



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

I.D.D.E.A- TUC.

Estudio de Eficacia del uso de Ivermectina asociada a Dexametasona, Vitamina D y Aspirina o Heparina para el tratamiento de infección por Sars Cov2 en pacientes internados en hospitales públicos del Sistema Provincial de Salud de la Provincia de Tucumán

Investigador Principal: Dra D Rossana Chahla

Centros que intervienen

- Hospital Angel C Padilla
- Hospital del Este Eva Perón
- Hospital Centro de Salud Zenón Santillán
- Hospital de Clínicas Pte. Dr. Nicolás Avellaneda
- Instituto de Maternidad Ntra. Sra. De Las Mercedes
- Hospital Regional de Concepción Dr. Miguel Belascuain:
- Hospital de Monteros
- Hospital Juan Bautista Alberdi
- Hospital Gral. de Aguilares
- Hospital Modular de la Banda Rio Sali
- Hospital Modular Lomas de Tafí
- Hospital Modular de Alderete

Protocolo de tratamiento

Fecha de versión: octubre de 2020

1. OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y VARIABLES DE ESTUDIO

1.1 OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar el efecto del uso de Ivermectina asociada a dexametasona, vitamina D3 y aspirina o heparina para el tratamiento de infección por Sars Cov2.

1.2 HIPÓTESIS DE ESTUDIO

La utilización de Ivermectina, dexametasona, vitamina D3 y asociada a un agente antitrombótico: aspirina o heparina (según severidad) en pacientes con Covid 19 disminuye el riesgo de internación en pacientes leves y la mortalidad en los moderados y severos.

1.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Descripción en ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:



Primarias:

- Frecuencia 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
- Incidencia de eventos adversos reportados

Secundaria:

- Tiempo de persistencia del virus

SINOPSIS DEL ESTUDIO

Centro Monitor:	Hospital Ángel C. Padilla
Título del estudio:	I.D.D.E.A-TUC.
Nro. y fecha de versión	V. 1.0 –Octubre/2020
Tipo de estudio:	Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina asociada a, dexametasona, vitamina D3 y un agente antitrombótico: aspirina o heparina (según severidad) en pacientes con Covid 19. Estudio clínico de dos ramas, prospectivo, abierto. Relación de aleatorización: 2-1. Grupo Tratamiento n=100 y Grupo Control: n=50. Total de duración del estudio 4 semanas.
Justificación:	<p>La emergencia del COVID-19 requiere realizar tratamientos adecuados para reducir la mortalidad de la enfermedad.</p> <p>BASES DE LA TERAPÉUTICA PROPUESTA FRENTE A COVID 19</p> <p>La misma descansa sobre cuatro pilares: Ivermectiva, Dexametasona, Vitamina D3 y los agentes antitromboticos: Aspirina o Enoxaparina según el grado de severidad de la enfermedad de Covid 19.</p> <p><u>IVERMECTINA</u></p> <p>La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, con propiedades vermícidas y ectoparasiticidas. Fue descubierta y comercializada para uso animal a comienzos de los ochenta. Aprobada en 1997 por la FDA para estrogilidiasis en dosis única de 200 mcg/kg y en escabiosis costrosa (Sarna Noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 mcg/kg, cada semana por 2 semanas. En Argentina, se comercializa para uso humano desde hace casi 20 años. Pero, mucho más recientemente, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre distintas variedades de flavivirus, dengue, Zika, Chikunguña.</p> <p>Se ha reportado que la ivermectina es un inhibidor del SARS-CoV-2. Se cree que esta actividad se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMPα / β1 durante la infección. Estos informes sugirieron que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2, ya que demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 in vitro, con dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs. in vitro.</p> <p>Si bien los estudios in vitro han usado dosis que –extrapoladas a las recomendadas en el tratamiento de ectoparasitosis en humanos- pudieran parecer elevadas, lo cierto es que estudios llevados a cabo en voluntarios sanos, hace más de dos décadas, probaron que las dosis usuales pueden llegar a decuplicarse, sin que se presenten efectos secundarios y/o adversos importantes. Los efectos secundarios reportados son fiebre, cefalea, prurito, edema, mialgia y artralgias en 64% de ellos con la primera dosis, y de 50% con la segunda, pero de leve a moderada intensidad, que cedieron fácilmente con aspirina y/o antihistamínicos, con lo que se concluye que la droga es bien tolerada hasta en niños mayores de 5 años. También se han reportado mareo, somnolencia, hipotensión. Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hematoencefálica.</p>



