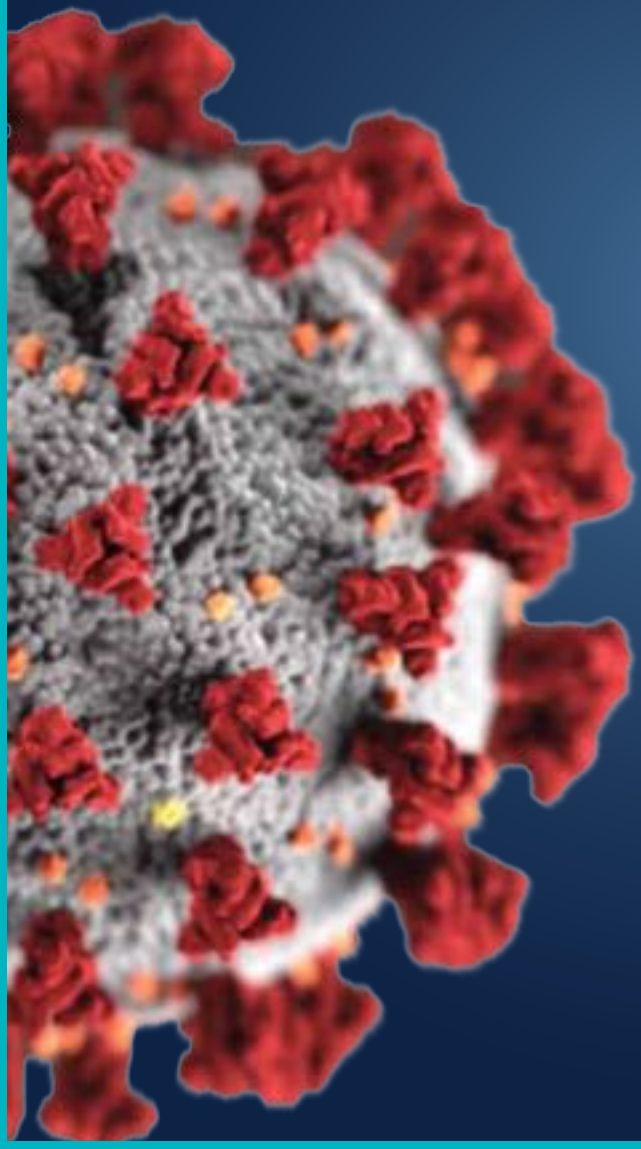
Profesor Dr. Roberto Hirsch • Profesor Dr. Héctor Carvallo

# IVERMECTIN IN COVID-19
# IVERMECTINA EN COVID-19

## PROPHYLAXIS & TREATMENT
## PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Bilingual



PEER REVIEWED SCIENCE ARTICLES

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS CON REVISIÓN DE PARES

ISBN: 978-9915-40-456-1

EDICIÓN EN TIEMPOS DE PANDEMIA

e-Book

ISBN: 978-9915-40-456-1

# PRÓLOGO DE AUTORES / AUTHOR´S PROLOGUE

Los albores de la pandemia por Sars Cov 2 despertaron en nosotros la inminente necesidad de poner al servicio de la ciencia nuestra vieja experticia. Con juveniles bríos, iniciamos la comparación de esta nueva patología, con otras similares, superponiendo sus ¬fisiopatogenias, cuando a la par, nos nutríamos con la nobel bibliografía que iba apareciendo. Así, frente a un agente patógeno desconocido buscamos similitudes con otros, con los que estábamos familiarizados (adenovirus, herpesvirus, rabdovirus, paramixovirus, denguevirus, etc). Ese fue el secreto para no correr detrás del COVID-19, sino poder sacarle, al menos, un palmo de ventaja. Esta pandemia –a diferencia de la anterior de 1918- no se caracterizó por la falta de información, sino por un alarmante aporte excesivo de material cientí¬co, la mayoría sesgado y basado en intereses espurios. Como debe hacerse en estos casos, es fundamental separar la paja del trigo; invariablemente, hemos optado por el trigo… Lo hicimos "a la vieja usanza": sin cortar ni pegar, decidimos pensar y analizar. Es así que, como aporte a la humanidad, con el mayor respeto por los Derechos Humanos de nuestros semejantes, comenzamos con los diseños de lo que a posteriori fueron nuestros protocolos IDEA, IVERCAR e IVERPREV, destinados al Tratamiento y la prevención del COVID 19. No es este el ánimo de describir las dificultades por las que tuvimos que pasar (y seguimos transitando) respecto a las autorizaciones para su uso, el que ha demostrado superlativa efectividad tanto en la terapéutica precoz cuanto a la profilaxis. Con renovados ímpetus (a pesar de nuestras edades) concurrimos a aportar a la Comunidad nuestros trabajos, que ofrecemos desinteresadamente, para paliar la pandemia. Al decir de Albert Camus, en su libro "La Peste" (1947): "… para combatir la peste no hace falta heroísmo; sólo se necesita decencia…"

The dawn of the Sars Cov 2 pandemic awakened in us the imminent need to put our old expertise at the service of science. With youthful vigour, we began the comparison of this new pathology with other similar ones, superimposing their physiopathogenesis, when at the same time, we nourished ourselves with the nobel bibliography that was appearing.Thus, when faced with an unknown pathogen, we look for similarities with others, with which we were familiar with (adenovirus, herpesvirus, rhabdovirus, paramyxovirus, denguevirus, etc). That was the secret not to run after COVID-19, but to be able to get at least one span of advantage. This pandemic - unlike the previous one in 1918 - was not characterized by the lack of information, but because of an alarming excessive contribution of scientific material, the majority biased and based on spurious interests. As should be done in these cases, it is essential to separate the chaff from the wheat; invariably, we have opted for wheat... We did it "the old way": without cutting or pasting, we decided to think and analyze. Thus, as a contribution to humanity, with the greatest respect for the Human Rights of our fellow men, we began with the designs of what later were our IDEA, IVERCAR and IVERPREV protocols, aimed at the Treatment and prevention of COVID 19. This is not the intention of describing the difficulties we had to go through (and we continue transiting) regarding the authorizations for its use, which has shown superlative
effectiveness in both early therapy and prophylaxis. With renewed impetus (despite our ages) we concur to contribute to the Community our work, which we offer selflessly, to alleviate the pandemic.
In the words of Albert Camus, in his book "The plague" (1947): "… combating the plague doesn´t call for heroism; you just need decency... "

***Profesor Dr. Roberto Hirsch*** ***Profesor Dr. Héctor Carvallo***

ISBN: 978-9915-40-456-1

# PRÓLOGO / PROLOGUE

En estos tiempos de pandemia nos hemos acostumbrado a esa imagen que nos habla de “la luz al final del túnel”, y hemos terminado por creernos que efectivamente estamos en un túnel y que solo hay salida en ese punto imaginario que está allí adelante. Parece urgente que dejemos de mirar fijamente hacia ese punto y desviemos la mirada hacia los costados. Al hacerlo descubriremos que no estamos en un túnel, que esa imagen es una trampa. Descubriremos también que a izquierda y derecha se pueden observar muchas luces. Estamos rodeados de luces. En medio de los enormes dolores e inquietudes se pueden descubrir muchos indicios de esperanza: los avances deslumbrantes de las ciencias, el trabajo incansable de los que cuidan la salud, el silencioso esfuerzo de padres, madres, abuelos, educadores y una larguísima lista de hombres y mujeres que enfrentan las dificultades con entereza y, sobre todo, con amor. No estamos en un túnel, estamos rodeados de luz.

Además de mirar hacia los costados podemos mirar hacia atrás y curiosamente allí, atrás, encontraremos otras luces esperanzadoras. Mirando hacia atrás descubrimos que la humanidad en muchas otras ocasiones ha enfrentado situaciones similares y que en ellas, a pesar de los dolores y las pérdidas, siempre ha encontrado las soluciones. Esas soluciones llegaron en el pasado cuando los medios con los que se contaban eran mucho más escasos que los que tenemos ahora pero, sin embargo, más allá de los dolores la vida siempre ha triunfado.

Las muchas luces que nos rodean ponen de manifiesto también muchas sombras: mentiras, cálculos egoístas, miserables especulaciones económicas o políticas y una larga lista. La experiencia nos enseña que sobre esas sombras siempre triunfa la verdad. Como dice el conocido dicho: “la mentira tiene patas cortas”; el tiempo va poniendo las cosas en su lugar y va dejando en evidencia quienes son los que sinceramente han luchado del lado de la vida. Este trabajo que ahora se presenta contiene muchos elementos científicos que solo los expertos pueden juzgar, pero contiene también una conmovedora pasión por la ciencia y la verdad. Ese motivo es suficiente para recibirlo con atención y gratitud. Para quienes tenemos fe, estas experiencias tan dolorosas son una oportunidad para expresar nuestra confianza en Dios, a quien los cristianos llamamos “Padre”. Ese Dios que nos acompaña y nos cuida a través de las manos y los corazones de todos aquellos que en estos momentos dejan de lado sus intereses personales y se juegan por la verdad y la vida.

***Jorge Oesterheld, sacerdote católico***

In these times of pandemic we have become accustomed to hearing of "the light at the end of the tunnel", and we have ended up believing that we are indeed in a tunnel and that there is only an exit at that imaginary point that is there ahead. It seems urgent that we stop staring at that point and look to the sides. In doing so we will discover that we are not in a tunnel, that this image is a trap. We will also discover that many lights can be seen to the left and right. We are surrounded by lights. Amid the enormous pains and anxieties, many signs of hope can be discovered: the dazzling advances in the sciences, the tireless work of those who care for health, the silent efforts of fathers, mothers, grandfathers, educators, and a very long list of men and women who face difficulties with integrity and, above all, with love. We are not in a tunnel, we are surrounded by light. In addition to looking to the sides we can look back and curiously there, behind, we will find other hopeful lights. Looking back, we discover that humanity has faced similar situations on many other occasions and that in them, despite pain and loss, it has always found solutions. These solutions came in the past when the means available were much more scarce than the ones we have now, but, nevertheless, beyond the pains, life has always triumphed.

The many lights that surround us also reveal many shadows: lies, selfish calculations, miserable economic or political speculations and a long list. Experience teaches us that the truth always triumphs over these shadows. As the well-known saying goes: “a lie has short legs”; time is putting things in their place and is revealing who are those who have sincerely fought on the side of life. This work now presented contains many scientific elements that only experts can judge, but it also contains a moving passion for science and truth. That reason is enough to receive it with attention and gratitude. For those of us who have faith, these painful experiences are an opportunity to express our trust in God, whom we Christians call "Father." That God who accompanies us and takes care of us through the hands and hearts of all those who in these moments put aside their personal interests and fight for truth and life.

***Jorge Oesterheld, Catholic priest***

ISBN: 978-9915-40-456-1

# PRÓLOGO / PROLOGUE

En mi tierna adolescencia, la poesía como forma de expresión irrumpió mi pensamiento. Entre aquellos a quienes iba descifrando se destacaba Ernesto Cardenal. Además de poeta comprometido y pedagogo, era sacerdote católico. Uno de sus escritos más conmovedores fue, para mí, su reinterpretación de los Salmos bíblicos. En uno de ellos, el 148 para ser más exacto, refiere la siguiente expresión:
Alabad al Señor cristales exagonales de nieve
y prismas de color esmeralda del sulfato de cobre
-en el microscopio electrónico-

Esa simple idea de que algo tan diminuto no solo pudiese inspirar al poeta nicaragüense, sino también a Robert Hooke a combinar cristales ópticos y crear el microscopio, nos habla a las claras del intento del hombre de querer revelar lo imperceptible a los ojos humanos para mejorar su sentido de existencia.
Imagino a los Dres. Roberto Hirsch y Hector Carvallo -a quienes su ciencia antecede a sus presencias- sentados en sus laboratorios cerrando un ojo y abriendo el otro a un mundo, frente a ese artefacto que les permite descubrir (o sea despejar lo que cubre) uni/versos di/versos.
Esta apuesta a revelar algo enfrentado al encierro que nos toca transitar, es un intento de abrir una nueva puerta contra todo final, lo que implica asociarse con el Creador Supremo en esa jugada del vivir mejor. Ciencia y paciencia caminan juntas en el espíritu y la sabiduría de estos hombres que deletrean, con su trabajo, otro estilo de poesía.

***Rabino Daniel Goldman. Comunidad Bet El***

During my teen age, poetry broke into my thoughts as a form of expression. Among those whom I was deciphering, Ernesto Cardenal stood out. In addition to being a committed poet and educator, he was a Catholic priest. One of his most moving writings was, for me, his reinterpretation of the Biblical Psalms. In one of them, precisely number 148, he refers to the following expression: praise the Lord hexagonal snow crystals, and emerald-colored prisms of the copper suffat under the microscope.
This simple idea that something so tiny could not only inspire the Nicaraguan poet, but also help Robert Hooke to combine optical crystals and create the microscope, speaks to us clearly of man's attempt to reveal what is imperceptible to human eyes, to improve your sense of existence.
I imagine Dr. Roberto Hirsch and Héctor Carvallo -in whom their science precedes their presence - sitting in their laboratories, closing one eye and opening the other to a world, in front of a device that allows them to discover (that is, to clear what it covers) diverse universes.
This commitment to reveal something confronted with the confinement that we have to go through, is an attempt to open a door against any end, which implies associating with the Supreme Creator in that move to live better. Science and patience walk together in the spirit and wisdom of these men who spell, with their work, another style of poetry.

***Rabbi Daniel Goldman. The Bet El Community***

ISBN: 978-9915-40-456-1

# PRÓLOGO / PROLOGUE

Al encontrarme por los medios acerca de la ivermectina, indiqué a mi productora de radio-si , otro medio ,muy heterogéneo en sus contenidos y en plena pandemia- que dieran con sus investigadores y demostraciones . Pudo leer que , empleado desde hace tiempo como antiparasitorio, podia ser empleado como factor preventivo del virus y su tratamiento en el inicio de la enfermedad en una etapa determinada.
Así se hizo, de modo que podía – se informaba – era posible emplearse para una mayor inmunización. Llevado por la curiosidad- un buen motor de conocimiento-, frente a las dificultades en cuanto a vacunas y su distribución, ofrecía interés y una posibilidad de enfrentar el ataque planetario desde otra perspectiva que resultaba importante conocer. Y, desde luego, informar.
En el programa conté aquella emisión con el doctor Héctor Carvallo, quien aceptó contar el modo en que obra la ivermectina y, con los meses, tuve al alcance de las numerosas pruebas empíricas de lo expuesto. El hecho es que, a la vez, muchas publicaciones con sus resultados era respondida con declaraciones ambiguas cuando no resueltamente no recomendable sin aclarar de manera clara la objeción correspondiente , aun con demostraciones numerosas de la disminución de la carga viral por las pruebas ofrecidas.
De modo que no me conduce a una defensa cientí¬ca – no me corresponde en absoluto- ni una emoción sectaria que sería deplorable , sino a la necesidad de dar a conocer todo lo que existe en el camino de la protección humana amenazada.
La historia de la investigación en ese orden abunda en intereses, competencia y mercado sin reparar en resultados que pueden ser valiosos. Es por ello que tiene que ver con la libertad de investigación, sus demostraciones y el trabajo encaminado a un camino de busca y encuentro para dejar a quienes de alcance lo informado.

***Mario Mactas. Periodista y escritor argentino. Premio Konex 2007***

When I learnt about ivermectin through the media, I indicated to my radio producer of another medium, very heterogeneous in its contents and in the midst of a pandemic- thatthey will find their researchers and demonstrations. He could read that, employed for time as an antiparasitic, it could be used as a preventive factor for the virus and its treatment at the onset of the disease at a certain stage.
This was done, so that it could - it was reported - be employed for a greaterimmunization.
Driven by curiosity - a good engine of knowledge -, in front of the difficulties regarding vaccines and their distribution, mean interest and a possibility of face the planetary attack from another perspective that was important to know. I broadcasted information.
In the program, I spoke about that broadcast with Dr. Héctor Carvallo, who agreed to tell the way in which ivermectin works and, over the months, I had within reach of the numerous tests empirical evidence of the above. The fact is that, at the same time, many publications with their results was answered with ambiguous statements when not resolutely not recommended without clearly clarify the corresponding objection, even with numerous demonstrations of the decrease in viral load due to the tests offered.
So that does not lead me to a scientific defense - it does not belong to me at all - nor a sectarian emotion that would be deplorable, but the need to make every existing information known in the path of threatened human protection. The history of the investigation in that order abounds in interests, competition and market without paying attention to results that they can be valuable. That is why it has to do with freedom of investigation, its demonstrations and work aimed at a search and find path to leave those who reach the informed.

***Mario Mactas. Argentine journalist and writer. Konex Award 2007***

ISBN: 978-9915-40-456-1

# SUMARIO / SUMMARY

## PROFILAXIS / PROPHYLAXIS

Pag.

Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + IotaCarrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. 8

Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Veronica. Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation Volume 2 Issue 1.1007. DOI: https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007

Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19: Retrospective Cases Evaluation. 22

Roberto R Hirsch, Carvallo and Héctor E. Microbiology & Infectious Diseases.Citation: Hirsch RR, Carvallo, Héctor E. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. Microbiol Infect Dis. 2020; 4(4): 1-8.

COVID 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms. 40

Hirsch Roberto R, Carvallo Héctor E. Citation: Roberto RH, Héctor EC (2020) Covid 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms. J Clin Toxicol. 10:457. DOI: 10.35248/2161-0495.20.10.457. Journal of Clinical Toxicology.

## TRATAMIENTO / TREATMENT

Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirina against Covid-19: the I.D.E.A. Protocol. 53

Carvallo Hector, Hirsch Roberto. Citation: Hector C, Roberto H (2021) Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirina against Covid-19 the I.D.E.A. Protocol.J Clin Trials. 11:459. Journal of Clinical Trials, Vol.11 Iss.3 No:1000459.

Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. 66

Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E. Journal of Infectious Diseases & Travel Medicine Conceptual Paper Volume 4 Issue 2 DOI: 10.23880/jidtm-16000144 J Inf Dis Trav Med.

Bromhexina. un paso más en la estrategia terapéutica contra covid-19. 73

Héctor Carvallo, Roberto Hirsch. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2020;51(3):117-124.

Ivermectin in COVID-19 Patients a Multicenter: Retrospective Study. 90

Alonso Luis, Bracho Colina Wilmer, Carvallo Hector, Del Franco Haroldo, Hirsch Roberto, Salgado Antonio and Shaikh Sanjid Seraj. Journal of Infectious Diseases & Therapy Volume 9 Issue S1 S1005. Luis Alonso et al., J Infect Dis Ther 2020, 9:S1

ISBN: 978-9915-40-456-1

Pag.

Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility. 102

Hector E Carvallo and Roberto R Hirsch. Clinical Immunology & Research. Citation: Hector E Carvallo, Roberto R Hirsch. Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020; 4(1): 1-2.

Ivermectin IN Long-Covid Patients: A Retrospective Study. 107

Del Franco Haroldo, Carvallo Hector, Hirsch Roberto.Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation Volume 2 Issue 1.1008. DOI: https://doi.org/10.31546/2633-8653.1008

COVID-19 and Repurposed Drugs: How Much is A Human Life?. 124

Carvallo Hector E, Matozza Francesco and Hirsch Roberto R. Clinical Immunology & Research. Citation: Hector CE, Francesco M, Roberto HR. COVID-19 and Repurposed Drugs How Much is A Human Life? Clin Immunol Res. 2021; 5(1): 1-11.

SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. 142

Hirsch Roberto R, Carvallo Héctor E. Journal of Virology and Infectious Diseases.J Virol Infect Dis. (2021) Volume 2 Issue 1 Pages 13-17. Citation: Roberto RH, Héctor CE. (2021) SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. J Virol Infect Dis. 2021;2(1):13-17.

Ivermectin and Sars Cov 2 Pandemic: The Right Time to Start. 152

Hector Eduardo Carvallo and Roberto Raúl Hirsch. Journal of Current Emergency Medicine Reports. Citation: Carvallo HE and Hirsch RR. Ivermectin and Sars Cov 2 Pandemic: The Right Time to Start. Journal of Current Emergency Medicine Reports. 2021;1(1):1-6.

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + IotaCarrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel.

Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Veronica.

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation Volume 2

Issue 1.1007.

DOI: https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

Research ISSN:2633-8653

# Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel

**Carvallo Héctor[1], Hirsch Roberto[2*], Alkis Psaltis[3], Contreras Veronica[4]**

[1] *Professor of Internal Medicine,Universities of Buenos Aires and U.A.I., Argentina*
[2] *Professor of Infectology, University of Buenos Aires, Argentina*
[3] *Professor of Otolaryngology Head and Neck Surgery, University of Adelaide, South Australia*
[4] *In Charge of Biosafety, Eurnekian Public Hospital, Argentina*

***Abstract***

The severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 pandemic has had devastating health and socio-economic implications worldwide. Epidemiologic data indicate that SARS-CoV2 is spread by respiratory droplets and contact. The lack of acquired human immunity to the virus and the absence of a vaccine, has meant that current management strategies aimed at virus containment through mask wearing, social distancing and enforced lockdowns. Although the World Health Organization recommends 1,5 meters distancing to minimize transmission, recent studies have demonstrated high stability in aerosols and transmission distances up to 10 meters from emission sources .

Health care workers are at particular risk from SARS-CoV-2. At present, no reliable prophylactic therapy exists to minimize their risk of acquiring SARS-CoV-2, and so they rely solely upon hand hygiene and the wearing of appropriate personal protective equipment (PPE), which is often in limited supply. Several studies have shown that the salivary gland and tongue express the ACE2 receptor, suggesting that the oral cavity is a perfect host for the invasion of COVID. Theoretically, agents that can inhibit viral adhesion and replication within the primary sites of viral entry (the nasal and oral cavity), may have a role in preventing SARS-CoV-2 transmission. Use of these agents prophylactically, would be especially beneficial in health care workers, particularly given the delay in results from viral RNA detection diagnostic test and the fact that many infected patients may have mild or no symptoms of the virus in the early stages. Two possible substances have been identified as candidate prophylactic agents in the fight against SARS-CoV-2. Carrageenans are naturally occurring extracts from the Rhodophyceas seaweed. Recently, the viricidal capacity of carrageenan has been reported, through inhibition of viral- host cell adhesion and early replication. Iota-carrageenan demonstrates potent antiviral activity in vitro, reducing rhinovirus, herpes simplex virus and the Japanese encephalitis virus reproduction and their cytopathic effects. Similarly, ivermectin has also been shown to posess antiviral activity against a whole host of RNA viruses (Zika, dengue, yellow fever, human immunodeficiency virus type 1). Thus, the combination of both products can provide an extra protection for those at risk of contagion.

Keywords: COVID-19, Ivermectin, SARS-CoV-2.

## Introduction

The severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic has had devastating health and socio-economic implications worldwide. Epidemiologic data indicate that SARS-CoV is spread by respiratory droplets and contact [1].

**Corresponding Author:** Hirsch Roberto, University of Buenos Aires, Argentina **Received date:** November 09, 2020; **Accepted date:** November 16, 2020; **Published date:** November 17, 2020.
**DOI:** https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007

ISBN: 978-9915-40-456-1



Binding of the virus to ACE-2 receptors expressed in the respiratory tract and eyes, is the proposed mechanisms of entry of SARS-CoV-2 into human cells. The lack of acquired human immunity to the virus and the absence of a vaccine, has meant that current management strategies aimed at virus containment through mask wearing, social distancing and enforced lockdowns. Although the World Health Organization recommends 1-5-2 meter distancing to minimize transmission, recent studies have demonstrated high stability in aerosols and transmission distances up to 10 meters from emission sources.
Health care workers are at particular risk from SARS-CoV-2. Their close proximity to infected patients during examination and procedural tasks renders them at increased risk of exposure to higher viral loads, which may result in more prolonged and severe disease. At present, no reliable prophylactic therapy exists to minimize their risk of acquiring SARS-CoV-2, and so they rely solely upon hand hygiene and the wearing of appropriate personal protective equipment (PPE), which is often in limited supply [2-4,10].

The source of contagion is related to Pflügge drops, droplets and aerosols. All of them are different sizes of salivary compounds. Whole saliva is a biomix containing crevicular fluid, desquamated oral epithelial cells, and microorganisms. Around 99% of saliva is water and the remaining 1% contains a large group of components for the purpose of digesting, tasting, buffering, balancing remineralization and antimicrobials.Several studies have shown that the salivary gland and tongue express the ACE2 receptor, suggesting that the oral cavity is a perfect host for the invasion of COVID.

For COVID-19, the salivary gland could be an important room, generating infectious saliva on a sustained basis.It has been observed that low levels of COVID-19 RNA could still be excreted in saliva even after clinical recovery. Additionally, about half of the patients reported symptoms of dry mouth and dysgeusia.These symptoms probably stem from dysfunction of the tongue expressing ACE2 and furin, and the expression of the salivary gland ACE2, apart from SARS COV 2 direct neurotropism [19-21].

Theoretically, agents that can inhibit viral adhesion and replication within the primary sites of viral entry (the nasal and oral cavity), may have a role in preventing SARS-CoV-2 transmission. Use of these agents prophylactically, would be especially beneficial in health care workers, particularly given the delay in results from viral RNAdetection diagnostic test and the fact that many infected patients may have mild or no symptoms of the virus in the early stages. Two possible substances have been identified as candidate prophylactic agents in the fight against SARS-CoV-2 [8].

Carrageenans are naturally occurring extracts from the Rhodophyceas seaweed. They are commonly used as thickening agents in the food industry with FDA approval for this indication. Recently, the viricidal capacity of carrageenan has been reported, through inhibition of viral- host cell adhesion and early replication. Iota-carrageenan demonstrates potent antiviral activity in vitro, reducing rhinovirus, herpes simplex virus and the Japanese encephalitis virus reproduction and their cytopathic effects. This effect is supposed to be mediated by the interaction of sulfated polysaccharides with positively charged domains on the glycoprotein envelope involved in binding with proteinglycans on the surface of the host cell [6].

Similarly, ivermectin has also been shown to posess antiviral activity against a whole host of RNA viruses (Zika, dengue, yellow fever, human immunodeficiency virus type 1). Recent in vitro studies have also shown effect on Covid-19 [7].

Ivermectin mechanisms of action are both extracellular and intracellular. Outside the host cell, it provokes ionophores along the virus lipoprotein nocleocapside, thus allowing the entrance of oxhidril compounds which damage the virus structure. Despite this, if the virus does enter cytosol, ivermectin blocks its transportation to the cell nucleus, by keeping the virus from using importins alpha and beta1 to do so. In vitro sutdies, ivermectin proved to reduce viral load 5000 times in laboratory specimens [5,9,11].

## Materials and Method

This pilot and muti-center clinical trial assesses whether a combination of topical nasal carageenan and oral ivermectin can reduce SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers when administered prophylactically. The safety and efficacy of this combination therapy will be discussed and compared to the use of standard PPE alone [14].

## Methods

### Pilot Study (clinicaltrials.gov NCT 04425850)

Ethics board approval was attained prior to the commencement of this study and all participants provided informed consent prior to study enrollment. Asymptomatic health care workers employed at the Alberto Antranik Eurnekian Hospital, Argentina and involved in the care of and contact of Covid-19 patients were recruited.

ISBN: 978-9915-40-456-1



All HCW's were healthy with no Covid-19 symptoms and negative swabs for the virus immediately prior to enrollment in the study. Exclusion criteria included: Children < 18 years old, pregnancy, active breast feeding, concurrent autoimmune or chronic disease, immunosuppression, active infectious diseases and a history of previous infection with SARSCoV-2 confirmed by PCR or rapid test. Participants received active treatment with a combination of carrageenan and ivermectin and were compared to a cohort of healthy volunteers who simply adhered to the use of appropriate personal protective equipment.

Following informed consent eligible patients underwent standardized symptom questionnaire and physical examination. Those with negative CoVid-19 (PCR or rapid test) were then recruited for preventive measures with active combination treatment (IVERCAR) arm in addition to their wearing of personal protective equipment (PPE). Acohort of healthy, age Covid-19 negative health care workers using standard PPE alone was used as a comparative arm, in a prospective, observational, not randomized trial. This group was matched for age, demographics, past medical history, work environment including hours worked and possible exposure to CoVid 19 positive patients within the hospital [16-18].

Combination therapy (IVECAR) consisted of 1 spray of topical Carrageenan (Cert. No. 57,232, ANMAT (National Administration for Drugs, Food and Medical Technology) 100 ml, 0.9 g of sodium chloride and 0.17 g of carrageenan) into each nostril and four sprays of topical Carageenan into the oral cavity, followed 5 minutes later by 1 drop of ivermectin (Cert. Nº 58.382, ANMAT 100ml Ivermectin drops (0.6 mg / ml) to the tongue 5 minutes later. This dosage schedule was repeated 5 times a day (every 4 hours) for 14 days with food and liquids avoided 1 hour before and after treatment [12-15].

Patients in the PPE group and IVECAR groups were evaluated at 7 and 14 days completing symptom questionnaires ( including the reporting of any adverse effects from the treatment), physical examinations and CoVid-19 testing of nasopharyngeal secretions (PCR or rapid test) at each time point. Both groups continued to adhere to standard PPEs and were evaluated at 7, 14, 21 and 28 days from the commencement of the study. Infection rates were reported for each group, with 11 contagions among those not treated, and no contagions in the treated group [22-26].

Outcomes assessed for each of the two groups included:

- Incidence of appearance of symptoms related to CoVid-19 infection
- Incidence of detection of CoVid-19 by PCR
- Incidence of reported adverse events

**Statistical Analysis**

## Results

### Pilot Study Demographics

A total of 229 health personnel were recruited for this study; 98 within the control (PPE alone) group and 131 received IVECAR treatment in addition to their wearing of PPE.

**Table 1:** summarizes the demographics of each group.

| Health Personnel | With IVER.CAR | Without IVER.CAR |
|---|---|---|
| Female Nurses <40 years | 20 | 9 |
| Female Nurses > 40 to 55 years | 5 | 5 |
| Male Nurses < 40 years | 12 | 9 |
| Male Nurses >40 to 55 years | 6 | 5 |
| E.R. Female Doctors <40 years | 11 | 7 |
| E.R. Female Doctors >40 to 60 years | 4 | 6 |
| E.R. Male Doctors <40 years | 10 | 6 |
| E.R. Male Doctors >40 to 60 years | 3 | 6 |
| ICU Female Doctors < 40 years | 3 | 5 |
| ICU Female Doctors > 40 to 60 years | 1 | 1 |
| ICU Male Doctors < 40 years | 7 | 6 |
| ICU Male Doctors > 40 to 60 years | 2 | 3 |
| Female Radiologists < 40 years | 3 | 6 |
| Female Radiologists > 40 to 55 years | 1 | |
| Male Radiologists < 40 years | 4 | 5 |
| Male Radiologists > 40 to 55 years | 3 | 1 |
| Female Cleaning Staff < 40 years | 8 | 3 |
| Female Cleaning Staff > 40 to 60 years | 2 | 6 |
| Male Cleaning Staff < 40 years | 6 | 3 |
| Male Cleaning Staff > 40 to 60 years | 4 | 3 |
| Female Anesthesiologists | 6 | 2 |
| Male Anesthesiologists | 1 | - |
| Male Hemotherapeutic Staff | 3 | 1 |
| Female Lab. Personnel < 40 years | 6 | 1 |
| Male Lab. Personnel < 40 years | 2 | - |
| Total | 131 | 98 |

As far as ethnicity is concerned, all the persons included have latin origin.

**Statistical Analysis**

COVID-19 transmission rates in both arms were compared by chi squared test. Transmission rate in the treated group is statistically significantly lower in the treated group ($p < 0.0001$). Relative risk reduction was calculated based on literature, and found to be 15 % for the add-on nasal and buccal iota carrageenan + ivermectin nasal + buccal preventive treatment.

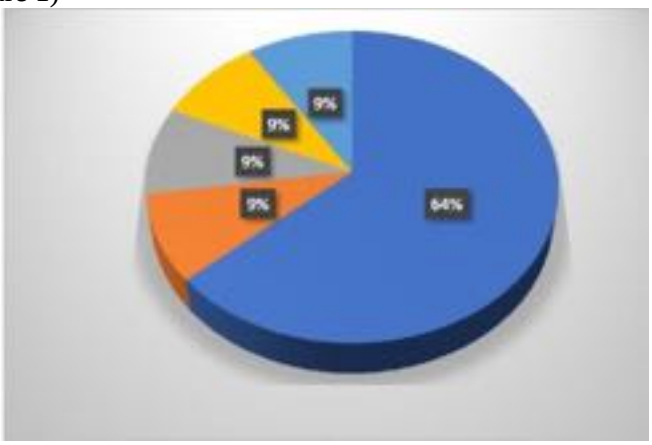
**Infection rates**

None of the health personnel treated with IVERCAR tested positive for CoVid19 during the 14 day treatment period. Furthermore none returned positive swabs in the 3 weeks´post completion of their initial treatment. Eleven health personnel (11.1%) in the comparator PPE group yielded positive swabs.

