

**TITULO: PROFILAXIS CON IVERMECTINA EN PERSONAL DE SALUD CONTRA LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 19 (COVID-19)**

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

**Descripción conceptual: Profilaxis para disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Covid 19 en personal de salud expuesto a SARS-CoV2 (nuevo coronavirus)**

**FECHA VERSION: 29 de septiembre 2020**

**Investigador Principal: Dr. Francisco Barreiro**

**Sub-Investigador Responsable: Morato Christian**

**Sub-Investigadores**

**Dra. Alexia George**

**Dr. Rivarola Roberto**

**Lugar de Realización: Dirección de Emergencias Sanitarias del Siproso – Ministerio de Salud Pública – Provincia de Tucumán. Emergencias prehospitalaria 107**

**Dirección de gestión: dirección de investigación en Salud del SIPROSA: Calle Virgen de la Merced 189-1er Piso. CD 4000 San Miguel de Tucumán**  
<http://msptucuman.gov.ar/direcciones-generales/direccion-de-investigacion-en-salud/>

**Resumen del protocolo IVERM-TUC**

El personal de salud destinado a trasladar/atender pacientes sospechosos o positivos para Covid-19 es uno de los de mayor exposición ya que pueden tomar contacto con varios pacientes positivos o sospechosos en forma cotidiana. A pesar de contar con el equipamiento de protección personal adecuado, hay reportes de diferentes países como China, Italia, España, que el porcentaje de contagio del personal de salud va desde 5% hasta 20%, llegando en nuestro caso la ciudad de Tucumán a cifras como 7,9 % para la SE 39 (fuente sala de situación de contingencia, Dirección de Epidemiología <https://msptucuman.gov.ar/wordpress/wp-content/uploads/2020/10/Sala-covid-28-de-septiembre-web.pdf>). En nuestra provincia para el mes de septiembre la situación de la pandemia transcurre en fase de transmisión comunitaria con una tasa de prevalencia de 709,4 /100.000 habitantes para SE 39. Esta presentación propone un estudio clínico para aplicar como medida profiláctica a la Ivermectina en trabajadores de la salud en contacto directo con pacientes o fluidos biológicos provenientes de pacientes sospechosos o positivos para COVID-19.

El número total de participantes voluntarios, inicialmente enrolados, comprenderá el personal sanitario de la Dirección de Emergencias Sanitarias del Siproso – MSP de la

Provincia de Tucumán, que involucra: médicos, enfermeros y choferes de los móviles asistenciales (ambulancias), personal de limpieza, así como agentes que se desempeñan en el ámbito administrativo (telefonistas, radioperadores, referentes informáticos). 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 eficacia del uso de Ivermectina para disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Covid 19 en personal de salud de la Dirección de Emergencias Sanitarias del sistema público, expuesto a SARS-CoV2 (nuevo coronavirus) que deseen voluntariamente participar.**

**Población:** Personal de la Salud de 18 a 60 años en riesgo de exposición a pacientes sospechosos o positivos para Covid-19 que cumplan con los criterios de Inclusión/Exclusión.

**Droga:** Ivermectina Comprimidos 12mg vía oral (SECURO<sup>®</sup>: Laboratorio Raymos SACI).

**Intervención:** Ivermectina 2 comp. x 6 mg vía oral una sola toma cada 7 días. Tratamiento: Todo el personal de la Dirección de Emergencias Sanitarias – 107 del Siproso, que halla voluntariamente accedido bajo firma del Consentimiento informado.

**Duración Total del Estudio:** Periodo de Intervención: 70 días; Periodo de Seguimiento Post Intervención: 30 días. Si el personal presenta síntomas y/ o RT-PCR + para Covid-19 automáticamente suspende tratamiento de investigación para ser atendido por el equipo de salud con los cuidados standard para infección por coronavirus e iniciara el periodo de Seguimiento Post Intervención: 30 días.

