

Profesor Dr. Roberto Hirsch • Profesor Dr. Héctor Carvallo

IVERMECTINA EN COVID-19 IVERMECTIN IN COVID-19

PROFILAXIS
Y TRATAMIENTO

PROPHYLAXIS
& TREATMENT

ACTUALIZACIONES, JULIO 2022
UPDATES, JULY 2022

Bilingual



Apendice 1
Appendix 1

e-Book ISBN: 978-9915-40-456-1

EDICIÓN EN TIEMPOS DE PANDEMIA
EDITION IN TIMES OF PANDEMIC



IVERMECTINA EN PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE COVID-19

ACTUALIZACIONES, JULIO 2022

Prof. Dr. H. Carvallo • Prof. Dr. R. Hirsch

INTRODUCCIÓN

Durante la primera ola de pandemia por SARS COV2 (COVID-19) la introducción de la **Ivermectina (IVM)** como profilaxis y/o tratamiento se constituyó un punto bisagra entre el carecer de todo elemento útil para enfrentar la infección, y el de poseer herramientas eficaces, inocuas y accesibles para aplicarlo.

La **carragenina (CG)** en la profilaxis y la terapéutica a la que se agregaron, la **bromhexina (BM)**, el **ácido acetil salicílico (AAS)**, los **corticoesteroides (CC)**, y la **enoxaparina (ENP)** en el tratamiento, optimizaron las opciones, evitando así la tentación de depender de una “bala de plata”, una conducta nefasta en el devenir de la enfermedad.

El éxito con IVM observado en la profilaxis y en el tratamiento ha sido marcado, con una reducción del riesgo de contagio de un 98%, en la severidad del cuadro, en **todos** los casos (con la consiguiente incidencia positiva en la ocupación de camas generales y de UTI), y la disminución de la letalidad de hasta **siete veces**, comparada con otras alternativas terapéuticas.

No obstante, no se logró la panacea (su búsqueda habría sido una utopía, ya que no existe ante ninguna entidad nosológica y con ninguna terapia).

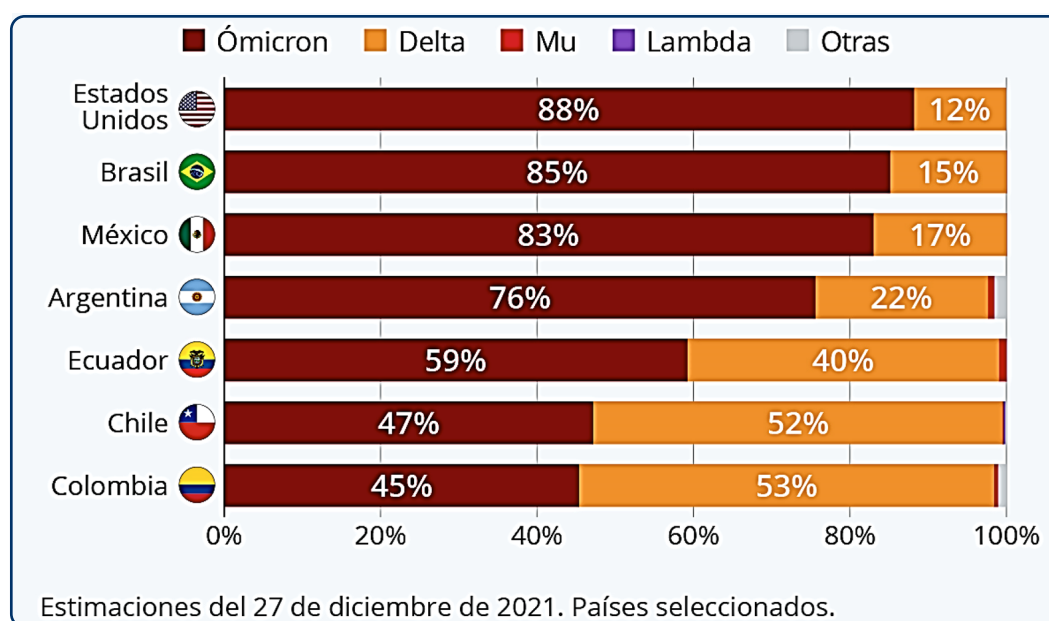
La aparición de nuevas variantes ha obligado a revisar los esquemas aplicados durante el año 2020, habida cuenta que estas nuevas variantes de virus tienen una mayor capacidad infectante, son más agresivas, y han reducido el tiempo de pasaje de la fase puramente viral a la hiperinflamatoria en casi un 50%, quitándonos tiempo, algo de lo que no poseíamos en demasía, pero que necesitábamos tanto, lo que motivó la actualización de los esquemas de profilaxis y de tratamiento. Este proceso dinámico no descarta que nuevas modificaciones sean necesarias a futuro.