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

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

VITAMINA D

Si bien carecemos de suficiente evidencia que justifique suplementar con vitamina D en la prevención y/o tratamiento de la infección por COVID-19, a la fecha resulta cada vez más factible que esta hipótesis sea válida. Dos mecanismos básicos generales deberían ser considerados. Uno sería la acción antiinfecciosa e inmunomoduladora que ejerce mejorando las barreras intercelulares por estímulo de la inmunidad innata, así también por modulación de la inmunidad adaptativa. También, la vitamina D reduce la producción de citoquinas inflamatorias como IL-2 e interferón gamma (INF- γ). Más recientemente se han demostrado múltiples efectos pleiotrópicos sobre las acciones de la vitamina D a nivel antiinflamatorio e inmunomodulador. Esto explica resultados positivos en estudios con influenza, coronavirus y otras infecciones respiratorias. Se ha descrito relación inversa entre niveles séricos de vitamina D y prevalencia de patología infecciosa respiratoria. De interés, otro abordaje mecanístico responde a considerar la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se exacerba en la infección por COVID-19 debido a que el virus se une a la enzima ECA2, quedando disponible más angiotensina II para causar daño. La vitamina D inhibe mediadores del SRAA —presente en todas las células del organismo—, y al inhibir la actividad ECA y aumentar la ECA2, disminuye los niveles de angiotensina II. Si bien la vitamina D o su derivado monohidroxilado vitamina D3 colecalciferol tiene un efecto de ventana terapéutica, las dosis recomendadas en este estudio, están lejos de las dosis que podrían provocar hipervitaminosis (500.000 UI mensuales)

DEXAMETASONA Y OTROS CORTICOIDES

Los corticoides son potentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. Los glucocorticoides difunden en forma pasiva a través de la membrana celular, para unirse luego a proteínas receptoras solubles del citoplasma. Este complejo hormona-receptor se desplaza luego al núcleo y regula la transcripción de una cantidad limitada de genes diana. Otro mecanismo de acción consiste en modular la cascada de segundos mensajeros a través de vías no genómicas. Los efectos secundarios de los glucocorticoides incluyen:

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

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

Retención de sodio y redistribución de los fluidos corporales.

A continuación, reproducimos un cuadro de equivalencias en potencia y vida media:

ASPIRINA

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

La actividad farmacológica de los extractos del sauce (*Salix alba*) ya está recogida en los papiros de Smith y Ebers, por lo que podemos afirmar que la acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los salicilatos ya era conocida desde los antiguos egipcios. Su “redescubrimiento” se remonta a 1897. Sus usos más comunes y para lo que primero se empleó fue como analgésico, antitérmico y antiinflamatorio. Se clasifica como antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El mecanismo por el que el ácido acetilsalicílico presenta acción analgésica es su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo concretamente la enzima ciclooxigenasa. En 1989 se publicó el primer gran estudio que probaba que la Aspirina reduce el riesgo cardiovascular, al