ISBN: 978-9915-40-456-1



7 of the 11 patients with positive swabs were nurses. 1 Intensivist, 1 anesthesiologist, 1 hemotherapeutic technician and 1 laboratory technician also returned positive swabs. (see Figure 1)




Blue: Nurses; Orange: Anesthetiologist; gray: Lab. Personnel; ocre: ICU Personnel; Light Blue: Hemotherapeutic Pnel.

**Further Multicenter Study**

Following the promising results of the initial study (see above), a larger multi-center study was performed with health care personnel recruited from Alberto Antranik Eurnekian Hospital, and 3 other hospitals; Hospital Municipal Angel Marzetti ( Canuelas), Cuenca Alta Hospital ( Buenos Aires Province) and Centro Medico Caseros ( C.A.B.A). The study period was from June 1 2020 – August 1 2020. A modification of the initial protocol was performed for ease of medication delivery. Carageenan application was reduced to 4 x a day at the same total dose, and Ivermectin was administered as once per week dose of 12mg. Each of the 4 centers used the same dosing protocol. Again, two arms were built: those who received the prophilaxis and standard PPEs, and a cohort who only used PPEs.

Both standardized symptom questionnaire and physical examination were repeated. Those with negative CoVid-19 (PCR or rapid test) were then recruited for preventive measures with active combination treatment (IVERCAR) arm in addition to their wearing of personal protective equipment (PPE). A cohort of healthy, age Covid-19 negative health care workers using standard PPE alone was used as a comparative arm, once again in a prospective, observational, not randomized trial. No further demographic details were collected, except for successive swabs during the 60 days´ follow-up.

A total of 1,195 health care workers were recruited from 4 major hospitals in Argentina with 730 from Alberto Antranik Eurnekian Hospital, 150 from Hospital Municipal Angel Marzetti, 150 from Cuenca Alta Hospital and 15 from Centro Medico Caseros.

788 participants received IVERCAR and PPEs, while the remaining 407 simply adhered to standard PPEs.

**Infection Rates - Pooled Results**

The overall infection rate in health care workers recruited for this study was 20% with 237 testing positive for CoVid 19 during the 3 month study recruitment. Of those infected, all patients were from the comparator group of using PPE alone. This represented an overall infection rate of 58.2% ( 237 of 407) in the PPE group.

No patients of the 788 treated with IVERCAR tested positive for CoVid 19 during the study.

**Infections Rates – Per Hospital**

**Alberto Antranik Eurnekian Hospital – EZEIZA City:**

Total participating personnel 730; 600 received IVERCAR and 130 used PPE alone. 120 of 130 92.3% personnel in the PPE alone group returned positive CoVid 19 swabs, while 0 of the 600 individuals receiving IVERCAR treatment in addition to PPE tested positive for CoVid-19 in the study period.

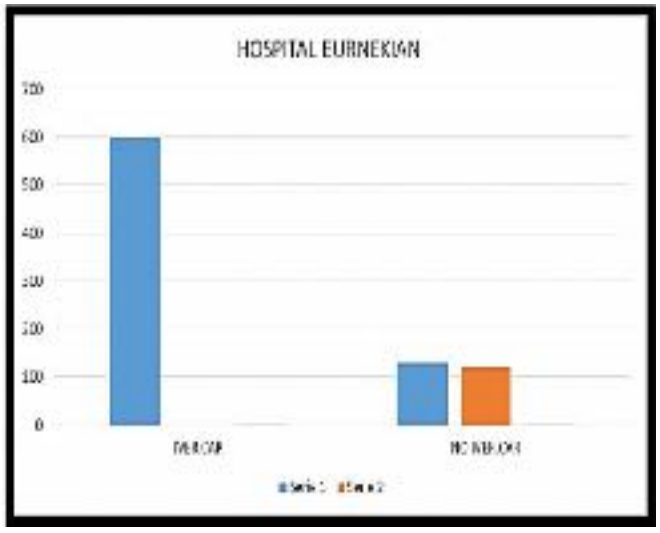



**Figure 1:** Light Blue: Participant Personnel; Orange: Personnel Infected

**Hospital Municipal Ángel Marzetti – CAÑUELAS City:**

Total participating personnel 150; 90 received IVERCAR and 60 used PPE alone.47 health care personnel (78.3%) in the PPE alone group returned positive CoVid 19 swabs, while 0 of the 90 individuals receiving IVERCAR treatment in addition to PPE tested positive for CoVid-19 in the study period.

ISBN: 978-9915-40-456-1



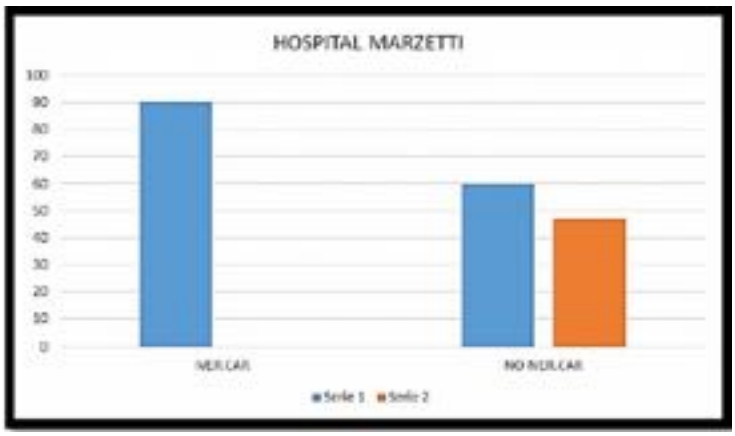



**Figure 2:** Light Blue: Participant Personnel; Orange: Personnel Infected

**Cuenca Alta Hospital – BUENOS AIRES Province:**
Total participating personnel 300; 90 received IVERCAR and 210 used PPE alone. 65 health care personnel (30.9%) in the PPE alone group returned positive CoVid 19 swabs, while 0 of the 90 individuals receiving IVERCAR treatment in addition to PPE tested positive for CoVid-19 in the study period.

**Figure 3:** Light Blue: Participant Personnel; Orange: Personnel Infected

**Centro Medico Caseros – Buenos Aires City:**
Total participating personnel 15; 8 received IVERCAR and 7 used PPE alone.5 health care personnel (71%) in the PPE alone group returned positive CoVid 19 swabs, while 0 of the 8 individuals receiving IVERCAR treatment in addition to PPE tested positive for CoVid-19 in the study period.

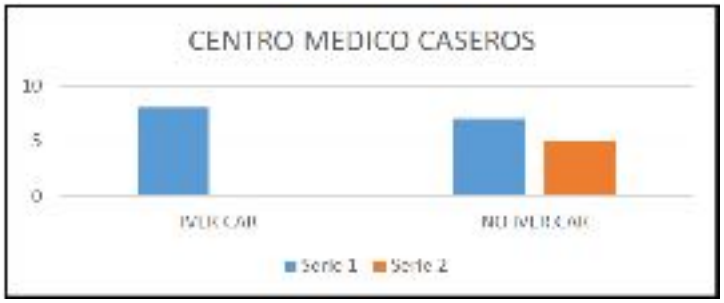



**Figure 4:** Light Blue: Participant Personnel; Orange: Personnel Infected

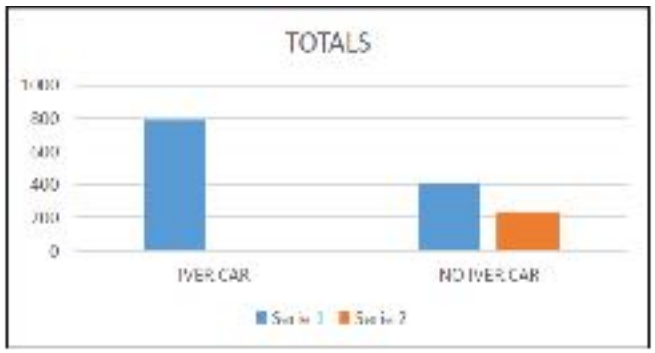



**Figure 5:** Light Blue: Participant Personnel; Orange: Personnel Infected

## Discussion

In the present two clinical trias, the ethnic and age characteristics, previous health, personal protection measures, performance areas, work hours, and type of patients assisted were the same in each arm.
If we consider the following facts:

1) Drops and sprays are a major source of human-to-human transmission.
2) The sources mentioned above depend on different sizes of saliva droplets.
3) The contagion comes from symptomatic and asymptomatic patients.
4) The proportion of asymptomatic patients exceeds 30% of all cases.
5) The concentration of ivermectin and carrageenan is adequate in the nasal mucus and salivary glands.
6) The combined oral solution can offer double protection: on the one hand, it reduces the spread and, on the other hand, it reduces the viral load.
7) Both (ivermectin and carrageenan) are present in the international pharmacopoeia, and their use is widely accepted.
8) Their respective "off label" applications do not involve any risk.
9) Health Personnel are constantly at risk of contagion, thus locking down all their co-workers, and preventing the community from the access to appropriate health care.

We conclude that by using ivermectin in oral solution and carrageenan in nasal spray form, we are providing an inexpensive, safe and effective means to protect people from contagion and serious forms of the disease.

**Consent for Publication:** Written informed consent was obtained from the patient for the publication.

ISBN: 978-9915-40-456-1



**Conflicts of Interest**: The authors declare no conflict of interest.

**References:**


1. Rodríguez MA, Cardona OJ, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101623.
2. Andersen K, Rambaut A, Lipkin I, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020; 26: 450-452.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e212-e213.
4. Mehta P, McAuley D, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034.
5. Ordoñez Angulo E. Efficacy of ivermectin in the treatment of children parasitized by Strongyloides stercoralis. Biomedica. 2004;24:33-41.
6. Giovannoni F. Rol antiviral intrinseco de PML en la infección con flavivirus.Tesis de doctorado, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. 2018.
7. Ruiz Esquide Canale MS, Weil M, Turienzo M. Infección por virus Zika y sus manifestaciones cutáneas. Arch Arg Dermatol. 2019.
8. Leon C, Julian DD , Mike GC, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104787.
9. Cynthia AG, Christine IF, Arturo GP, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. J Clin Pharmacol. 2002;42:1122-33.
10. Guang Chen, Di Wu, Wei Guo, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130:2620-2629.
11. Kelvin Kai-Wang T, Owen Tak-Yin T, Wai-Shing L, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:565-574.
12. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, et al. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. Cureus. 2020;12:e7708.
13. Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschke CK, et al. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with Onchocerca volvulus. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:407-410.
14. Edwards G, Dingsdale A, Helsby N, et al. The Relative Systemic Availability of Ivermectin after Administration as capsule, tablet, and Oral Solution. Eur J Clin Pharmacol. 1988;35:681-684.
15. Carvallo, H., Hirsch, R, et al. Ivermectin, aspirin, dexametasone and enoxaparin as treatment for COVID 19. J Am Med Assoc. 200.324.
16. Martin K, Thomas L, Angelika B, et al. Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. Multidiscip Respir Med. 2014;9:57.
17. Mitchell VP, William CS, Douglas GR, et al. West Nile Virus Infection in Reindeer (Rangifer Tarandus). J Vet Diagn Invest. 2004;16:219-222.
18. TP de Castro, DPF Duarte, DP Carvalho . Estudo preliminar sobre os efeitos clínicos do tratamento da Febre Chikungunya aguda usando Ivermectina como fármaco antiviral. AMPE. 2017.
19. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203:631-637.
20. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12:8.
21. Liu L, Wei Q, Alvarez X, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of Rhesus macaques. J Virol. 2011;85:4025-4030.
22. Wang WK, Chen SY, Liu IJ, et al. Detection of SARS associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. Emerg Infect Dis. 2004;10:1213-1219.
23. Chen L, Jiajia Z, Jinfeng P, et al. Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients. Cell Prolif. . 2020;00:e12923.
24. Lagerlo F, Dawes C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. J Dent Res. 1984;63:618-621.
25. Eduardo L. Ceccotti: El COVID-19. La Saliva y la Mucosa Lingual. Población y Profesionales en Riesgo. ADMIN, MAYO 5, 2020. Academia Nacional de Odontología Argentina.2020.
26. Emma AH, Ruth F, Susan MC, et al. Virucidal Activity of Polysaccharide Extracts from Four Algal Species against Herpes Simplex Virus. Antiviral Res. 2009;83:282-289.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

# Estudio sobre la eficacia y la seguridad de la Ivermectina tópica + la iota-Carragenina en la profilaxis contra el COVID-19 en el personal de salud

Carvallo Héctor[1], Hirsch Roberto[2], Alkis Psaltis[3], Contreras Veronica[4]

**RESUMEN**

La pandemia del síndrome respiratorio agudo Coronavirus tuvo consecuencias devastadoras a nivel económico y social en todo el mundo. Los datos epidemiológicos indican que el SARS-CoV-2 se transmite a través de las microgotas y el contacto. Debido a que los humanos aún no lograron la inmunidad adquirida y tampoco se ha desarrollado una vacuna, las estrategias de gestión actuales apuntan a la contención del virus a través del uso de máscaras y barbijos, el distanciamiento y el aislamiento. A pesar de que la Organización Mundial de la Salud recomienda mantener una distancia de 1.5 metros para reducir la transmisión, recientemente se demostró que los aerosoles y la transmisión son estables aún a una distancia de 10 metros.

El personal de salud es especialmente vulnerable ante el SARS-CoV-2. Actualmente, no existe un método profiláctico que reduzca las posibilidades de este grupo de contraer SARS-CoV-2 y, por ende, sus únicos recursos son la higiene de manos y los equipos de protección personal (EPP), que generalmente escasean. Múltiples estudios demostraron que las glándulas salivales y la lengua expresan el receptor ACE2, lo que indica que la cavidad oral es un huésped ideal para el COVID. En teoría, los agentes que pueden inhibir la adhesión y replicación viral en el sitio de entrada viral (la cavidad nasal y la oral) podrían ayudar a prevenir la transmisión del SARS-CoV-2. El uso profiláctico de estos agentes podría beneficiar al personal de la salud, sobre todo si tenemos en cuenta que los resultados del test de detección de ARN viral se demoran y que muchos de los pacientes infectados pueden tener síntomas leves o no presentar síntomas del virus en la primera etapa de la enfermedad. Se identificaron dos sustancias como posibles agentes profilácticos para la lucha contra el SARS-CoV-2. La Carragenina es un compuesto natural extraído de las algas Rhodophyceas. Recientemente, se demostró la capacidad virucida de la Carragenina, ya que logra inhibir la adhesión del virus a su huésped y el inicio de la replicación. In vitro, la iota-Carragenina demuestra una actividad antiviral muy potente, y, en consecuencia, reduce la reproducción y el efecto citopático del rhinovirus, el virus del herpes simple y el virus de la encefalitis japonesa. De manera similar, se demostró que la Ivermectina también presenta actividad antiviral contra diversos virus ARN (Zika, dengue, fiebre amarilla, VIH tipo 1).

Por ende, la combinación de ambos productos puede brindar protección extra a aquellos en riesgo de contagio.

**Palabras clave**: COVID-19, Ivermectina, SARS-CoV-2.

[1] Profesor de Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires y U.A.I, Argentina
[2] Profesor de Infectology, Universidad de Buenos Aires, Argentina
[3] Profesor de Otorrinolaringología: Cirugía de Cabeza y Cuello, Universidad de Adelaida, Australia del Sur
[4] Encargado de Bioseguridad, Hospital Eurnekian, Argentina

**Correspondencia a**: Carvallo Hector, Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, San Juan, Argentina, mail: hymcarvallo@hotmail.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

## INTRODUCCIÓN

La pandemia del síndrome respiratorio agudo Coronavirus (SARS-CoV-2) tuvo consecuencias devastadoras a nivel económico y social en todo el mundo. Los datos epidemiológicos indican que el SARS-CoV-2 se transmite a través de las microgotas y el contacto.

Se plantea que el SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas mediante la unión del virus a los receptores ACE-2 expresados en el tracto respiratorio y los ojos. Debido a que los humanos aún no lograron la inmunidad adquirida y tampoco se ha desarrollado una vacuna, las estrategias de gestión actuales apuntan a la contención del virus a través del uso de máscaras y barbijos, el distanciamiento y el aislamiento. A pesar de que la Organización Mundial de la Salud recomienda mantener una distancia de 1.5-2 metros para reducir la transmisión, recientemente se demostró que los aerosoles y la transmisión son estables aún a una distancia de 10 metros. El personal de salud es especialmente vulnerable ante el SARS-CoV-2. El contacto estrecho con pacientes infectados durante revisiones y procedimientos médicos aumenta el riesgo de exposición a cargas virales altas, lo que podría dar lugar a un cuadro más grave y prolongado. Actualmente, no existe un método profiláctico que reduzca las posibilidades de contraer SARS-CoV-2 entre el personal de salud y, por ende, sus únicos recursos son la higiene de manos y los equipos de protección personal (EPP), que generalmente escasean [2-4,10].

El contagio se da a través de las gotas de Flügge, las gotas y los aerosoles. Estos son distintos tamaños de saliva. La saliva total es un fluído biológico compuesto de fluido crevicular, células epiteliales descamadas y microorganismos. El 99% de la saliva consiste de agua y el 1% restante incluye un grupo amplio de componentes que ayudan a la digestión, la degustación, el balance en el proceso de desmineralización y la acción antimicrobiana. Diversos estudios demostraron que la presencia del receptor ACE2 en la glándula salival y en la lengua podría indicar que la cavidad bucal es un hábitat perfecto para la infección del COVID-19.

La glándula salival podría ser un espacio ideal para el COVID-19, y generar saliva contaminada de forma sostenida. Además, se comprobó que una persona puede segregar el ARN del COVID-19 incluso después de la curación clínica. Por su parte, la mitad de los pacientes presentó xerostomía y disgeusia. La sintomatología puede originarse a causa de la disfunción de la lengua que expresa tanto ACE2 como furin, y de la expresión de la glándula salival ACE2, aparte del neurotropismo directo proveniente del SARS-Cov-2 [19-21].

En teoría, los agentes que pueden inhibir la adhesión y la replicación viral en el sitio de entrada viral (la cavidad nasal y la oral) podrían ayudar a prevenir la transmisión del SARS-CoV-2. El uso profiláctico de estos agentes podría beneficiar a los trabajadores del sistema de salud, especialmente si se tiene el cuenta la demora de los resultados de los exámenes diagnósticos de ARN y la posibilidad de contagio debido al contacto con personas con síntomas agudos o asintomáticas que se encuentran en la primera etapa de la enfermedad. Se identificaron dos sustancias que podrían actuar como agentes profilácticos para combatir el SARS-CoV-2 [8].

La Carragenina es un compuesto natural extraído de las algas Rhodophyceas. Está aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para su uso frecuente como agente espesante en la industria alimentaria. Recientemente, se demostró la capacidad virucida de la Carragenina, ya que logra inhibir la adhesión del virus a la célula huésped y el inicio de la replicación. In vitro, la iota-carragenina demuestra una actividad antiviral muy potente y reduce la reproducción y el efecto citopático del rhinovirus, el virus del herpes simple y el virus de la encefalitis japonesa. Se supone que este efecto es mediado por la interacción de los polisacáridos sulfatados con dominios de carga positiva sobre la envoltura glucoproteica, que está involucrada en la unión con proteoglicanos de la superficie de la célula huésped. De manera similar, se demostró que la Ivermectina también presenta actividad antiviral contra diversos virus ARN (Zika, dengue, fiebre amarilla, VIH tipo 1). Estudios recientes realizados in vitro también demostraron que tiene un efecto sobre el COVID-19 [7]. La Ivermectina actúa de manera extracelular e intracelular. A nivel extracelular, forma ionóforos que permiten el ingreso, a través de la nucleocápside lipoproteica viral, de grupos oxhidrilo, que desnaturalizan al SARS-CoV-2. A pesar de esto, si el virus ingresa al citosol, la Ivermectina bloquea el traslado al núcleo de la célula e impide el acoplamiento viral con las importinas alfa y beta 1. En los estudios in vitro, se demostró que la Ivermectina redujo la carga viral 5000 veces en las muestras de laboratorio [5,9,11].

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio piloto y multicéntrico evalúa si la administración profiláctica de la combinación de Carragenina nasal tópica y el uso oral de Ivermectina puede reducir la infección del SARS-CoV-2 en los trabajadores del sistema de salud. Se va a explorar y comparar la seguridad y eficacia del tratamiento en contraste con el uso de los EPP habituales [14].

## MÉTODOS

Estudio preliminar (clinicaltrials.gov NCT 04425850)

Se obtuvo la aprobación del comité de ética antes de comenzar y todos los participantes, previo a formar parte del estudio, proporcionaron consentimiento informado. Se reclutaron a los trabajadores de la salud asintomáticos del Hospital Alberto Antranik Eurnekian en Argentina, que se encargaron del cuidado y el contacto con pacientes infectados de COVID-19.

Todos estaban sanos; no manifestaban ningún síntoma de COVID-19 y presentaban resultados negativos del hisopado de antemano. Criterio excluyente: menores de 18 años, mujeres embarazadas, mujeres en período de lactancia, personas con enfermedades autoinmunes concurrentes o crónicas, personas inmunosuprimidas, personas con enfermedades infecciosas activas y con una historia de contagio anterior de SARS-Cov-2 confirmado a través de PCR o a través de test rápido. Los participantes recibieron un tratamiento activo de una combinación de Carragenina e Ivermectina y se compararon los resultados con un grupo de voluntarios sanos que solo utilizaron los EPP dictados por protocolo. Los pacientes admisibles, tal como se detalló en el consentimiento informado, realizaron el cuestionario de síntomas y el examen físico estandarizado. Se seleccionaron aquellos cuyos resultados de PCR o de test rápido dieron negativo por COVID-19 y se los trató preventivamente con el tratamiento combinado activo (IVERCAR). También, utilizaron los equipos de protección personal (EPP). Un grupo de trabajadores de la salud sanos que dieron negativo por COVID-19 y que solo utilizaron los EPP sirvió como grupo comparativo en un ensayo prospectivo, observacional y no aleatorizado. Se agrupó a estos participantes acorde la edad, la demografía y el historial médico previo. También, se consideró el entorno laboral y la posible exposición a pacientes infectados de COVID dentro del hospital.

El tratamiento combinado (IVERCAR) consistió en el uso de Carragenina tópica en cada orificio nasal y cuatro aplicaciones en la cavidad bucal (Cert. nro. 57,232, ANMAT. 100 ml, 0.9 g de cloruro de sodio y 0.17 g de Carragenina), cinco minutos después, le siguió la aplicación de una gota de Ivermectina en la lengua (Cert. nro. 58.382, ANMAT, 100ml **de gotas de** Ivermectina, o.6 mg/ ml). La dosis se repitió cinco veces al día, cada cuatro horas, por 14 días. Se evitó ingerir alimentos o líquidos una hora antes y después del tratamiento [12-15].

Se llevó a cabo la evaluación de ambos grupos (solo EPP y EPP con protocolo IVERCAR) a través de un cuestionario sobre sus síntomas y sobre los posibles efectos adversos del tratamiento. De igual forma, se realizaron exámenes físicos y una toma de muestras nasofaríngeas (por PCR o test rápido). Los pacientes completaron el cuestionario y participaron de las pruebas dos veces: una vez a los 7 días y luego a los 14. Ambos grupos siguieron el protocolo de los EPP estándar y se los revisó 7, 14, 21 y 28 días a partir del comienzo del estudio. Se presentó la tasa de infección de cada grupo: entre las personas que solo utilizaron el EPP, hubo 11 personas que se contagiaron y no hubo ningún contagio en el grupo que usó Ivermectina [22-26].

La evaluación de los resultados incluyó:

- Incidencia de la aparición de los síntomas relacionados con la infección del COVID-19
- Incidencia de la detección del COVID-19 por examen de PCR
- Incidencia de los aspectos adversos que fueron informados

## RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Demografía del estudio piloto

Para este estudio se seleccionaron 229 miembros del personal de salud; 98 pertenecían al grupo de control (solamente utilizaban EPP) y 131 recibieron el tratamiento IVERCAR, además de usar los EPP.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

| Health Personnel | With IVER.CAR | Without IVER.CAR |
|---|---|---|
| Female Nurses <40 years | 20 | 9 |
| Female Nurses > 40 to 55 years | 5 | 5 |
| Male Nurses < 40 years | 12 | 9 |
| Male Nurses >40 to 55 years | 6 | 5 |
| E.R. Female Doctors <40 years | 11 | 7 |
| E.R. Female Doctors >40 to 60 years | 4 | 6 |
| E.R. Male Doctors <40 years | 10 | 6 |
| E.R. Male Doctors >40 to 60 years | 3 | 6 |
| ICU Female Doctors < 40 years | 3 | 5 |
| ICU Female Doctors > 40 to 60 years | 1 | 1 |
| ICU Male Doctors < 40 years | 2 | 6 |
| ICU Male Doctors > 40 to 60 years | 2 | 3 |
| Female Radiologists < 40 years | 5 | 6 |
| Female Radiologists > 40 to 55 years | 1 | - |
| Male Radiologists < 40 years | 4 | 5 |
| Male Radiologists > 40 to 55 years | 3 | 1 |
| Female Cleaning Staff < 40 years | 8 | 3 |
| Female Cleaning Staff > 40 to 60 years | 2 | 6 |
| Male Cleaning Staff < 40 years | 6 | 3 |
| Male Cleaning Staff > 40 to 60 years | 4 | 3 |
| Female Anesthesiologists | 6 | 2 |
| Male Anesthesiologists | 1 | - |
| Male Hemotherapeutic Staff | 5 | 1 |
| Female Lab. Personnel < 40 years | 6 | 1 |
| Male Lab. Personnel < 40 years | 2 | - |
| **Total** | **131** | **98** |

Tabla 1: Resumen demográfico de cada grupo.

En lo que respecta al origen étnico, todas las personas incluidas en el estudio son de origen latino.

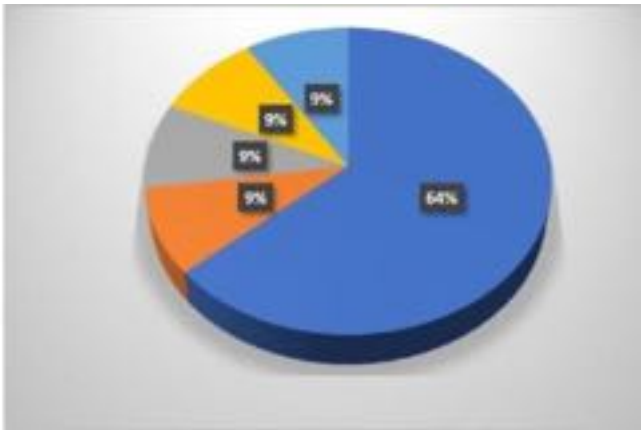
## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se comparó la tasa de transmisión de COVID-19 en ambos grupos a través de la prueba de chi-cuadrado. La tasa de transmisión es significativamente menor en el grupo que recibió tratamiento ($p < 0.0001$). En base a la bibliografía, se calculó la reducción relativa del riesgo y se encontró que esta es del 15% en el tratamiento preventivo por vía nasal y bucal de Carragenano + Ivermectina nasal + bucal.

## TASAS DE INFECCIÓN

Ninguno de los miembros del personal de salud tratados con IVERCAR dieron positivo por COVID-19 durante el tratamiento, que duró 14 días. Asimismo, ninguno de ellos dio positivo en los hisopados que se llevaron a cabo durante las 3 semanas después de haber finalizado el tratamiento. Once miembros del personal de salud (11.1%) del grupo de control que utilizó EPP dieron positivo en el hisopado.

De este grupo de 11 pacientes que dieron positivo, 7 eran enfermeros, 1 era intensivista, 1 era anestesiólogo, 1 era hematólogo y otro era técnico de laboratorio (ver Figura 1).




Azul: enfermeros; naranja: anestesiólogo; gris: técnico de laboratorio; amarillo: personal de terapia intensiva; celeste: hematólogo

## MÁS ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS

Luego de haber obtenido resultados prometedores en los estudios iniciales (ver arriba), se llevaron a cabo otros estudios con el personal de salud del Hospital Alberto Antranik Eurnekian y de otros tres hospitales: el Hospital Municipal Angel Marzetti (Cañuelas), el Hospital Cuenca Alta (Provincia de Buenos Aires) y el Centro Médico Caseros (CABA). El estudio se inició el 1 de junio de 2020 y finalizó el 1 de agosto de ese mismo año. Se modificó el protocolo inicial con el fin de facilitar la administración de los medicamentos. Se redujo la aplicación de Carragenina a 4 x por día con la misma dosis total y se administró 12 mg de Ivermectina una vez por semana. Los cuatro centros médicos utilizaron el mismo protocolo de administración. Al igual que antes, se trabajó con dos grupos: uno que recibió los medicamentos preventivos y utilizó los EPP estándar, y otro que solo utilizó los EPP.

Se repitió el cuestionario de síntomas estandarizado y el examen físico. Se seleccionaron aquellos cuyos resultados de PCR o de test rápido dieron negativo por COVID-19 y se los trató preventivamente con el tratamiento combinado activo (IVERCAR), sumado al uso de los equipos de protección personal (EPP). Un cohorte sano de trabajadores de la salud que dieron negativo por COVID-19 y que utilizaron solamente los EPP funcionó como grupo comparativo, una vez más, en un ensayo prospectivo, observacional y no aleatorizado. No se recolectaron más detalles demográficos, excepto por los hisopados realizados en los siguientes 60 días de seguimiento.

Se seleccionaron un total de 1195 trabajadores de la salud de 4 hospitales importantes de Argentina: 730 trabajaban en el Hospital Alberto Antranik Eurnekian,

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

150 en el Hospital Cuenca Alta y 15 en el Centro Médico Caseros.

Por un lado, 788 de los participantes recibieron el tratamiento IVERCAR y utilizaron los EPP. Por otro, los 407 trabajadores restantes simplemente utilizaron los EPP estándar.

**TASAS DE INFECCIÓN - Resultados agrupados**

La tasa de infección de los trabajadores de la salud seleccionados para este estudio fue del 20%, con 237 casos positivos por COVID-19 durante los tres meses del estudio, todos de los cuales pertenecían al grupo de comparación que solamente utilizó los EPP. Esto representa una tasa de infección del 58.2% (237 de 407) en el grupo de los EPP.

Ninguno de los 788 pacientes tratados con IVERCAR dio positivo por COVID-19 durante el estudio.

**TASAS DE INFECCIÓN POR HOSPITAL**

**Hospital Alberto Antranik Eurnekian - Ezeiza:**

De un total de 730 miembros del personal, 600 recibieron el tratamiento IVERCAR y 130 solo utilizaron los EPP. De estos 130 participantes, 120 (92.3%) dieron positivo por COVID-19 en el hisopado; mientras que 0 de los 600 miembros que recibieron el tratamiento IVERCAR, además de utilizar los EPP, dieron positivo durante el período del estudio.

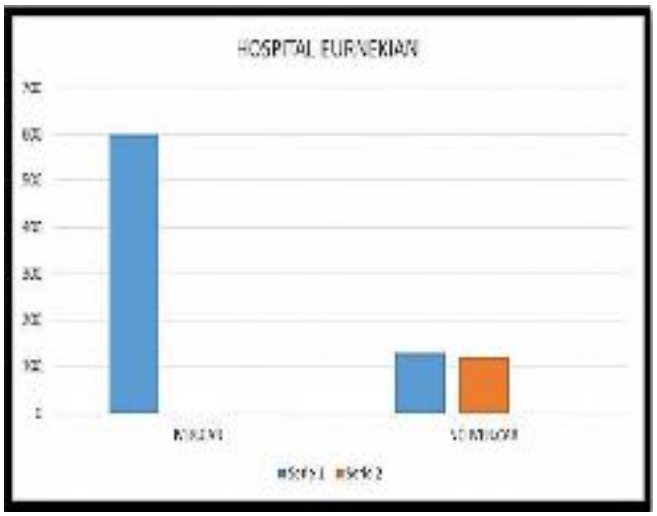



Figura 1: Celeste: miembros del personal; naranja: miembros del personal infectados

**Hospital Municipal Ángel Marzetti - Cañuelas:**

De un total de 150 miembros del personal, 90 recibieron el tratamiento IVERCAR y 60 solo utilizaron los EPP. De estos 60 participantes, 47 (78.3%) dieron positivo por COVID-19 en el hisopado; mientras que 0 de los 90 miembros que recibieron el tratamiento IVERCAR, además de utilizar los EPP, dieron positivo durante el período del estudio.