Los esquemas han quedado según sigue:

ACTUALIZACIÓN DE PROFILAXIS - JULIO 2022

La variante Omicron del virus SARS COV2 fue detectada por primera vez en Sudáfrica, el 24 de Noviembre de 2021. ¹

De allí, rápida y incomprensiblemente –dada la limitación de viajes en aquel momento- se difundió a todos los continentes (Fig. 1).



Luego se detectaron varias sub variantes: la 1 y la 2 (que circulan ya en Argentina) y las 3, 4, y 5 cuya aparición en nuestro País será sólo cuestión de tiempo.

Todas esas sub variantes tienen ciertos elementos que las diferencian de las previas variantes: ^{2,3}

Acortamiento del período de incubación ^{4, 5}

Falta de respuesta a varios tipos de conductas preventivas previas.

Mayor transmisibilidad ⁶

Menor morbi-mortalidad

Este último punto podría ser considerado la llave para lograr la inmunidad de rebaño; no obstante, si compromete a personas vulnerables y frágiles (edad avanzada, gran número de comorbilidades, etc.), sus consecuencias pueden ser tan graves como en las variantes anteriores.

Por todo lo antedicho, hemos decidido reducir el tiempo entre las dosis profilácticas a 4 (cuatro) días, en lugar de los 7 (siete) días que veníamos recomendando desde el inicio de la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. 26 November 2021 (W.H.O.)
2. Beldoménico, Pablo: Estudian el comportamiento de la variante Ómicron ante distintos niveles de anticuerpos. Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET, CONICET-UNL. 27 de mayo de 2022
3. Wise, J.: Covid-19: Omicron sub variants driving new wave of infections in UK BMJ 2022; 377 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1506> (Published 20 June 2022) BMJ 2022;377:o1506
4. Hideo Tanaka, Tsuyoshi Ogata, Toshiyuki Shibata, et al: Shorter Incubation Period among COVID-19 Cases with the BA.1 Omicron Variant Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 6330.
5. Jantien A Backer, Dirk Eggink, Stijn P Andeweg et al: Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26. Euro Surveill. 2022 Feb 10; 27(6): 2200042. doi: 10.2807/1560
6. Julie Boucau, Ph.D., Caitlin Marino, B.S. et al: Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection The New England Journal of Medicine June 29, 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202092

2- PROFILAXIS EN CONTACTOS ESTRECHOS

Profilaxis en CONTACTOS ESTRECHOS no convivientes

- **IVM**, 2 gotas x kilo de peso (0,4 mg/kg) días 1, 3 y 5 (o 7).
- **CG**, una aplicación en cada fosa nasal y en cada carrillo, no menos de tres veces x día, con especial énfasis en la aplicación oral antes de dormir.
- **AAS**, 200 mg / día, durante 21 días.
- En varones, y en obesos de ambos sexos, se añadirá: **BM**, 8 mg cada 8 horas, durante 15 días.

Profilaxis en CONTACTOS ESTRECHOS convivientes

- **IVM**, 3 gotas x kilo de peso (0,6 mg/kg) días 1, 3 y 5 (o 7).
- **AAS**, 200 mg / día, durante 21 días.
- **CG**, una aplicación en cada fosa nasal y en cada carrillo, no menos de tres veces x día, con especial énfasis en la aplicación oral antes de dormir.
- **BM**, 8 mg cada 8 horas, durante 15 días.

3- PROFILAXIS DURANTE LA VACUNACIÓN

Profilaxis aplicadas a la vacunación

Los fenómenos trombóticos (a veces, fatales) que han sido reportados tras la administración de las vacunas, obligan a usar **AAS** en dosis antiagregantes (vide supra), desde una semana antes hasta no menos 4 semanas después de la aplicación. Habida cuenta que –en muchos casos– los pacientes reciben la indicación de la vacunación sin casi ninguna antelación, al menos administrar **AAS** desde ésta, hasta 4 semanas después de la misma.