### **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

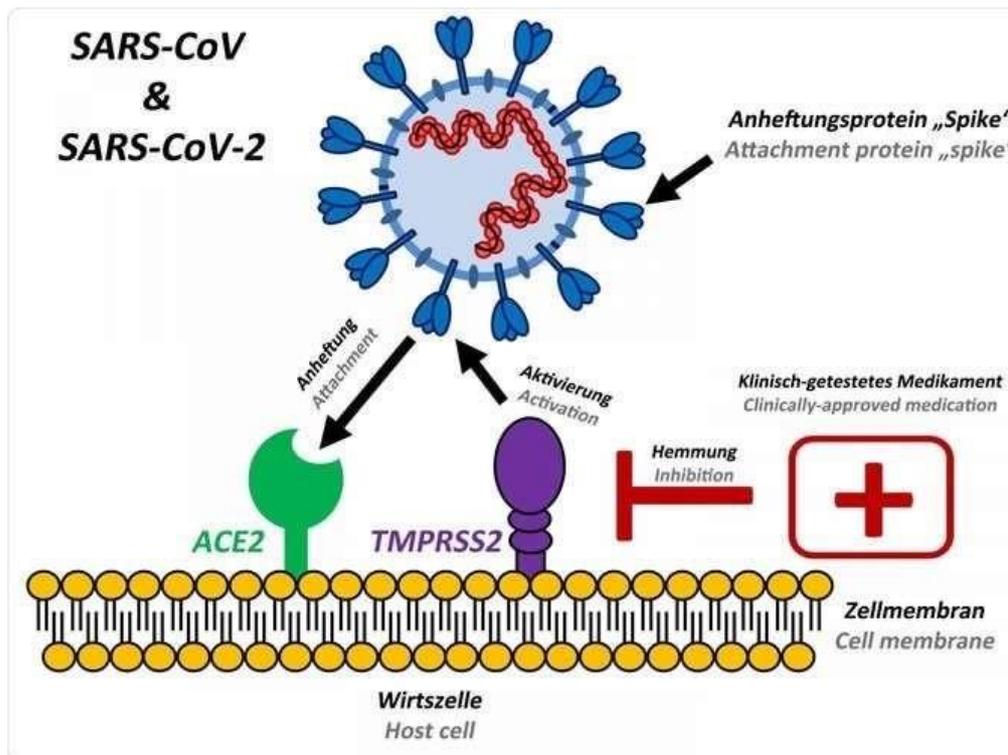
La temprana asociación identificada entre SARS-CoV con SARS-CoV-2 fue avalada con los análisis hechos posteriormente a la proteína S (espiga) que caracteriza a estos dos virus, donde se dejó en claro una similitud importante en estas estructuras transmembranales, haciéndolas prácticamente superponibles 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 SARSCoV.

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. 1: ESTRUCTURA DEL COVID 19