	<p>actuar como antiagregante plaquetario. Se trataba de dosis bajas de Aspirina, y se vio que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio disminuía un 44% cuando se administraba la dosis anteriormente nombrada de Aspirina.</p> <p><u>HEPARINA Y ENOXAPARINA</u></p> <p>Las heparinas son sustancias anticoagulantes inyectables. Cabe distinguir entre la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).</p> <p>La actividad antitrombótica y anticoagulante de la HNF está relacionada con la capacidad de inhibir el factor Xa y el factor IIa respectivamente. Las HBPM presentan menor riesgo de hemorragia, pero igual actividad antitrombótica. Las heparinas únicamente se administran por vía parenteral. La vía subcutánea es la vía clásica de administración tanto de la HNF como de las HBPM. En cuanto a su farmacocinética, la HNF tiene una biodisponibilidad baja con gran variación interindividual. La vida media de eliminación es aproximadamente de 1 hora 30 minutos. La actividad persiste durante unas 8-12 horas, lo que implica la necesidad de repetir las inyecciones unas 2-3 veces cada 24 horas. En cambio, las HBPM presentan una menor unión a proteínas plasmáticas y a la pared endotelial y una vida media más larga (3 horas 30 minutos) con una actividad antitrombótica que dura unas 24 horas. Estas características les confieren la ventaja de poder ser administradas una vez al día, así como de no precisar la realización de una monitorización estricta para ajustar la dosis terapéutica. Todo ello comporta que de manera progresiva las HNF vayan siendo sustituidas por las HBPM en la práctica clínica. En los pacientes críticos el uso de heparinas está indicado en el tratamiento de enfermedades tales como: cardiopatía isquémica (tanto la angina inestable como el infarto agudo de miocardio), enfermedad cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), isquemia de miembros inferiores, y como profilaxis de la enfermedad tromboembólica y de la trombosis de los sistemas de depuración extrarrenal. Proponemos el uso de Ivermectina asociada a dexametasona, vitamina d y aspirina, o heparina, para el tratamiento de Covid 19.</p> <p>Para la elaboración de este protocolo se ha tomado como base al estudio I.DE.A. del Dr. Héctor Carvallo y se agregó la vitamina d.</p> <p>En este estudio, se pretende evaluar la respuesta de los pacientes afectados por COVID 19 a dos esquemas (o grupos de esquemas) terapéuticos diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> A) Protocolo I.D.D.E.A.: IVERMECTINA, VITAMINA D3, DEXAMETASONA y ASPIRINA indicado en pacientes de enfermedad leve. (n=50) B) Protocolo I.D.D.E.A.: IVERMECTINA, VITAMINA D3, DEXAMETASONA y ENOXAPARINA indicada a pacientes de enfermedad moderada a severa. (n=50) C) Pacientes que reciben el grupo estandar. (n=50)
<p>Hipótesis de trabajo:</p>	<p>La utilización de Ivermectina, dexametasona, vitamina D3 y asociada a un agente antitrombótico: aspirina o heparina (según severidad) en pacientes con Covid 19 disminuye el riesgo de internación en pacientes leves y la mortalidad en los moderados y severos.</p>
<p>Objetivo principal:</p>	<p>Evaluar el efecto del uso de Ivermectina asociada a dexametasona, vitamina D3 y aspirina o heparina para el tratamiento de infección por Sars Cov2.</p>
<p>VARIABLES de estudio:</p>	<p>Descripción en ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:</p> <p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Frecuencia 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



	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19 • Incidencia de eventos adversos reportados <p>Secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de persistencia del virus 												
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. El esquema se repite en cada centro: hospital Centro de Salud, Hospital Padilla, Hospital Avellanada, Hospital Eva Perón, Hospital Regional de Concepción y Hospital de Monteros.												
Criterios de elegibilidad:	<p>Inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mayores de 18 años de cualquier sexo 2. Pacientes internados en los hospitales a definir de la provincia 3. Pacientes infectados por SARSCoV-2 confirmados por PCR o test rápido autorizado por ANMAT. 4. Mujeres en edad Fértil con test de embarazo negativo <p>Exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación 2. Uso de inmunodepresores (incluidos los corticosteroides sistémicos) en los últimos 30 días. 3. Embarazadas o lactantes. 4. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas. 5. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas. 6. Que no puedan cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio. 7. Hipertensión Refractaria 8. Pacientes con uso concomitante de drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas. 10- Que No hayan completado/firmado el consentimiento informado <p>Discontinuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que, a criterio del investigador, ponga en riesgo al sujeto en estudio 												
Tratamiento utilizar:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>SEVERIDAD DEL CASO</th> <th>IVERMECTINA</th> <th>VITAMINA D</th> <th>CORTICOIDES</th> <th>AAS /ENOXAP.</th> <th>VEN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clínica leve</td> <td>24 mg oral en una sola dosis (ó su equivalente a 300mcg/ Kg), 1 por semana</td> <td>100.000 UI Vit D3 en una sola toma</td> <td>NO</td> <td>Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)</td> <td>No</td> </tr> </tbody> </table>	SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	VITAMINA D	CORTICOIDES	AAS /ENOXAP.	VEN	Clínica leve	24 mg oral en una sola dosis (ó su equivalente a 300mcg/ Kg), 1 por semana	100.000 UI Vit D3 en una sola toma	NO	Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)	No
SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	VITAMINA D	CORTICOIDES	AAS /ENOXAP.	VEN								
Clínica leve	24 mg oral en una sola dosis (ó su equivalente a 300mcg/ Kg), 1 por semana	100.000 UI Vit D3 en una sola toma	NO	Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)	No								