- **AAS**, 200 mg / día, desde 1 semana antes hasta durante 4 semanas posteriores a la aplicación de la vacuna.
- **CG**, una aplicación en cada fosa nasal y en cada carrillo, no menos de tres veces x día, con especial énfasis en la aplicación oral antes de dormir. Esta indicación se realiza en la persona que va a recibir la vacuna para evitar exposición al virus en el acto de la vacunación y a posteriori hasta alcanzar la inmunidad.
- En caso de aplicar vacunas con vectores virales se suspenderá la administración de la **IVM** desde 1 semana antes hasta 1 semana después de la vacunación.

TRATAMIENTO

El mismo debe ser **personalizado**, sin estandarizaciones que comprometan el éxito terapéutico y/o pongan en riesgo la mejoría del paciente.

La personalización debe tener en cuenta no sólo el peso del paciente, sino muy especialmente el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento, las comorbilidades (en especial la obesidad y la alopecia) y el entorno socio-económico. De la imbricación de estos 3 parámetros resultará la categorización de cada caso.

Asimismo, es menester enfatizar que el tratamiento debe extenderse a todos los contactos estrechos, sin esperar que los mismos desarrollen sintomatología.

CASOS LEVES

- **IVM**, 3 gotas x kilo de peso (0,6 mg/kg) días 1, 3 y 5 (o 7). Continuar con una dosis semanal hasta completar 30 días de tratamiento.
- **CG**, una aplicación en cada fosa nasal y en cada carrillo, no menos de tres veces x día, con especial énfasis en la aplicación oral antes de dormir.
- **AAS**, 200 mg / día, durante 21 días.
- **BM**, 8 mg cada 8 horas, durante 15 días.

CASOS MODERADOS SIN CRITERIO DE INTERNACIÓN

- **IVM**, 3 gotas x kilo de peso (0,6 mg/kg) días 1, 3 y 5 (o 7), (existe la opción de hacerlo tres días seguidos), y continuar con una dosis semanal hasta completar 30 días de tratamiento.
- **CG**, una aplicación en cada fosa nasal y en cada carrillo, no menos de tres veces x día, con especial énfasis en la aplicación oral antes de dormir.
- **AAS**, 200 mg / día, durante 21 días.
- **BM**, 8 mg cada 8 horas, durante 15 días.
- **CT**, metilprednisona, 20-40 mg / día, durante no menos de 7 días o Dexametasona compr de 8 mg, y luego –si la evolución del paciente lo permite- reducir un 10 % de la dosis por día o 25% cada 3 días, hasta suspender.

CASOS MODERADOS CON CRITERIOS DE INTERNACIÓN

- **IVM**, 3 gotas x kilo de peso (0,6 mg/kg) días 1, 3 y 5 (o 7), (existe la opción de hacerlo tres días seguidos), y continuar con una dosis semanal hasta completar 30 días de tratamiento.
- **BM**, 8 mg cada 8 horas, durante 15 días.
- **ENP**, según esquema habitual de anticoagulación.
- **CT**, dexametasona, 4 a 6 mg / día, parenteral. Al momento del alta, reemplazar por metilprednisona, 20 mg / día, e inmediatamente comenzar a bajar la dosis, a razón de un 10 % por día, hasta suspender.
- Oxígeno a bajo flujo (ó concentrador de oxígeno).

CASOS SEVEROS

- **IVM**, 4 gotas x kilo de peso (0,8 mg / kg) día durante tres días consecutivos y continuar con una dosis semanal de 3 gotas/kilo (0,6 mg / kg) hasta completar 30 días de tratamiento.
- **BM**, 8 mg cada 8 horas, durante 15 días.
- **ENP**, según esquema habitual de anticoagulación.
- **CT**, dexametasona, 4 a 6 mg / día, parenteral. Al momento del alta, reemplazar por metilprednisona, 20 mg / día, e inmediatamente comenzar a bajar la dosis, a razón de un 10 % por día, hasta suspender.
- Oxígeno a bajo flujo (ó concentrador de oxígeno).