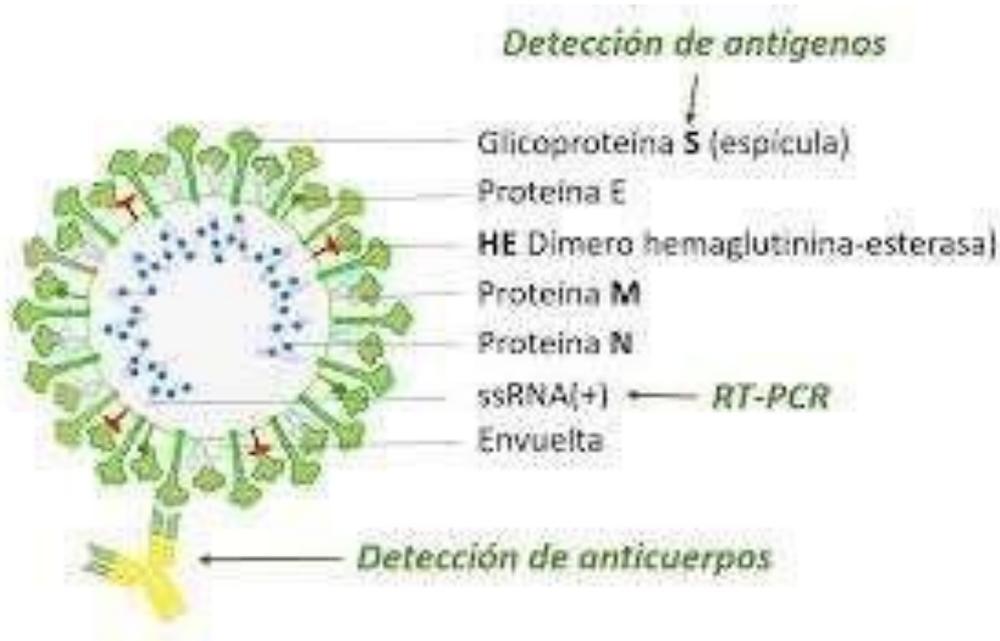


FIG. 2: MECANISMOS DE ACCESO Y ACCIÓN VIRALES

## CÓMO EL CUERPO DESARROLLA INMUNIDAD FRENTE A UN VIRUS...

Estructura del coronavirus SARS-CoV-2 que causa la Covid-19

**Proteína S**  
Es la proteína que usa el virus para entrar en las células humanas

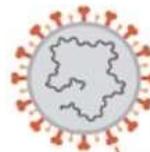
**ARN**  
Material genético del virus

**Proteína N**  
Oculta al ARN del sistema inmunológico

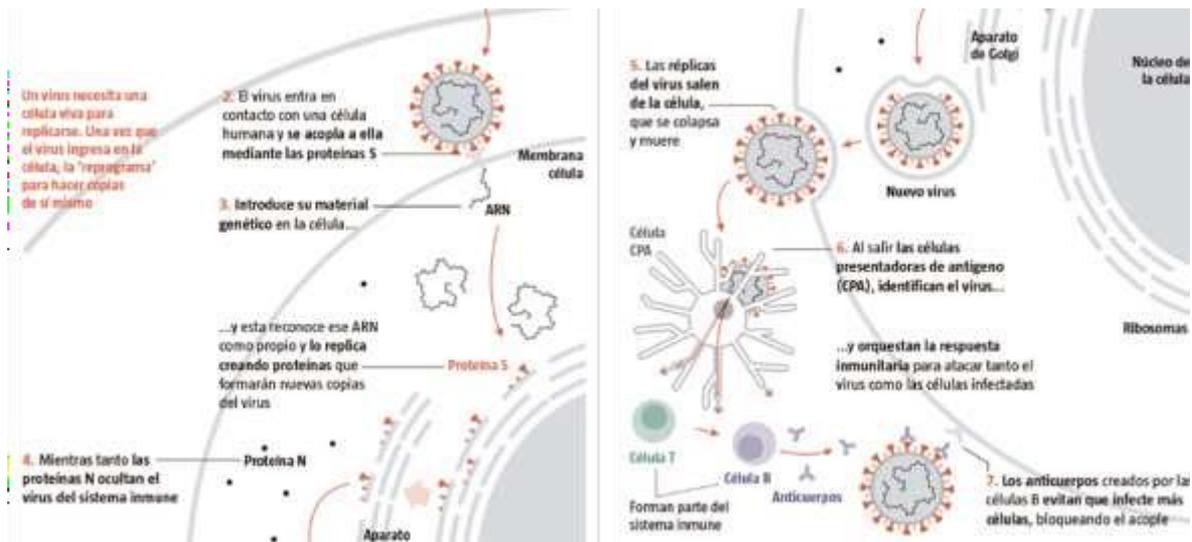
**Proteína E**  
Es parte de la estructura de la membrana

Membrana de lípidos y proteínas

1. El virus se introduce en el cuerpo a través de la nariz, la boca o los ojos



## IVERM-TUC



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.

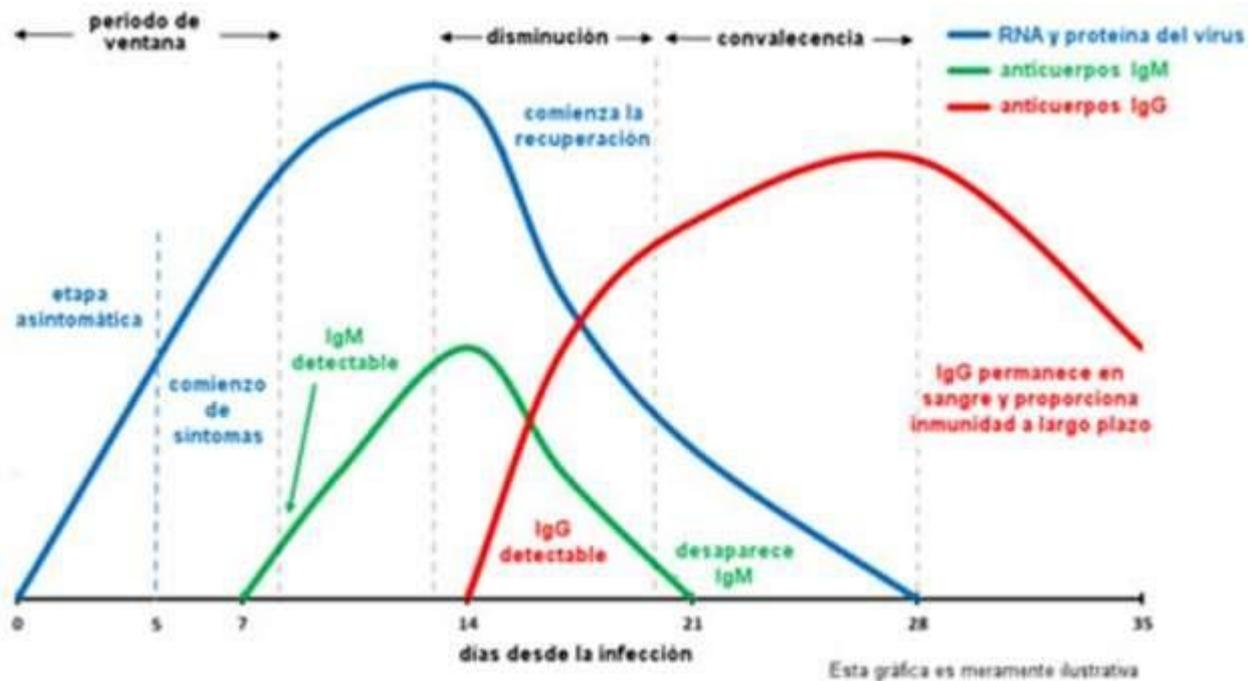
El período de incubación del virus se ha calculado en 5.1 días (95% CI, 4.5 a 5.8 días), y se dice que el 97.5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (95% CI 8.2 a 15.6 días). Se ha calculado una mortalidad del 5.7%. El paciente con COVID promedio se presenta con fiebre (78%), tos (60-79%) 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.