	Cuadro Moderado	36 mg oral (ó su equivalente a 450 mcg/ kg), 1 por semana	200.000 UI Vit D3 en una sola toma	Dexametasona 4 mg (comp) 1 vez por día durante 7 días	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día		No
	Caso severo con Neumonitis bilateral	48 mg por SNG (ó su equivalente a 600mcg/ kg) 1 por semana	200.000 UI Vit D3 en una sola toma	Dexametasona 8 mg (parenteral) 1 vez por día durante 10 días ó Pulsos de Corticoides	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día		Oxígen baja Con oxígen
Diseño del estudio:	Se propone el siguiente score ad hoc, el cual no sólo es útil para un primer y segundo triage, sino también para regular el esquema terapéutico.						
	CRITERIOS MENORES			CRITERIOS MAYORES			
	Fiebre inferior a 38,5° Episodios diarreicos aislados Hiposmia o Hipogeusia Desaturación leve (entre 96 y 93%) Disnea sine materia Polimioartralgias, Cefalea persistente, Dolor abdominal Eritemia pernio, rash inespecífico			Fiebre mayor de 38,5° Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día) Conjuntivitis flictenular Desaturación marcada (inferior a 92%) Taquipnea (FR > 25/minuto) Livedoreticularis Urticaria gigante			
	Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo				
	Criterios menores únicamente	3 Hallazgos mayores ó 2 mayores + 2 menores	4 Hallazgos mayores ó 3 mayores + 2/3 menores				
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.						



Consideraciones éticas. Proceso de consentimiento informado.

Si el paciente se encuentra lúcido y es capaz de firmar el Formulario de Consentimiento Informado (FCI), se realizará en el proceso de consentimiento informado en forma habitual.

Si, en relación con los procedimientos de prevención de COVID 19, el equipo de investigación decidiera no manipular papeles, el consentimiento informado se realizará de manera oral delante de un testigo y, a posteriori y cuando sea posible, el paciente deberá firmar el FCI. Este procedimiento debe quedar registrado en la historia clínica.

Si el paciente no se encuentra lúcido y/o no puede firmar el FCI, el representante legal del paciente puede consentir en su lugar, firmando el FCI. Si, en relación con los procedimientos de profilaxis de COVID 19, el equipo de investigación decidiera no manipular papeles, el proceso de consentimiento informado del representante legal se realizará de manera oral delante de un testigo y, a posteriori y cuando sea posible, el representante legal deberá firmar el FCI. Este procedimiento debe quedar registrado en la historia clínica.

*SCORE DISEÑADO AD HOC, POR PROFESIONALES DE: HOSPITAL A. EURNEKIAN; HOSPITAL F. J. MUÑÍZ y ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA; ARGENTINA y adaptado por el grupo de investigación de Tucumán

ANEXO: SCORE DE SEVERIDAD PARA DETERMINAR COMBINACIONES Y DOSIS DE FÁRMACOS

***SCORE DE SEVERIDAD y PROTOCOLO DE TRATAMIENTO**

DURANTE UNA EPIDEMIA, ANTE LA MÍNIMA SOSPECHA, TODO CASO ES POSITIVO HASTA QUE SE DEMUESTRE LO CONTRARIO, Y DEBERÁ ENTRAR EN PROTOCOLO.