Figura 2: Celeste: miembros del personal; naranja: miembros del personal infectados

**Hospital Cuenca Alta - Provincia de Buenos Aires:**

De un total de 300 miembros del personal, 90 recibieron el tratamiento IVERCAR y 210 solo utilizaron los EPP. De estos 210 participantes, 65 (30.9%) dieron positivo por COVID-19 en el hisopado; mientras que 0 de los 90 miembros que recibieron el tratamiento IVERCAR, además de utilizar los EPP, dieron positivo durante el período del estudio.

Figura 3: Celeste: miembros del personal; naranja: miembros del personal infectados.

**Centro Médico Caseros - (CABA):**

De un total de 15 miembros del personal, 8 recibieron el tratamiento IVERCAR y 7 solo utilizaron los EPP. De estos 7 participantes, 5 (71%) dieron positivo por COVID-19 en el hisopado; mientras que 0 de los 8 miembros que recibieron el tratamiento IVERCAR, además de utilizar los EPP, dieron positivo durante el período del estudio.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

Figura 4: Celeste: miembros del personal; naranja: miembros del personal infectados.

Figura 5: Celeste: miembros del personal; naranja: miembros del personal infectados.

## DISCUSIÓN

Las características de los pacientes de los grupos de estos dos ensayos clínicos coincidían con respecto al origen étnico, la edad, el estado de salud previo, las medidas de protección personal, las áreas por las que circulaban, las horas de trabajo.

**Si consideramos los siguientes hechos:**

1) Las gotas y los aerosoles son una fuente importante de contagio entre los seres humanos.
2) Las fuentes mencionadas anteriormente dependen de diferentes tamaños de gotas de saliva.
3) El contagio proviene de pacientes sintomáticos y asintomáticos.
4) La proporción de pacientes asintomáticos supera el 30% del total de los casos.
5) La concentración de Ivermectina y Carragenina es adecuada en la mucosa nasal y las glándulas salivales.
6) La solución oral combinada puede ofrecer una doble protección: por un lado, reducir la diseminación y, por otro, reducir la carga viral.
7) Tanto la Ivermectina como la Carragenina se hallan presentes en la farmacopea internacional, y su uso está ampliamente aceptado.
8) Sus respectivas aplicaciones "off label" no implican riesgo alguno.
9) Los miembros del personal de salud se encuentran en una situación de riesgo de contagio constante. El contagio de alguno de ellos implica el aislamiento de sus compañeros de trabajo y, por ende, lleva a que la comunidad no pueda recibir la atención médica adecuada.

Concluimos que, con el uso de la Ivermectina en solución oral y de la Carragenina en forma de spray nasal, podemos estar brindando un medio económico, seguro y eficaz para proteger a las personas del contagio y de las formas graves de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez MA, Cardona OJ, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101623.
2. Andersen K, Rambaut A, Lipkin I, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020; 26: 450-452.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:e212-e213.
4. Mehta P, McAuley D, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034.
5. Ordoñez Angulo E. Efficacy of ivermectin in the treatment of children parasitized by Strongyloides stercoralis. Biomedica. 2004;24:33-41.
6. Giovannoni F. Rol antiviral intrinseco de PML en la infección con flavivirus.Tesis de doctorado, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. 2018.
7. Ruiz Esquide Canale MS, Weil M, Turienzo M. Infección por virus Zika y sus manifestaciones cutáneas. Arch Arg Dermatol. 2019.
8. Leon C, Julian DD , Mike GC, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104787.
9. Cynthia AG, Christine IF, Arturo GP, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. J Clin Pharmacol. 2002;42:1122-33.
10. Guang Chen, Di Wu, Wei Guo, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130:2620- 2629.
11. Kelvin Kai-Wang T, Owen Tak-Yin T, Wai-Shing L, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:565-574.
12. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, et al. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. Cureus. 2020;12:e7708.
13. Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschke CK, et al. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with Onchocerca volvulus. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:407-410.

ISBN: 978-9915-40-456-1



14. Edwards G, Dingsdale A, Helsby N, et al. The Relative Systemic Availability of Ivermectin after Administration as capsule, tablet, and Oral Solution. Eur J Clin Pharmacol. 1988;35:681-684.
15. Carvallo, H., Hirsch, R, et al. Ivermectin, aspirin, dexametasone and enoxaparin as treatment for COVID 19. J Am Med Assoc. 200.324.
16. Martin K, Thomas L, Angelika B, et al. Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. Multidiscip Respir Med. 2014;9:57.
17. Mitchell VP, William CS, Douglas GR, et al. West Nile Virus Infection in Reindeer (Rangifer Tarandus). J Vet Diagn Invest. 2004;16:219-222.
18. TP de Castro, DPF Duarte, DP Carvalho . Estudo preliminar sobre os efeitos clínicos do tratamento da Febre Chikungunya aguda usando Ivermectina como fármaco antiviral. AMPE. 2017.
19. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004; 203:631-637.
20. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12:8.
21. Liu L, Wei Q, Alvarez X, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of Rhesus macaques. J Virol. 2011;85:4025-4030.
22. Wang WK, Chen SY, Liu IJ, et al. Detection of SARS associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. Emerg Infect Dis. 2004;10:1213-1219.
23. Chen L, Jiajia Z, Jinfeng P, et al. Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients. Cell Prolif. . 2020;00:e12923.
24. Lagerlo F, Dawes C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. J Dent Res. 1984;63:618-621.
25. Eduardo L. Ceccotti: El COVID-19. La Saliva y la Mucosa Lingual. Población y Profesionales en Riesgo. ADMIN, MAYO 5, 2020. Academia Nacional de Odontología Argentina.2020.
26. Emma AH, Ruth F, Susan MC, et al. Virucidal Activity of Polysaccharide Extracts from Four Algal Species against Herpes Simplex Virus. Antiviral Res. 2009;83:282-289.

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19: Retrospective Cases Evaluation.

Roberto R Hirsch, Carvallo and Héctor E.

Microbiology & Infectious Diseases.Citation: Hirsch RR, Carvallo, Héctor E. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. Microbiol Infect Dis. 2020; 4(4): 1-8.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

# Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation

**Hirsch, Roberto R[1*] and Carvallo, Hector E[2]**

[1]*Former Professor of Infectology, University of Buenos Aires, Argentina.*
*Director Career for Infectology Specialist, Hospital F. J. Muñíz, Argentina.*
*Director Department of Infectious Diseases, Hospital F. J. Muñíz, Argentina.*

[2]*Former Professor of Internal Medicine, University of Buenos Aires, Argentina.*
*Former Director of Ezeiza´s Public Hospital, Argentina.*
*Professor of Internal Medicine, Universidad Abierta Interamericana, Argentina.*

***Correspondence:**
Roberto R Hirsch, Former Professor of Infectology, University of Buenos Aires, Argentina, E-mail: rrhirsch@intramed.net.

**Received:** 29 November 2020; **Accepted:** 22 December 2020

**Citation:** Hirsch RR, Carvallo, Héctor E. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. Microbiol Infect Dis. 2020; 4(4): 1-8.

## ABSTRACT

*The current SARS COV2 (COVID 19) pandemic has generated a high number of infections among Health Agents. Around 25% of them have had to leave - temporarily or permanently - their jobs, due to having contracted the disease.*

*Likewise, numerous deaths have been lamented within this group, which acts as the first defense against this and other pathologies that threaten the individual.*

*All this has happened despite Personal Protective Equipments (PPEs), which makes it essential to optimize -from the pharmacological point of view- these elements, in order to reduce the risk of contagion as much as possible.*

*In this sense, Ivermectin has shown its usefulness against SARS COV2, both in treatment and in prophylaxis.*

*Therefore, this work compiles the characteristics of the group of Health Agents (and their close contacts) from a Buenos Aires Hospital specialized in Infectious Diseases, who resorted to it, as well as the results that were obtained.*

## Keywords
COVID-19, Virus, Ivermectin.

## Introduction
At the end of December 2019, the incidence of a typical pneumonia of unknown cause was reported in the Chinese city of Wuhan.

This species, initially named nCOV19 and later renamed SARS-CoV-2 due to its structural similarity to the homonymous species, quickly spread. The early association identified between SARS-CoV and SARS-CoV-2 was supported by subsequent analyzes of protein S (spike) [1].

The only significantly different portion is a furin-binding domain in the SARS-CoV-2 protein S, which has been speculated could expand the tropism or increase virus transmission, compared to SARS-CoV of 2003.

On the other hand, one of the most conserved portions of the protein is the receptor-binding domain (RBD), which has a similar (or reportedly higher) affinity to angiotensin converting enzyme type 2 (ACE2) in comparison with SARSCoV [2].

ISBN: 978-9915-40-456-1

A second receptor, TMPRSS2, would also be involved in the entry of the virus into the host cell.

To the proteiform manifestations of presentation, must be added those of the comorbidities that accompany the patient, which will negatively affect their prognosis.

The vast majority of patients will present mild forms and / or will be asymptomatic, but the high contagiousness of this viral entity makes a rapid and accurate diagnosis imperative to prevent them from becoming silent disseminators of the pathology in the community (Figure 3).

It has been confirmed that the most severe cases present with an overlap of hyperinflammation and hypercoagulability (Figure 4) [3,4].

The percentage of cases that evolve into critical and / or fatal forms is highly variable and there is no initial form - however slight - that can predict them. Thrombotic risk is significantly affected by age and comorbidities, along with accumulating evidence of the importance of coagulopathy in the pathogenesis of COVID-19, these are findings that increase the intriguing possibility that pulmonary vasculopathy could contribute evolutionary differences in the malignancy of the condition, which highlights the age susceptibility to mortality from COVID -19 (Figures 5 and 6).

If to all these comorbidities and greater age susceptibility we add work performance in the area of greatest risk of contagion (Figures 7 and 8), it can easily be deduced that the most enormous efforts should be applied to avoid the spread of the virus within Health personnel.

## Updated Knowledge About Ivermectin (IVM)

Ivermectin (IVM) is an antiparasitic (endodecticide), with nematicidal and ectoparasiticidal properties [5]. It is a macrocyclic lactone derived from avermectins, a group of highly active endodecticidal antiparasitic agents isolated by fermentation of the soil microorganism Streptomyces avermitilis. It was discovered in 1960 in Japan by Satoshi Omura. In 1981, William C. Cambell began the studies that allowed its veterinary use. Both received the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2015.

In 1985, the French proved its usefulness in onchocerciasis in Africa. It was approved in 1997 by the FDA for treatments of: strongylidiasis and crusted scabies, in patients with AIDS.

In Human Medicine, it has been used in children from 5 years of age onwards, for the management of ecto and enteroparasitosis [6].

Orally, in humans, it does not cross the blood-brain barrier. It is contraindicated in pregnancy.

Recently, its viricidal effects on flaviviruses, dengue, Zica, Chikungunya, among others, have been compiled [7,8].

Ivermectin is an inhibitor of the causative virus (SARS-CoV-2). This activity is due to the dependence of many RNA viruses on IMPα / β1 during infection. Recently, another mechanism of action has been proposed, assuming its role as an ionophore agent. Ionophores have many oxygen atoms internally, and are essential for binding cations and transporting them through phospholipid bilayers (cell membranes; phospholipid capsid of the virus). As a consequence, it determines an ionic imbalance between the external and internal environment, with the consequent osmotic lysis.

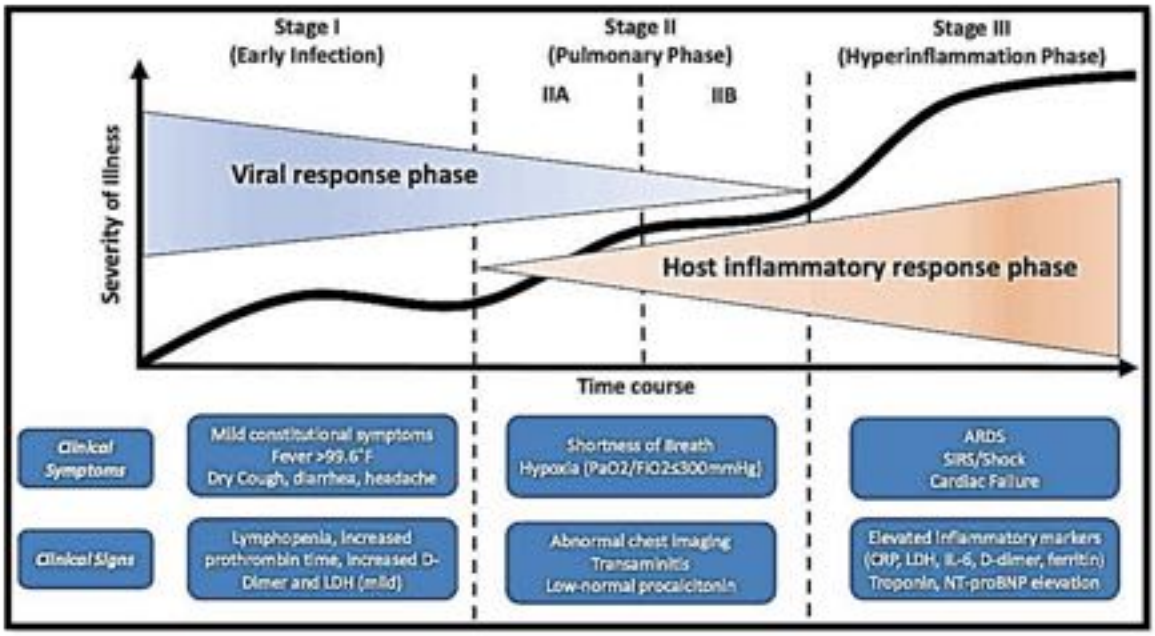



**Figure 1:** Covid Infection Cycle.

ISBN: 978-9915-40-456-1

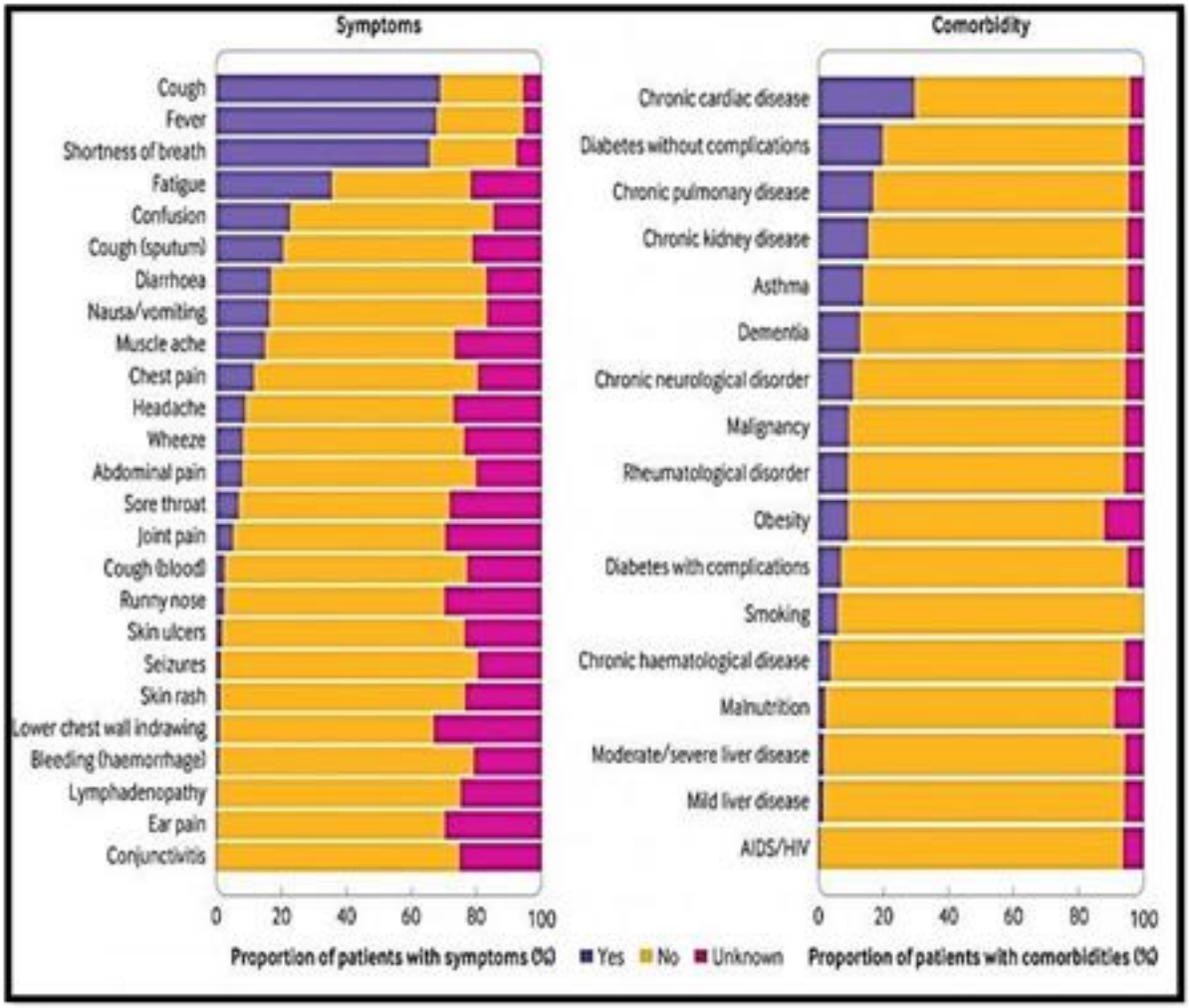



**Figure 2:** Comorbidities and Symptoms.

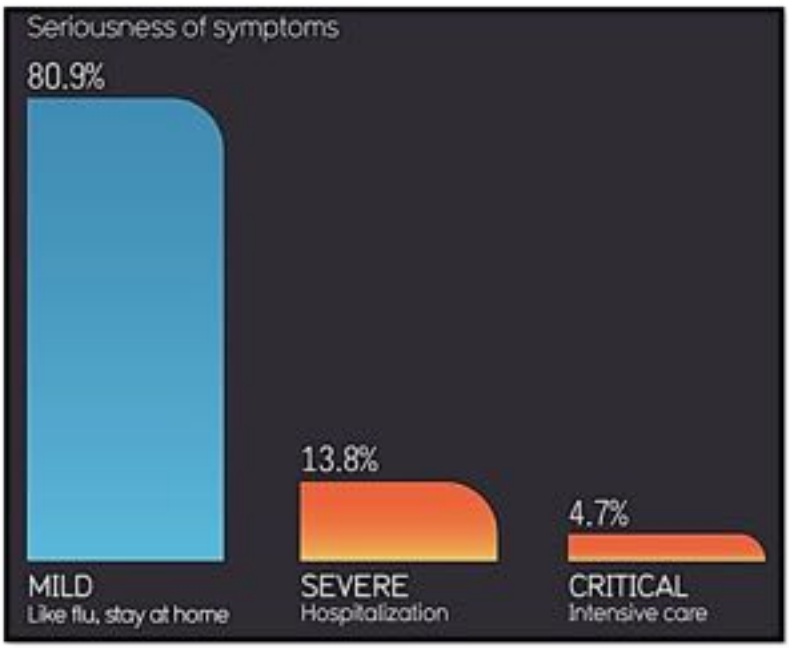



**Figure 3:** Covid Distribution According To Severity.

ISBN: 978-9915-40-456-1

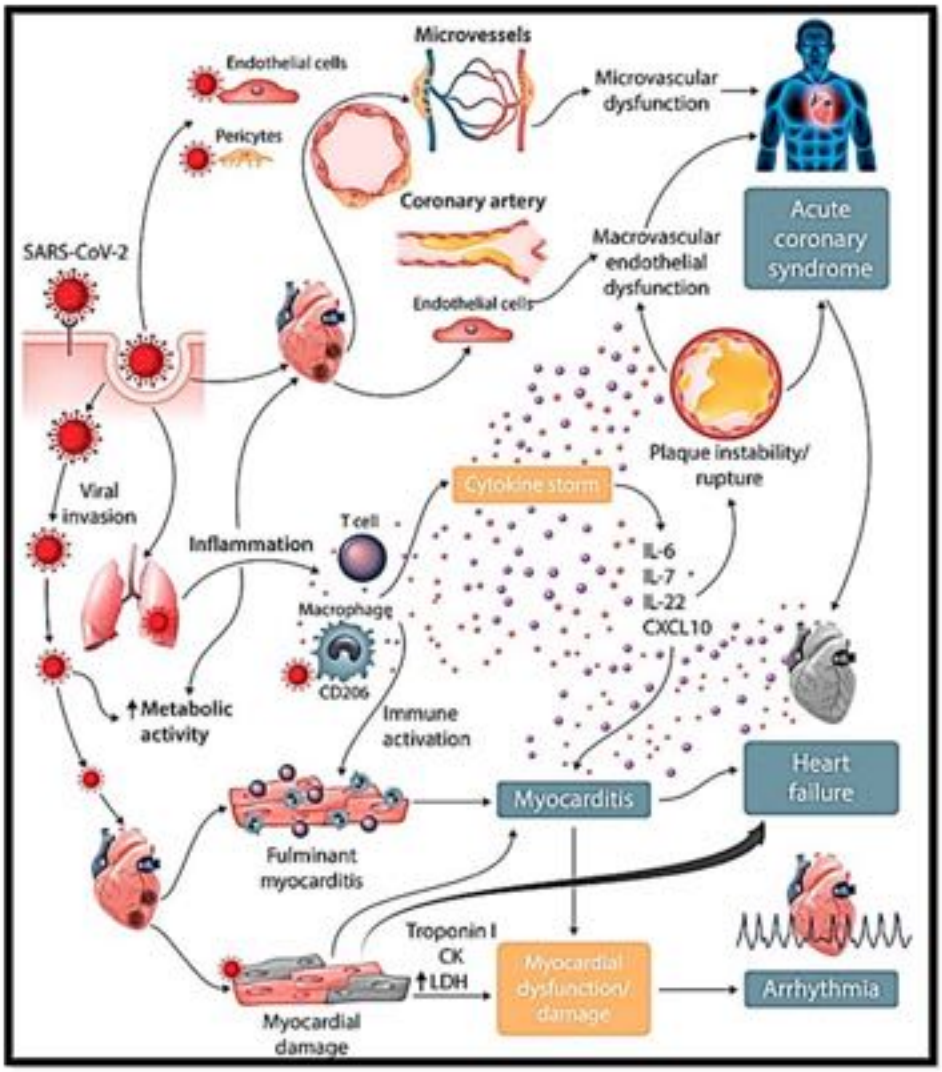



**Figure 4:** Hypercoagulability and Hyperinflamation Related To Covid.

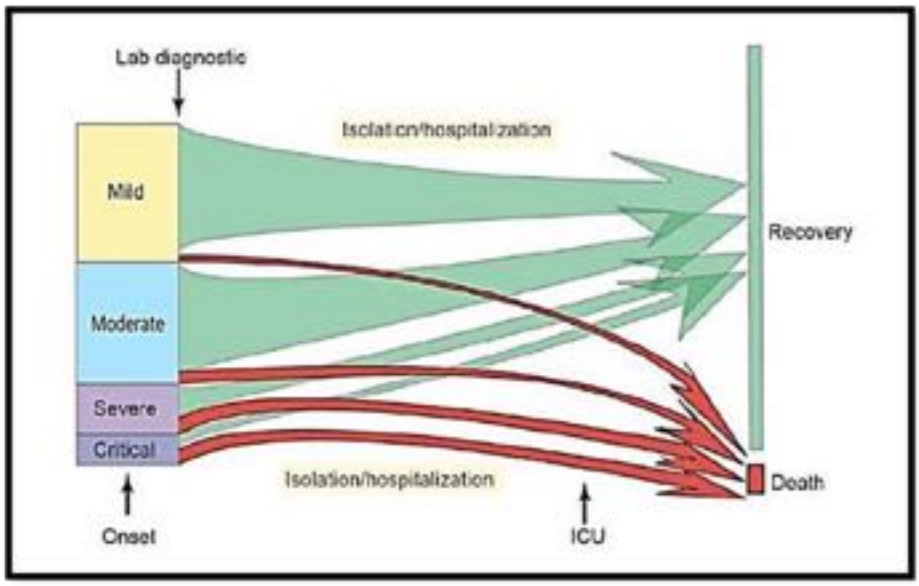



**Figure 5:** Average Evolution of All Symptomatic Cases.

ISBN: 978-9915-40-456-1

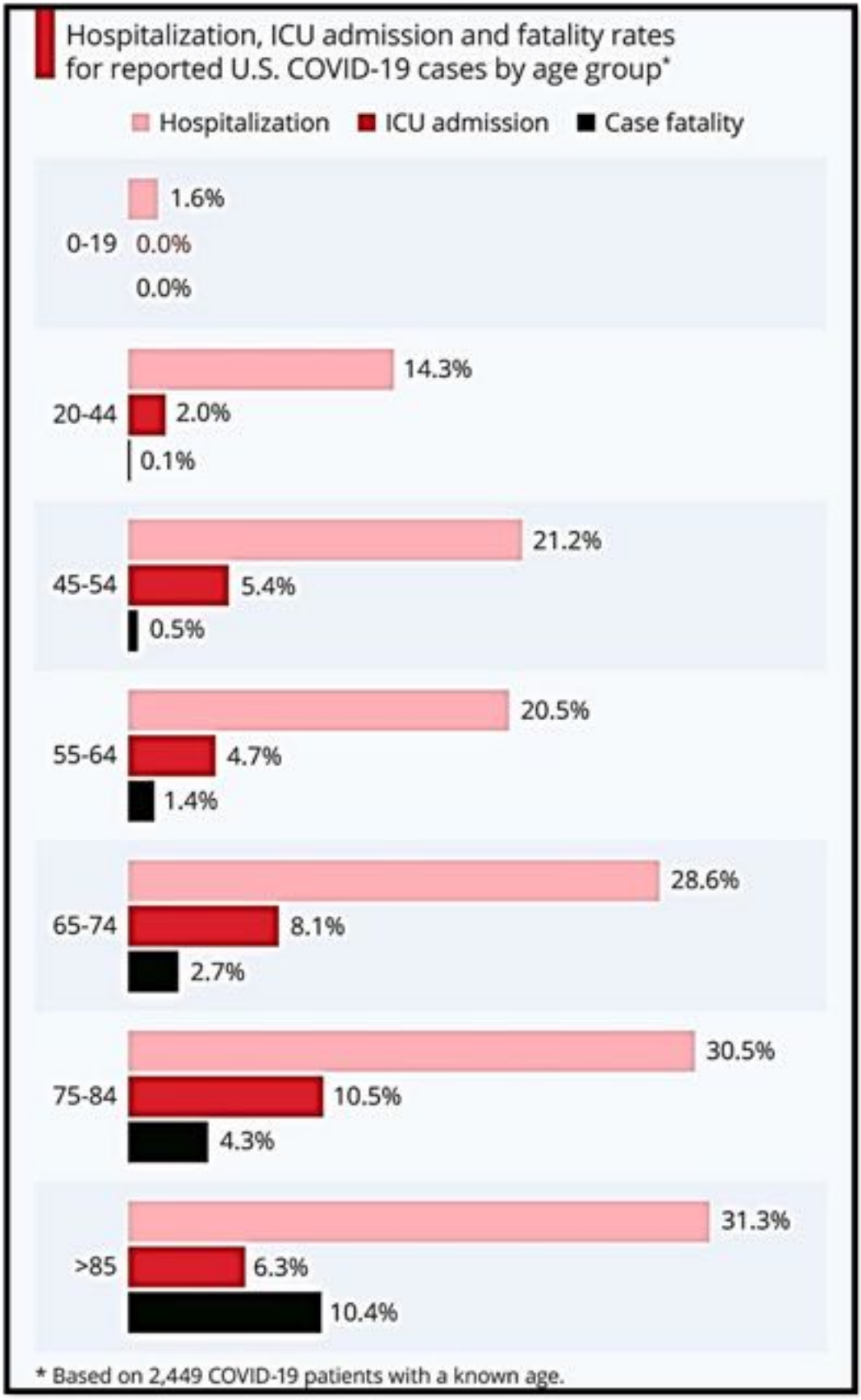



**Figure 6:** Evolution According To Patients Age.

ISBN: 978-9915-40-456-1

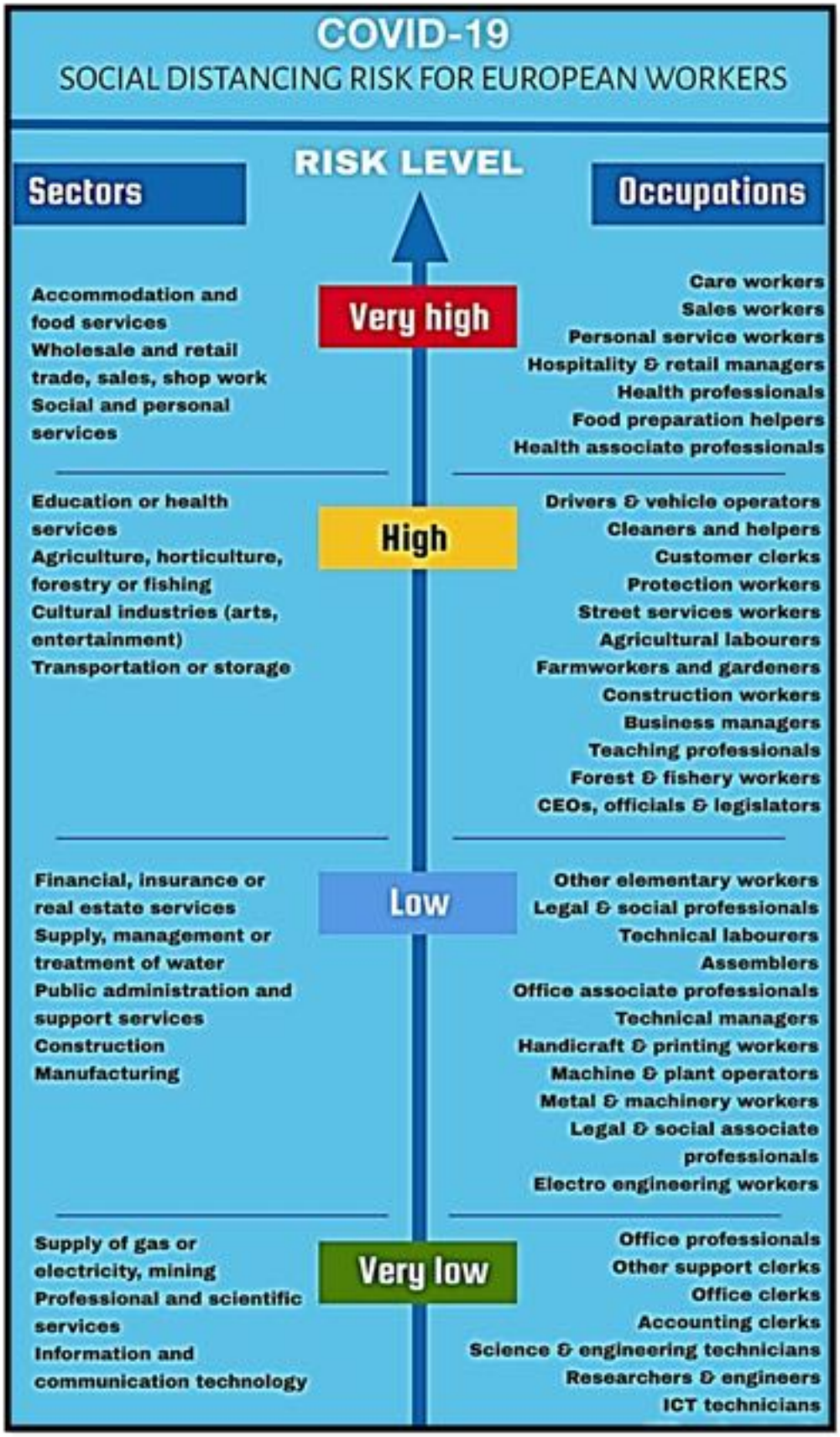



**Figure 7:** Activity-Related Risk.

ISBN: 978-9915-40-456-1

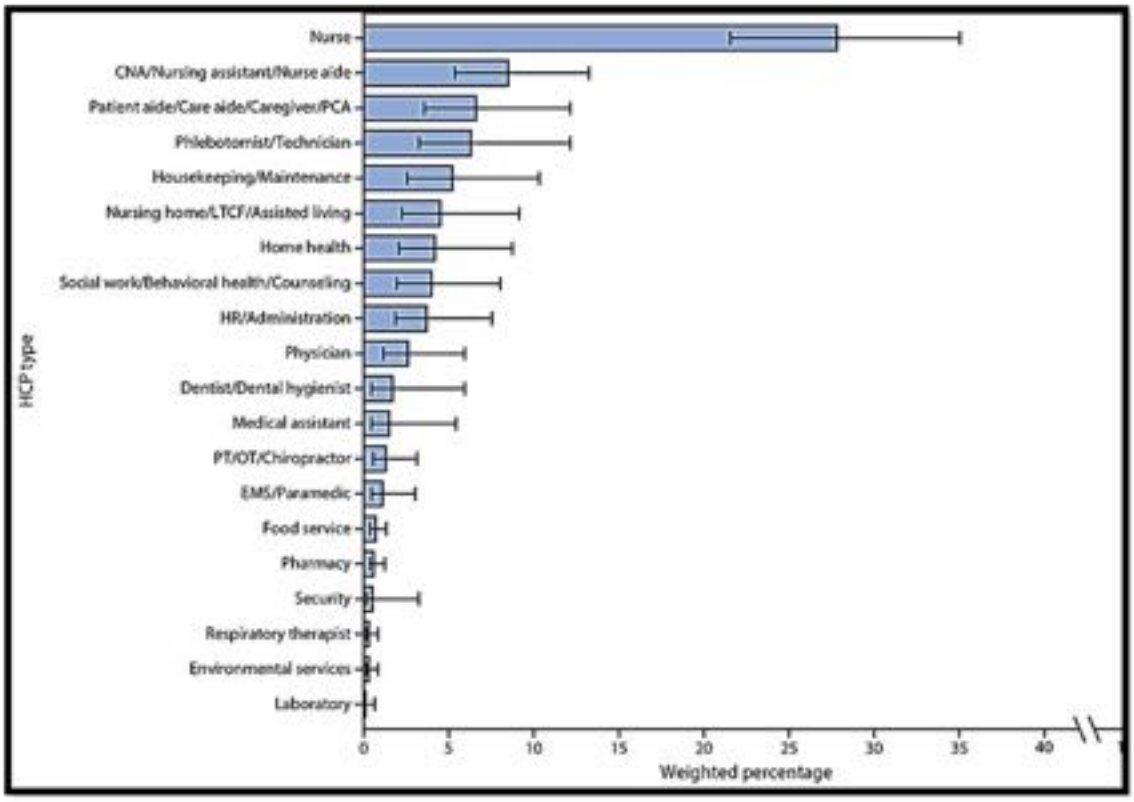



**Figure 8:** Risk According To Health-Care Occupation.

These results, as a whole, demonstrated that ivermectin possesses antiviral action against SARS-CoV-2 in vitro, with a single dose capable of controlling viral replication in 24-48 hours, and the possibility of repeating it periodically.