APÉNDICE A

La reducción de los CT tras las dosis iniciales de carga debe ser gradual, tal cual se expuso. Una alternativa válida es el uso de budesonide (aerosol), 2-3 veces x día, a partir de la mejoría del cuadro, y con el objeto de evitar las secuelas respiratorias (fibrosis pulmonar), que se observan en hasta el 35 % de los pacientes COVID, independientemente de la edad y de la severidad del cuadro inicial.

APÉNDICE B

Dada la rapidez evolutiva de las nuevas variantes, debe evaluarse en cada caso el riesgo/beneficio de esperar el resultado del PCR.

La alternativa lógica es obtener la muestra y medicar inmediatamente después, a la espera de los resultados.

No puede ni debe esperarse que haya pasado el “período de ventana” (para evitar falsos negativos), porque ello implicaría perder un tiempo valioso.

Las decisiones médicas deben ser tomadas por el médico del paciente, quien puede considerar una revisión de este material y el conocimiento del historial médico y la condición del paciente. Toda la información proporcionada en este documento se ofrece para promover la consideración de posibles tratamientos por parte de profesionales de la salud capacitados y con fines informativos generales y no constituye un consejo médico para los usuarios.

IVERMECTIN IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF COVID-19

UPDATES, JULY 2022

Prof. Dr. H. Carvalho • Prof. Dr. R. Hirsch

INTRODUCTION

During the first wave of the SARS COV2 (COVID-19) pandemic, the introduction of **Ivermectin (IVM)** as prophylaxis and / or treatment was a hinge point between lacking any useful element to deal with the infection, and possess effective, innocuous and accessible tools to do so. **Carrageenan (CG)** in prophylaxis and therapeutics to which were added, **bromhexine (BM)**, **acetylsalicylic acid (ASA)**, **corticosteroids (CC)**, and **enoxaparin (ENP)** in treatment, optimized the options, thus avoiding the temptation to depend on a "silver bullet", a nefarious behavior in the course of the disease.

The success with IVM observed in the prophylaxis and in the treatment has been marked, reducing in the risk of contagion of 98%, the severity of the condition in **all cases** (with the consequent positive incidence in the occupation of general beds and UTI), and a decrease in lethality of up to **seven times**, compared with other therapeutic alternatives.

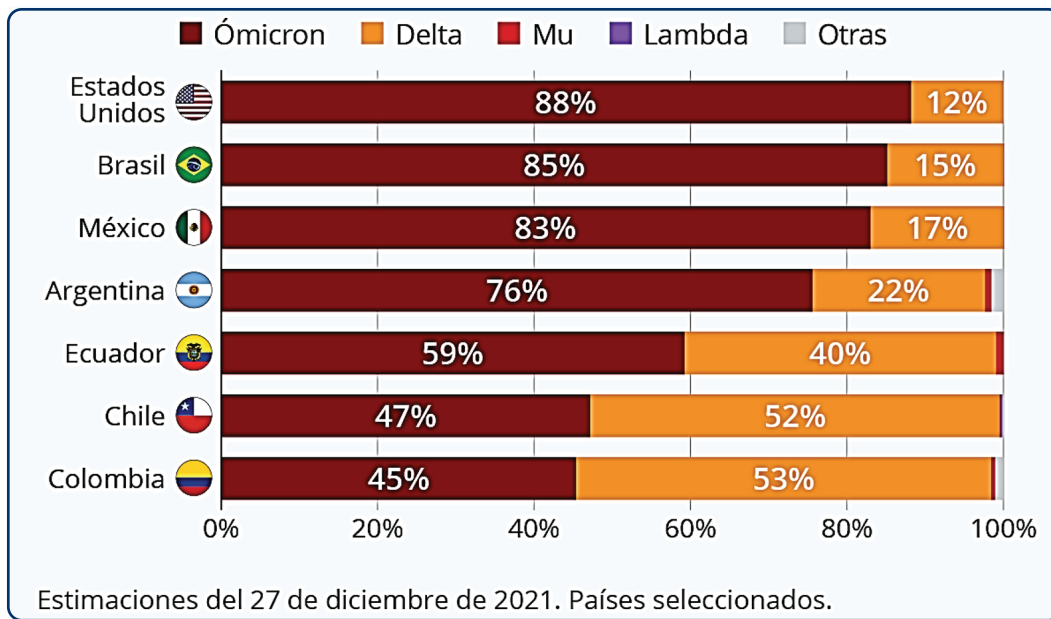
However, the panacea was not achieved (the search would have been an utopia, since it does not exist before in any nosological entity and with no therapy). The appearance of new variants has made it necessary to check the schemes applied during 2020, taking into account that these new virus variants have a greater infectious capacity, are more aggressive, and have reduced the passage time from the purely viral phase to the hyperinflammatory phase by almost 50%, taking time away, something that we did not have much of, but that we needed so much, which motivated the updating of the prophylaxis and treatment regimens.