Por lo tanto, son imperiosos la identificación y el tratamiento de la hiperinflamación utilizando terapias aprobadas existentes con perfiles de seguridad comprobados para reducir la mortalidad. La linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica.

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), la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y –con menor aparatosidad pero igual riesgo latente- en todos los estados de hipercoagulabilidad (HC) (Fig. 6).

FIG. 5: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EL MECANISMO DE RESPUESTA INMUNITARIA



Aunque la fisiopatología subyacente al COVID-19 severo sigue siendo poco conocida, la acumulación de datos sugiere que una coagulopatía centrada en el pulmón puede desempeñar un papel importante.

Los niveles elevados de dímero D que se correlacionaron inversamente con la supervivencia general se informaron recientemente en estudios de cohorte chinos. Sin embargo, de manera crítica, el origen étnico tiene efectos importantes sobre el riesgo trombótico, con un riesgo 3-4 veces menor en los chinos en comparación con los caucásicos y un riesgo significativamente mayor en los afroamericanos.

En un estudio, se investigó la coagulopatía por COVID-19 en pacientes caucásicos. Los hallazgos confirman que la infección grave por COVID-19 está asociada con una coagulopatía significativa que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es importante destacar que los pacientes caucásicos con COVID-19 que reciben trombotoprofilaxis con HBPM rara vez desarrollan CID manifiesta.

Tampoco parece presentarse en aquellos pacientes que presentaron coagulopatía como comorbilidad previa a la infección.

En casos raros de COVID-19 donde se desarrolla CID, tiende a restringirse a la enfermedad en etapa tardía.

En conjunto, estos datos sugieren que la inflamación pulmonar bilateral difusa observada en COVID-19 se asocia con una nueva vasculopatía pulmonar específica que hemos denominado coagulopatía intravascular pulmonar (PIC) como distinta de la CID. Dado que el riesgo trombótico se ve significativamente afectado por la raza, junto con la evidencia acumulada de que la coagulopatía es importante en la patogénesis de COVID-19, nuestros hallazgos aumentan la posibilidad intrigante de que la vasculopatía pulmonar pueda contribuir a las diferencias inexplicadas que están comenzando a surgir, lo que resalta la susceptibilidad racial a COVID-19 mortalidad.