Research has been added on other forms of action of IVM in the face of COVID disease, not directly on the causative agent, but on the pathophysiological mechanisms through which its deleterious activity develops (hyperinflammation and hypercoagulability).

All of the above is summarized in Figure 9 [9-12].

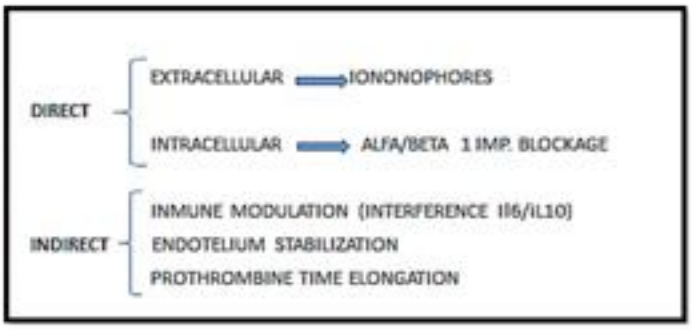



**Figure 9:** Ivm Mechanisms of Action Against Covid.

## Material and Method

In the period between June 1 and December 15, 2020, and in the absence of prophylactic pharmacological measures against SARS COV2, a high number of Health Agents from a Metropolitan Infectious Hospital used -of their own free will- Ivermectin (IVM) to alleviate this deficiency.

In all cases, this drug was used at a rate of 0.2 mg per kilogram of weight, in a weekly dose, for eight weeks, followed by an interval of 4 (four) months of rest.

This prophylaxis was extended to the close contacts of the Health Agents, taking into account that the eventual contagion can occur in the workplace or anywhere else, with the home being a conflictive and vulnerable point at the same time.

In the above period, 163 (one hundred sixty-three) people received prophylaxis.

One of them (Health Agent) resigned from her position so it was impossible to follow up on her evolution.
With that desertion, 162 people remained in self-evaluation.

The distribution by sex was: 75 men (46.01%), and 87 women (53.98%) (Figure 10).

The average age was 51.6 years, plus / minus 11 years (2 standard deviations), with a dispersion between 10 and 85 years (Figure 11).

ISBN: 978-9915-40-456-1

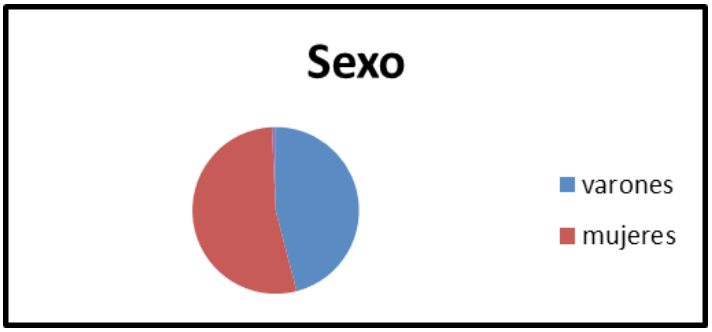



**Figure 10:** Sex Distribution.

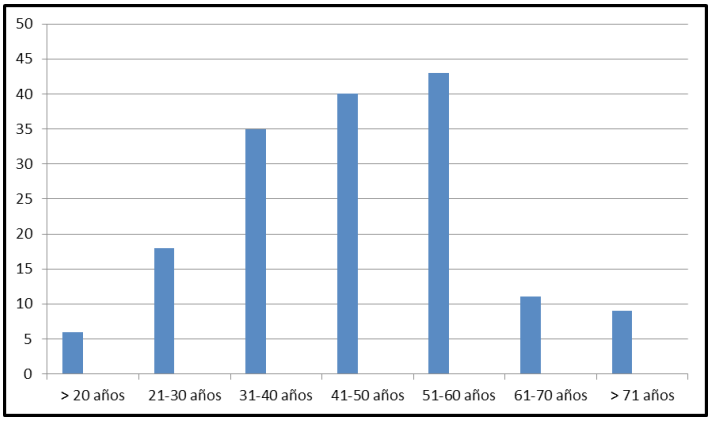



**Figure 11:** Age Distribution.

To date, 105 (one hundred five) people have completed the first series (8 weeks of prophylaxis and 16 of rest), while 57 (fifty-seven) people have already entered the second series (of them, 17 have completed the 8 weeks of IVM).

No infections were recorded among the 162 subjects during the period mentioned at the beginning.

## Conclusion

The world literature, registered during this pandemic, refers not less than 25% of infections among Health Agents dedicated to the care of Infectious Areas in general, and of COVID in particular [13]. This implies that –throughout the six-monthly follow-up of the subjects included in this collection, no less than 35-45 infections should have been registered, an event that did not occur.

From the data included in this compilation, it appears that Ivermectin has been an excellent adjuvant method for Personal Protective Equipment, for the prophylaxis of SARS Cov 2 in health personnel and their contacts [14].

As such, it is not only recommended to extend it to all Health Agents, but also to all vulnerable population groups (geriatric and psychiatric institutes, orphanages, prisons, etc.).

## References

1. Alfonso J Rodriguez-Morales , Jaime A Cardona-Ospina , Estefanía Gutiérrez-Ocampo, et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019 Research (LANCOVID 19). Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19. A Systematic Review and Meta-Analysis. 2020; 52: 369-372.
2. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. J Pathol. 2004; 203: 631-637.
3. Hao Xu, Liang Zhong, Jiaxin Deng, et al. High Expression of ACE2 Receptor of 2019-nCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa. Int J Oral Sci. 2020; 12: 8.
4. Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, et al. Clinical and Immunological Assessment of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections. Nat Med. 2020.
5. Baraka OZ, Mahmoud BM, Marschke CK, et al. Ivermectin Distribution in the Plasma and Tissues of Patients Infected With Onchocerca Volvulus. Eur J Clin Pharmacol. 1996; 50: 407-410.
6. Leonardo Elías Ordóñez, Esther Sofía Angulo. Efficacy of Ivermectin in the Treatment of Children Parasitized by Strongyloides Stercoralis. Biomedica. 2004; 24: 33-41.
7. Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Version 2. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19: 23.
8. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo). 2020; 12: 1-10.
9. Hector E Carvallo, Roberto R Hirsch. Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic; from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020; 4: 1-2.
10. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, et al. Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + IotaCarrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation. 2020; 2.
11. Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E. Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. Inf Dis Trav Med. 2020; 4: 1-4.
12. Roberto Hirsch, Héctor Carvallo. Covid 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms. J Clin Toxicol. 2020; 10: 457.
13. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against covid 19. medRxiv preprint. 2020.
14. Carvallo Héctor E, Contreras Verónica Y. Estudio de la eficacia y seguridad del uso de ivermectina + iota-carragenina tópicas en la profilaxis de la enfermedad COVID 19 en el personal de salud. 2020; 16: 106-112.

*© 2020 Hirsch RR, et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License*

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

# IVERMECTINA EN LA PROFILAXIS DE COVID 19: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Hirsch, Roberto R.*; Carvallo, Héctor E.**

**RESUMEN**

La actual pandemia por SARS COV2 (COVID 19) ha generado un alto número de contagios entre los Agentes de Salud. Se estima que alrededor del 25 % de los mismos han tenido que dejar –temporaria o definitivamente- sus puestos de trabajo, por haber contraído la enfermedad.

Asimismo, se han lamentado numerosas pérdidas de vidas humanas dentro de este grupo, el cual actúa como primera defensa frente a esta y las demás patologías que acechan al individuo.

Todo esto ha sucedido a pesar de los Equipos de Protección Personal (EPP), lo que hace indispensable optimizar –desde el punto de vista farmacológico- a esos elementos, de modo de reducir tanto como sea posible el riesgo de contagio.

En ese sentido, la Ivermectina ha demostrado su utilidad frente al SARS COV2, tano en el tratamiento como en la profilaxis.

Por ello, este trabajo recopila las características del grupo de Agentes de Salud (y sus contacto estrechos) que recurrieron a ella, así como los resultados que se obtuvieron.

* Director Carrera Especialista en Infectologia, U.B.A.; Jefe Depto. Enfermedades Infecciosas, Htal. Muñíz; Ex Prof. Titular Infectología, U.B.A.

**Ex Prof. Adjunto Medicina Interna, U.B.A.; Prof. Asoc. Med. Interna U.A.I. y U.M.

## INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida.

Dicha especie, denominada inicialmente nCOV19 y luego renombrada como SARS-CoV-2 por su similitud estructural con la especie homónima, rápidamente se diseminó.

La temprana asociación identificada entre SARS-CoV con SARS-CoV-2 fue avalada con los análisis hechos posteriormente a la proteína S (espiga).

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.

Un segundo receptor, el TMPRSS2, estaría también involucrado en el ingreso del virus a la célula huésped.

A las manifestaciones proteiformes de presentación, deben añadirse las propias de las comorbilidades que tenga el paciente, algunas de las cuales incidirán negativamente en su pronóstico.

La inmensa mayoría de los pacientes presentarán formas leves y/o serán asintomáticos pero la alta contagiosidad de esta entidad viral, hace imperioso un rápido y certero diagnóstico de esos cuadros, que se convierten en silenciosos diseminadores de la patología en la comunidad (Fig. 3).

Se ha confirmado que los casos más graves cursan con una superposición de hiperinflamación e hipercoagulabilidad (Fig. 4).

El porcentaje de casos que evolucionan a formas críticas y/o letales es muy variable, y no existe ninguna forma inicial –por leve que fuere- que puedan predecirlos.

Dado a que el riesgo trombótico se ve significativamente afectado por la edad y las comorbilidades, a la par de las evidencias acumuladas de la importancia de la coagulopatía en la patogénesis de COVID-19, son hallazgos que incrementan la posibilidad intrigante de que la vasculopatía pulmonar pudiera contribuir a las diferencias evolutivas en la malignidad de la afecciòn, lo que resalta la susceptibilidad etaria a la mortalidad por COVID -19 (Figs.5 y 6).

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

Si a todas esas comorbilidades y mayor susceptibilidad etaria se le añade el desempeño laboral en el área de mayor riesgo de contagio (Figs. 7 y 8), se deduce fácilmente que los más ingentes esfuerzos deberían estar aplicados a evitar la diseminación del virus dentro del Personal de Salud.

## CONOCIMIENTOS ACTUALIZADOS SOBRE IVERMECTINA (IVM)

La ivermectina (IVM) es un antiparasitario (endodecticida), con propiedades nematicidas y ectoparasiticidas. Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios endodecticidas y sumamente activas, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo Streptomyces avermitilis.
Fue descubierta en 1960 en Japón por Satoshi Omura.
En 1981, William C. Cambell inició los estudios que permitieron su uso veterinario.
Ambos recibieron el premio nobel en Fisiología y Medicina en 2015.
En 1985, los franceses demostraron su utilidad en oncocercosis en Africa. Fue aprobada en 1997 por la FDA para estrongilidiasis y en escabiosis costrosa, en pacientes afectados de SIDA.
En Medicina Humana, ha sido usada en niños desde los 5 años de edad en adelante, para el manejo de ecto y enteroparasitosis. Oralmente, y en humanos no atraviesa la barrera hematoencefálica.Está contraindicada en el embarazo.
Recientemente, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre flavivirus, dengue, Zica, Chikunguña, etc.
La ivermectina es un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2).
Esta actividad se debe a la dependencia de muchos virus ARN en las IMPα / β1 durante l infección. También recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción, asumiendo su papel como agente ionóforo.
Los ionóforos presentan internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas fosfolipídicas (membranas celulares; cápside fosfolipídica del virus).
Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica.

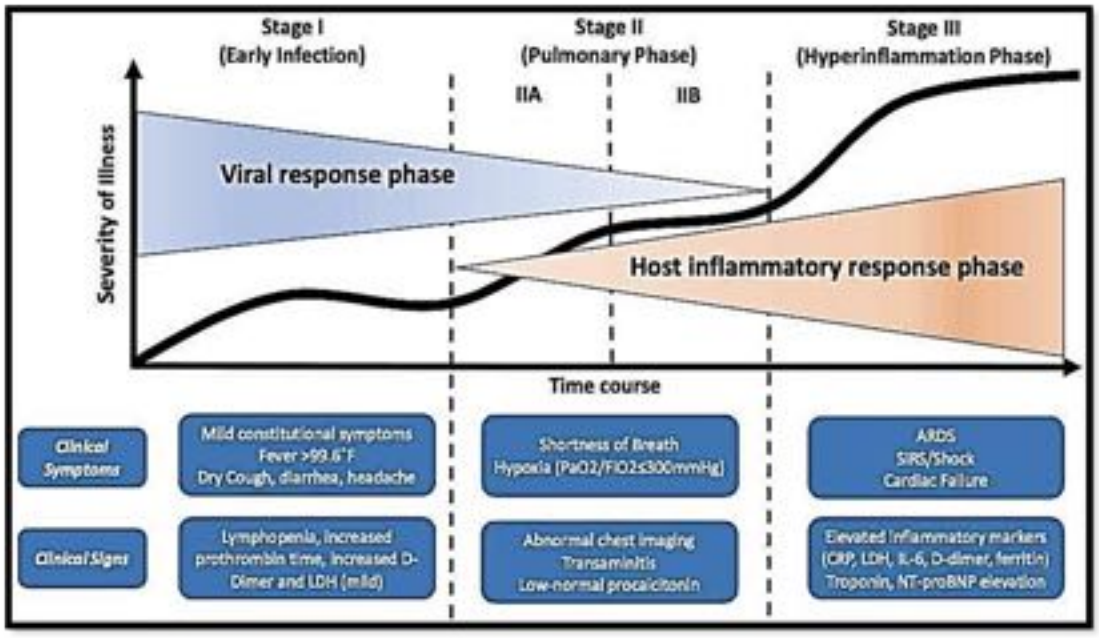



FIG. 1: CICLO DE LA INFECCIÓN POR COVID 19

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

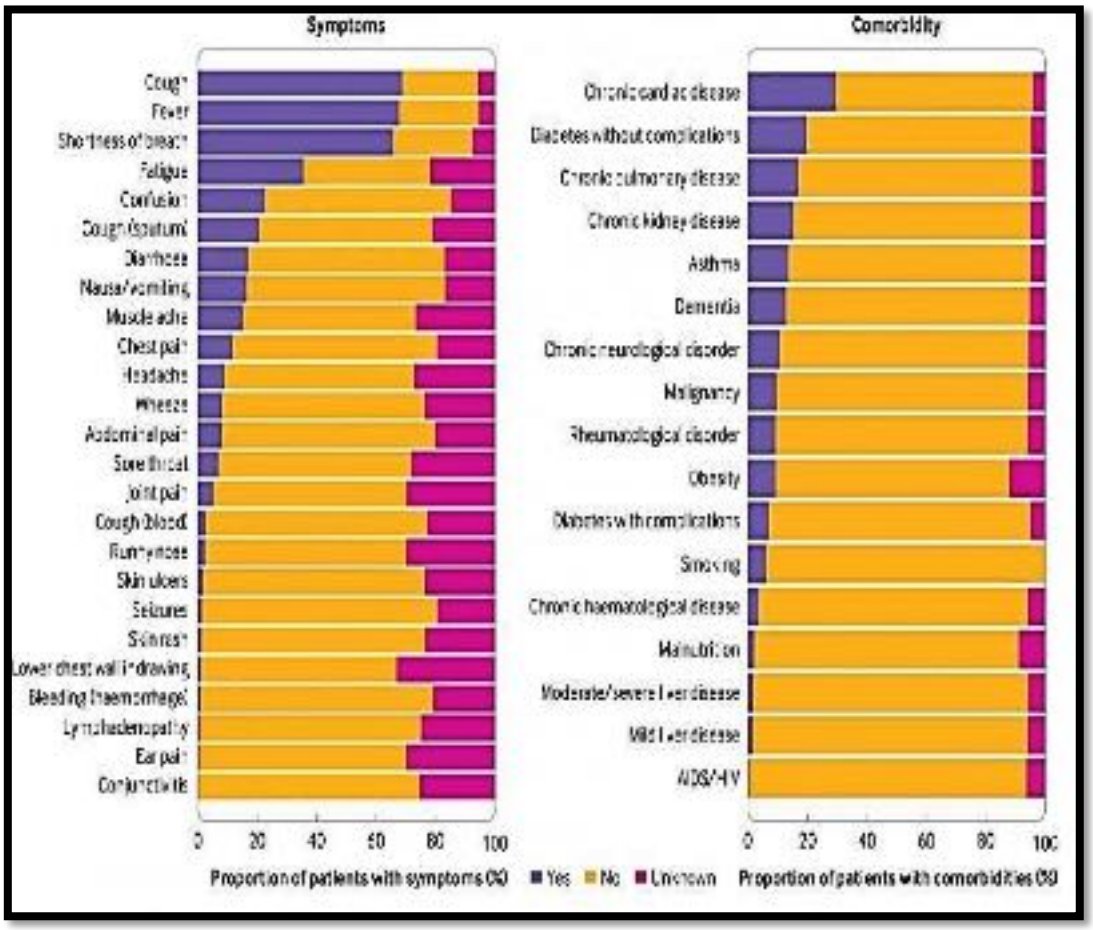



FIG. 2: SINTOMATOLOGÍA Y COMORBILIDADES EN COVID 19

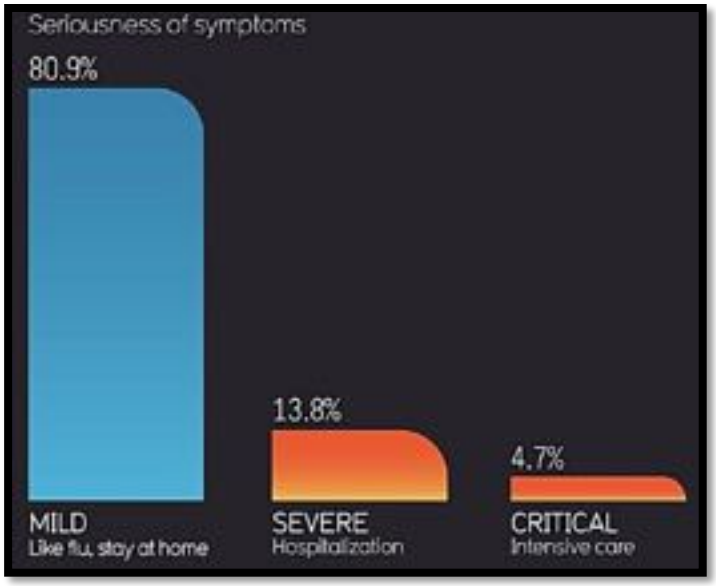



FIG. 3: DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS CASOS DE COVID 19 SEGÚN SEVERIDAD

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

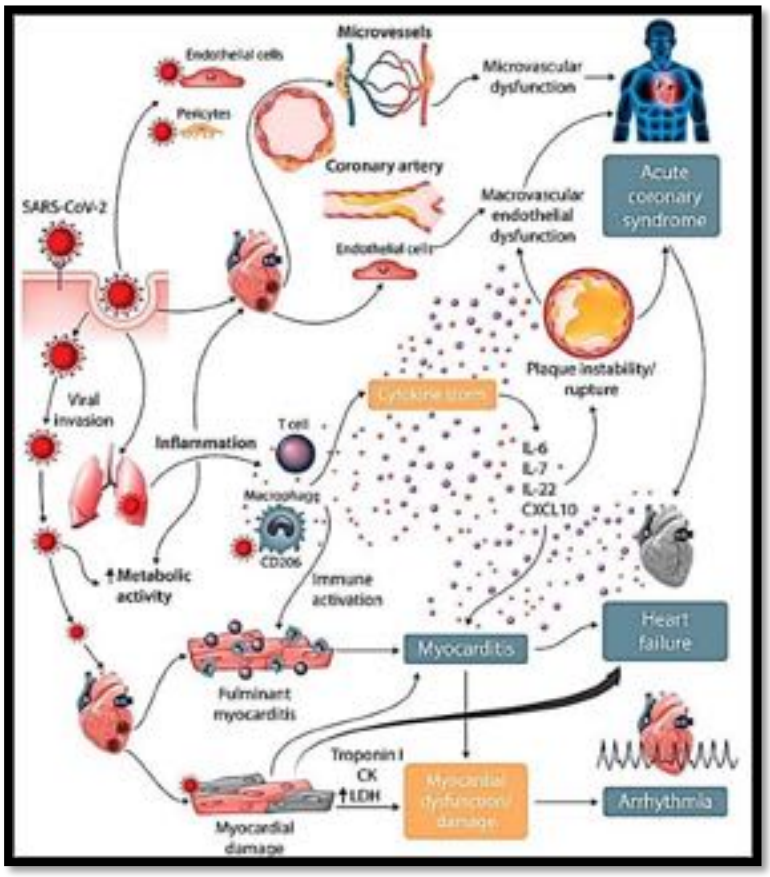



FIG. 4: HIPERCOAGULABILIDAD E HIPERINFLAMACIÓN EN COVID 19

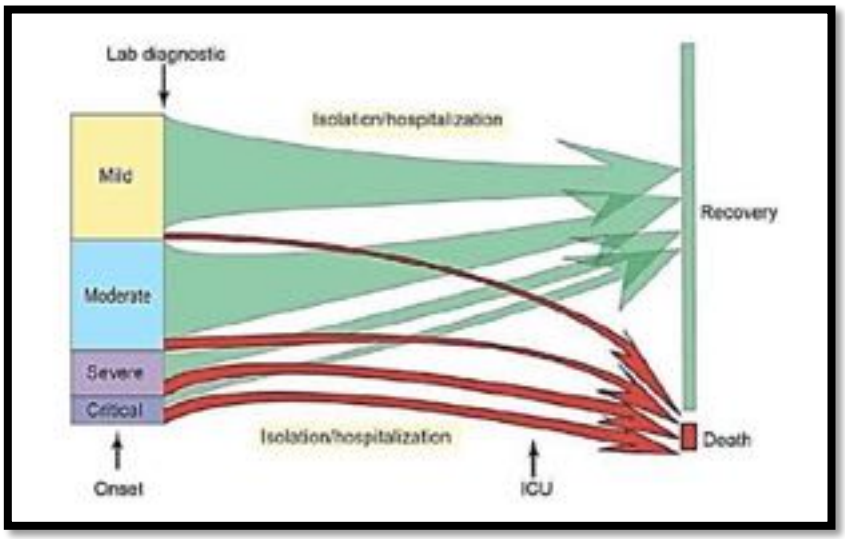



FIG. 5.: EVOLUCIÓN DE TODOS LOS CASOS DE COVID 19

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

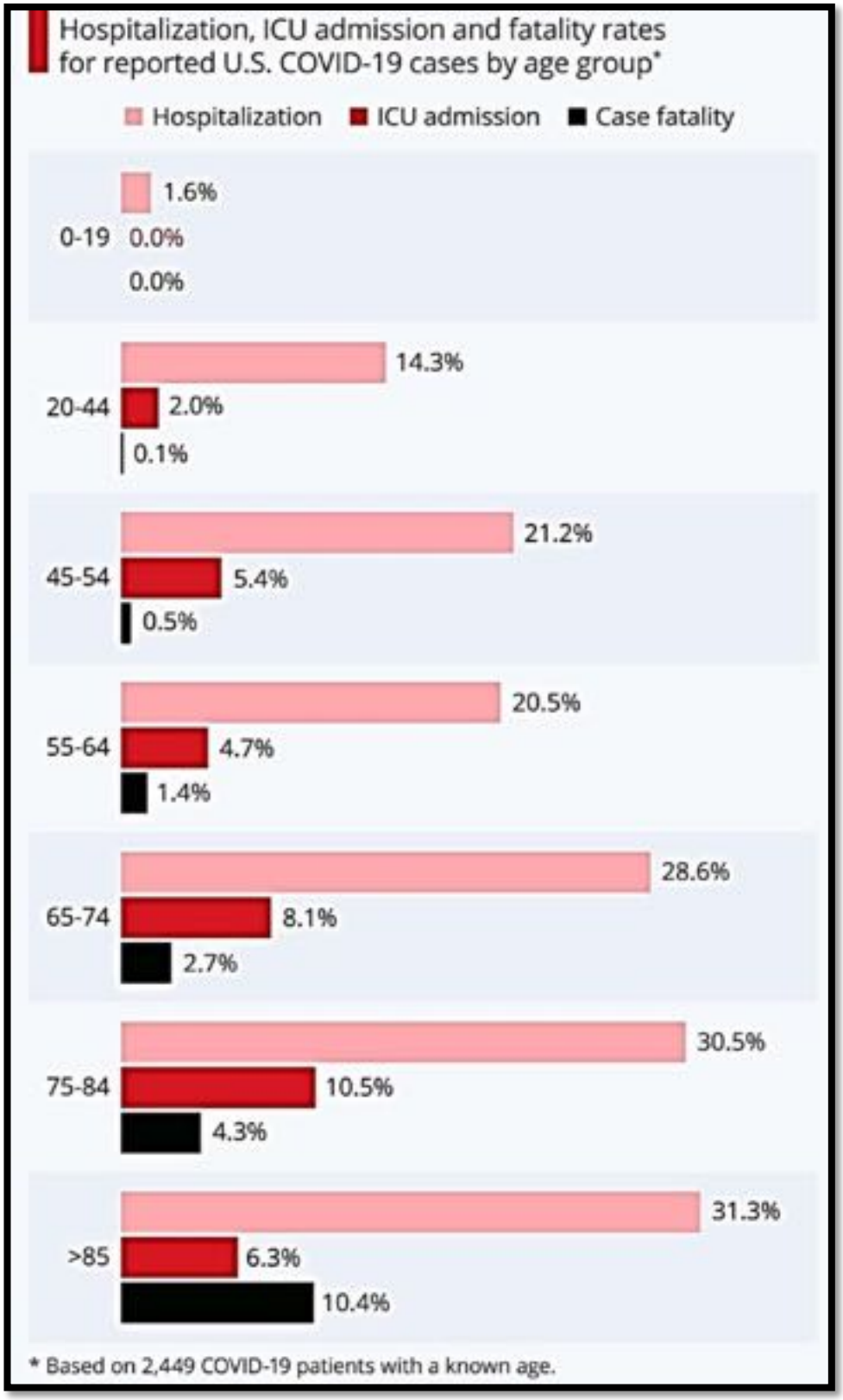



FIG. 6: EVOLUCIÓN DE LOS CASOS DE COVID 19 SEGÚN GRUPO ETARIO

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

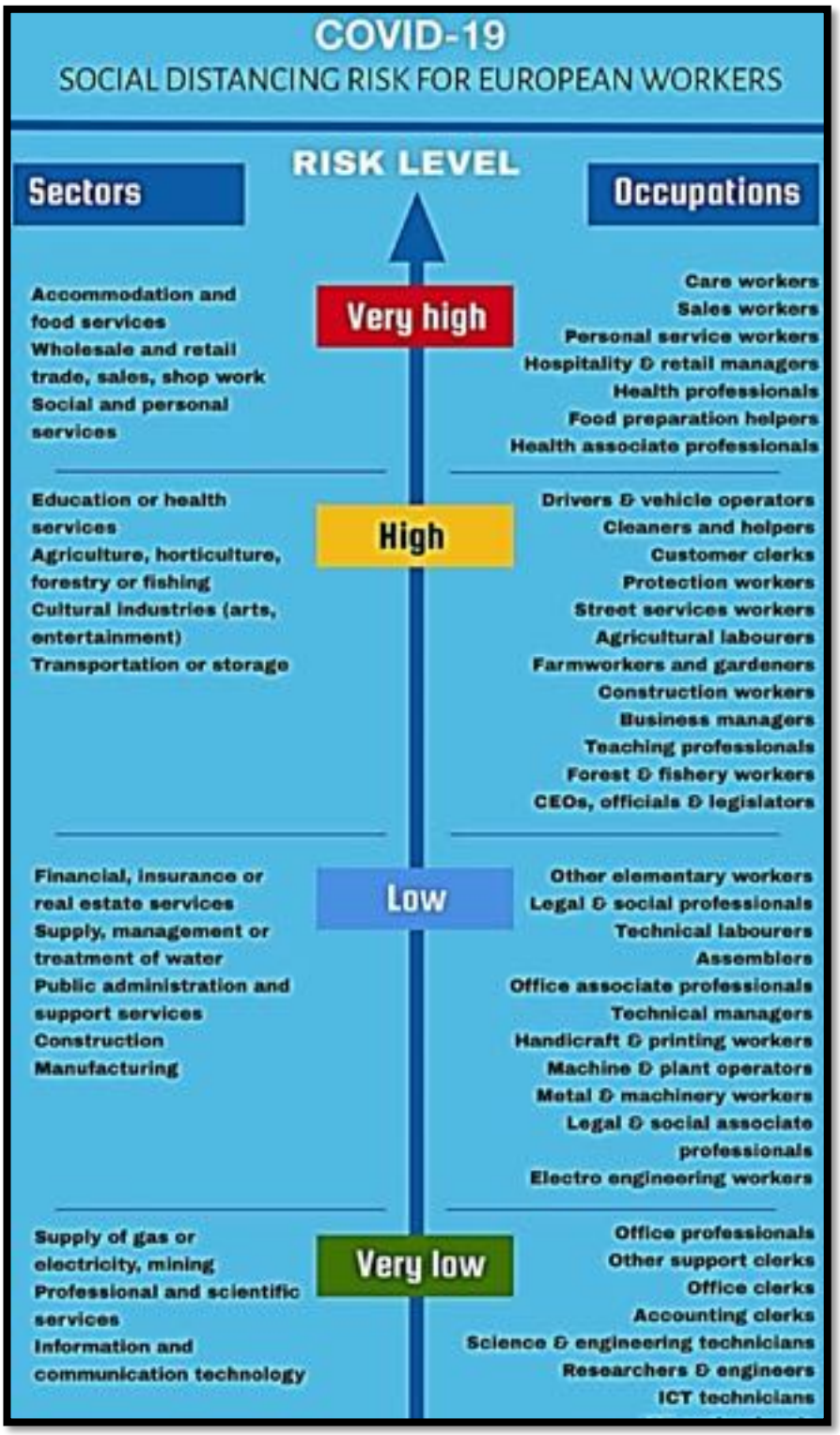



FIG. 7: RIESGO EN FUNCIÓN DE LA OCUPACIÓN

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

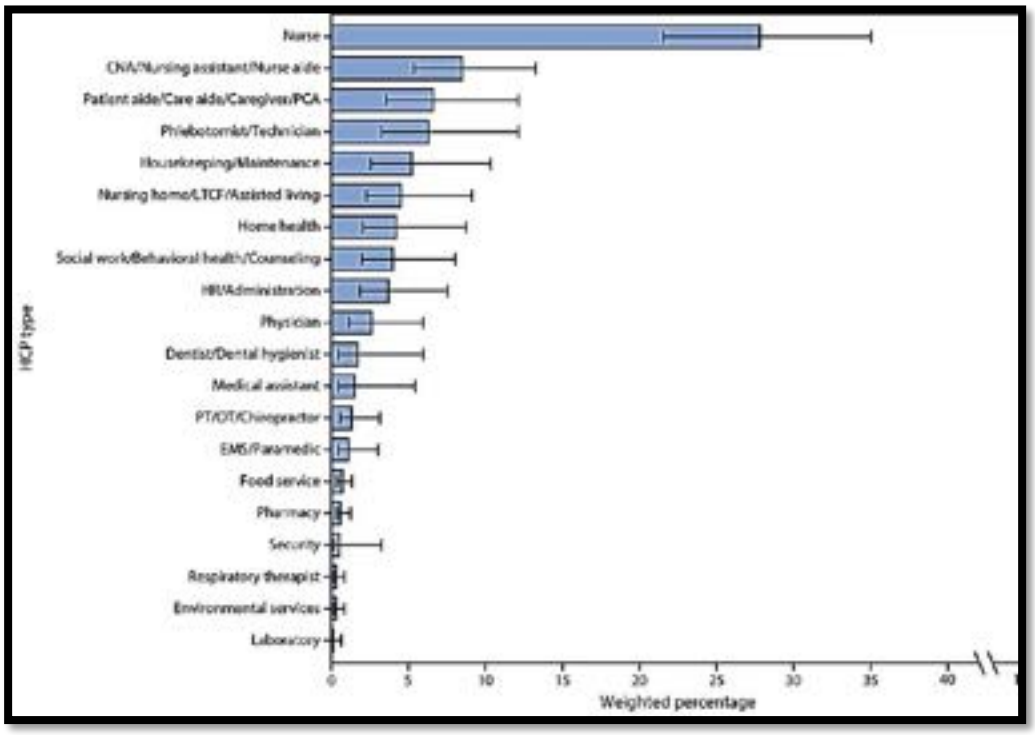



FIG. 8: RIESGO POR ÁREA DE DESEMPEÑO EN EL SECTOR SALUD

Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el SARS-CoV-2 in Asimismo, se han sumado investigaciones sobre otras formas de acción de la IVM frente a la infección por COVID, ya no directamente sobre dicho virus, sino sobre los mecanismos fisiopatógenicos a través de los cuales desarrolla su actividad deletérea (hiperinflamación e hipercoagulabilidad).
Todo lo antedicho se resume en la Fig. 9.