NO SE AGUARDARÁN LOS RESULTADOS DEL HISOPADO (o test que lo reemplace).

El siguiente Score está orientado al triage inicial, y a la oportuna aplicación del Tratamiento.

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Fiebre inferior a 38,5° Episodios diarreicos aislados Hiposmia o Hipogeusia Desaturación leve (entre 96 y 93%) Disnea sine materia Polimioartralgias, Cefalea persistente, Dolor abdominal	Fiebre mayor de 38,5° Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día) Conjuntivitis flictenular Desaturación marcada (inferior a 92%) Taquipnea (FR > 25/minuto). Criterios Lab de mal Pronóstico: Ferritina >500 - Linfopenia < 800 - LDH 2 veces > a la normal - PCR alta Imagenológicos: Presencia de infiltrados Bilateral

INTERPRETACIÓN

Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo
Criterios menores únicamente	3 Hallazgos mayores ó 2 mayores + 2 menores	4 Hallazgos mayores ó 3 mayores + 2/3 menores. Mas 1 criterio de Lab. Mas imágenes Infiltrados bilaterales

SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	VITAMINA D	CORTICOIDES	AAS /ENOXAP.	VENTILACION
Caso leve	24 mg oral en una sola dosis (ó su equivalente a 300 mcg/ Kg), a repetir en una semana	100.000 UI Vit D3 en una sola toma	NO	Aspirina 250 mg oral (1 por día)	No



Cuadro Moderado	36 mg oral (ó su equivalente a 400 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve	200.000 UI Vit D3 en una sola toma	Dexametasona 4 mg (comp) 1 vez por día durante 7 días	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día	Oxígeno lavado a bajo flujo ó Concentrador de oxígeno
Caso severo con Neumonía bilateral	48 mg por SNG (ó su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado	200.000 UI Vit D3 en una sola toma	Dexametasona 8 mg (parenteral) 1 por día durante 10 días ó Pulsos de Corticoides	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día	ARM

EQUIVALENCIAS mcg / ml / gotas

Dosis a administrar para un peso promedio de 80 Kg

Categoría de la Enfermedad	Equivalente en mg	Equivalente ug/kg	Equivalente gotas/ ml	Gotas x Kg
LEVES	24 mg	300	120/ 4 ml	1,5 x Kg
MODERADOS	36 mg	450	240/ 6 ml	2,25 x Kg
SEVEROS	48 mg	600	104/ 8 ml	3 x Kg

Cada comprimido de IVERMECTINA es 6 mg =30 gotas

ESQUEMA PROPUESTO PARA (B): el existente, al momento del inicio del Protocolo

Dosis de 300 microgramos/ kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 1,5 gotas/kg de peso
 Dosis de 400 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 2,25 gotas/kg de peso
 Dosis de 600 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 3 gotas/kg de peso
 En todos los casos debe obtenerse el **consentimiento informado**.

Durante todo el estudio el profesional deberá cumplir con 3 visitas presenciales y con controles remotos, en los cuales se le solicitará que complete algunos cuestionarios que deberá entregar en la siguiente visita. En caso de alta del paciente se deberá continuar protocolo hasta el día 28 con controles remotos. 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 Visita 5)
Aleatorización	X								
Examen físico	X		X		X		X		X