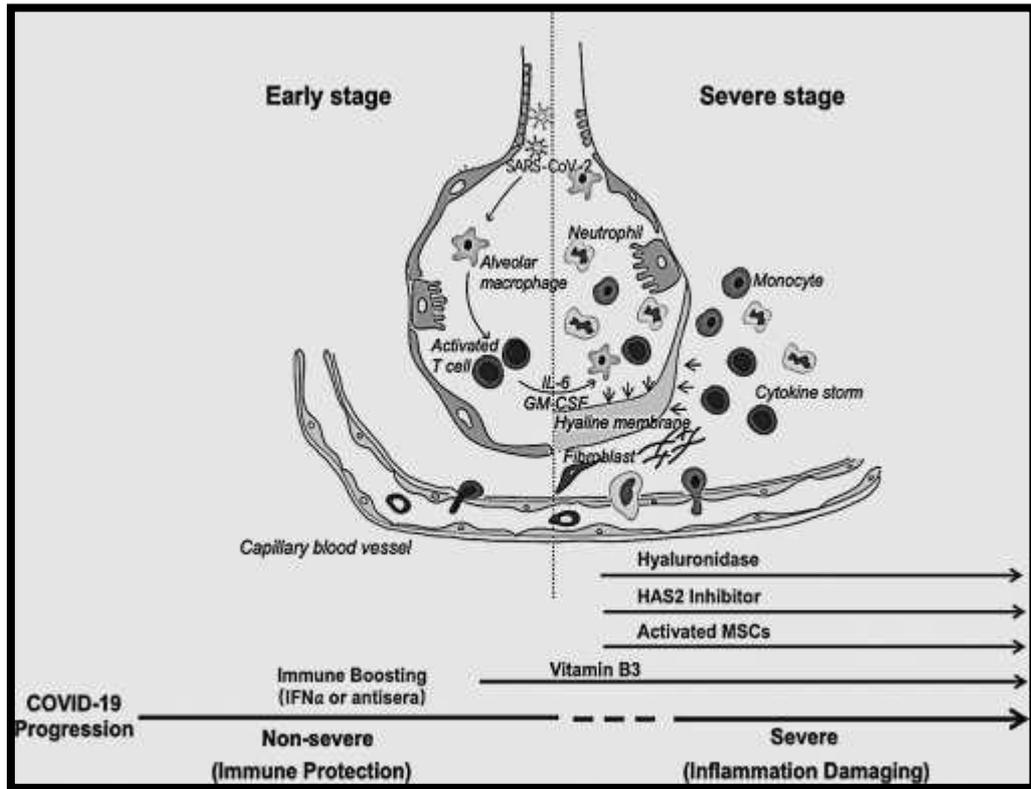


FIG. 6: FISIOPATOGENIA DE LOS CUADROS LEVES Y GRAVES

El virus también puede tener impactos neurológicos, causando una "tormenta de citoquinas intracraneales".

