., et al., Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/betamediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.* 2012; 443 (3), 851–856.

Yamasmith, E., et al., Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *In: He 34th Annual meeting the Royal College of Physicians of Thailand. Internal Medicine and One Health, Chonburi, Thailand* 2018.

Yang, S.N.Y., et al., The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antivir. Res.* 2020; 177:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760. Epub 2020 Mar 3.