Dolor de garganta													
Diarrea													
Disminución del olfato													

APELLIDO Y NOMBRES:									
EDAD:PROFESIÓN /OFICIO / TRABAJO:									
DOMICILIO:					TELÉFONO DE CONTACTO:				
BREVE RESUMEN DE INGRESO AL PROTOCOLO (fecha ingreso; comorbilidades; tratamientos en curso ANTES del ingreso; otros datos que se consideren relevantes):									
ESQUEMA INDICADO:									
	DÍA:	DÍA:	DÍA:	DÍA:	DÍA:	DÍA:	DÍA:	DÍA:	DÍA:
CONTROL TEMPERATURA									
CONTROL DIURESIS									
CONTROL EVACUATORIO									
FRECUENCIA CARDÍACA									
FRECUENCIA RESPIRATORIA									
SATURACIÓ									
IRRITACIÓN CONJUNTIVAL									
POLIMIOARTRALGIAS (-; +; ++; +++)									
DISNEA (-; +; ++; +++)									
ESTADO SUBJETIVO DEL PTE. (B;R;M)									
ALT. GUSTO U OLFATO (-; +; ++; +++)									

Organización y Gestión General: Dirección de Investigación en Salud. Directora: Maria Peral de Bruno E-mail Dir_invest@msptuc.gov.ar; mperal0150@gmail.com

Este estudio está basado en el estudio IDEA-Buenos Aires Argentina

Carvalho HE, Kirsch RR, Farinelli ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. Med Rxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619.t>

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020 [citado 03 de junio de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 10 de abril de 2020;21(7):2657. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2657> DOI: 10.3390/ijms21072657 PMID 32290293 PMCID PMC7177898 Google Académico Microsoft Académico

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* [Internet]. 2020;178:104787. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011> DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787 PMID 32251768 PMCID PMC7129059 Google Microsoft Académico

Cáceres Onice J. <https://orcid.org/0000-0003-3622-1641>. Asociación Médica de Investigación y Servicios en Salud. Lima, Perú. E-mail: onicecaceres0@gmail.com

Cepelowicz-Rajter J, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. *medRxiv*. 2020.06.06.20124461. doi: 10.1101/2020.06.06.20124461

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

Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2017;70(5):495-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ja.2017.11> DOI: 10.1038/ja.2017.11 PMID 28196978

Echeverría R Rainer (Autor de correspondencia). <https://orcid.org/0000-0001-9479-3870>. Hospital Amazónico. Unidad de Investigación Epidemiológica.

Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1 de octubre de 2002;42(10):1122-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/009127002237994> DOI: 10.1177/009127002237994

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

Marina Andrijevic, Carl-Friedrich Schleussner, Matthew J. Gidden, David L. McCollum, Joeri Rogelj. COVID-19 recovery funds dwarf clean energy investment needs. *Science* 16 Oct 2020: Vol. 370, Issue 6514, pp. 298-300. DOI: 10.1126/science.abc9697 disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/370/6514/298/tab-pdf>

Paul Bastard. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 24 Sep 2020:eabd4585DOI: 10.1126/science.abd4585. Disponible:

Andersen KG, Rambout A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF (2020), The Proximal Origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020 Apr; 26 (4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9

Sharun K, Dharma K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR et al. (2020), *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 19:23, doi: 10.1186/s12941-020-00368-w

Gebhlawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen O, Zhong JC, Turner AJ (2020), *Circulation Research*. 2020; 126:1457–1475, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015

Carly G K Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, Cao Y, et al. (2020), SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets Across Tissues. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.

Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H (2004), Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.

Heidary F, Gharebaghi R (2020), Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complem regimen, *J Antibiot (Tokyo)*. 12:1-10. doi: 10.1038/s41429-020-0336

Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM (2020), The FDA-approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro, *Antiviral Res*. Jun; 178: 104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787

Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. (2020), The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 May 7:10.1002/cpt.1889, doi: 10.1002/cpt.1889.

Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM et al. (2002), Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;42(10):1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731

Levy M, Martin L, Bursztein AC, Chiaverini C, Miquel J, Mahé E et al. (2019), Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study *British Journal of Dermatology*, doi: 10.1111/bjd.18369

Hidesaku Asakura and Haruhiko Ogawa Potential of Heparin and Nafamostat Combination Therapy for COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: April 2020

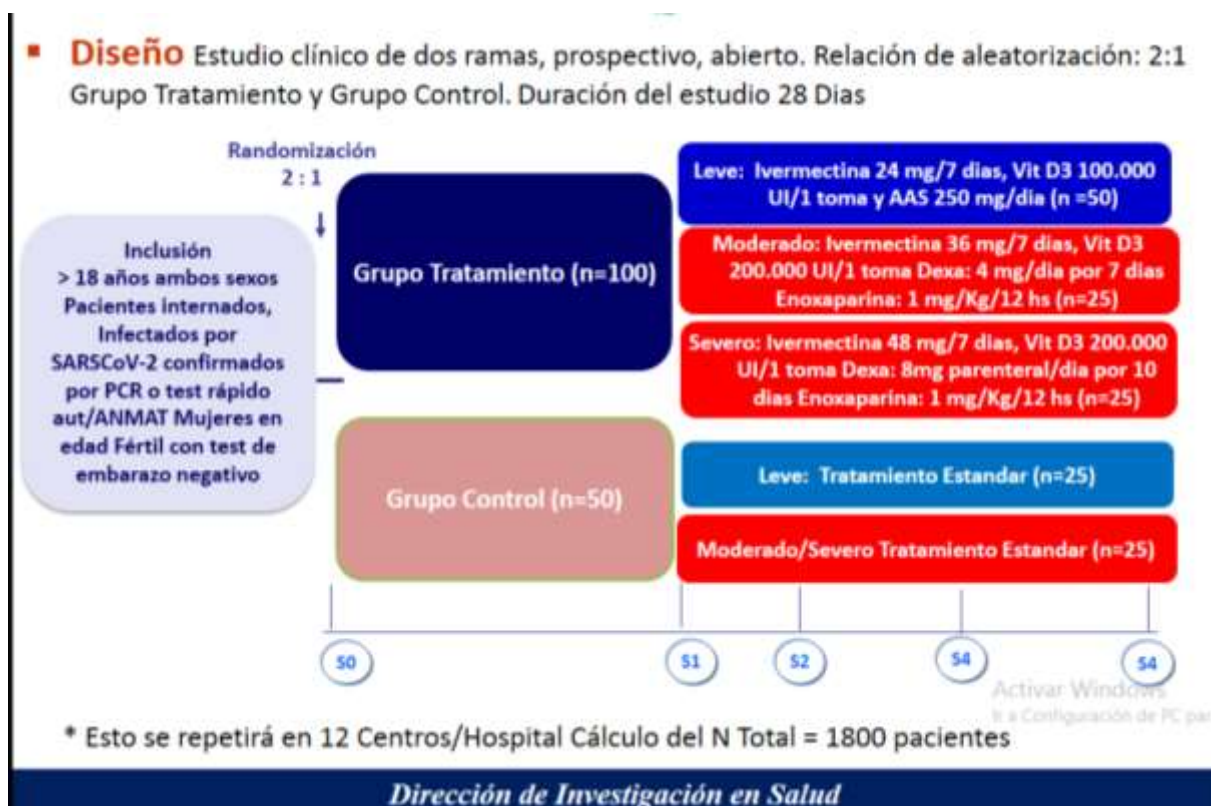
Marco Ranucci et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: 17 April 2020

Ning Tang Response to 'Reply to Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' by. *Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: April 2020

Jean M. Connors and Jerrold H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Levy. Journal of thrombosis and haemostasis*. First published: April 2020

Horby P, Shen W, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsel, et al. **RECOVERY** Collaborative Group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *MedRxiv*. 2020.06.22.2013727. doi: 10.1101/2020.06.22.20137273

Sociedad Argentina de Infectología (SADI) Uso de corticoides Sistémicos en el Manejo de pacientes Hospitalizados con Covid-19 severo. Aclaración respecto de la Prescripción y dosificación de Dexametasona parenteral para Argentina. Disponible: <https://www.sadi.org.ar/institucional/comisiones-de-trabajo/>





PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

I.D.D.E.A - TUC.

