

PROTOCOLO DE INVESTIGACION IVER.CAR.TUC

**Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de
Ivermectina oral asociada a iota-Carragenina aplicada
localmente en la cavidad nasal y bucal, en la profilaxis de
la enfermedad COVID-19 en el personal de salud del
Sistema Provincial de Salud**

INVESTIGADORES:

Prof. Dra. Rossana Chahla

Prof. Lic. Marcelo Fabio Morales

Dr. Jorge Alba Guillen

Prof. Dr. Pedro Sánchez

Prof. Lic. Nancy Beatriz Medina

Lic. César Rafael Mancilla

Farm. Paola D' Amato

- Octubre de 2020 -

1. OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y VARIABLES DE ESTUDIO

1.1 OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar el efecto del uso de Ivermectina oral, asociada a iota-carragenina en dosis repetidas por vía tópica nasal y bucal sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad CoVid-19 en una población de individuos sanos que se encuentra expuesto y con mayor riesgo de contagio de SARSCov2 por ser personal de salud de centros asistenciales comunitarios, comparado con el cuidado estándar (práctica habitual).

1.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO

El personal de salud tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad. El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaríngea. El tratamiento con ivermectina oral, asociada a iota-Carragenina (asociación antiviral) aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral en la vía aérea superior y el tiempo de diseminación de virus.

1.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:

Primarias:

- Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19
- Duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19
- Incidencia de progresión a enfermedad severa
- Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19
- Incidencia de eventos adversos reportados

Secundarias:

- Incidencia de detección de CoVid-19 por PCR
- Tiempo de persistencia del virus

2. SINOPSIS DEL ESTUDIO

Código de protocolo	
Centro Monitor:	Hospital Ángel C. Padilla. Tucumán
Título del estudio:	Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina oral asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud.
Tipo de estudio:	Ensayo clínico controlado aleatorizado, (ECCA) con Grupo Control (GC) y Grupo Tratamiento (GT). Randomización de GT: Ivermectina: 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas cada 7 días, y Carragenina spray (carragenano 0,17g/100 ml) 6 gotas cada 4 horas 5 veces al día. Ambos fármacos se administrarán hasta cumplir 28 días. Relación de aleatorización: 2-1. Grupo Tratamiento n=100 y Grupo Control: n=50
Justificación:	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. La infección del tracto respiratorio superior tiene un impacto importante en la transmisión y patogénesis del SARSCoV2. Cada vez se conoce con mayor profundidad el rol de la saliva y las glándulas salivales en la primera etapa de la infección viral. Toda medida localizada en la cavidad oral para reducir la carga viral, reducirá el nivel de contagio en el entorno social de cada persona. Dado que el test de diagnóstico de detección de ARN viral no es inmediato y que se hace imprescindible el control del contagio durante los primeros días del desarrollo de la enfermedad, este tratamiento aun en casos sospechosos de COVID-19, contribuye al control del contagio en la primera fase de la infección, incluso cuando no exista ningún síntoma de la enfermedad. Proponemos el uso de Ivermectina oral, asociada a carragenina aplicada sobre mucosa nasal y oral de acción localizada sobre saliva y glándulas salivales. Tomandose



Hipótesis de trabajo:	El personal de salud tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad. El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaríngea. El tratamiento con un ivermectina asociada a iota-Carragenina (asociación antiviral) aplicada localmente en la cavidad nasal y bucal
------------------------------	--

	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.
Objetivo principal:	Evaluar el efecto del uso de Ivermectina oral, asociada a iota-carragenina en dosis repetidas en la cavidad nasal y oral, sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad CoVid-19
Variables de estudio:	Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables: Primarias: • Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19 • Tiempo de duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19 • Incidencia de progresión a enfermedad severa • Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19 • Incidencia de eventos adversos reportados Secundarias: • Incidencia de detección de CoVid-19 • Tiempo de persistencia del virus
Población:	Estará constituida por individuos sanos que se encuentran expuesto y con mayor riesgo de contagio de SARSCov2 COVID 19 (personal médico, de enfermería, kinesiología), comparado con el personal de salud que ofrece cuidado estándar (práctica habitual) en áreas no COVID. De cada centro : Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, Eva Perón, Ángel C. Padilla y Dirección de Emergencias de Tucumán, se incluirán personal de salud en atención de pacientes covid positivo y/o sospechosos de los Hospitales. Serán profesionales médicos/as, enfermeros/as, kinesiólogos, y/o camilleros/as, y/o personal administrativos, limpieza y/o de cocina que al inicio del estudio cumplan criterios de inclusión/exclusion

Criterios de elegibilidad:	Inclusión: 1. Mayores de 18 años de cualquier sexo 2. Personal de salud de los Hospitales Centro de Salud Zenón Santillán, Eva Perón, Ángel C. Padilla y de la Dirección de Emergencias Que no tengan síntomas relacionados a la enfermedad COVID-19. 3. Mujeres en edad fértil con realización de test de embarazo negativo 4. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito. Exclusión: 1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación. 2. Ser portador de cualquier enfermedad crónica que pudiera interferir en la puntuación de síntomas (rinitis o rinosinusitis alérgica o crónica u otras causas de obstrucción nasal crónica (desviación septal, etc); tabaquismo, asma, EPOC. 3. Edad menor de 18 años. 4. Uso de inmunodepresores (incluidos los corticosteroides sistémicos) en los últimos 30 días. 5. Embarazadas o lactantes. 6. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas. 7. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas. 8. Que no puedan cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio. 9. Pacientes infectados por SARSCoV-2 confirmados por PCR o test rápido autorizado por ANMAT. 10. Presentar signos o síntomas de infección por Covid-19 Discontinuación: 1. Serán discontinuados utilicen cualquier otra medicación tópica nasal o bucal durante el tiempo del estudio (sprays o nebulizaciones con descongestivos, corticoides, antibióticos, etc). 2. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que, a criterio del investigador, ponga en riesgo al sujeto en estudio
--	---