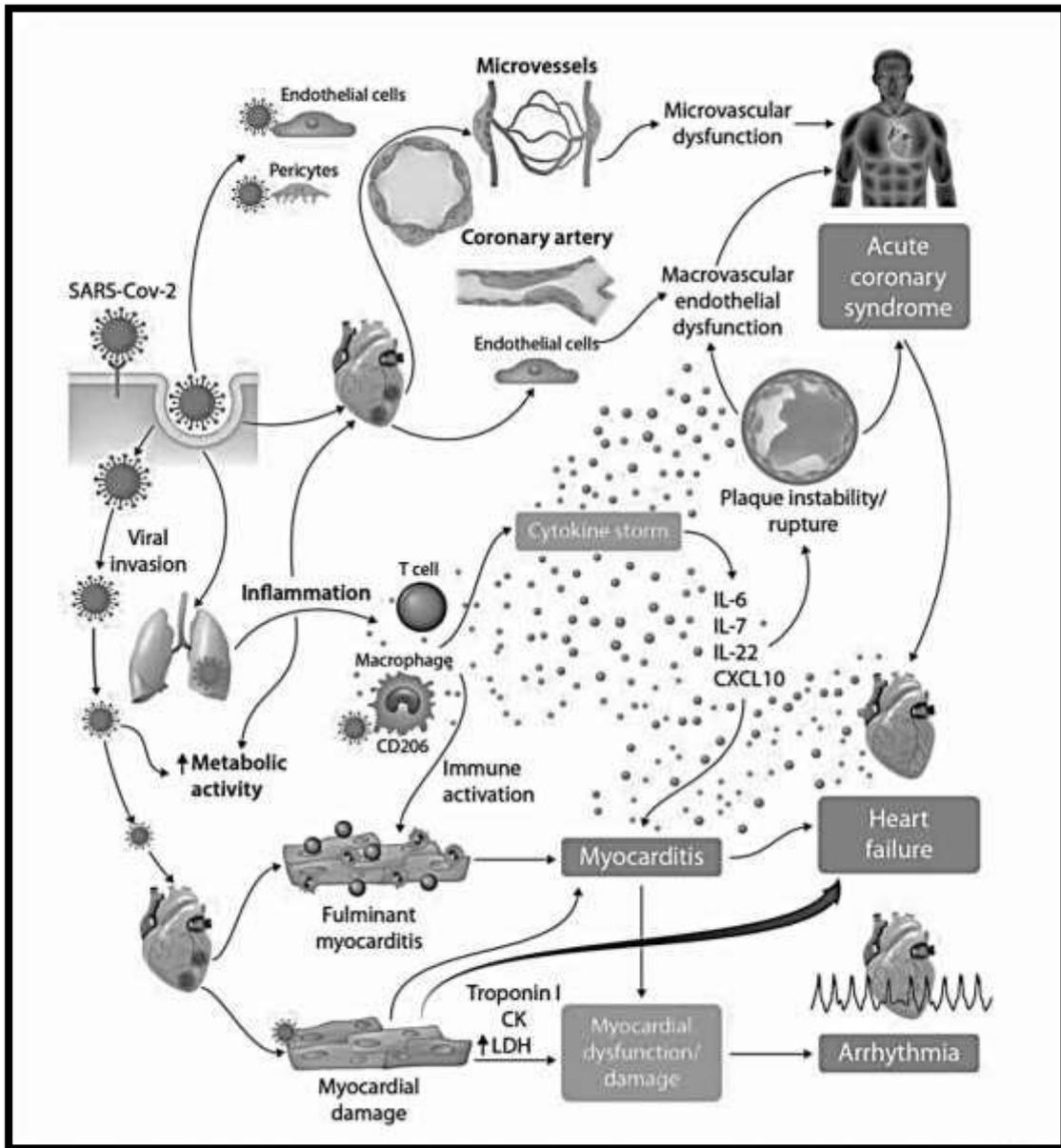


FIG. 8: HIPERINFLAMACIÓN, HIPERCOAGULACIÓN Y ENDOTELITIS

**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**

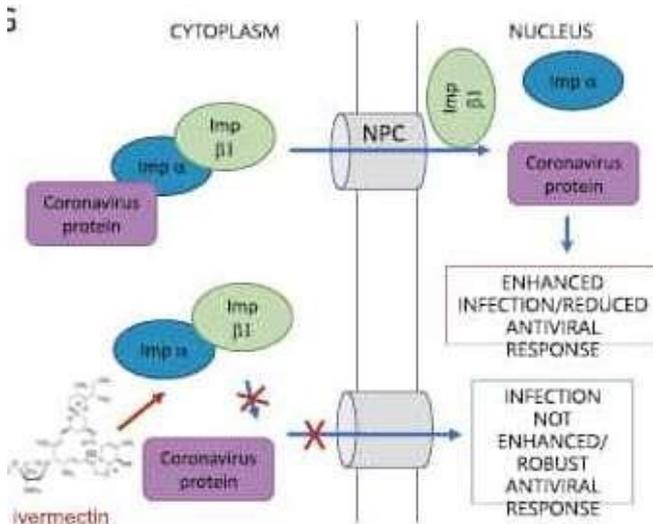
La ivermectina es un agente antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA (González Canga et al., 2008) que en los últimos años, junto con otros grupos, ha demostrado tener actividad antiviral contra una amplia gama de virus (Gotz et al., 2016; Lundberg et al., 2013; Tay et al., 2013; Wagstaff 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 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 (Tay 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 (Gotz 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> Recibido el 18 de marzo de 2020; Recibido en forma revisada el 27 de marzo de 2020; Aceptado el 29 de marzo de 2020.

**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 (IMPA alfa/b1) 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



La fig 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.

En este contexto, nuestro sistema de salud consideró estratégico el estudio del reposicionamiento de IVERMECTINA como estrategia preventiva para proteger al personal de salud involucrado en el manejo de pacientes 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 preventivo 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 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 Securo® 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 de Securo® 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 12 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