Estudio de Eficacia del uso de Ivermectina asociada a Dexametasona, Vitamina D y Aspirina o Heparina para el tratamiento de infección por **Sars** Cov2 en pacientes internados en hospitales públicos del Sistema Provincial de Salud de la Provincia de Tucumán

Objetivo del estudio

Evaluar el efecto del uso de Ivermectina asociada a dexametasona, vitamina D3 y aspirina o heparina para el tratamiento de infección por **Sars** Cov2.

Hipotesis del estudio

La utilización de Ivermectina, dexametasona, vitamina D3 y asociada a un agente antitrombótico: aspirina o heparina (según severidad) en pacientes con **Covid** 19 disminuye el riesgo de internación en pacientes leves y la mortalidad en los moderados y severos.

En este estudio, se pretende evaluar la respuesta de los pacientes afectados por COVID 19 a dos esquemas (o grupos de esquemas) terapéuticos diferentes:

- A) Protocolo I.D.D.E.A.: IVERMECTINA, VITAMINA D3, DEXAMETASONA y ASPIRINA indicado en pacientes de enfermedad leve. (n=50)
- B) Protocolo I.D.D.E.A.: IVERMECTINA, VITAMINA D3, DEXAMETASONA y ENOXAPARINA indicada a pacientes de enfermedad moderada y severa. (n=50)
- C) Pacientes que reciben el grupo estándar (n=50)

Criterios de inclusión

1. Mayores de 18 años de cualquier sexo
2. Pacientes internados en los hospitales a definir de la provincia
3. Pacientes infectados por SARS-CoV-2 confirmados por PCR o test rápido autorizado por ANMAT.
4. Mujeres en edad fértil con test de embarazo negativo
5. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito

Criterios de exclusión

1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación
2. Uso de inmunodepresores (incluye **corti-** **corticoides** sistémicos) últimos 30 días.

3. Embarazadas o lactantes.
4. No haber completado firmas en el consentimiento informado
5. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas.
6. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas.
7. Que no puedan cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio.
8. Hipertensión Refractaria
9. Pacientes con uso concomitante de drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y **benzodiazepinas**.

Discontinuación

1. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que, a criterio del investigador, ponga en riesgo al sujeto en estudio

Criterios para evaluar Severidad

Activar Window
en Configuración de

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Fiebre inferior a 38,5° Episodios diarreicos aislados Hiposmia o Hipogeusia Desaturación leve (entre 96 y 93%) Disnea sine materia Polimioartralgias, Cefalea persistente, Dolor abdominal Eritema pernio, rash inespecifico	Fiebre mayor de 38,5° Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día) Conjuntivitis flictenular Desaturación marcada (inferior a 92%) Taquipnea (FR > 25/minuto) Lividoreticularis, Urticaria gigante Neumonía bilateral. (Infiltrados pulmonares) Prondástico: Ferritina < 500- - Linfopenia < 800 - LDH 2 veces > a la normal - PCR alta

Compromiso del estado del paciente según Criterios

Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo
Criterios menores únicamente	3 hallazgos mayores y/o (signos respiratorios) 2 mayores + 2 menores	4 hallazgos mayores y/o (signos respiratorios) 3 mayores + 2/3 menores

Propuesta de tratamiento según severidad del caso

SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	VITAMINA D	CORTICOIDES	AAS /ENORAP.	VENTILACION
Caso leve	24 mg oral en una sola dosis (o su equivalente a 300 mcg/ Kg), a repetir en una semana	100.000 UI Vit D3 en una sola toma	NO	Aspirina 250 mg oral (1 por día)	No
Cuadro Moderado Con Neumonía	36 mg oral (o su equivalente a 400 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve	200.000 UI Vit D3 en una sola toma	Dexametazona 4 mg (oral comu) 1 vez por día durante 7 días	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día	Oxigeno lavado e bajo flujo o Concentrador de oxigeno
Caso severo con Neumonitis bilateral	48 mg por 5MS (o su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado	200.000 UI Vit D3 en una sola toma	Dexametazona 8 mg (parenteral) 1 por día durante 10 días o Pulos de Corticoides	Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día	ARM

Activar Windows
en Configuración de PC para activar Win