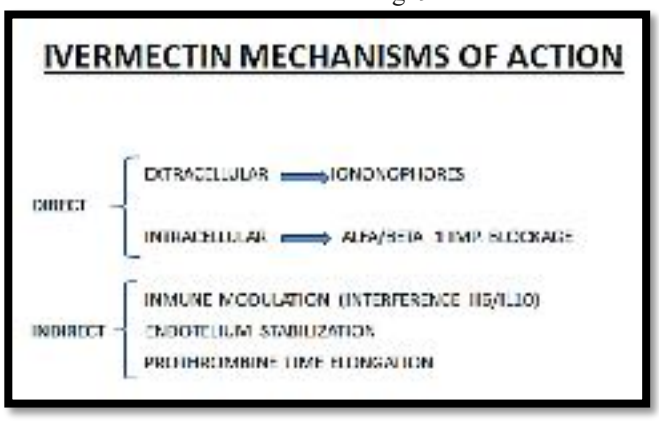



FIG. 9: MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA IVM FRENTE AL COVID

vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs, y la posibilidad de repetirla periodicamente.

## MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido entre el 01 de Junio y el 15 de Diciembre de 2020, y ante la falta de medidas farmacológicas de profilaxis contra el SARS COV2, un alto número de Agentes de Salud del Hospital de Infecciosas F. J. Muñíz utilizó –por voluntad propia- la Ivermectina (IVM) para paliar esa deficiencia.
En todos los casos, dicho fármaco se usó a razón de 0,2 mg por kilo de peso, en una toma semanal, durante ocho semanas, seguidas de un intervalo de 4 (cuatro) meses.
Este esquema fue el otrora usado en el tratamiento de la Sarna Costrosa de Noruega en los pacientes HIV-SIDA, en la década de 1980-1990.
Esta profilaxis se extendió a los contactos estrechos de los Agentes de Salud, habida cuenta que el eventual contagio se puede producir en el lugar de trabajo o en cualquier otra parte, siendo el hogar un punto conflictivo y vulnerable a la vez.
En el período antedicho, recibieron la profilaxis 163 (ciento sesenta y tres) personas.
Una de ellas (Agente de Salud) renunció a su cargo por lo que fue imposible hacer un seguimiento evolutivo.
Con esa deserción, quedaron 162 personas en autoevaluación.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

La distribución por sexo fue de 75 varones (46,01 %), y 87 mujeres (53,98 %) (Fig. 8).

La edad promedio fue de 49,4 años, más/menos 11 años (2 desvíos standard), con una dispersión entre 10 y 85 años (Fig. 9).

A la fecha, 105 (ciento cinco) personas han completado la primera serie (8 semanas de profilaxis y 16 de descanso), en tanto 57 (cincuenta y siete) personas ya han entrado en la segunda serie (de ellos, 17 han cumplido las 8 semanas de IVM).

No se registraron contagios entre los 162 sujetos durante el período mencionado al inicio.

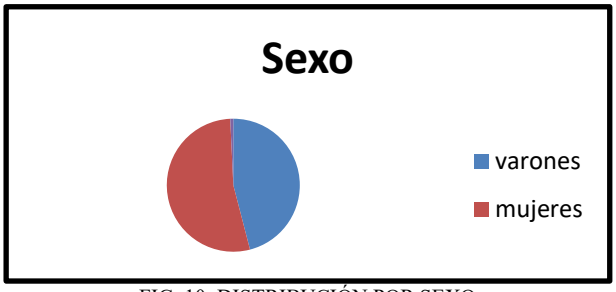



FIG. 10: DISTRIBUCIÓN POR SEXO

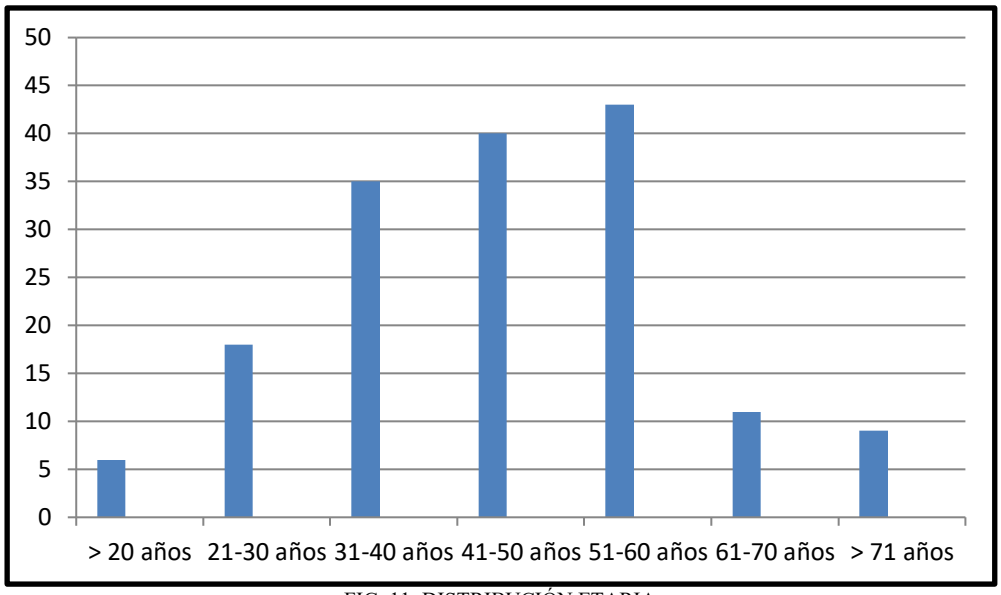



FIG. 11: DISTRIBUCIÓN ETARIA

## CONCLUSIONES

De los datos incluídos en la presente recopilación, se desprende que la Ivermectina ha sido un excelente método coadyuvante para con los Equipos de Protección Personal, habida cuenta que la literatura mundial registrada durante esta pandemia refiere no menos de un 20 % de contagios entre los Agentes de Salud dedicados al cuidado de Areas de Infectología en general, y de COVID en particular.

Ello implica que –a lo largo del seguimiento semestral de los sujetos incluidos en esta recopilación, deberían haberse registrado no menos de 30-35 contagios, cosa que no ocurrió en ninguno de los sujetos recopilados, confirmando la eficacia de la IVM en la profilaxis.

Esto debería llevar a la extensión de su uso a todas la poblaciones vulnerables y/ó expuestas.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-9458

Microbiology & Infectious Diseases

**BIBLIOGRAFÍA**

1) Alfonso J Rodriguez-Morales , Jaime A Cardona-Ospina , Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhuvi Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera et al., Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19).: Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Electronic address: https://www.lancovid.org PMID: 32179124 PMCID: PMC7102608 DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623

2) Carly G K Ziegler , Samuel J Allon, Sarah K Nyquist, Ian M Mbano, Vincent N Miao, Constantine N Tzouanas , Yuming Cao et al. HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org; HCA Lung Biological Network: 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. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32413319 PMCID: PMC7252096 DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035

3) O Z Baraka 1, B M Mahmoud, C K Marschke, T G Geary, M M Homeida, J F Williams: Ivermectin Distribution in the Plasma and Tissues of Patients Infected With Onchocerca Volvulus. Eur J Clin Pharmacol . 1996; 50 (5):407-10. doi: 10.1007/s002280050131. PMID: 8839664 DOI: 10.1007/s002280050131

4) Leonardo Elías Ordóñez 1, Esther Sofía Angulo: Efficacy of Ivermectin in the Treatment of Children Parasitized by Strongyloides Stercoralis. Biomedica. 2004 Mar;24 (1):33-41. [Article in Spanish] PMID: 15239599

5) Luis Penarrubia , Maria Ruiz , Roberto Porco, Sonia N Rao, Martí Juanola-Falgarona, Davide Manissero, Marta López-Fontanals, Josep Pareja: Multiple Assays in a Real-Time RT-PCR SARS-CoV-2 Panel Can Mitigate the Risk of Loss of Sensitivity by New Genomic Variants During the COVID-19 Outbreak. Int J Infect Dis. 2020 Jun 11;S1201-9712(20)30463-X. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.027. Online ahead of print. PMID: 32535302 PMCID: PMC7289722 DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.027

6) I Hamming 1, W Timens, M L C Bulthuis, A T Lely, G J Navis, H van Goor: Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570. PMID: 15141377 PMCID: PMC7167720 DOI: 10.1002/path.1570

7) Hao Xu 1, Liang Zhong 1, Jiaxin Deng 1, Jiakuan Peng 1, Hongxia Dan 1, Xin Zeng 1, Taiwen Li 2, Qianming Chen: High Expression of ACE2 Receptor of 2019-nCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa. Int J Oral Sci. 2020 Feb 24; 12 (1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x. PMID: 32094336 PMCID: PMC7039956 DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x

8) Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, Qin Li, Hai-Jun Deng,et al.: Clinical and Immunological Assessment of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections. Nat Med. 2020 Jun 18. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6. Online ahead of print. PMID: 32555424 DOI: 10.1038/s41591-020-0965-6

9) Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, Sah R, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ, Leblebicioglu H.: Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Version 2. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020 May 30;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w. PMID: 32473642

10) Heidary F, Gharebaghi R.: Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo). 2020 Jun 12:1-10. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Online ahead of print. PMID: 32533071

11) Hector E Carvallo, Roberto R Hirsch.: Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020; 4(1): 1-2. ISSN 2639-8494

12) Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Veronica: Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + IotaCarrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation Volume 2 Issue 1.1007 DOI: https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007

13) Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E: Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update Inf Dis Trav Med DOI: 10.23880/jidtm-16000S1-007

14) Roberto Hirsch, Héctor Carvallo (2020) Covid 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms. J Clin Toxicol. 10:457. DOI: 10.35248/2161-0495.20.10.457

15) Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia: Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against covid 19. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619

16) Carvallo, Héctor E. y Contreras, Verónica: Estudio de la eficacia y seguridad del uso de ivermectina + iota-carragenina tópicas en la profilaxis de la enfermedad COVID 19 en el personal de salud. Revista SMIBA edición online volumen 16 número, págs. 106.112 (2020).

ISBN: 978-9915-40-456-1

# COVID 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms.

Hirsch Roberto R, Carvallo Héctor E.

Citation: Roberto RH, Héctor EC (2020) Covid 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms. J Clin Toxicol. 10:457.

DOI: 10.35248/2161-0495.20.10.457. Journal of Clinical Toxicology.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

ISSN: 2161-0495

OPEN ACCESS Freely available online

Review Article

# COVID 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms

**Hirsch Roberto R[1*], Carvallo Héctor E[2]**

[1]*Department Infectious Diseases, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina;*[2]*Department of Internal Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina*

**ABSTRACT**

The current pandemic by COVID 19 leaves new teachings at every moment. One of them is that children (especially those from early childhood) have a viral load of COVID 19 up to 10 times higher than adults, even though they are, in their vast majority, asymptomatic. This is of enormous sanitary importance, since they are "healthy" carriers, who can transmit the disease. For this reason, the authors emphasize the need to treat this age group with nasal and oral carrageenan, in order to cut the chain of contagion.

**Keywords:** Children; Covid-19; Symptoms

## INTRODUCTION

The early association identified between SARS-CoV with SARS-CoV-2 was supported by the analyzes made to the protein S (spike) that characterizes these two viruses, where an important similarity in these transmembrane structures was made clear, making them practically superimposable each. The only significantly different portion is a furin-binding domain in the SARS-CoV-2 protein S, which could expand tropism or increase virus transmission, compared to SARS-CoV of 2003. On the other hand, one of the most conserved portions of the protein is the receptor-binding domain (RBD), which has a similar (or reportedly higher) affinity to angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) in comparison with SARSCoV [1]. This functional receptor is found in tissues, including lung alveolar epithelium, arterial and venous endothelium, smooth muscle, renal tubular epithelium, and small intestine epithelium, largely explaining the clinical presentation of COVID-19 patients. Furthermore, it has been shown that the activation of the virus ACE2 binding also requires the participation of the TMPRSS2 receptors, the hyperexpression of which would justify the greater severity in men, especially those with androchronogenetic allopecia. Diagnostic confirmation is made through laboratory studies, which can be performed on a wide variety of biological samples.

In pediatric patients, fever and cough are the common symptoms of COVID-19 (Figure 1).

Also odynophagia, excessive fatigue or diarrhea. In general, they will be mild, even asymptomatic (which does not prevent them from being contagious but, on the contrary, increases the risk of community spread).

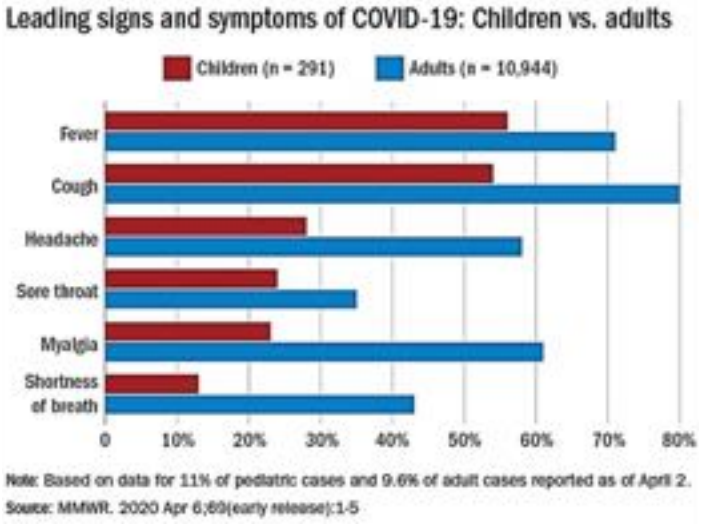



**Figure 1:** Signs of COVID-19, Adult Vs. Children.

Rates of serious illness were lower in older children, but there were rare cases of children in each age group requiring hospitalization. A small number of children between the ages of 2 and 15 have been observed to have experienced pediatric multisystemic inflammatory syndrome, or PIMS, for its acronym in English [2]. PIMS can cause vasculitis. PIMS have characteristics in common with toxic shock syndrome and Kawasaki disease. Children are susceptible to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection but generally have mild symptoms compared to adults. Children cause the spread of respiratory and gastrointestinal diseases in the

***Correspondence to:** Hirsch Roberto R, Department Infectious Diseases, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina, E-mail: hymcarvallo@hotmail.com

**Received:** October 01, 2020; **Accepted:** October 15, 2020; **Published:** October 22, 2020

**Citation:** Roberto RH, Héctor EC (2020) Covid 19: Children should be Treated Even in Absence of Symptoms. J Clin Toxicol. 10:457. DOI: 10.35248/2161-0495.20.10.457

**Copyright:** © 2020 Roberto RH, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ISBN: 978-9915-40-456-1



population, but data on children as sources of spread of SARS-CoV-2 is scarce. Early reports found no strong evidence that children were the main contributors to the spread of SARS-CoV-2, but school closings early in responses to pandemic thwarted large-scale investigations of schools as a source of community transmission (Figure 2).

As public health systems seek to reopen schools and day care centers, understanding the potential for transmission in children will be important to guide public health measures. Replication of SARS-CoV-2 in older children leads to similar levels of viral nucleic acid in adults, but significantly higher amounts of viral nucleic acid are detected in children younger than 5 years. The behavioral habits of young children and locked rooms at school and daycare are of concern for the amplification of SARS-CoV-2 in this population as public health restrictions are eased. In addition to the public health implications, this population will be important in directing immunization efforts as SARS-CoV-2 vaccines become available [3].

An example of the risks that reopening (especially the school one) can cause if the appropriate measures are not taken, was Israel. At first, handling the pandemic in Israel was considered successful. It had closed schools in March and quickly implemented remote learning for its two million students. But after the face-to-face reopening, Jerusalem's Gymnasia Ha'ivrit High School soon became the largest single-school outbreak in the country and worldwide.

There were 154 students and 26 staff members infected. Despite the fact that the Ministry of Education had issued safety instructions such as the use of masks, the opening of windows, the frequent washing of hands and the safety distance, a key aspect failed: the social distancing [4]. It was thus that, inevitably, the coronavirus passed from schools to homes. And then to neighbors, who in turn transmitted it to other students, and it reached more educational institutes and teachers.

The Ministry of Education closed more than 240 centers and quarantined more than 22,520 teachers and students. The balance at the end of the school year was 977 infected students and teachers.

Many pointed to the anticipated reopening of schools as the trigger for a second wave of Covid-19 infections.

Siegal Sadetzki, who resigned as Israel's Director of Public Health Services, acknowledged that insufficient precautions in schools had to do with the new outbreak. Eli Waxman, a professor at the Weizmann Institute of Science and chairman of the team advising Israel's National Security Council on the pandemic, called the hasty reopening back to face-to-face classes a major failure. He also warned other countries not to follow their example [5].

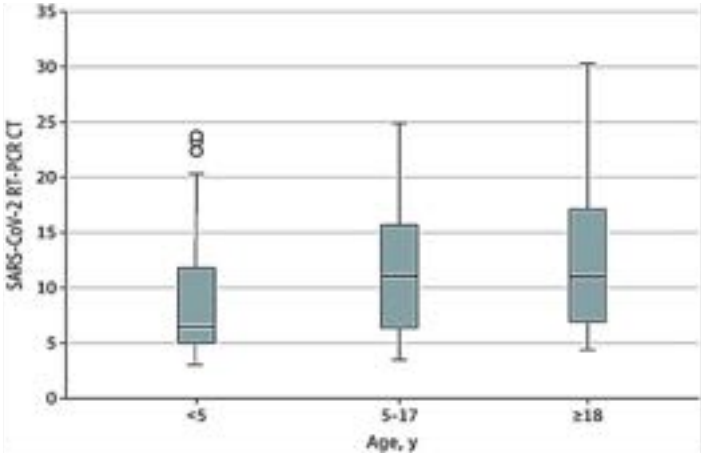



**Figure 2:** Graph showing SARS-CoV-2 RT-PCR CT with respect to age in children.

## COVID-19 AND SALIVA

Saliva contains crevicular fluid, desquamated oral epithelial cells, and microorganisms.

90% of saliva is secreted with a pH of 6 to 7. 99% of saliva is water and the remaining 1% contains a large group of components. Saliva is known to play a role in early diagnosis and close contact transmission in COVID 19.

Chen et al. [6] found COVID-19 nucleic acid, suggesting that the salivary glands are infected by the new virus. Several studies have shown that the salivary gland and tongue express the ACE2 receptor, suggesting that the oral cavity is a perfect host for the invasion of COVID. In a previous study on severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV), epithelial cells of the salivary glands were infected with high expression of ACE2. COVID-19 would generate infectious saliva in a sustained manner. ACE2 expression in the minor salivary glands was higher than in the lungs, suggesting that the salivary glands are a potential target for COVID-19. The positive rate of COVID-19 in the saliva of patients can reach 91.7%, and saliva samples can also cultivate the live virus. Some virus strains have been detected in saliva up to 29 days after infection with coronavirus [7].

## FORMS OF CONTAGION

Estimating the prevalence and contagion of new undocumented coronavirus infections is critical to understanding the overall prevalence and pandemic potential of this disease. Observations of reported infections in China, along with mobility data, a dynamic network metapopulation model, and Bayesian inference, have been attempted to infer critical epidemiological characteristics associated with SARS-CoV-2, including the fraction of undocumented infections and their contagion. An estimated 86% of all infections were undocumented (95% confidence interval (CI) 82%-90%) prior to the January 23, 2020 travel restrictions. The transmission rate of undocumented infections per person was 55% of the transmission rate of documented infections (95% CI: 46%-62%), however, due to their higher number, undocumented infections were the source of 79% of documented cases. These findings explain the rapid geographic spread of SARS-CoV-2 and indicate that containment of this virus will be particularly difficult. According to studies carried out on a larger scale, of 100% of infected people, 30% will not present any symptoms. This implies that it will not consult at any time, but it will be as infectious as manifest cases [8]. Del restante 70%, más de la mitad (cerca del 38%) se presentará oligosintomático, por lo que es dable que tampoco consulte (aunque la infectividad y contagiosidad estén presentes).

Of the remaining 70%, more than half (about 38%) will present oligosymptomatic, so it is possible that they also do not consult (although infectivity and contagiousness are present). As long as the tests are not really massive (not limited to multi-symptomatic patients), the true impact of COVID 19 on our society will be unknown.

In addition to restrictions on people's mobility, the World Health Organization and governments have prescribed maintaining an interpersonal distance of 1.5 or 2 m from one to another, to minimize the risk of contagion through the drops that we generally spread to around us by nose and mouth. However, recently

ISBN: 978-9915-40-456-1



published studies support the hypothesis of virus transmission at a distance of more than 2 m from an infected person (Figure 3).

Researchers have shown the greater aerosol and surface stability of SARS-COV-2 compared to SARS-COV-1 (with the virus being viable and infectious in aerosol for hours) and that the transmission of SARS-CoV in air can occur at more than the anticipated distance between contacts. In fact, there is reasonable evidence about the possibility of airborne transmission of SARS-COV-2 due to its persistence in aerosol droplets in a viable and infectious form. Based on available knowledge and epidemiological observations, it is plausible that small virus-containing particles can spread in indoor environments that cover distances of up to 10 m from emission sources, representing a type of transmission by aerosolization [9].

Field studies conducted within Wuhan Hospitals showed the presence of SARS-COV-2 RNA in air samples collected in hospitals and also in the surrounding area, leading to the conclusion that the air route should be considered a important pathway for viral spread. The interpersonal distance of 2 m can be considered reasonable as an effective protection only if everyone wears face masks in activities of daily living, but it is not sufficient in the case of aerosolization of secretions, and even less if external conditions (wind, etc. ) convey these secretions at a greater distance.

## THERAPEUTIC PROPOSAL FOR THE CHILD POPULATION, IN ORDER TO CUT THE CHAIN OF CONTAGION

### Current knowledge about carrageenans

Carrageenans are extracts from the Rhodophyceas seaweed.

There are 3 basic types of carrageenan: Kappa, Iota, and Lambda (Figure 4).

Carrageenans are used in the food industry either as a stabilizer, thickener or gelling agent. The foods most commonly treated with carrageenan are dairy products, meat products, pastry and confectionery.

Recently, the viricidal capacity of carrageenan has been reported, resulting from the interference with the early steps of viral replication, by inhibitory action on the viral coupling to the host cell. This effect is supposed to be mediated by the interaction of sulfated polysaccharides with positively charged domains on the glycoprotein envelope involved in binding with proteinglycans on the surface of the host cell. Thus, iota-carrageenan demonstrates a potent antiviral activity *in vitro*, reducing rhinovirus reproduction and its cytopathic effects. The same results were obtained with the herpes simplex virus and the Japanese encephalitis virus (Figure 5).

The binding and entry of coronaviruses, including SARS-CoV-2, is mediated by the Spike Glycoprotein (SGP).

Recently, a SARS-CoV-2 Spike Pseudotyped Lentivirus (SSPL) was developed that enables the study of spike-mediated cell entry through luciferase reporter activity in a BSL2 environment. Iota-carrageenan can inhibit cellular entry of SSPL in a dose-dependent manner. SSPL particles were effectively neutralized with an IC50 value of 2.6 µg/ml iota-carrageenan. *In vitro* data on iota-carrageenan against various rhino and coronaviruses showed similar IC50 values and was easily translated into clinical efficacy when a nasal spray containing iota-carrageenan demonstrated a reduction in the severity and duration of symptoms of the common cold, caused by various respiratory viruses. Consequently, our *in vitro* data on SSPL suggest that the administration of iota-carrageenan may be an effective and safe prophylaxis or treatment for SARS-CoV-2 infections. The antiviral action of carrageenan is due to the fact that this polymeric compound would function as an electrical

**Figure 3:** The hypothesis of virus transmission at a distance of more than 2 m from an infected person.

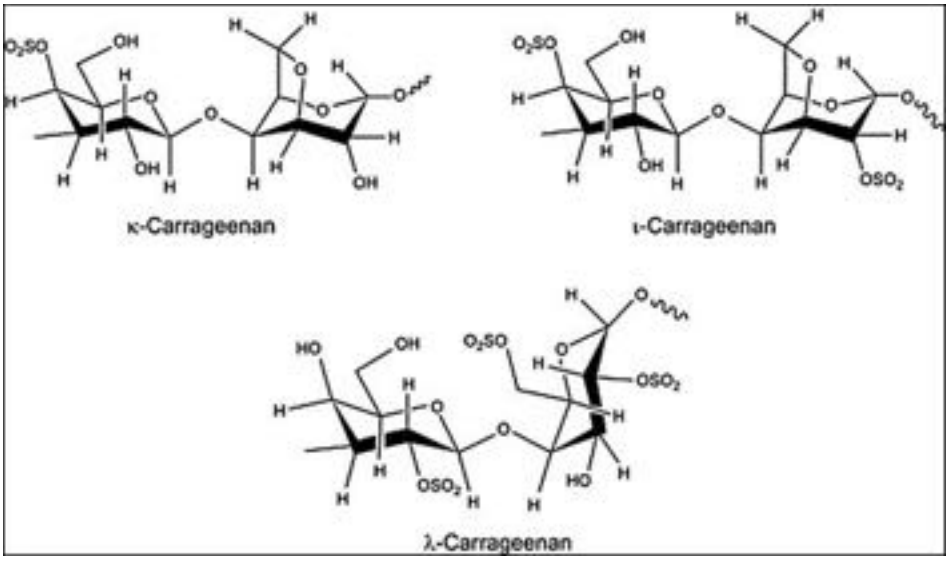



**Figure 4:** The 3 basic types of carrageenan; Kappa, Iota, and Lambda.

ISBN: 978-9915-40-456-1



barrier that, thanks to its negative charge, would bind to the viral particles, whose envelope contains positively charged proteins, thus preventing the virus from joining the virus. cell surface and blocking their entry into them. Carrageenan can also capture viral particles released by cells that have already been infected. Topical carrageenan has two different effects in relation to SARS-CoV-2. On one hand, it slows down infection through the nose in healthy individuals, by shielding the cells that form the epithelium of the nasopharyngeal mucosa. On the other hand, in the case of infected patients who were recently diagnosed, it prevents the viral particles released by the dying cells from colonizing new cells, for example from the olfactory epithelium, and that allows the pathogen to spread to new routes, to end up arriving to the central nervous system; or infect more cells of the respiratory epithelium, on the way to the lower respiratory tract (Figure 6).

By preventing the virus from reaching the bronchi and lungs, the respiratory system would not be compromised, reducing the number of patients with COVID-19 in severe or even moderate condition [10].

## HOW TO USE CARRAGEENAN IN SPRAY

Topical carrageenan is easy to apply; It has no side effects and gives a special resistance to entry, further proliferation and dissemination of the virus. It has been in the Argentine pharmacopoeia for almost 10 years, and in other countries (United Kingdom, Austria, Australia, etc.) for almost two decades. Carrageenan has come under fire, as some reports claim that it can cause potential damage

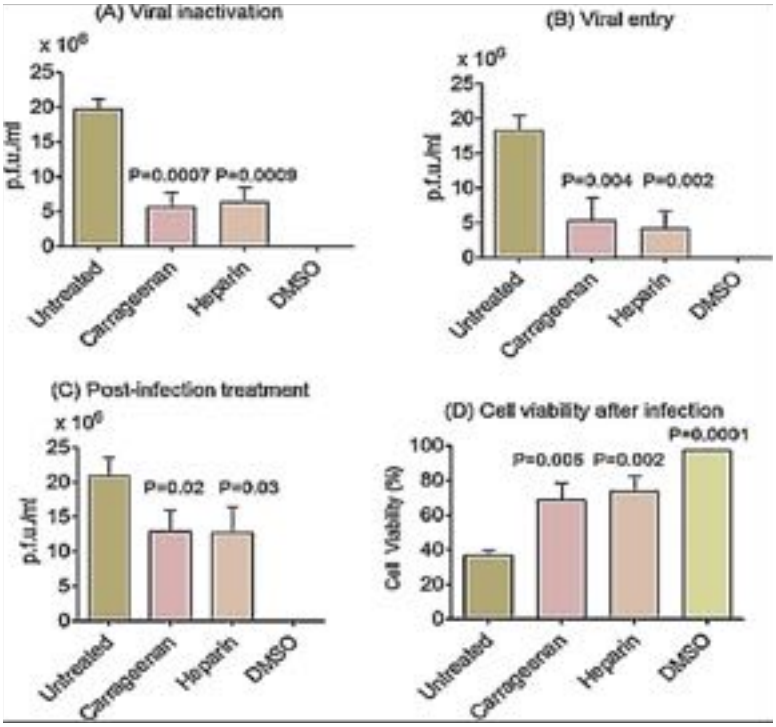



**Figure 5:** The results obtained with the herpes simplex virus and the Japanese encephalitis virus.

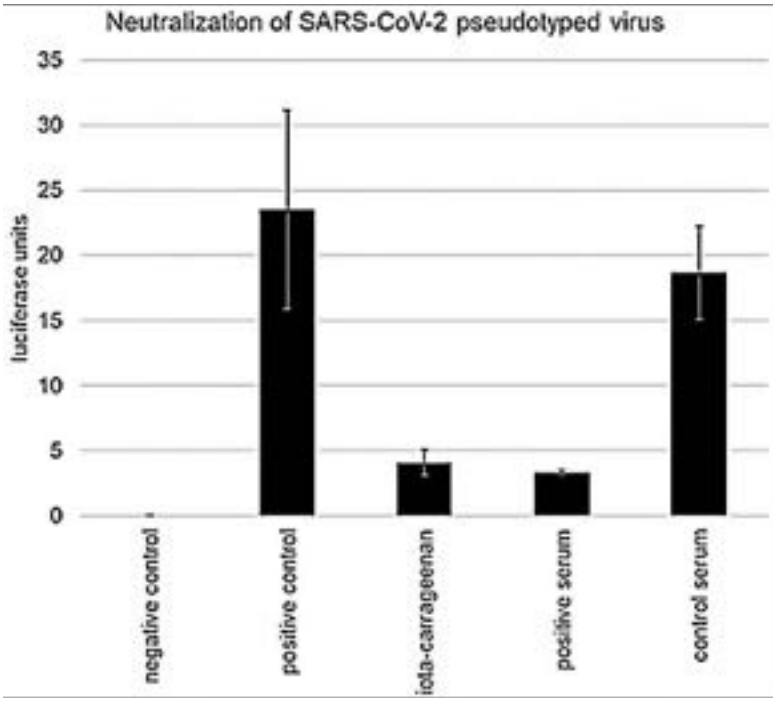



**Figure 5:** The results obtained with the herpes simplex virus and the Japanese encephalitis virus.

ISBN: 978-9915-40-456-1



to the digestive system. Meanwhile, the FDA along with the Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organization (WHO) recognize carrageenan as a safe ingredient for consumption and a recent study further supports this idea. The debate over carrageenan is not new; It has been under careful investigation since the 1960s. Carrageenan is a key ingredient in foods and beverages, offering the desired stability, texture, and mouthfeel. Some even consider it to be the "perfect stabilizer." It is also offered as a vegetarian and vegan alternative to gelatin in confectionery products. The criticism surrounding the ingredient involves the fact that it is an "unhealthy" additive and that it is found in organic and natural products. Some health experts say it causes inflammation, and in severe cases it can lead to ulcers, bleeding, and even cancer. However, James McKim conducted a two-year study looking at the possible health outcomes of carrageenan. McKim's research confirms that carrageenan does not have an impact on the human body when consumed in food in the long term. Even less, when it is used as a medication, in the short and or medium term. In addition to antiviral active ingredients, typically, the present composition comprises at least one pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, other additives or active ingredients. A suitable vehicle can be a diluent, for example water or saline, an excipient or other suitable and useful vehicle for the administration of the active ingredients. Carrageenan can be used in the form of any pharmaceutically acceptable salt, for example sodium salts of carrageenan can be used. Carrageenans of the iota type are available in the Argentine Pharmacopoeia (Nasitral). Carrageenan has been found to be non-toxic in oronasal administration, even at extremely high doses, and has therefore been classified as "Generally Recognized as Safe" (GRAS) by the Food and Drug Administration (FDA) from the US.