Tratamiento a utilizar:	- Ivermectina gotas (0.6 mg/ml), Cert. N° 58.382, ANMAT Composición: cada 30 gotas 6 mg de ivermectina. - Ivermectina comp. (1 comp= 6 mg de ivermectina) Cert. N° 58.382, ANMAT La ivermectina se tomará a razón de 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas) una sola vez por semana, y se repetirá hasta 4 semanas. Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento, lo ideal es tomarla en ayunas. - Carragenina spray, Cert. n° N° 57.232, ANMAT Composición: cada 100 ml, 0,9 g de cloruro de sodio y 0,17 g de carragenano. <i>Esquema posológico:</i> un disparo del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 disparos del spray en la cavidad bucal. Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.
Diseño del estudio:	El estudio constará de un total de 5 visitas presenciales (a realizarse en las instituciones de salud o en el domicilio del sujeto) y/o de controles diarios a distancia. • Visita 1 = Día 0: proceso de consentimiento informado, criterios de elegibilidad, examen físico, aleatorización, cuestionario de síntomas, explicación del seguimiento a distancia, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido), entrega de medicación. Durante los días 1 a 6 el individuo registrará el cuestionario de síntomas

	• Visita 2 = Día 7: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19. Durante los días 8 a 14 el individuo registrará el cuestionario de síntomas • Visita 3 = Día 14: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido). Fin del tratamiento. Ambos grupos continúan con cuidados estándares para la prevención del contagio. • Visita 4 = Día 21: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas. • Visita 5 = Día 28: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas.
Análisis estadístico:	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. 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.

3.1 Presentación

3.2 Dosis a utilizar

El tratamiento propuesto de profilaxis consiste en la administración por vía oral de ivermectina y la aplicación de una solución de carragenina, 5 veces por día, durante un período de 60 días.

Se detalla el procedimiento:

1. Aplicar una pulverización del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 pulverizaciones del spray en la cavidad bucal (debajo de la lengua, una en cada lateral y una en la zona orofaríngea)

2. Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.
3. La ivermectina se tomará a razón de 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas) una sola vez por semana, y se repetirá hasta 8 semanas.
Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento, lo ideal es tomarla en ayunas.
4. Realizar el tratamiento completo durante 60 días.
5. Realizar al mismo tiempo la práctica habitual de normas de bioseguridad

ESQUEMA POSOLÓGICO	Procedimiento: 1. Carragenina: 1 pulverización en cada fosa nasal (2 puff totales en fosa nasal) y 4 pulverizaciones en la cavidad oral (debajo de la lengua, una en cada lateral y una en la zona orofaríngea. 2. La ivermectina se tomará a razón de 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas) una sola vez por semana, y se repetirá hasta 8 semanas. <i>Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento.</i>
Posología diaria	Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.
Período de tto.	60 días
Número de visitas al centro de salud	10
Otras consideraciones	Realizar la higiene y medidas de bioseguridad de prevención del contagio para personal sanitario

Solución de Carragenina: Cada día deberá administrar un total de 30 dosis (2 pulsaciones en las fosas nasales y 4 en la cavidad bucal, 5 veces por día). Para un tratamiento de 60 días se requieren 1800 dosis totales. Corresponde entregar al paciente..... envases de Nasitral®.

Solución de Ivermectina: Cada mililitro de solución equivale a 30 gotas o cada comprimido a 60 mg. Por semana se utilizarán 60 gotas o 2 comp. Para un tratamiento de 8 semanas se requieren 480 gotas totales. Corresponde entregar al paciente 2 envases de Ivercass® solución de 20 ml.

3.3 Tratamiento comparador

Como comparador se utilizará una rama de voluntarios sanos, comprobados mediante PCR (que no reciban ninguna medicación de profilaxis. Únicamente realizarán cuidados estándares como medidas de bioseguridad.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PERSONAL DE LA SALUD

Durante todo el estudio usted deberá cumplir con 5 visitas presenciales y con controles remotos, en los cuales se le solicitará que complete algunos cuestionarios que deberá entregar en la siguiente visita.

En el cuadro a continuación se detallan los procedimientos a realizarse durante todo el estudio.

Procedimiento	Día 0 (Visita 1)	Días 1 a 6	Día 7 (visita 2)	Días 7 a 13	Día 14 (visita 3)	Días 15 a 20	Día 21 (visita 4)	Días 22 a 28	Día 28 Visit a 5)
Aleatorización	X								
Examen físico	X		X		X		X		X
Cumplimiento de medidas de Protección	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19	x				X				
Explicación del Cuestionario de Síntomas	X								
Cuestionario de síntomas	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tratamiento	X	x	x	x	x				

Anexo 2: Cuestionario de síntomas COVID-19 en últimas 24 hs a completar por el voluntario casa semana

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