**POBLACIÓN**

Personal de la salud que trabajen en la Dirección de Emergencias Sanitarias- 107 del Sistema Provincia de Salud (SiProSa) de la Provincia de Tucumán, Argentina que estén expuestos a la atención de pacientes potenciales portadores de Covid-19, serán invitados a participar de este estudio. La sede de ejecución del estudio será en la Dirección de Emergencias Sanitarias- 107, base de operaciones, desde donde salen y entran los móviles asistenciales en forma permanente, debido a que es el sistema de atención prehospitalaria y traslados de urgencia y emergencias de la Provincia ubicado en la Avenida Brigido Terán N 380, en San Miguel de Tucumán, y la sede de gestión y control la Dirección de Investigación en Salud del Siprosa calle virgen de la Merced 189 1er piso. El personal de salud destinado a atender esta contingencia acusa gran exposición, ya que pueden atender varios pacientes positivos en el mismo día. A pesar de contar con el equipamiento de protección personal adecuado, barbijos, camisolines, cofias, botas, etc. hay reportes de diferentes países como China, Italia, España, que informan un rango de porcentaje de contagio del personal de salud comprendido entre 5% y 20%. En Tucumán esta cifras brindada por el Departamento de Terapia ocupacional refieren que de los casos de COVID 19 en la provincia, 1600 pertenecen al sistema de salud a la fecha actual 28 de septiembre de 2020, que corresponde a la semana Epidemiológica 40 (SE 40), esto corresponde a un 10 % del total de casos La alta tasa de contagios en esta fase de transmisión comunitaria reportada para Tucumán desde hace más de un mes y los valores de Rt (velocidad de transmisión del virus con intervenciones ) nos muestran un  $R_t=1,05$  ( $Q_{5-95}$  1,02-1,08) para la SE 40 indican que este valor al ser mayor a uno expresa una mayor velocidad de contagio. Esto permite inferir que un único paciente, positivo para Covid-19, puede

contagiar a varios sujetos del equipo de salud. El período de Incubación de este virus (5- 10 a 12 días). Así, los miembros contagiados del equipo de salud podrían no presentar síntoma y continuar trabajando; regresar regularmente a sus hogares, situación que define una fuente de diseminación del COVID-19, a pesar del aislamiento social obligatorio implementado en varios países, incluido el nuestro. Varias publicaciones informaron que, en las últimas etapas del periodo de Incubación, cuando los pacientes todavía son asintomáticos, es factible el contagio a los contactos cercanos [23].

La población del estudio, trabajadores de la salud con alto riesgo de exposición a Covid-19, que cumple funciones en Dirección de Emergencias toma contacto con consultorios de pacientes febriles (acondicionados para esta pandemia), Unidades de Internación, salas para aislamiento, Terapias Intermedias y Terapias Intensivas y adicionalmente puede intervenir en tomas de muestras para hisopado, además del riesgo exponencial que significa trasladar pacientes en diferentes estados de gravedad, portadores de Covid 19, pacientes algunos de los cuales van ventilados. Esta población expuesta incluye médicos, enfermeros, administrativos, , choferes, personal de limpieza, etc.).

#### **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

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

**Tratamiento profilaxis** con Ivermectina una dosis de 2 comp x 6 mg vía oral en una sola toma cada 7 días durante 10 semanas (70 días) o hasta que se declare fin del brote (lo que ocurra primero). Se interrumpirá el tratamiento en el personal de salud que luego del iniciado el estudio presente RT-PCR (+) y/o que manifieste signos de caso sospechoso de COVID 19. Se seguirán a los sujetos durante 30 días posteriores a la finalización del periodo de Intervención mediante planillas de carga de datos de seguimientos diseñadas ad hoc para el presente protocolo, que estarán disponibles en link respectivos de la página de la dirección de investigación.

**Población bajo protocolo:** Todo el personal de la planta, de la Dirección de Emergencias Sanitarias- 107 que accede voluntariamente bajo firma del Consentimiento informado.

##### **-Criterios de Inclusión:**

- 1: Personal de Salud de 18 a 60 años, asintomáticos desde los últimos 15 días hasta la actualidad para COVID-19, que trabajen en el Sistema de Salud de la Provincia de Tucumán en contacto con posibles pacientes sospechosos o positivos para SARS CoV 2.
- 2: Personal de Salud que hayan firmado Consentimiento Informado

##### **-Criterios de Exclusión:**

- 1- Pacientes con Síntomas actuales (Tos seca, Fiebre, Disnea) o Enfermedad confirmada por Covid-19 previa o actual.
- 2- Hipersensibilidad a Ivermectina
3. Niños o adolescentes menores de 18 años
- 4- Pacientes Embarazadas (ante la probabilidad o dudas de embarazo, podrá realizarse un test para descartar embarazo)

IVERM-TUC

- 6- Pacientes con Patología Neurológica
- 7- Pacientes con Insuficiencia Renal
- 8- Pacientes con Insuficiencia Hepática.
- 9- Peso < a 40kg.

**-Outcome primario**

- 1-Disminuir la cantidad de sujetos con síntomas y Test (+) para Coronavirus SARS-CoV-2 hasta fin del estudio.