The antiviral pharmaceutical preparation is for the treatment or prophylaxis in an individual who is especially susceptible or at increased risk of a rhinovirus infection, such as a high-risk patient selected from the group consisting of an asthmatic patient, a person with allergies and a person suffering from an inflammatory disease (Figure 7).

Typically, the composition will be provided as a sterile, non-pyrogenic preparation. However, the pharmaceutical composition could also come to be used to coat solid surfaces of hygiene or sanitary articles, for example, articles for hygiene or facial care that are typically used in the oral or nasal regions, such as handkerchiefs. or paper nose pads and pocket tissues [11].

More specifically, the pharmaceutical composition can be applied, for example, sprayed, in much the same way as disinfectants, onto toilet paper gloves, tissues or wipes, including nose tissues, to exert a vricidal effect, at least to some extent, thus helping to reduce repeated self-infection of an individual by contamination of the fingertips and also to reduce viral spread between different individuals who are in close contact with each other, for example, hand-to-hand.

Depending on the nature of the sanitary or hygiene article, said article may be covered, moistened or otherwise impregnated with the pharmaceutical composition [12].

Such carrageenan treated articles may also include, but are not limited to, cotton swabs, dust masks, or face masks. Even lipsticks can be formulated to contain an antiviral effective amount of iota-carrageenan. These hygiene or health care items can be used prophylactically or in conjunction with therapeutic treatment against a viral infection and can be helpful in preventing or reducing the risk of infection. Accordingly, the antiviral composition is applied by coating or impregnation on the solid surface of a hygiene or sanitary care article, in particular of a glove, washcloth or tissue of hygiene or sanitary paper, especially a tissue or paper towel for the nose.

## CONCLUSION: THE BENEFIT OF CARRAGEENANS

If we consider the following facts:

- Drops and aerosols are a major source of human-to-human transmission.
- The sources mentioned above depend on different sizes of saliva droplets.
- The contagion comes from symptomatic and asymptomatic patients.
- The proportion of asymptomatic patients exceeds 90% of all pediatric cases.
- Carrageenan concentration is adequate in the nasal mucosa and salivary glands.
- Oral solution can offer a double protection: On the one hand, it reduces the spread and, on the other hand, it reduces the viral load.
- Carrageenan is in the pharmacopoeia, and its use is accepted almost worlwide.
- Its application does not imply any risk.
- We conclude that by using carrageenan in the form of a nasal and oral spray, we may be providing an inexpensive, safe and

**Figure 7:** The antiviral pharmaceutical preparation in the treatment or prophylaxis.

ISBN: 978-9915-40-456-1



effective means of protecting people from contagion and serious forms of the disease.

## REFERENCES

1. Kam KQ, Yung CF, Cui L, Tzer Pin Lin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 with high viral load. Clin Infect Dis.2020;71(15):847-849.
2. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A, et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. Ital J Pediatr.2020;46(1):1-8.
3. Han MS, Seong MW, Kim N, Shin S, Cho SI, Park H, et al. Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with covid-19, seoul, south korea. Emerg Infect Dis.2020;26(10):2497-2499.
4. Ministry of Health. New Zealand central & local government services.2020
5. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA pediatr.2020;174(9):902-903.
6. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc.2020;119(3):670.
7. Morokutti-Kurz M, Graf P, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. SARS-CoV-2 *in-vitro* neutralization assay reveals inhibition of virus entry by iota-carrageenan. BioRxiv.2020.
8. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis.2020;20(6):656-657.
9. L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-competent SARS-CoV-2 in nasopharynx of symptomatic neonates, children, and adolescents. Emerg Infecti Dis.2020;26(10):2494.
10. Gonzalez ME, Alarcón B, Carrasco L. Polysaccharides as antiviral agents: Antiviral activity of carrageenan. Antimicrob Agents Chemother.1987;31(9):1388-1393.
11. Girond S, Crance JM, Van Cuyck-Gandre H, Renaudet J, Deloince R. Antiviral activity of carrageenan on hepatitis A virus replication in cell culture. Res Virol.1991;142(4):261-270.
12. Ghirardi, Patricio Y, Carvallo, Héctor E. Efficacy and safety study to evaluate the use of Ivermectin associated with iota-Carrageenan applied locally in the oral cavity, in the prophylaxis of COVID-19 disease in health personnel.2020.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

Review Article

# COVID 19 - LOS NIÑOS DEBEN SER TRATADOS AÚN EN AUSENCIA DE SÍNTOMAS

Hirsch, Roberto R.*; Carvallo, Héctor

**RESUMEN**

La actual pandemia por COVID 19 deja nuevas ensañanzas a cada momento. Una de ellas es que los niños (en especial, los de primera infancia, de 0 a 5 años,) poseen una carga viral de SARS 2 Co V, hasta 10 veces mayor que los adultos, aún siendo –en su inmensa mayoría- asintomáticos.

Esto tiene una importancia sanitaria enorme, ya que son portadores "sanos", que pueden transmitir la enfermedad. Por ello, los autores enfatizan la necesidad de tratar a ese grupo etario con carragenina nasal y bucal, a fin de escindir la cadena de contagio.

**SUMMARY**

The current pandemic by COVID 19 leaves new teachings at every moment.

One of them is that children (especially those from early childhood) have a viral load of COVID 19 up to 10 times higher than adults, even though they are, in their vast majority, asymptomatic. This is of enormous sanitary importance, since they are "healthy" carriers, who can transmit the disease. For this reason, the authors emphasize the need to treat this age group with nasal and oral carrageenan, in order to cut the chain of contagion.

* Director Carrera Especialista en Infectologia, U.B.A.; Jefe Depto. Enfermedades Infecciosas, Htal. Muñíz; Ex Prof. Titular Infectología, U.B.A.

**Ex Prof. Adjunto Medicina Interna, U.B.A.; Prof. Asoc. Med. Interna U.A.I. y U.M.

## INTRODUCCIÓN

La temprana asociación identificada entre SARS-CoV con SARS-CoV-2 fue avalada con los análisis hechos 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.

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

Asimismo, una de las porciones más conservadas de la proteína esta constituida por 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. 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.

Se ha demostrado asimismo, que la activación de la unión virus-ACE2 requiere también de la participación de los receptores TMPRSS2, cuya hiperexpresión justificaría la mayor severidad en los varones, en especial aquellos con alopecáa androcronogenética.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio, los cuales pueden realizarse en una gran variedad de muestras biológicas. En los pacientes pediátricos, la fiebre y la tos son los síntomas comunes de COVID-19 como así también odinofagia, fatiga excesiva o diarrea (Fig. 1).

En general, se trata de cuadros leves, incluso asintomáticos (lo que no impide que sean contagiantes, sino que, por el contrario, acrecientan el riesgo de diseminación comunitaria).

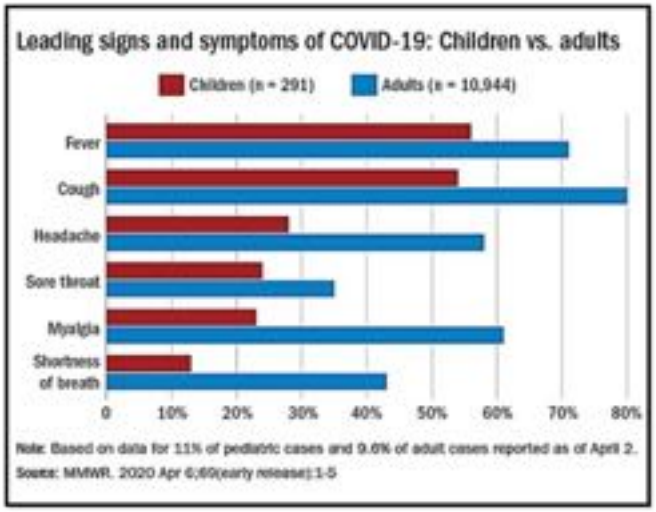



FIG. 1: PROPORCIÓN DE SÍNTOMAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

Review Article

Las tasas de enfermedad grave descriptas fueron más bajas en los niños mayores, pero sucedieron casos inhabituales en cada grupo de edad, que requirieron hospitalización.

Se ha observado que un pequeño número de niños entre las edades de 2 y 15 años han experimentado un síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, o PIMS, por su sigla en inglés.

Los PIMS que causan vasculitis, tienen características en común con el síndrome de shock tóxico y la enfermedad de Kawasaki.

Los niños son susceptibles a la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) pero generalmente presentan síntomas leves en comparación con los adultos, pasando muchas veces desapercibidos (mocosos) por lo que pueden ser grandes propagadores de enfermedades respiratorias y gastrointestinales en la población, aunque los datos de niños como fuentes de propagación del SARS-CoV-2, son escasos.

Los primeros informes no encontraron pruebas sólidas de que los niños fueran los principales contribuyentes a la propagación del SARS-CoV-2, pero el cierre de las escuelas al principio de las respuestas ante una pandemia, frustraron las investigaciones sobre las escuelas como fuente de transmisión comunitaria. A medida que los sistemas de salud pública buscan reabrir los jardines y las guarderías, será importante comprender el potencial de transmisión entre y por los niños para guiar las medidas de salud pública. La replicación del SARS-CoV-2- En hisopados de niños mayores, se identifican niveles similares de ácido nucleico viral al de los adultos, pero se detectan cantidades significativamente mayores de ARN viral en niños menores de 5 años (Fig. 2).

Los hábitos de comportamiento de los niños pequeños y las habitaciones cerradas en la escuela y la guardería, donde asisten los pequeños, constituyen motivo de preocupación para la amplificación del SARS-CoV-2 en esta población, a la par que se alivian las restricciones a la cuarentena pública. Además de las implicancias epidemiológicas para la salud pública, esta población será importante como blanco para dirigir los esfuerzos de inmunización a medida que las vacunas contra el SARS-CoV-2 estén disponibles

Un ejemplo de los riesgos que la puede causar la reapertura la escolar si no se toman las medidas adecuadas, fue lo ocurrido en Israel.

En un principio, el manejo de la pandemia en Israel fue considerado exitoso. Había cerrado las escuelas en marzo y rápidamente implementó el aprendizaje remoto para sus dos millones de estudiantes.

Pero, tras la reapertura presencial, la secundaria Gymnasia Ha'ivrit de Jerusalén pronto se convirtió en el mayor brote en una sola escuela en el país y en todo el mundo.

Hubo 154 estudiantes y 26 miembros del personal infectados.

Pese a que el Ministerio de Educación había emitido instrucciones de seguridad como el uso de tapabocas, la apertura de ventanas, el lavado frecuente de manos y la distancia de seguridad, un aspecto clave falló: el distanciamiento social.

Fue así que, indefectiblemente, el coronavirus pasó de las escuelas a los hogares.

Y luego a vecinos, que a su vez lo transmitieron a otros estudiantes, y llegó a más institutos educativos y docentes.

El Ministerio de Educación cerró más de 240 centros y puso en cuarentena a más de 22.520 maestros y estudiantes. El saldo al término del año escolar fue de 977 alumnos y maestros contagiados.

Muchos señalaron a la reapertura anticipada de las escuelas como el detonante de una segunda ola de contagios de Covid-19.

Siegal Sadetzki, quien renunció como Director de Servicios de Salud pública de Israel, reconoció que las insuficientes precauciones en las escuelas tuvieron que ver con el nuevo brote.

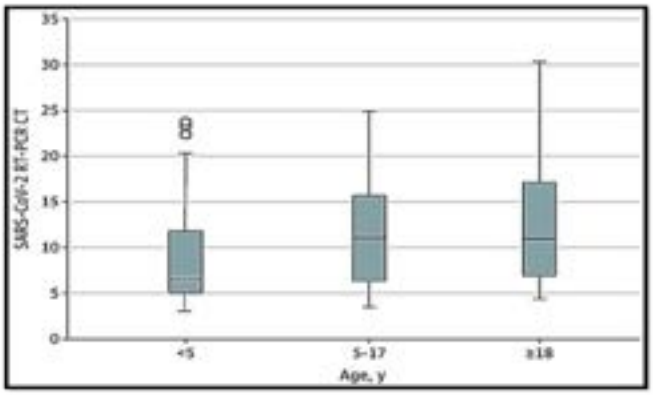



FIG. 2: CARGA VIRAL SEGÚN EDAD

Eli Waxman, profesor del Instituto de Ciencia Weizmann y presidente del equipo que asesora al Consejo de Seguridad Nacional de Israel sobre la pandemia, calificó la reapertura precipitada la vuelta a clases presenciales, como un gran fracaso.

También advirtió a otros países para que no siguieran el ejemplo.

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

La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido, que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal, con insuficiencia multiorgánica. La SHLH se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en el 3,7–4,3% de los casos de sepsis. Las características cardinales de sHLH incluyen fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia; la afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. 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-γ, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 -α y factor de necrosis tumoral-α. 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. Se han ido reportando casos donde se halló afectación de tejido y órganos cuya concentración de receptores ECA2 es muy

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

Review Article

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 Antifosfolidico Catastrófico (SAC), la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y –con menor aparatosidad, pero igual riesgo latente, en todos los estados de hipercoagulabilidad.

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 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 con COVID-19 que reciben tromboprofilaxis con HBPM, rara vez desarrollan DIC manifiesta.

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

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 DIC.

El virus también puede producir un fallo multiorgánico.

## COVID 19 Y SALIVA

La saliva contiene líquido crevicular, células epiteliales orales descamadas y microorganismos.

El 90% de la saliva es segregada con un pH de 6 a 7. El 99% de la saliva es agua y el 1% restante contiene un gran grupo de componentes. Se sabe que la saliva desempeña un papel en el diagnóstico precoz y la transmisión por contacto cercano en COVID 19. Chen et al. encontraron ácido nucleico COVID-19, lo que sugiere que las glándulas salivales se hallan infectadas por el nuevo virus. Varios estudios han demostrado que la glándula salival y la lengua expresan el receptor ACE2, lo que sugiere que la cavidad oral es una perfecta anfitriona para la invasión de Sars Co V 2. En un estudio previo sobre el síndrome respiratorio agudo severo – coronavirus (SARS-CoV), se infectaron células epiteliales de las glándulas salivales con alta expresión de ACE2. El COVID-19 generaría saliva infecciosa de manera sostenida. La expresión de ACE2 en las glándulas salivales fue mayor que en los pulmones, lo que sugiere que las glándulas salivales se constituyen en un objetivo potencial para COVID-19. La tasa positiva de COVID-19 en la saliva de los pacientes, puede alcanzar el 91,7%, y las muestras de saliva también pueden cultivar el virus vivo. Se han detectado algunas cepas de virus en la saliva hasta 29 días después de la infección por coronavirus.

## FORMA DE CONTAGIO

La estimación de la prevalencia y el contagio de nuevas infecciones por coronavirus indocumentadas es fundamental para comprender la prevalencia general y el potencial pandémico de esta enfermedad. Se ha intentado en observaciones de infecciones reportadas en China, junto con datos de movilidad,un modelo de metapoblación dinámica en red e inferencia bayesiana, para inferir características epidemiológicas críticas asociadas con el SARS-CoV-2, incluida la fracción de infecciones indocumentadas y su contagio. Se estima que el 86% de todas las infecciones eran indocumentadas [intervalo de confianza (IC) del 95%: 82-90%] antes de las restricciones de viaje, del 23 de enero de 2020. La tasa de transmisión de infecciones indocumentadas por personas fue del 55% de la tasa de transmisión de infecciones documentadas (IC 95%: 46-62%), sin embargo, debido a su mayor número, las infecciones indocumentadas fueron la fuente del 79% de los casos documentados. Estos hallazgos explican la rápida propagación geográfica del SARS-CoV-2 y pronostican que la contención de este virus será particularmente difícil. Según los estudios realizados a mayor escala, del 100 % de las personas infectadas, un 30 % no presentará ningún síntoma, lo que implica que no consultará en ningún momento, pero será tan infectante como todos los casos manifiestos. Del restante 70 %, más de la mitad (cerca del 38 %) se presentará oligosintomático, por lo que es dable que tampoco consulte (aunque la infectividad y contagiosidad estén presentes). En tanto los testeos no sean realmente masivos (no limitados a pacientes plurisintomáticos), se desconocerá el verdadero impacto del COVID 19 en nuestra sociedad. Además de las restricciones de movilidad de las personas, la Organización Mundial de la Salud y los gobiernos han aconsejado mantener una distancia interpersonal de 1.5 o 2 m de uno a otro, para minimizar el riesgo de contagio a través de las gotas de fludge que generalmente difundimos a nuestro alrededor por nariz y boca. Sin embargo, estudios publicados recientemente respaldan la hipótesis de la transmisión del virus a una distancia de más de 2 m en condiciones particulares, por parte de una persona infectada. Los investigadores han demostrado la mayor estabilidad en aerosol y en la superficie del SARS-COV-2 en comparación con el SARS-COV-1 (con el virus siendo viable e infeccioso en aerosol durante horas) y que la transmisión de SARS-CoV en el aire puede ocurrir a más de la distancia prevista entre contactos. De hecho, existe evidencia razonable acerca de la posibilidad de transmisión por vía aérea del SARS-COV-2 debido a su persistencia en gotitas de aerosol en una forma viable e infecciosa. Según el conocimiento disponible y las observaciones epidemiológicas, es plausible que las partículas pequeñas que contienen el virus puedan difundirse en ambientes interiores que cubren distancias de hasta 10 m de las fuentes de emisión, lo que representa un tipo de transmisión por aerosolización (Fig. 3).

Los estudios de campo realizados dentro de los Hospitales de Wuhan mostraron la presencia de ARN del SARS-COV-2 en muestras de aire recolectadas en los hospitales y también en los alrededores, lo que lleva a la conclusión de que la ruta aérea debe considerarse una vía importante para la difusión viral. La distancia interpersonal de 2 m puede considerarse razonable como una protección efectiva solo si todos usan máscaras faciales en las actividades de la vida diaria, pero no es suficiente en el caso de aerosolización de secreciones, y menos aún si condiciones externas (viento, etc.) vehiculizan dichas secreciones a mayor distancia.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

Review Article

FIG. 3: ALCANCE DE LAS SECRECIONES SEGÚN TAMAÑO Y FORMA DE EXPULSIÓN

**PROPUESTA TERAPÉUTICA PARA LA POBLACIÓN INFANTIL, A FIN DE CORTAR LA CADENA DE CONTAGIO CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE CARRAGENINAS (CARRAGENANOS**

Las carrageninas son extractos de las algas marinas Rhodophyceas. Existen 3 tipos básicos de carrageninas: Kappa, Iota y Lambda. Las carrageninas se usan en la industria alimentaria ya sea como estabilizante, espesante y/o gelificante. Los alimentos más comúnmente tratados con carragenina son: productos lácteos; productos cárnicos; pastelería y confitería (Fig. 4).

Recientemente, se ha reportado la capacidad viricida de la carragenina, resultante de la interferencia con los pasos tempranos de la replicación viral, por acción inhibitoria sobre el acoplamiento viral a la célula huésped.

Se supone que este efecto es mediado por la interacción de los polisacáridos sulfatados con dominios de carga positiva, sobre la envoltura glucoproteica involucrada en la unión con

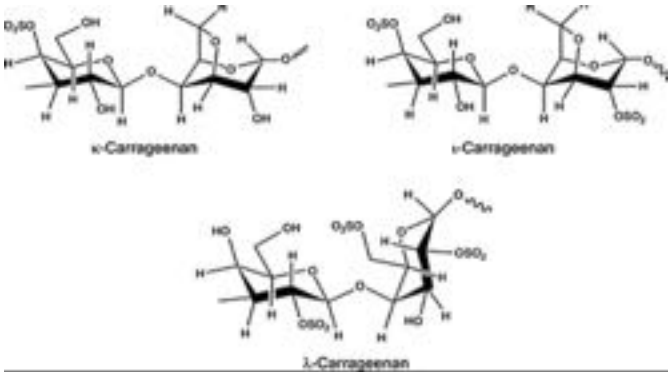



**FIG. 4: ESTRUCTURA MOLECULAR DE LAS CARRAGENINAS**

proteinglicanos de la superficie de la célula huésped. Así, la iota-carragenina demuestra una potente actividad antiviral in vitro, reduciendo la reproducción del rhinovirus y sus efectos citopáticos. (Fig. 5).

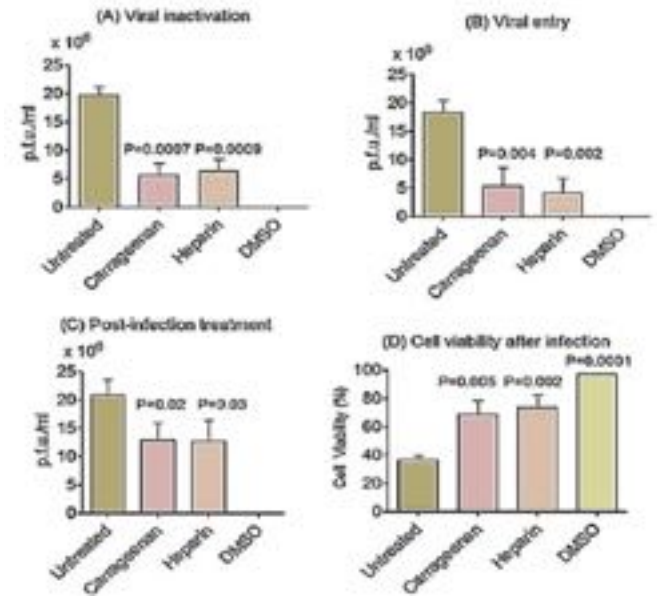



FIG. 5: ACCIÓN VIRICIDA COMPARADA DE LAS CARRAGENINAS

Iguales resultados se obtuvieron ante el virus del herpes simplex, y el virus de la encefalitis japonesa.

La unión y la entrada de coronavirus, incluido el SARS-CoV-2, está mediada por la glicoproteína de pico (SGP).

Recientemente, se desarrolló un lentivirus pseudotipado con pico de SARS-CoV-2 (SSPL) que permite estudiar la entrada de

células mediada por picos a través de la actividad del indicador de luciferasa en un entorno BSL2.

El iota-carragenano puede inhibir la entrada celular de SSPL de una manera dependiente de la dosis.

Las partículas de SSPL se neutralizaron eficazmente con un valor de CI50 de 2,6 µg / ml de iota-carragenina. Los datos in vitro sobre iota-carragenina frente a varios rino- y coronavirus mostraron valores de IC50 similares y se tradujeron fácilmente en eficacia clínica cuando un aerosol nasal que contenía iota-carragenina demostró una reducción en la gravedad y duración de los síntomas del resfriado común causado por varios virus respiratorios.

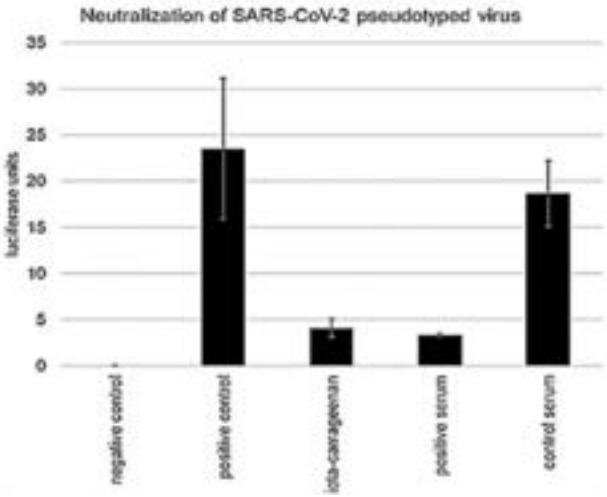



FIG. 6: EFICACIA VIRICIDA DE LA CARRAGENINA

**SOBRE COVID 19**

En consecuencia, nuestros datos in vitro sobre SSPL sugieren que la administración de iota-carragenina puede ser una profilaxis o un tratamiento eficaz y seguro para las infecciones por SARS-CoV-2 (Fig. 6).

La acción antiviral de la carragenina se debería a que este compuesto polimérico funcionaría como una barrera eléctrica que, gracias a su carga negativa, se uniría a las partículas virales, cuya envoltura contiene proteínas con carga positiva, impidiendo así que el virus se una a la superficie de las células y bloqueando su ingreso a las mismas.

La carragenina puede también capturar las partículas virales que liberan las células que ya fueron infectadas.

La carragenina tópica tiene dos efectos diferentes en relación con el SARS-CoV-2.

Por un lado, frena la infección por la vía nasal en individuos sanos, mediante el blindaje de las células que forman el epitelio de la mucosa nasofaríngea. Por otro, en el caso de pacientes infectados que fueron recientemente diagnosticados, impide que la partículas virales liberadas por las células que mueren, colonicen nuevas células, por ejemplo del epitelio olfatorio, y que eso le permita al patógeno esparcirse hacia nuevas vías, para terminar llegando al sistema nervioso central; o que infecten más células del epitelio

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

Review Article

respiratorio, en el camino hacia el aparato respiratorio inferior.

Al evitar que el virus llegue a los bronquios y pulmones, el aparato respiratorio no se vería comprometido, reduciendo la cantidad de pacientes con COVID-19 en estado grave o incluso moderado.

## MODO DE USO DE LA CARRAGENINA EN SPRAY

La carragenina tópica es de fácil aplicación; carece de efectos secundarios y otorga una resistencia especial a la entrada, proliferación ulterior diseminación del virus. Se halla en la farmacopea argentina desde hace casi 10 años, y en otros países (Reino Unido, Austria, Australia, etc.) desde hace casi dos décadas. Las carrageninas han sido objeto de críticas, ya que algunos reportes afirman que puede causar daño potencial al sistema digestivo. Mientras tanto, la FDA junto con la Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)

FIGS 7, 8, 9: MODO DE APLICACIÓN Y ÁREA DE DISTRIBUCIÓN ORO-NASO-FARÍNGEA DE LA CARRAGENINA

lie
consumo y un estudio reciente aún, más apoya esta idea. El debate sobre la carragenina no es nuevo; ha estado bajo investigación cuidadosa desde la década de 1960. La carragenina es un ingrediente clave en alimentos y bebidas, ya que ofrece la estabilidad, la textura y la sensación en la boca deseada. Algunos, incluso consideran que es el "estabilizador perfecto." También se ofrece como una alternativa vegetariana y vegana a la gelatina en productos de confitería. La crítica que rodea el ingrediente implica el hecho de que es un aditivo "poco saludable" y que se encuentra en los productos orgánicos y naturales. Algunos expertos de la salud dicen que causa la inflamación, y en casos severos puede conducir a úlceras, sangrado, e incluso cáncer. Sin embargo, James McKim realizó un estudio durante dos años para el análisis de los posibles resultados de salud de la carragenina. La investigación de McKim confirma que la carragenina no tiene un impacto en el cuerpo humano a largo plazo, cuando se consume en los alimentos y menos aún, cuando se usa como medicación, a corto y/o mediano plazo. Además de los principios activos antivíricos la composición incluye al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros aditivos o principios activos. Un vehículo adecuado puede ser un diluyente, por ejemplo, agua o disolución salina, un excipiente u otro vehículo útil para la administración de sus principios activos. La carragenina puede usarse en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en forma de sales de sodio de carragenina (Figs. 7, 8, 9). Las carrageninas de los tipos iota están disponibles en la farmacopea argentina (Nasitral), y pueden usarse tanto por aplicación nasal como bucal. La carragenina no es tóxica en administración por vía oronasal, incluso si se aplica a dosis extremadamente altas y, por lo tanto, ha sido clasificada como "generalmente reconocida como segura" (GRAS) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU. La preparación farmacéutica antivírica se prescribe para el tratamiento o profilaxis en individuos especialmente susceptible o con riesgo incrementado de infección por rinovirus, como paciente de alto riesgo seleccionado del grupo conformado por asma, con alergias o que sufre enfermedad inflamatoria.

la
ril
dría
ulo
a h
as r
de papel para la nariz y pañuelos de bolsillo (posibles fómites). Más específicamente, la composición farmacéutica puede aplicarse, por ejemplo, pulverizarse, de manera muy similar a los desinfectantes, sobre guantes, pañuelos o toallitas de papel, incluyendo pañuelos de papel para la nariz, para ejercer un efecto víricida, al menos en cierta medida, contribuyendo a reducir la repetida autoinfección por contaminación de las puntas de los dedos y la propagación vírica entre individuos diferentes que están en estrecho contacto entre sí, por ejemplo, mano a mano. En función de la naturaleza del artículo sanitario o de higiene, dicho artículo puede estar cubierto, humedecido o impregnado de otra manera con la composición farmacéutica. Tales artículos tratados con carragenina pueden incluir también, aunque sin restringirse a estos, bastoncillos de algodón, máscaras antipolvo o máscaras faciales. Incluso los lápices labiales pueden formularse de modo que contengan una cantidad antivírica eficaz de iota-carragenina. Estos artículos de higiene o cuidado sanitario pueden usarse profilácticamente o junto con un tratamiento terapéutico contra una infección vírica y pueden ser de ayuda en la prevención o reducción del riesgo de infección. Por consiguiente, la composición antivírica se aplica por recubrimiento o impregnación sobre la superficie sólida de un artículo de higiene o cuidado sanitario, en particular de un guante, toallita o pañuelo de papel de higiene o sanitario, especialmente un pañuelo o toallita de papel para la nariz.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Toxicology

Review Article

## CONCLUSIONES: EL BENEFICIO DE LA CARRAGENINA

Si consideramos los siguientes hechos:

1) Las gotas y los aerosoles son una fuente importante de contagio entre los seres humanos.

2) Las fuentes mencionadas anteriormente dependen de diferentes tamaños de gotas de saliva.

3) El contagio proviene de pacientes sintomáticos y asintomáticos.

4) La proporción de pacientes asintomáticos supera el 90% de todos los casos pediátricos.

5) La concentración de carragenina es adecuada en la mucosa nasal y las glándulas salivales.

6) La solución oral puede ofrecer una doble protección: por un lado, reduce la diseminación y, por otro lado, reduce la carga viral.

7) La carragenina se halla en la farmacopea argentina, y su uso está aceptado por ANMAT.

9) Su aplicación no implica riesgo alguno.

Concluimos que al usar carragenina en forma de spray, para aplicación nasal y bucal asociadas, ofrecemos un medio económico, seguro y efectivo para proteger a las personas del contagio y las formas graves de la enfermedad.

En los niños, especialmente en los menores de 5 años, un efectivo e inocuo viricida que evita la difusión del Covid 19.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kai-qian Kam, Chee Fu Yung, Lin Cui, Raymond Tzer Pin Lin, Tze Minn Mak, Matthias Maiwald, Jiahui Li, Chia Yin Chong, Karen Nadua, Natalie Woon Hui Tan: A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load. Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 15, 1 August 2020, Pages 847–849, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201 28 February 2020.