This dynamic process does not rule out that further modifications are necessary in the future. The schemes have been as follows:

PROPHYLAXIS UPDATE - JULY 2022

The Omicron variant of the SARS COV2 virus was first detected in South Africa on November 24, 2021. ¹

From there, quickly and incomprehensibly -given the limitation of travel at that time- it spread to all the continents (Fig. 1).



Then several sub variants were detected: BA 1 and 2 (which are already circulating in Argentina), and BA 3, 4 and 5 whose appearance in our country will only be a matter of time. All these sub variants have certain elements that differentiate them from the previous variants. ^{2, 3}

Shortening of the incubation period. ^{4, 5}

Lack of response to various types of previous preventive behaviors.

Greater transmissibility. ⁶

Lower morbidity and mortality

This last point could be considered the key to achieving herd immunity; however, if it involves vulnerable and fragile people (advanced age, large number of comorbidities, etc.), its consequences can be as serious as in the previous variants.

For all of the above, we have decided to reduce the time between prophylactic doses to 4 (four) days, instead of the 7 (seven) days that we have been recommending since the start of the pandemic.

BIBLIOGRAPHY:

1. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. 26 November 2021 (W.H.O.)
2. Beldomenico, Pablo: They study the behavior of the Ómicron variant before different levels of antibodies. Institute of Veterinary Sciences of the Coast (ICIVET, CONICET-UNL. May 27, 2022
3. Wise, J.: Covid-19: Omicron sub variants driving new wave of infections in UK BMJ 2022; 377 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1506> (Published 20 June 2022) BMJ 2022;377:o1506
4. Hideo Tanaka, Tsuyoshi Ogata, Toshiyuki Shibata, et al: Shorter Incubation Period among COVID-19 Cases with the BA.1 Omicron Variant Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 6330.
5. Jantien A Backer, Dirk Eggink, Stijn P Andeweg et al: Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26. Euro Survey. 2022 Feb 10; 27(6): 2200042. doi: 10.2807/1560.
6. Julie Boucau, Ph.D., Caitlin Marino, B.S. et al: Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection The New England Journal of Medicine June 29, 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202092

2- PROPHYLAXIS IN CLOSE CONTACTS

Prophylaxis in CLOSE CONTACTS

- **IVM**, 2 drops per kilo of weight (0.4 mg / kg) day 1, 3 and 5 (or 7).
- **CG**, one application in each nostril and in each cheek, no less than three times per day, with special emphasis on oral application before bedtime.
- **ASA**, 200 mg / day, for 21 days.
- In men, and in obese of both sexes, will be added: **BM**, 8 mg every 8 hours, for 15 days.

Prophylaxis in cohabiting CLOSE CONTACTS

- **IVM**, 3 drops per kilo of weight (0.6 mg / kg) day 1, 3 and 5 (or 7).
- **CG**, one application in each nostril and in each cheek, no less than three times per day, with special emphasis on oral application before bedtime.
- **ASA**, 200 mg / day, for 21 days.
- **BM**, 8 mg every 8 hours, for 15 days.

3- PROPHYLAXIS DURING VACCINATION

Prophylaxis applied to vaccination

Thrombotic phenomena (sometimes fatal) that have been reported after administration of vaccines, require the use of ASA in antiplatelet doses (vide supra), from one week before to no less than 4 weeks after application.

Given that -in many cases- patients receive the indication of the vaccination with almost no advance, at least administer ASA from this, up to 4 weeks after it.