**-Outcomes Secundario**

- 3-Disminuir tasa de contagios
- 2- disminuir número de personal sujeto a protocolo de aislamiento a fin 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 1: 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 aleatorizado para las primeras cinco semanas (35 días) que solicitara un control o reporte intermedio
- 5- Contacto semanal para revisión de Síntomas.

**Visita 2: Día 35 (± 2 días)**

- 1- Recepción de Tratamiento.
- 2- Evaluación del estado del personal.
- 3- Evaluación de Eventos Adversos.
- 4- Entrega de Tratamiento para los últimos 35 días.

**Visita No Programada:**

Si el sujeto presentara síntomas sospechosos de infección por Covid-19 será evaluado y se le tomará una muestra para realizar Test diagnóstico (PCR-Real Time) para Covid-19.

Si el Test arroja resultado negativo continuará en el estudio con el tratamiento.

Si el Test arroja resultado Positivo para Covid-19 el participante finalizará el período de profilaxis para ser tratado por el equipo de salud, con los cuidados standard recomendados para infección por Covid-19 e iniciará el periodo de seguimiento de 30 días.

- 1- Examen Clínico
- 2- Evaluación de Eventos Adversos
- 3- Muestra de Hisopado Nasofaríngeos

- 4- Muestra Opcional para dosaje de Anticuerpos IgM e IgG específico para SARS-CoV-2 día 1 de seguimiento y 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.

### **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.

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

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.

Buonfrate, D., et al., 2019. 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. **19** (11), 1181–1190.

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

Corman, V.M., et al., 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by realtime RT-PCR. *Euro Surveill.* 25 (3).

Dong, L., Hu, S., Gao, J., 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov. Ther.* 14 (1), 58–60.

Elfiky, A.A., 2020. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.* 248, 117477.  
Frieman, M., et al., 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. *J. Virol.* 81 (18), 9812–9824.

Gonzalez Canga, A., et al., 2008. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J.* 10 (1), 42–46. Gordon, C.J., et al., 2020 Apr 10. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.* 295 (15), 4773–4779.

Gotz, V., et al., 2016. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci. Rep.* 6, 23138.

Hiscox, J.A., et al., 2001. The coronavirus infectious bronchitis virus nucleoprotein localizes to the nucleolus. *J. Virol.* 75 (1), 506–512.

Jans, D.A., Martin, A.J., Wagstaff, K.M., 2019. Inhibitors of nuclear transport. *Curr. Opin. Cell Biol.* 58, 50–60. Ketkar, H., et al., 2019. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 95 (1), 38–40.

Kosyna, F.K., et al., 2015. The importin alpha/beta-specific inhibitor Ivermectin affects HIF-dependent hypoxia response pathways. *Biol. Chem.* 396 (12), 1357–1367.

Li, G., De Clercq, E., 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 19 (3), 149–150.

Lundberg, L., et al., 2013. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venez Equine Encephalitis Virus replication. *Antivir. Res.* 100 (3), 662–672.

Lv, C., et al., 2018. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antivir. Res.* 159, 55–62.

Mastrangelo, E., et al., 2012 Aug. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prosp for an old drug. *J. Antimicrob. Chemother.* 67 (8), 1884–1894.

Navarro, M., et al., 2020. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and metaanalysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 75 (4), 827–834.

Nicolas, P., et al., 2020. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health* 8 (1), e92–e100.

Ono, N., et al., 2001. Measles viruses on throat swabs from measles patients use signaling lymphocytic activation molecule (CDw150) but not CD46 as a cellular receptor. *J. Virol.* 75 (9), 4399–4401.

Rowland, R.R., et al., 2005. Intracellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. *J. Virol.* 79 (17), 11507–11512.

Tay, M.Y., et al., 2013. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antivir. Res.* 99 (3), 301–306.

## IVERM-TUC

Timani, K.A., et al., 2005. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res.* 114 (1–2), 23–34.

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

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

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

Wang, M., et al., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30 (3), 269–271.

Wulan, W.N., et al., 2015. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front. Microbiol.* 6, 553.

Wurm, T., et al., 2001. Localization to the nucleolus is a common feature of coronavirus nucleoproteins, and the protein may disrupt host cell division. *J. Virol.* 75 (19),9345–9356.

Yamasmith, E., et al., 2018. 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

Yang, S.N.Y., et al., 2020. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antivir. Res.* 104760. L. Caly, et al. *Antiviral Research* 178 (2020) 1047874.