2. Domenico Umberto De Rose,1 Fiammetta Piersigilli,1,2 Maria Paola Ronchetti,1 Alessandra Santisi,1 Iliana Bersani,1 Andrea Dotta,1 Olivier Danhaive,2 Cinzia Auriti and The Study Group of Neonatal Infectious Diseases of The Italian Society of Neonatology (SIN): Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. Ital J Pediatr. 2020; 46: 56. Published online 2020 Apr 29. doi: 10.1186/s13052-020-0820-x PMCID: PMC7190200 PMID: 32349772

3. Mi Seon Han1, Moon-Woo Seong1, Namhee Kim, Sue Shin, Sung Im Cho, Hyunwoong Park, Taek Soo Kim, Sung Sup Park, and Eun Hwa Choi: Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul EMERGING INFECTOUS DISEASES Volume 26, Number 10—October 2020

4. COVID-19 in children - Ministry of Healthwww.health.govt.nz › publications 2 may. 2020

5. Taylor Heald-Sargent, MD, PhD1; William J. Muller, MD, PhD1,2; Xiaotian Zheng, MD, PhD1,2; et alJason Rippe, JD1; Ami B. Patel, MD, MPH1,2; Larry K. Kociolek, MD, MSCI1,2: Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) JAMA Pediatr. Published online July 30, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.3651 July 30, 2020

6. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc. 2020; 119(3):670-673. doi:10.1016/j.jfma.2020.02.009 PubMed

7. Martina Morokutti-Kurz, Philipp Graf, Andreas Grassauer, Eva Prieschl-Grassauer: SARS-CoV-2 in-vitro neutralization assay reveals inhibition of virus entry by iota-carrageenan doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.28.224733 MEDRXIV

8. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020; 20(6):656-657. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2 PubMed

9. L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-competent SARS-CoV-2 in nasopharynx of symptomatic neonates, children, and adolescents. Emerg Infect Dis. 2020;26(10):26.PubMed

10. M E González, B Alarcón, and L Carrasco: Polysaccharides as antiviral agents: antiviral activity of carrageenan. Antimicrob Agents Chemother. 1987 Sep; 31(9): 1388–1393.doi: 10.1128/aac.31.9.1388 PMCID: PMC174948 PMID: 2823697

11. Girond1J.M.Crance2H.Van Cuyck-Gandre2J.Renaudet1R.Deloince2: Antiviral activity of carrageenan on hepatitis A virus replication in cell culture. Research in Virology Volume 142, Issue 4, 1991, Pages 261-270 https://doi.org/10.1016/0923-2516(91)90011-Q

12. Ghirardi, Patricio; y Carvallo, Héctor E.: Ivermectina y carragenina: según pasan los años. InVet (en prensa).

13. James M McKim: Food additive carrageenan: Part I: A critical review of carrageenan in vitro studies, potential pitfalls, and implications for human health and safety. Crit Rev Toxicol. 2014 Mar; 44(3):211-43. doi: 10.3109/10408444.2013.861797. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24456237 DOI: 10.3109/10408444.2013.861797

14. Martina Morokutti-Kurz; Andreas Grassauer; Eva Prieschl-Grassauer: Sars Cov 2 in vitro neutralization assay reveals inhibition of virus entry by iota-carrageenan. BioRxiv. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.07.28.224733

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirina against Covid-19: the I.D.E.A. Protocol.

Carvallo Hector, Hirsch Roberto.

Citation: Hector C, Roberto H (2021) Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirina against Covid-19 the I.D.E.A. Protocol.J Clin Trials. 11:459. Journal of Clinical Trials, Vol.11 Iss.3 No:1000459.

ISBN: 978-9915-40-456-1

OPEN ACCESS Freely available online

Journal of Clinical Trials

Research Article

# Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirina against Covid-19 the I.D.E.A. Protocol

**Carvallo Hector[1*], Hirsch Roberto[2]**

*[1]Department of Internal Medicine, Universidad Abierta Internamericana, San Juan, Argentina; [2]Department of Infectology, Universidad de Buenos Aires, Caba, Argentina*

## ABSTRACT

From the first outbreak in Wuhan (China) in December 2019, until today (05/28/2020), the number of deaths worldwide due to the coronavirus pandemic exceeded 2.5 millions.

Only in Argentina, 50,000 deaths have been confirmed so far. There haven't been so far any clear diagnostic pattern for this exceptional entity except unilateral skin involvement, early onset of symptoms, positive ANA and negative tests for Borrelia burgdorferi. Hence, we report a new case of a young Moroccan man.

No treatment tested worldwide has shown unquestionable efficacy in the fight against COVID 19, according to W.H.O, NIH and NICE reports and accumulated data.

Our proposal consists of the combination of drugs, based on the pathophysiology of the virus. We have designed a treatment called I.D.E.A., based on four affordable drugs already available on the pharmacopoeia in Argentina, on the following rationale:

- Ivermectin (IVM) solution to lower the viral load in all stages of COVID 19
- Dexamethasone 4-mg injection, as anti-inflammatory drug to treat hyperinflammatory reaction to COVID-infection
- Enoxaparin injection as anticoagulant to treat hypercoagulation in severe cases.
- Aspirin 250-mg tablets to prevent hypercoagulation in mild and moderate cases

Except for Ivermection oral solution, which was used in a higher dose than approved for parasitosis, all other drugs were used in the already approved dose and indication. Regarding Ivermectin safety, several oral studies have shown it to be safe even when used at daily doses much higher than those approved already. A clinical study has been conducted on COVID-19 patients at Eurnekian Hospital in the Province of Buenos Aires, Argentina. The study protocol and its final outcomes are described in this article. Results were compared with published data and data from patients admitted to the hospital receiving other treatments.

None of the patient presenting mild symptoms needed to be hospitalized. Only one patient died (0.59 % of all included patients vs. 2.1 % overall mortality for the disease in Argentina today; 3.1 % of hospitalized patients vs. 26.8 % mortality in published data). I.D.E.A. protocol has proved to be a very effective alternative to prevent disease progression of COVID-19 when applied to mild cases, and to decrease mortality in patients at all stages of the disease with a favorable risk-benefit ratio.

**Keywords:** Ivermectin; Aspirin; Dexamethasone; Enoxaparin; Covid-19; I.D.E.A.

**Correspondence to:** Carvallo Hector, Department of Internal Medicine, Universidad Abierta Internamericana, San Juan, Argentina, E-mail: hymcarvallo@hotmail.com

**Received date:** February 16, 2021; **Accepted date:** March 26, 2021; **Published date:** March 31, 2021

**Citation:** Hector C, Roberto H (2021) Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirina against Covid-19 the I.D.E.A. Protocol. J Clin Trials. 11:459.

**Copyright:** © 2021 Hector C, et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ISBN: 978-9915-40-456-1



## INTRODUCTION

In late December 2019, the incidence of atypical pneumonia cases of unknown cause was reported in the Chinese city of Wuhan.

PCR (Polymerase Chain Reaction) studies found a coronavirus, which was >85% similar to a bat SARS-type CoV (bat-SL-CoVZC45).

SARS-type CoV (bat-SL-CoVZC45)

The early association identified between SARS-CoV with SARS-CoV-2 was supported by subsequent analyzes, where an important similarity in these transmembrane structures was made clear.

The only significantly different portion is a furin-binding domain in the SARS-CoV-2 protein S, which may expand tropism or increase virus transmission.

Studies on SARS-CoV proteins have revealed a potential role for IMPα/β1 during infection in the signal-dependent nucleocytoplasmic closure of the SARS-CoV nucleocapsid protein, which may affect host cell division. The predilection and competitiveness of the virus over ACE2 cell receptors has already been demonstrated, and its subsequent need for the importin described above is also confirmed. This functional receptor is found in multiple tissues, including alveolar epithelium of the lung, arterial and venous endothelium, smooth muscle, renal tubular epithelium, oropharyngeal mucosa and epithelium of the small intestine, largely explaining the clinical presentation of patients with COVID-19. So has its interaction with TMPRSS2 receptors (Figure1).

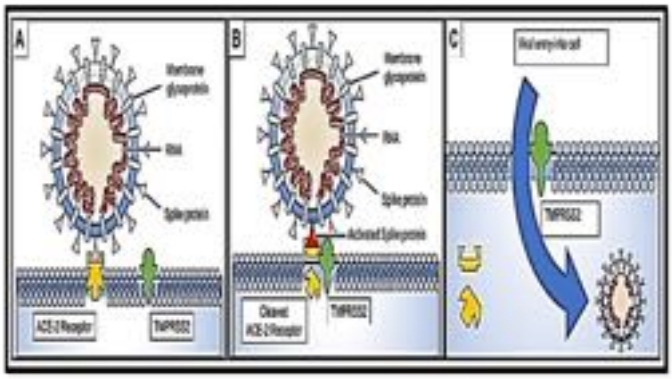



**Figure 1:** COVID 19 and ACE2 receptors

## DEVELOPMENT OF CLINICAL EVENTS

Before proceeding to list them, we must emphasize two premises:

Between 30 and 50% of patients who contract COVID 19 will be asymptomatic or oligosymptomatic. This fact will not give rise to the consultation, and will directly affect a notorious under-registration of the cases.

The second, even more disturbing, premise is that these patients are as contagious as the moderate and severe cases.

The virus incubation period has been calculated at 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of patients are said to have symptoms at 11 days (95% CI 8.2 to 15.6 days).

A mortality of 3.1 % has been calculated.

The average COVID patient presents with fever (78%), cough (60-79%) and myalgias or fatigue (35.8 to 44%).

55% develop dyspnea, which appears on average 8 days after the onset of symptoms.

To the manifestations expressed above, the presence of bilateral conjunctival injection should be added, without associated secretions, hypogeusia, skin rash and hyposmia.

Diagnostic confirmation is made through laboratory studies, which can be performed on a wide variety of biological samples.

Bronchoalveolar lavage samples showed the highest sensitivity (93%), followed by sputum samples (72%), nasal swabs (63%), fiberoptic brush biopsy (46%), pharyngeal swabs (32%), feces (29%) and, finally, blood (1%). A sensitivity of 91% is reported in saliva samples.

Computed Axial Tomography (CAT) is very useful as a complementary study in the diagnostic approach of COVID-19, but this does not discredit follow-up by conventional Radiology, if more sophisticated means are not available.

Evidence suggests that a subgroup of patients with severe forms of COVID 19 may have cytokine storm syndrome.

Therefore, we recommend the identification and treatment of hyperinflammation using existing approved therapies with proven safety profiles to address the immediate need to reduce increasing mortality (see Therapeutic Proposal).

Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (SHLH) is a poorly recognized hyperinflammatory syndrome characterized by fatal and fulminant hypercytokinemia with multiple organ failure.

In adults, SHLH is most often triggered by viral infections, and occurs in 3.7–4.3% of sepsis cases.

The cardinal features of sHLH include constant fever, cytopenias, and hyperferritinemia; Pulmonary involvement (including ARDS) occurs in approximately 50% of patients.

A cytokine profile that resembles sHLH is associated with the severity of COVID-19 disease, characterized by an increase in interleukin (IL) -2, IL-7, granulocyte colony stimulating factor, protein 10 inducible by interferon-γ, monocyte chemoattractant protein, macrophage inflammatory protein 1-α and tumor necrosis factor-α.

Mortality predictors from a recent multicenter retrospective study of 150 confirmed cases of COVID-19 in Wuhan, China included elevated ferritin (mean 1297.6 ng / ml in non-survivors versus 614.0 ng / ml in survivors; $p<0.001$) and IL-6 ($p<0.0001$), suggesting that mortality could be due to viral hyperinflammation (Figure. 2).

ISBN: 978-9915-40-456-1



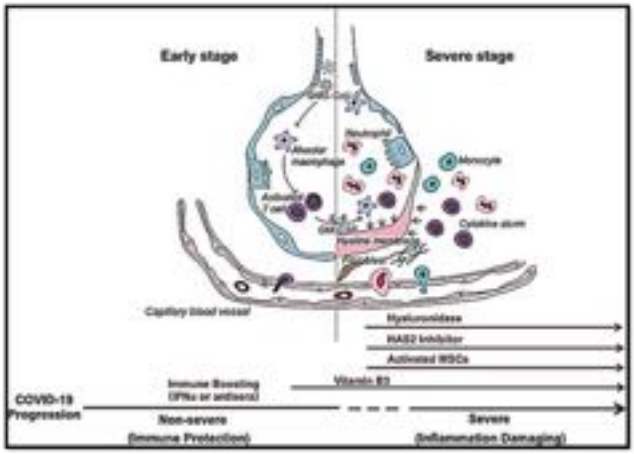



**Figure 2:** Aggressive forms of infection.

However, cases have been reported where tissue and organ involvement has been found whose concentration of ACE receptors is very dissimilar (myocardium, brain). In all of them, the common denominator was small vessel thrombosis, as seen in entities such as Catastrophic Antiphospholidic Syndrome.

More than a century ago, Virchow proposed that the formation and spread of thrombi was caused by abnormalities in three key areas:

Blood flow

The vascular wall

The components of blood

These three factors are known as the Virchow triad (Figure.3).

Currently the Virchow triad factors have been narrowed down in more detail:

Circulatory stasis: abnormalities of hemorrheology and turbulence in vascular bifurcations and stenotic regions.

Injury to the vascular wall: abnormalities in the endothelium, such as atherosclerosis and associated vascular inflammation.

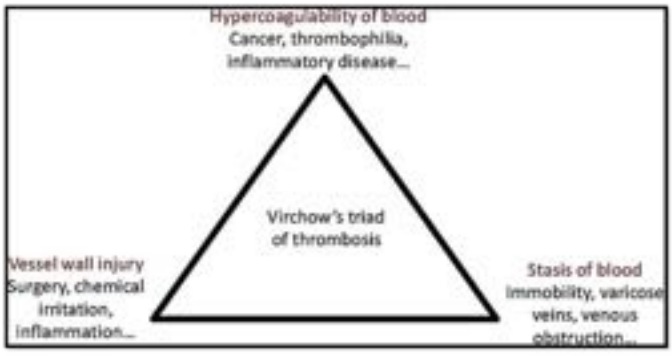



**Figure 3:** Updated virchow triad.

**Hypercoagulable state:** Abnormalities in the coagulation and fibrinolytic pathways and in platelet function associated with an increased risk of VTE and other cardiovascular diseases (such as Coronary Artery Disease [CPA], heart failure and stroke in patients with AF). All lead to a state of hypercoagulability, which could explain the formation of microthrombosis in different locations, As has been repeatedly reported in patients with COVID 19.

## BASES OF THE PROPOSED THERAPEUTICS

They rest on four pillars: Ivermectin, Aspirin, Dexamethasone and Enoxaparin.

## IVERMECTIN

Ivermectin is a broad-spectrum antiparasitic, with vermicidal and ectoparasiticidal properties. It was discovered and marketed for animal use in the early 1980s.

Approved in 1997 by the FDA for single-dose strongyllidiasis of 200 mcg /kg and crusted scabies (Scabies Norway) in patients with AIDS at a dose of 200 mcg/kg, every week for 2 weeks.

In Argentina, it has been available for human use for almost 20 years.

But, much more recently, its viricidal effects have been compiled on different varieties of flavivirus, dengue, Zica, Chikunguña, etc.

Ivermectin has been reported to be a SARS-CoV-2 inhibitor. This activity is believed to be due to the dependence of many different RNA viruses on IMPα/β1 during infection. These reports suggested that the inhibitory activity of ivermectin nuclear transport may be effective against SARS-CoV-2, since they demonstrate that ivermectin has antiviral action against the clinical isolate of SARS-CoV-2 in vitro, with a single dose capable to control viral replication in 24-48 hours in vitro.

Apart from the intracell effect of IVM, more mechanisms of action have been described (Figure 4).

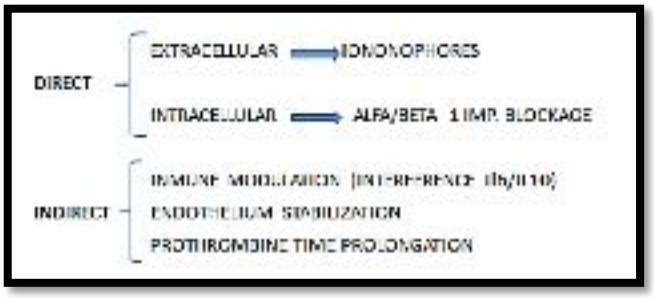



**Figure 4:** Invermectin mechanisms of action against covid infection.

Although in vitro studies have used doses that –extrapolated to those recommended in the treatment of ectoparasitosis in humans– might seem high, the truth is that studies carried out in healthy volunteers, more than two decades ago, proved that the usual doses they can be increased tenfold, without significant side and / or adverse effects.

## ASPIRIN

Aspirin is the common name for acetylsalicylic acid. The chemical production is based on the salicylic acid obtained by synthesis. Its most common uses and for what it was first used was as an analgesic (for pain), antipyretic (to lower fever) and anti-inflammatory. It is classified as a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). In 1989 the first large study was published that proved that Aspirin reduces cardiovascular risk, acting as an antiplatelet agent.

These were low-dose Aspirin, and the risk of myocardial infarction was found to decrease by 44% when the previously named dose of Aspirin was administered.

## HEPARIN AND ENOXAPARIN

Heparins are injectable anticoagulant substances. A distinction should be made between standard heparin or unfractionated heparin (HNF) and low molecular weight heparins (LMWH).

HNF is made up of a heterogeneous mixture of polysaccharide

ISBN: 978-9915-40-456-1



chains of variable length.

LMWHs are the result of fragmentation of HNF by different methods to achieve products with lower and more homogeneous molecular weights. They are also made up of a mixture of polysaccharide chains and their average molecular weight is much lower. The antithrombotic and anticoagulant activity of HNF is related to the ability to inhibit factor Xa and factor IIa respectively. LMWHs have less inhibitory activity to thrombin or factor IIa but maintain the same potency with respect to factor Xa, so it is expected that they present a lower risk of bleeding but the same antithrombotic activity.

## CORTICOSTEROIDS

Systemic corticosteroids are powerful anti-inflammatory and immunosuppressive agents. They can be administered intravenously, intramuscularly, orally, intralesionally, and topically. Its side effects increase with high, long and frequent doses.

Corticosteroids are drugs frequently used in various clinical situations, because they are powerful anti-inflammatories and immunomodulators.

Glucocorticoids passively diffuse through the cell membrane, then join soluble receptor proteins in the cytoplasm. They are used, among others, for the treatment of some rheumatic diseases. A separate case, well known but not studied in the current contingency, is acute adrenal insufficiency. The RECOVERY Trial proved DM is useful to reduce mortality.

| MINOR CRITERIA | MAJOR CRITERIA |
|---|---|
| Fever less than 38.5 °<br>Isolated diarrheal episodes<br>Hyposmia or Hypogeusia<br>Mild desaturation (between 96 and 93%)<br>Dyspnea without matter<br>Polymyoarthralgias<br>Persistent headache<br>Abdominal pain | Fever higher than 38.5 °<br>Diarrhea (more than 3 diarrheic stools / day)<br>Flictenular conjunctivitis<br>Strong desaturation (less than 92%)<br>Tachypnea (FR> 25 / minute)<br>Livedo reticularis<br>Giant urticharia |

Table 1: Criterias.

## I.D.E.A. TRIAL

Based on the precedent data, we performed a Clinical Trial based on the above-mentioned four drugs, on a gradual scale, and according the severity of each case

That Trial, and its outcomes, were duly submitted to the National Library of Medicine (USA) in July 2020. It consisted in a prospective, two-arms (not randomized but based on consentments), study. The control group received all the other options available (hydroxicloroquine, lopinavir-ritonavir, convalescent plasma, etc.).

In order to determine the dose and combination, we developed our own severity score.

### INTERPRETATION

| Mild cases | Moderate cases | Severe cases |
|---|---|---|
| Only minor criteria findings | 3 major crit. findings,<br>or 2 major + 2 minor | 4 major crit. Findings or 3 major + 2 minor |

**Table 2:** Interpretation.

| Disease severity | Ivermectin | Corticoid | | Ventilation |
|---|---|---|---|---|
| Firm Suspicious Case or Confirmed case | 24 mg orally at a dose of 200 ug / kg in a single dose, to be repeated a week later | No | Aspirin 250 mg orally | No |
| Moderate clinical stage | 36 mg orally at a dose of 400 ug / kg in a single dose, to be repeated a week later | Dexamethasone 4 mg (parenteral) | idem | Low Flow Washed Oxygen or Oxygen Concentrator |
| Severe case with bilateral pneumonia | 48 mg via gastric cannulae, at a dose of 600 ug/kg in a single dose, to be repeated a week later | idem | Enoxaparin100 UI/kg (1 mg/kg) | Mechanical Ventilation |

**Table 3:** Disease severity.

### EQUIVALENCES

Dose of 300 micrograms/kg orally, 0.6% drops=1.5 drops/kg of weight

Dose of 400 micrograms/kg orally, 0.6% drops=2.25 drops/kg of weight

Dose of 600 micrograms/kg orally, 0.6% drops=3 drops/kg of weight

When possible, we preferred to use IVM solution instead of tablets, because of its easier absorption and the velocity to reach Tmax and tissue concentration. Solution is also a better alternative if gastric cannulae shall be used.

### OUTCOMES

According to our clinical criteria, patients were divided into two major groups: outpatients and admitted patients. Among the admitted patients (Figure 5), death rate was 7 times less with the I.D.E.A. protocol, if compared to all other applied treatments.

In this case, it is important to mention that corticosteroids and or enoxaparin were used on both arms.

It is important to emphasize that death was taken as final "adverse reaction", thus avoiding any subjective bias.

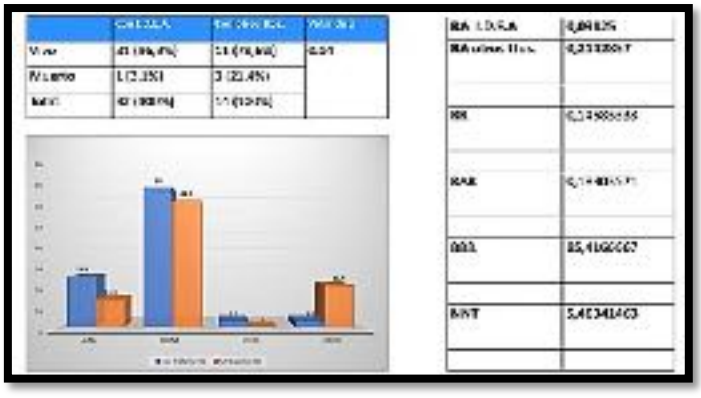


**Figure 5:** Outcomes in admitted patients.

ISBN: 978-9915-40-456-1



In the outpatients´group, the adverse effect considered was the need of ulterior admittance, as it has been observed worldwide that this happens in up to 10 % of the mild cases, during the two weeks posterior to diagnosis.

None of those 135 patients (0,0 %) needed to be admitted (Fig. 6)

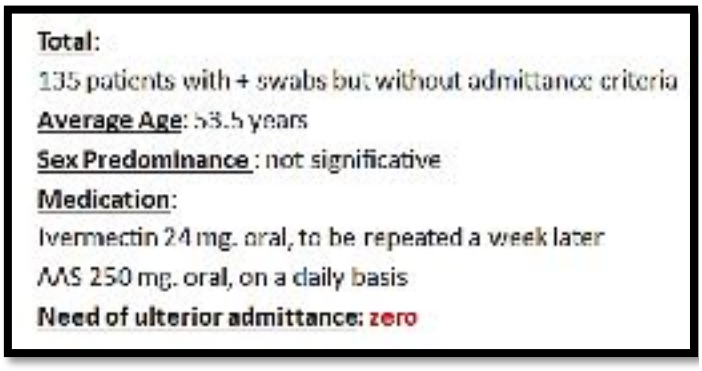



**Figure 6:** Mild cases outcomes.

## CONCLUSION

Given the rapid advance of the pandemic, the sequel of death that it leaves behind, the lack of sustainable evidence in the experimental treatments proposed up till now, the presence of all the drugs proposed by us in the national pharmacopoeia, their low cost in relation to the other trials, the scarce incidence of side effects, and the possibility of massive use without the limitations of dose, we conclude that the combination ivermectin + aspirin + dexamethasone + enoxaparin is a very desirablealternative.

Since we finished our Trials, 54 more ones have been submitted to the NLM (USA), 35 of which already contain results. A meta-analysis of those 37 Trials concluded all of them had positive results, and the possibility of bias was almost inexistent (Figure 7).

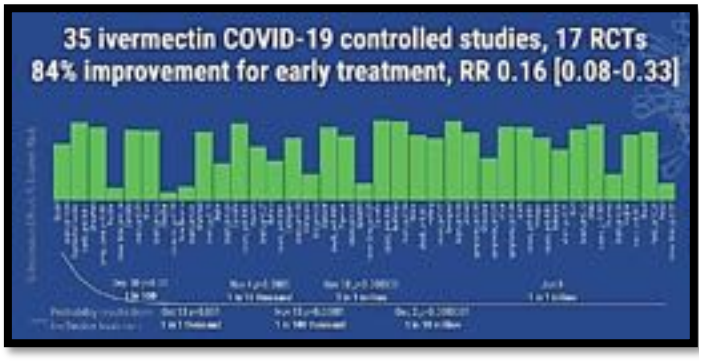



**Figure 7:** Meta-Analysis of trials using Ivm.

## ACKNOWLEDGEMENT

This Trial received no public or private funding.

Conflict of Interest

The Authors manifest no conflict of interests.

## REFERENCES

1. AJ Rodriguez-Morales, JA Cardona-Ospina: Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis Travel medicine and Infectious Disease. 2020.
2. P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020.
3. Haruhiko Ogawa: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020.
4. Ning Tang: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' Journal of thrombosis and haemostasis. 2020.
5. Jean M. Connors and Jerrold H. Levy: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020.
6. Hirsch, R. Potential benefits of aspirin and enoxaparin in COVID 19 cases (personal communication). 2020
7. Anetta Undas et al. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. Review Article. Blood. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292.
8. Buchanan MR, Hirsh J. Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. N Engl Reg Allergy Proc. 1986;7 (1):26-31.
9. Ignasi Rodríguez-Pintó et al.: The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients Rheumatolo. 2018;57(7):1264–1270.
10. NICE COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19
11. Batya Swift Yasgur: More evidence hydroxychloroquine is ineffective, harmful in COVID-19. 2020.
12. Colette DeJong, MD1; Robert M. Wachter: The Risks of Prescribing Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19—First, Do No Harm. JAMA Intern Med. 2020.1853.
13. Bin Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 May 7, 2020 N Engl J Med 2020; 382:1787-1799.
14. Neil M. Ampel et al.: Lopinavir-Ritonavir Was Not Effective for COVID-19 N Engl J Med 2020.
15. Ed Silverman, Adam Feuerstein, and Matthew Herper: New data on Gilead's remdesivir show no benefit for coronavirus patients. 2020.
16. ClinicalTrials.gov Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT) Sponsor: University Hospital Inselspital, Berne Information provided by (Responsible Party): University Hospital Inselspital, Berne. 2020.
17. L. Bielory: Clinical complications of heterologous antisera administration. Journal of Wilderness Medicine 2, 127-139 (1991) Division of Allergy & Immunology, UMDNJ - New Jersey Medical School. 1991.
18. Ziegler CGK et al. 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.
19. Jairo Victoria Ch.: Ivermectina nuevos usos de una vieja droga; revisión. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Volumen 7, número 1, febrero de 1999.
20. F Giovannoni: Rol antiviral intrinseco de PML en la infección con flavivirus - 2018 - ri.conicet.gov.ar. 2018.

ISBN: 978-9915-40-456-1



21. L Del Carpio Orantes: NS2B-NS3-Zika, therapeutic white for zika infection - EC Microbiol. 2017.

22. MV Palmer, WC Stoffregen West Nile Virus Infection in Reindeer (Rangifer Tarandus) - Journal of Infectious dis., 2004.

23. Gubler DJ.The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. Clin Infect Dis. 2007 Oct 15;45 (8):1039-46. Epub. 2007.

24. Chilinh Nguyen et al.: Evaluation of a novel West Nile virus transmission control strategy that targets Culex tarsalis with endectocide-containing blood meals. 2019

25. Ivermectina: sus múltiples usos, seguridad y toxicidad JV Ch - 2010 - sochiderm.org

26. TP de Castro, DPF Duarte, DP Carvalho: Estudo preliminar sobre os efeitos clínicos do tratamento da Febre Chikungunya aguda usando Ivermectina como fármaco antiviral. - ampe-med.com. 2017.

27. Botargues M, Enz P, Musso C.: Tratamiento con corticoides. Evid Act. Pract Ambul. 14 33-36 Ene-Mar 2011.

28. Leon Caly; Julian D.Druce; Mike G.Catton; David A.Jans; Kylie M.Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research. 2020

29. Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists. 2020.

30. Ursula B Kaiser et al.: Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 5, 31 2020.

31. Caly, L. et al: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro Antiviral Research ELSEVIER Volume 178, 2020, 104787 pags. 1 a 4

32. Patel, Amit et al: Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City. MMEHRA@BWH.HARVARD.EDU

33. Cynthia A. Guzzo et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. Journal of Clinical Pharmacology, 2002;42:1122-1133 American College of Clinical Pharmacology

34. Guang Chen Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020.

35. Kelvin Kai-Wang To: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study., www.thelancet.com/infection Published online March 23, 2020

36. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, et al. (April 17, 2020) A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. Cureus 12(4): e7708.

37. O. Z. Baraka B. M. Mahmoud C. K. Marschke T. G. Geary M. M. A. Homeida J. F. Williams: Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with Onchocerca volvulus. Eur J Clin Pharmacol (1996) 50 : 407–410 © Springer-Verlag 1996

38. G. Edwards, A. Dingsdale, N. Helsby, M. L'E. Orme, and A. M. Breckenridge: The Relative Systemic Availability of Ivermectin After Administration as Capsule, Tablet, and

39. Oral Solution. Department of Pharmacology and Therapeutics, The University of Liverpool, Liverpool. Eur J Clin Pharmacol (1988) 35:681-684

40. Ceccotti, E.: El COVID 19, la saliva y la mucosa lingual. Panondonto.com.ar (2020)

41. Supinda Bunyavanich, Anh Do, Alfin Vicencio: Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA Published online May 20, 2020

42. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan M.; y Martín, Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. Eurnekián. Edicion especial nro. 5 covid-19 (abril 2020) pp16-27.

43. Hirsch, Roberto; Nacucchio, Marcelo; Cassará, María L.; Ghirardi, Patricio; y Carvallo, Héctor E.: Ivermectina su utilidad en profilaxis, terapéutica e inmunidad contra el covid 19. Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edición especial nro. 6 covid-19 pp. 2-42 (Mayo 2020).

44. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan; y Martín Mirta: Iver- mectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en COVID 19. Rev. Educándonos. Arch. Arg. Derm. 2020; 7 (2): 40-42.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Trials

Research Article

# Seguridad y eficacia en el uso combinado de ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina contra COVID- 19: el protocolo IDEA

Carvallo Héctor[1], Hirsch Roberto[2]

**RESUMEN**

Desde el primer brote en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019, hasta el día de hoy, 28 de mayo de 2020, el número de muertes por coronavirus excedió los 2.5 millones de personas.

Hasta el momento, solo en Argentina, se han confirmado 50.000 muertes. Aún no hay un patrón de diagnóstico claro con respecto a esta entidad excepcional, salvo la involucración de la piel unilateral, la aparición temprana de síntomas, ANA positivo y el resultado del test de Borrelia burgdorferi negativo. Por lo tanto, presentamos un caso nuevo de un joven marroquí.

Ningún tratamiento probado a nivel mundial ha sido completamente eficaz en la lucha contra el COVID-19, de acuerdo a los informes de la OMS, la NIH, la NICE y a los datos acumulados.

Nuestra propuesta consiste en una combinación de fármacos que se basa en la fisiopatología del virus. Hemos diseñado un tratamiento llamado "I.D.E.A", basada en cuatro fármacos de bajo costo que se encuentran disponibles en la Farmacopea Argentina:

- Ivermectina (IVM) en solución oral para reducir la carga viral en todas las etapas de COVID-19.
- Dexametasona 4 mg en solución inyectable como fármaco antiinflamatorio para tratar las reacciones hiperinflamatorias de la infección provocada por COVID.
- Enoxaparina en solución inyectable como anticoagulante para tratar la hipercoagulabilidad en casos graves.
- Aspirina 250 mg en comprimidos para prevenir la hipercoagulación en casos leves y moderados.

Excepto por la solución oral de Ivermectina, que se utilizó en dosis más altas que las aprobadas para tratar parasitosis, todos los otros fármacos se utilizaron con dosis e indicaciones aprobadas previamente. Con respecto a la seguridad de la Ivermectina, diversos estudios orales demostraron que es segura, aún cuando se utiliza en dosis diarias más altas que las ya aprobadas.