- **ASA**, 200 mg / day, from 1 week before to 4 weeks after the application of the vaccine.
- **CG**, one application in each nostril and in each cheek, no less than three times per day, with special emphasis on oral application before bedtime. This indication is made in the person who is going to receive the vaccine to avoid exposure to the virus in the act of vaccination and afterwards until immunity is reached.
- In case of applying vaccines with viral vectors, the administration will be suspended of **IVM** from 1 week before to 1 week after vaccination.

TREATMENT

It must be personalized, without standardizations that compromise success therapeutic and / or put the patient's improvement at risk.

Personalization must take into account not only the weight of the patient, but also very especially the time elapsed since the onset of symptoms and the onset treatment, comorbidities (especially obesity and alopecia) and socio-economic environment. The overlapping of these 3 parameters will result in the categorization of each case. Likewise, it is necessary to emphasize that the treatment should be extended to all close contacts, without waiting for them to develop symptoms.

Caution: the adequation of doses of IVM are considered in kilograms. For those places using pounds, this must be taken into account when deciding the exact dose

MILD CASES

- **IVM**, 3 drops per kilo of weight (0.6 mg / kg) day 1, 3 and 5 (or 7). Continue with a weekly dose until completing 30 days of treatment.
- **CG**, one application in each nostril and in each cheek, no less than three times per day, with special emphasis on oral application before bedtime.
- **ASA**, 200 mg / day, for 21 days.
- **BM**, 8 mg every 8 hours, for 15 days.

MODERATE CASES WITHOUT CRITERIA FOR HOSPITAL ADMISSION

- **IVM**, 3 drops per kilo of weight (0.6 mg / kg) day 1, 3 and 5 (or 7), (there is the option of doing three days in a row), and continue with a weekly dose until completing 30 days of treatment.
- **CG**, one application in each nostril and in each cheek, no less than three times per day, with special emphasis on oral application before bedtime.
- **ASA**, 200 mg / day, for 21 days.
- **BM**, 8 mg every 8 hours, for 15 days.
- **CT**, Methylprednisone, 20-40 mg / day, for not less than 7 days or Dexamethasone 8 mg tablet, and then - if the patient's evolution allows it - reduce 10% of the dose per day or 25% every 3 days, until discontinued.

MODERATE CASES WITH HOSPITAL ADMISSION CRITERIA

- **IVM**, 3 drops per kilo of weight (0.6 mg / kg) day 1, 3 and 5 (or 7), (there is the option of doing three days in a row), and continue with a weekly dose until completing 30 days of treatment.
- **BM**, 8 mg every 8 hours, for 15 days.
- **ENP**, according to the usual anticoagulation scheme.
- **CT**, Dexamethasone, 4 to 6 mg / day, parenteral. At medical discharge, for outpatient treatment replace with Methylprednisone, 20 mg / day, and immediately begin to lower the dose, at the rate of 10% per day, until suspended.
- Low flow oxygen (or oxygen concentrator).

SEVERE CASES

- **IVM**, 4 drops per kilo of weight (0.8 mg / kg) day for three consecutive days and continue with a weekly dose of 3 drops / kilo (0.6 mg / kg) for up to 30 days treatment.
- **BM**, 8 mg every 8 hours, for 15 days.
- **ENP**, according to the usual anticoagulation scheme.
- **CT**, Dexamethasone, 4 to 6 mg / day, parenteral. At medical discharge, for outpatient treatment replace with Methylprednisone, 20 mg / day, and immediately begin to lower the dose, at the rate of 10% per day, until suspended.
- Low flow oxygen (or oxygen concentrator)

APPENDIX A

The reduction in CT after the initial loading doses should be gradual, as stated. A valid alternative is the use of budesonide (aerosol), 2-3 times x day, from the improvement of the picture, and in order to avoid respiratory sequelae (pulmonary fibrosis), which are seen in up to 35% of COVID patients, regardless of the age and severity of the initial picture.

APPENDIX B

Given the evolutionary speed of the new variants, the risk / benefit of waiting for the PCR result. The logical alternative is to obtain the sample and medicate immediately afterwards, at the waiting for the results.

The “window period” cannot and should not be expected to have passed (to avoid false negative), because this would mean wasting valuable time.

Medical decisions should be made by the patient's physician, who may consider a review of this material and knowledge of the patient's medical history and condition. All information provided in this document is offered to promote consideration of possible treatments by trained healthcare professionals and for general informational purposes and does not constitute medical advice to users.