Se llevó a cabo un estudio clínico con pacientes de COVID-19 en el Hospital Eurnekian, en la Provincia de Buenos Aires, Argentina. El protocolo del estudio y los resultados finales se describen en este artículo. Se compararon los resultados con los datos publicados y con los datos de los pacientes del hospital que recibieron otros tratamientos.

Ninguno de los pacientes que presentó síntomas leves requirió internación. Solo murió un paciente (0.59% de todos los pacientes incluidos frente a 2.1% de la tasa de mortalidad por la enfermedad en Argentina en la actualidad; 3.1% de los pacientes hospitalizados frente a 26.8% de la tasa de mortalidad en los datos publicados).

El protocolo I.D.E.A demostró ser una alternativa muy eficaz para prevenir la progresión de la enfermedad de COVID-19 en casos leves y para disminuir la mortalidad en pacientes en todas las etapas de la enfermedad, con una relación riesgo-beneficio favorable.

**Palabras clave**: Ivermectina; Aspirina; Dexametasona; Enoxaparina; Covid-19; I.D.E.A

Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, San Juan, Argentina; Departamento de Infectología, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Correspondencia a: Carvallo Hector, Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, San Juan, Argentina, mail: hymcarvallo@hotmail.com

Fecha de recepción: 16 de febrero de 2021;
Fecha de aceptación: 26 de marzo de 2021;
Fecha de publicación: 31 de marzo de 2021.

## INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, en la ciudad china de Wuhan, se reportó la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Trials

Research Article

En los estudios de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) realizados se encontró un tipo de coronavirus, que era >85% similar a bat SARS-type CoV (bat-SLCoVZC45).

La temprana asociación identificada entre SARS-CoV y SARS-CoV2 fue compatible con análisis posteriores, en los que se refleja con claridad la similitud significativa de estas estructuras transmembranarias.

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

Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un posible papel de IMPα/β1 durante la infección en el cierre nucleocítoplásico dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV.

Ya se ha comprobado la predilección y competitividad del virus en los receptores celulares ACE2, así como también la necesidad de la importina arriba descrita. Este receptor funcional se encuentra en diversos tejidos, entre ellos, el epitelio alveolar del pulmón, el endotelio arterial y venoso, el músculo liso, el epitelio tubular renal, la mucosa rino-orofaríngea y el epitelio del intestino delgado, lo que explica en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19. A su vez, el virus interacciona con los receptores TMPRSS2 (Figura 1).

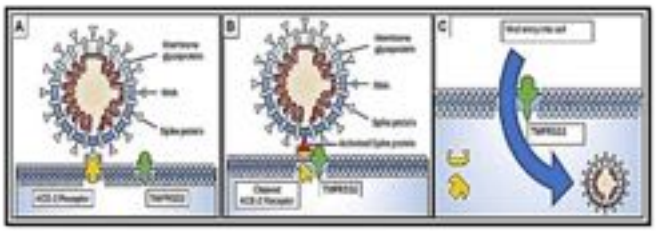


**Figura 1: COVID- 19 y receptores ACE2**

**DESARROLLO DE LOS CASOS CLÍNICOS**

Antes de proceder a enumerar el desarrollo de los casos clínicos, debemos resaltar dos premisas:

Entre 30 y 50% de los pacientes que contraen COVID-19 serán asintomáticos u oligosintomáticos. Este hecho no aumentará las consultas y afectará de manera directa y notoria el subregistro de los casos.

La segunda premisa, aún más alarmante, es que estos pacientes serán tan contagiosos como los casos moderados y severos.

Se calculó que el período de incubación del virus es de 5.1 días (95% CI, 4.5 a 5.8 días), y se sabe que el 97.5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (95% CI 8.2 a 15.6 días).

Se calculó una tasa de mortalidad del 3.1%.

El paciente promedio de COVID presenta fiebre (78%), tos (60-79%) y mialgia o fatiga (35.8 a 44%).

El 55% de los pacientes desarrolla disnea, que aparece en promedio 8 días después de que comiencen los síntomas.

A las manifestaciones arriba mencionadas, se debería sumar la presencia de inyección conjuntival, sin secreciones asociadas, hipogeusia, erupción cutánea e hiposmia.

La confirmación del diagnóstico se hace a través de estudios de laboratorio, que pueden llevarse a cabo en una gran variedad de muestras biológicas.

La muestra de lavado broncoalveolar demostró la máxima sensibilidad (93%), seguida por el cultivo de esputo (72%), el cultivo nasofaríngeo (63%), la biopsia realizada con cepillo de fibra óptica (46%), el cultivo faríngeo (32%), la muestra de heces (29%) y, finalmente, la muestra de sangre (1%). La muestra de saliva demostró 91% de sensibilidad.

La tomografía axial computada (TAC) es muy útil como estudio complementario en el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, esto no desacredita el seguimiento a través de estudios de radiología convencional, si no están disponibles otros recursos más sofisticados.

La evidencia sugiere que un subgrupo de los pacientes que padecen formas severas de COVID-19 podrían tener el síndrome de tormenta de citocinas.

Por lo tanto, recomendamos la identificación y el tratamiento de la hiperinflamación, utilizando tratamientos aprobados existentes, que tienen perfiles probadamente seguros, para tratar la necesidad inmediata de reducir la mortalidad creciente (ver propuesta terapéutica).

La linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal, con manifestaciones de insuficiencia multiorgánica.

En adultos, la SHLH se desencadena con mayor frecuencia debido a infecciones virales y sobreviene en el 3.7– 4.3% de los casos de sepsis.

Las características cardinales de la SHLH incluyen fiebre constante, citopenia e hiperferritinemia; la afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes.

El perfil de citoquina que es similar a SHLH se asocia a la gravedad de la enfermedad del COVID-19, caracterizada por un incremento de interleucina (IL) -2, IL-7, del factor estimulante de colonias de granulocitos, de la proteína 10 inducible por interferón-γ, de la proteína quimioatrayente de monocitos, de la proteína inflamatoria de macrófagos 1-α y del factor de necrosis tumoral -α.

Los predictores de mortalidad de un reciente estudio retrospectivo multicéntrico sobre 150 casos de COVID-19 en la ciudad de Wuhan, China, incluyen ferritina elevada (medida 1297.6 ng / ml en no-supervivientes comparado con 614.0 ng / ml en supervivientes; p<0.001) y IL-6

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Trials

Research Article

(p<0.0001), lo que sugiere que la mortalidad podría ser causada por la hiperinflamación viral (Figura 2).

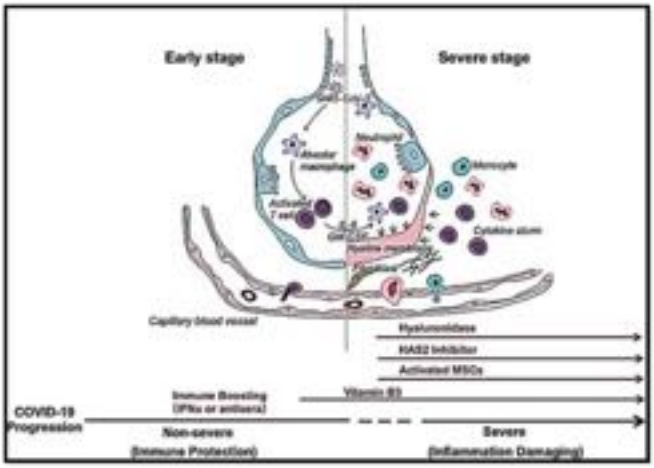



**Figura 2: Formas agresivas de la infección.**

No obstante, se han reportado casos con afectación de tejidos y órganos cuya concentración de los receptores ECA2 es muy disímil (miocardio, cerebro). En todos ellos, el común denominador fue la trombosis de pequeños vasos, tal cual se observa en entidades tales como el Síndrome Antifosfolípido Catastrófico.

Hace más de un siglo, Virchow propuso que la causa de la formación y propagación de los trombos era la anomalía en alguna de estas tres áreas: La circulación sanguínea, La pared vascular, Los componentes de la sangre

Estos tres factores se conocen como la tríada de Virchow (Figura 3).

Aquí, la tríada de Virchow ha sido reducida más detalladamente:

Estasis circulatoria: anomalías de hemorreología y turbulencia en las bifurcaciones vasculares y en las regiones estenóticas.

Daño en la pared vascular: anomalías en el endotelio, como la aterosclerosis y la inflamación vascular asociada.

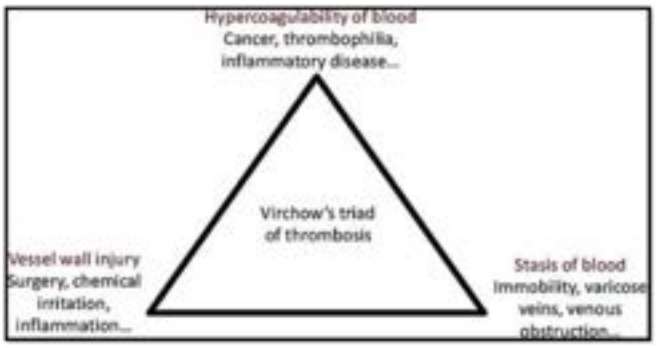



**Figura 3: Tríada de Virchow actualizada.**

Estado de hipercoagulabilidad: Anomalías en las vías fibrinolíticas y de coagulación y en la función de las plaquetas asociada con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) y otras enfermedades cardiovasculares (como la enfermedad de las arterias coronarias, la insuficiencia cardíaca y el derrame cerebral en pacientes que padecen fibrilación auricular). Todo esto lleva a un estado de hipercoagulabilidad, que explicaría la formación de microtrombosis en diferentes sitios, como se ha reportado repetidamente en pacientes con COVID-19.

**BASES DEL PROPUESTA TERAPÉUTICA**

La propuesta terapéutica se basa en cuatro pilares: Ivermectina, Aspirina, Dexametasona y Enoxaparina.

**IVERMECTINA**

La Ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, con propiedades vermicidas y ectoparasiticidas. Fue descubierta y comercializada para uso veterinario a principios de la década de 1980.

Fue aprobada en 1997 por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para una sola dosis de 200 mcg/ kg para estrongiloidiasis y escabiosis costrosa (Sarna Noruega) en pacientes con SIDA a una dosis de 200 mcg/ kg, cada semana por dos semanas.

En Argentina, la Ivermectina ha estado disponible para uso humano por casi veinte años.

Sin embargo, más recientemente, se han ido recopilando sus efectos virucidas sobre diferentes tipos de flavivirus, dengue, Zica, Chikunguña, etc.

Se dio cuenta de que la Ivermectina es un inhibidor de SARS-CoV-2. Se cree que esto se debe a la dependencia de muchos virus ARN en las IMPα / β1 durante la infección. Estos informes sugieren que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de la Ivermectina podría ser eficaz contra SARS-CoV-2, ya que demuestran que la Ivermectina posee acción antiviral contra el SARS-CoV-2 in vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs in vitro.

Aparte del efecto intracelular de la IVM, se describen otros mecanismos de acción de la IVM frente a la infección por COVID (Figura 4)

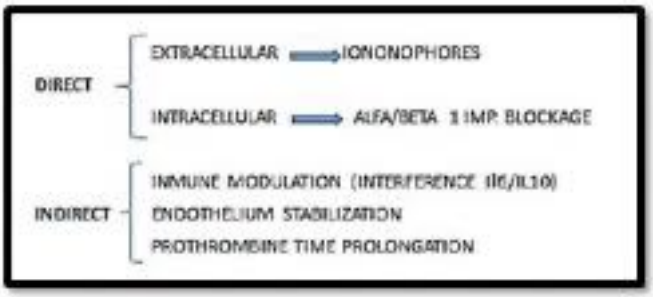



**Figura 4: Mecanismos de acción de la Ivermectina frente a la infección por COVID-19.**

A pesar de que los estudios in vitro han utilizado dosis que —extrapoladas a las dosis recomendadas en el tratamiento de ectoparasitosis— podrían parecer altas, la

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Trials

Research Article

realidad es que las investigaciones llevadas a cabo con voluntarios sanos hace más de dos décadas demostraron que las dosis usuales pueden ser incrementadas hasta diez veces sin que traigan efectos secundarios y/o adversos.

**ASPIRINA**

Aspirina es el nombre comercial del ácido acetilsalicílico. La producción química se basa en el ácido salicílico obtenido mediante síntesis. El uso más común de la aspirina, y para lo que fue utilizada inicialmente, es como analgésico (para el dolor), antipirético (para bajar la fiebre) y antiinflamatorio. Se clasifica como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). En 1989 se publicó el primer gran estudio que demostró que la Aspirina reduce el riesgo cardiovascular, dado que actúa como agente antiplaquetario. Estas eran dosis bajas de Aspirina, y se encontró que el riesgo de infarto agudo de miocardio disminuía un 44% cuando se administraba la dosis de Aspirina nombrada anteriormente.

**HEPARINA Y ENOXAPARINA**

La heparina es una sustancia anticoagulante inyectable. Se debe distinguir entre la heparina estándar o heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

La HNF está compuesta por una mezcla heterogénea de polisacáridos de longitud variable.

Las HBPM son resultado de la fragmentación de la HNF mediante diferentes métodos para lograr productos con pesos moleculares más bajos y homogéneos. También están hechos de una mezcla de cadenas de polisacáridos y el promedio de su peso molecular es mucho más bajo. 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 tienen menor capacidad de inhibir la trombina o el factor IIa, pero mantienen la misma potencia con respecto al factor Xa. Por lo tanto, se espera que presenten menor riesgo de hemorragia, pero la misma actividad antitrombótica.

**CORTICOIDES**

Los corticoides sistémicos son agentes antiinflamatorios e inmunosupresores poderosos que pueden ser administrados por vías intravenosas, intramusculares, orales, intralesionales y tópicas. Los efectos secundarios incrementan con dosis altas, prolongadas y frecuentes.

Los corticoides son fármacos que se utilizan con frecuencia en diversas situaciones clínicas, ya que son antiinflamatorios e inmunomoduladores poderosos.

Los glucocorticoides se difunden a través de la membrana celular; luego, se unen a los receptores solubles en el citoplasma. Se utilizan, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades reumáticas. Un caso aparte, conocido pero no estudiado, en la actual contingencia, es la insuficiencia adrenal. Los estudios sobre el período de recuperación demostraron que la diabetes mellitus (DM) es útil para reducir la mortalidad.

**ENSAYO I.D.E.A**

Apoyándonos en los datos precedentes, llevamos a cabo un ensayo clínico basado en los cuatro fármacos arriba mencionados, en una escala gradual y de acuerdo a la severidad de cada caso. Se presentó ese ensayo y los respectivos resultados en la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de Estados Unidos en Julio de 2020. Consistió en un estudio prospectivo comparativo con dos grupos (no aleatorio, sino basado en consentimiento). El grupo de control recibió las otras opciones disponibles (hidroxiclorina, ritonavir/lopinavir, plasma convaleciente, etc).

Para determinar una dosis y la combinación, elaboramos nuestra propia escala de gravedad.

| CRITERIOS MENORES | CRITERIOS MAYORES |
|---|---|
| Dosis de 600 microgramos/kg en forma oral, al 0.9% en gotas = 3 gotas/kg de peso.<br>Desaturación leve (entre 99 y 93%).<br>Disnea sin materia.<br>Polimicartralgias.<br>Cefalea persistente.<br>Dolor abdominal. | Fiebre mayor de 38.6°.<br>Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día).<br>Conjuntivitis [illegible]<br>Desaturación [illegible] (inferior a 90%).<br>Taquipnea (FR > 25/minuto).<br>Invecto [illegible]<br>Utilizamos [illegible] |

**Tabla 1: Criterios.**

| Casos leves | Casos moderados | Casos severos |
|---|---|---|
| Criterios menores únicamente | 3 hallazgos mayores o 2 mayores + 2 menores | 4 hallazgos mayores o 3 mayores + 2 menores |

**Tabla 2: Interpretación.**

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Trials

Research Article

| Severidad de la enfermedad | Ivermectina | Corticoides | | Ventilación |
|---|---|---|---|---|
| Caso leve confirmado o firme sospecha | 24 mg oral en una dosis de 300 µg/kg en una sola dosis, a repetir en una semana. | No | Aspirina 250 mg en forma oral | No |
| Etapa de cuadro moderado | 35 mg en forma oral en una dosis de 450 µg/kg en una sola dosis, a repetir en una semana. | Dexametasona 4 mg (parenteral) | Ídem | Oxígeno a bajo flujo o concentrador de oxígeno |
| Caso severo de neumonía bilateral | 48 mg por sonda gástrica, a una dosis de 600 µg/kg en una sola dosis, a repetir en una semana | Ídem | Enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) | Ventilación mecánica |

**Cuadro 3: Gravedad de la enfermedad.** *

**EQUIVALENCIAS**

Dosis de 300 microgramos/ kg en forma oral, al 0.6% en gotas = 1,5 gotas/kg de peso

Dosis de 450 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

Cuando fue posible, preferimos usar la solución oral de IVM, en vez de los comprimidos, debido a su mayor facilidad de absorción y a su velocidad de alcance de Tmax y de concentración del fármaco en el tejido. La solución también es una mejor opción si se utiliza una sonda gástrica.

*Nota del traductor: la discrepancia entre las dosis del original con respecto a la traducción se debe -según los Autores- a un error de tipeo en el original (inglés). Tómense como válidas las dosis referidas en la traducción (español).

**RESULTADOS**

De acuerdo a nuestro criterio clínico, los pacientes fueron divididos en dos grandes grupos: pacientes ambulatorios y pacientes hospitalizados. Entre los pacientes hospitalizados (Figura 5), la tasa de mortalidad fue 7 veces menor con el protocolo I.D.E.A, en comparación con el resto de los tratamientos que se aplicaron. En este caso, es relevante mencionar que se utilizaron los corticoides y/o la enoxaparina en ambos brazos.

Es importante enfatizar que se tomó la muerte como una "reacción adversa" final, con el fin de evitar cualquier sesgo subjetivo.

**Figura 5: Resultados en los pacientes hospitalizados.**

En el grupo de pacientes ambulatorios, se consideró como efecto adverso la necesidad de posterior hospitalización, ya que se ha observado mundialmente que esto ocurre en hasta en el 10% de los casos leves, luego de dos semanas posteriores al diagnóstico.

Ninguno de estos 135 pacientes (0.0%) necesitó ser hospitalizado (Figura 6).

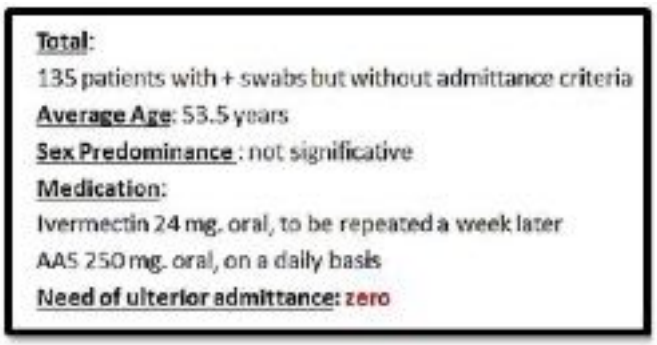



**Figura 6: Resultados de los casos leves.**

**CONCLUSIÓN**

Dado el rápido avance de la pandemia, las secuelas de muerte que deja, la falta de evidencia sustentable relativa a los tratamientos experimentales propuestos hasta ahora, además de la presencia de todos fármacos propuestos por nosotros en la farmacopea nacional, el bajo costo de los fármacos propuestos en comparación con otros ensayos, la escasa incidencia de efectos secundarios y la posibilidad de que los fármacos sean utilizados sin limitaciones de dosis, llegamos a la conclusión de que la combinación Ivermectina + Aspirina + Dexametasona + Enoxaparina es un alternativa muy conveniente.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Clinical Trials

Research Article

Desde que terminamos los ensayos, se han presentado 54 ensayos más en la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de Estados Unidos, de los cuales 35 ya tienen resultados. A partir de la realización de un metanálisis de esos 37 ensayos, se concluyó que todos los estudios tuvieron resultados positivos y que la posibilidad de sesgo era casi nula.

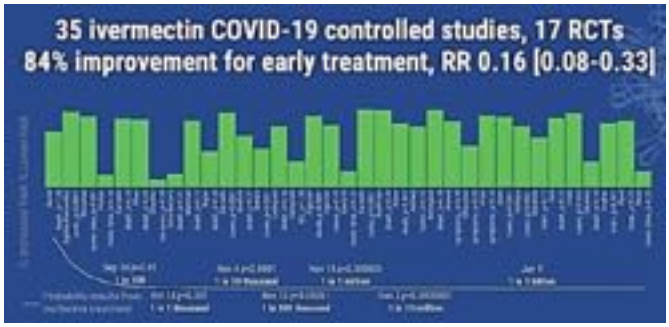



**Figura 7: Metanálisis de los estudios/ensayos que utilizan IVM.**

## AGRADECIMIENTOS

El ensayo no recibió financiamiento público ni privado.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. AJ Rodriguez-Morales, JA Cardona-Ospina: Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis Travel medicine and Infectious Disease. 2020.
2. P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020.
3. Haruhiko Ogawa: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020.
4. Ning Tang: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' Journal of thrombosis and haemostasis. 2020.
5.Jean M. Connors and Jerrold H. Levy: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020.
6. Hirsch, R. Potential benefits of aspirin and enoxaparin inCOVID 19 cases (personal communication). 2020.
7. Anetta Undas et al. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. Review Article. Blood. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292.
8. Buchanan MR, Hirsh J. Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. N Engl Reg Allergy Proc. 1986;7 (1):26-31.
9. Ignasi Rodríguez-Pintó et al.: The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients Rheumatolo. 2018;57(7):1264–1270.
10. NICE COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin- converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19
11. Batya Swift Yasgur: More evidence hydroxychloroquine is ineffective, harmful in COVID-19. 2020.
12. Colette DeJong, MD1; Robert M. Wachter: The Risks of Prescribing Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19— First, Do No Harm. JAMA Intern Med. 2020.1853.
13. Bin Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 May 7, 2020 N Engl J Med 2020; 382:1787-1799.
14. Neil M. Ampel et al.: Lopinavir-Ritonavir Was Not Effective for COVID-19 N Engl J Med 2020.
15. Ed Silverman, Adam Feuerstein, and Matthew Herper: New data on Gilead's remdesivir show no benefit for coronavirus patients. 2020.
16. ClinicalTrials.gov Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT) Sponsor: University Hospital Inselspital, Berne Information provided by (Responsible Party): University Hospital Inselspital, Berne. 2020.
17. L. Bielory: Clinical complications of heterologous antisera administration. Journal of Wilderness Medicine 2, 127-139 (1991) Division of Allergy & Immunology, UMDNJ - New Jersey Medical School. 1991.
18. Ziegler CGK et al. 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.
19. Jairo Victoria Ch.: Ivermectina nuevos usos de una vieja droga; revisión. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Volumen 7, número 1, febrero de 1999.
20. F Giovannoni: Rol antiviral intrinseco de PML en la infección con flavivirus - 2018 - ri.conicet.gov.ar. 2018.
21. L Del Carpio Orantes: NS2B-NS3-Zika, therapeutic white for zika infection - EC Microbiol. 2017.
22. MV Palmer, WC Stoffregen West Nile Virus Infection in Reindeer (Rangifer Tarandus) - Journal of Infectious dis., 2004.
23. Gubler DJ.The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. Clin Infect Dis. 2007 Oct 15;45 (8):1039-46. Epub. 2007.
24. Chilinh Nguyen et al.: Evaluation of a novel West Nile virus transmission control strategy that targets Culex tarsalis with endectocide-containing blood meals. 2019
25. Ivermectina: sus múltiples usos, seguridad y toxicidad JV Ch - 2010 - sochiderm.org
26. TP de Castro, DPF Duarte, DP Carvalho: Estudo preliminar sobre os efeitos clínicos do tratamento da Febre Chikungunya aguda usando Ivermectina como fármaco antiviral. - ampe-med.com. 2017.
27. Botargues M, Enz P, Musso C.: Tratamiento con corticoides. Evid Act. Pract Ambul. 14 33-36 Ene-Mar 2011.
28. Leon Caly; Julian D.Druce; Mike G.Catton; David A.Jans; Kylie M.Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research. 2020
29. Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists. 2020.
30. Ursula B Kaiser et al.: Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 105, Issue 5, 31 2020.
31. Caly, L. et al: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro Antiviral Research ELSEVIER Volume 178, 2020, 104787 pags. 1 a 4
32. Patel, Amit et al: Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City. MMEHRA@BWH.HARVARD.EDU
33. Cynthia A. Guzzo et al. Safety, Tolerability,and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. Journal of Clinical Pharmacology, 2002;42:1122-1133 American College of Clinical Pharmacology
34. Guang Chen Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020.
35. Kelvin Kai-Wang To: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study., www.thelancet.com/infection Published online March 23, 2020.
36. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, et al. (April 17, 2020) A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. Cureus 12(4): e7708.
37. O. Z. Baraka B. M. Mahmoud C. K. Marschke T. G. Geary M. M. A. Homeida J. F. Williams: Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with Onchocerca volvulus. Eur J Clin Pharmacol (1996) 50 : 407–410 © Springer-Verlag 1996
38. G. Edwards, A. Dingsdale, N. Helsby, M. L'E. Orme, and A.M. Breckenridge: The Relative Systemic Availability of Ivermectin After Administration as Capsule, Tablet, and Oral Solution. Department of Pharmacology and Therapeutics, The University of Liverpool, Liverpool. Eur J Clin Pharmacol (1988) 35:681-684
39. Ceccotti, E.: El COVID 19, la saliva y la mucosa lingual. Panondonto.com.ar (2020)

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update.

Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E.

Journal of Infectious Diseases & Travel Medicine Conceptual

Paper Volume 4 Issue 2 .

DOI: 10.23880/jidtm-16000144 J Inf Dis Trav Med.

ISBN: 978-9915-40-456-1

MEDWIN PUBLISHERS
Committed to Create Value for Researchers

Journal of Infectious Diseases & Travel Medicine
ISSN: 2640-2653

# Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update

**Hirsch Roberto R[1] and Carvallo Hector E[2]***

[1]Director Career of Specialist in Infectology, Htal Muniz, UBA, Former Prof. UBA. Head, Infectious Diseases Department, Htal. F. J. Muniz (CABA), Argentina

[2]Prof. Medicine UAI y U.M.; Former Prof. Medicine UBA.; Former Director Ezeiza Public Hospital, Argentina

***Corresponding author:** Carvallo Hector E, Prof. Medicine U.A.I., U.M. Former Prof. Medicine U.B.A.; Former Director Ezeiza Public Hospital, Argentina, Email: hymcarvallo@hotmail.com

**Conceptual Paper**

**Volume 4 Issue 2**

**Received Date:** October 22, 2020

**Published Date:** November 09, 2020

DOI: 10.23880/jidtm-16000144

## Abstract

The number of new COVID 19 contagions and related deaths is increasing worldwide. Our early protocols (NCT04425850 and NCT04425863) duly submitted and released through the National Library of Medicine (USA) have given unmatched profs of efficacy and safety, but still await their time to become widespread. In the meantime, we have simplified their use, and added some extra tools to combat this permanent peril. The results of our further investigations are summarized below.

**Keywords:** COVID19; Prophylaxis; Treatment; Update

## Conceptual Field

From the first imported case of COVID 19 (from Milan, Italy, on March 3, 2020), until today (October 16), 966,000 infections and 25,723 deaths, have been registered in Argentina [1]. If we consider the under-registration that emerges from those not tested - and we are based on the fact that the level of testing in Argentina is one of the lowest in the world - we conclude that the REAL number of cases should be exceeding 4 million by far of people. Likewise, if we take into account the excess of deaths, deaths from COVID should be counted at about 50,000 [2]. Surely, we will never know exactly one or the other data. The truth is that - in recent times - the WHO has definitively ruled out some drugs that initially seemed promising, but that successive clinical studies ended up stoning. This is the case with remdesivir, the ritonavir/lopinavir combination, hydroxychloroquine, and interferon [3]. Likewise, the trials carried out with convalescent plasma at the Hospital de Clínicas José de San Martín and the Hospital Italiano (both in CABA), as well as the multicenter one carried out by the Ministry of Health of the Province of Buenos Aires, yielded disappointing results [4-6]. There are still treatments with equine serum, monoclonal antibodies and ivermectin, which we have dedicated ourselves to, and which we will update below.

## Ivermectin in Prevention

Ivermectin has been used both alone and associated with carrageenan- for the prophylaxis of the population groups most exposed to contagion, such as Health Agents [7,8]. Its administration alone or in combination, has demonstrated unobjectionable efficacy, greatly optimizing biosecurity measures and personal protection elements (which it does not replace). In this sense, there are certain updates: 1) the use of ivermectin as a preventive of COVID 19 should not be limited only to Health Agents, but should be extended to the Security Forces, to all Essential Personnel who must be transferred in mass media, to population groups in confinement and / or overcrowded conditions (geriatric, psychiatric, prison, orphanage, slums, etc.), their cohabitating contacts and people with comorbidities.

2) Ivermectin should be used at a rate of 200 micrograms per kilogram of weight, in a weekly dose, which will be repeated

ISBN: 978-9915-40-456-1



in the same period, up to 8 weeks. After these two months, the adipose tissue will have accumulated enough ivermectin for its protective effect to last for another four months [9]. Those four "extra" months can be covered with carrageenan, which may have been used since the beginning of prevention or just added in the ninth week, since its use can be prolonged indefinitely [10].

## Ivermectin in Treatment

The I.D.E.A. Protocol has been replicated in several Provinces (Corrientes, Jujuy, Salta, Tucumán) and is being incorporated in many others (Misiones, Santa Fe, Chubut, etc.). Several amendments have been added, due to the results obtained and new concepts that have emerged since the completion and elevation of the protocols in June 2020 [11]. They are detailed below:

1) The doses are repeated weekly, as many weeks as necessary in each individual case, until the patient is free of disease and / or risk.

2) The weekly schedule can be shortened to every 5 days, if the patient's condition so requires.

3) Bromhexine has been associated with success, outside of the original protocol, since it adds a blocking factor on TMPRSS2 receptors that is not achieved with other medications [12].

4) Carrageenan can be added –also outside the original protocol- in order to reduce the dissemination by aerosols of patients, minimize endogenous reinfection, and the risk of the Health Personnel in charge of their care [13].

5) Once the patient is released, the immune response achieved through "natural active immunization" should be measured, which means having contracted the disease. This immunity is inconsistent at the humoral level, and there is still no infrastructure to massify the search for cellular immunity [14,15]. For this reason, we consider that if the patient has not elevated the specific IgG in a qualitatively/ quantitatively satisfactory way, he should continue with the prophylaxis scheme, once externalized. Below, we include a list of the international Trials dealing with Ivermectin that have been currently submitted to the National Library of Medicine (USA). In capital letters, we marked our Trials, which have already been completed and have results (NCT 04425850 and NCT 04425863).

| Title |
|---|
| Ivermectin vs. Placebo for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 |
| Safety and Efficacy of Ivermectin and Doxycycline in Treatment of Covid-19 |
| Efficacy of Ivermectin in Adult Patients With Early Stages of COVID-19 |
| Hydroxychloroquine and Ivermectin for the Treatment of COVID-19 Infection |
| Effectiveness and Safety of Ivermectin for the Prevention of Covid-19 Infection in Colombian Health Personnel |
| Efficacy and Safety of Ivermectin and Doxycycline in Combination or IVE Alone in Patients With COVID-19 Infection. |
| Ivermectin in Adults With Severe COVID-19. |
| Ivermectin Effect on SARS-CoV-2 Replication in Patients With COVID-19 |
| Ivermectin and Nitazoxanide Combination Therapy for COVID-19 |
| Ivermectin Nasal Spray for COVID19 Patients |
| Ivermectin vs. Placebo for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 |
| Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection |
| Outpatient Use of Ivermectin in COVID-19 |
| **Usefulness of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of Covid 19** |
| Efficacy of Ivermectin in COVID-19 |
| The Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide in COVID-19 Treatment |
| Sars-CoV-2/COVID-19 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial |
| Ivermectin and Doxycycine in COVID-19 Treatment |
| Prophylactic Ivermectin in COVID-19 Contacts |
| Max Ivermectin- COVID 19 Study Versus Standard of Care Treatment for COVID 19 Cases. A Pilot Study |
| Ivermectin vs Combined Hydroxychloroquine and Antiretroviral Drugs (ART) Among Asymptomatic COVID-19 Infection |
| Ivermectin-Azithromycin-Cholecalciferol (IvAzCol) Combination Therapy for COVID-19 |



Copyright© Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E.

ISBN: 978-9915-40-456-1



| |
|---|
| A Comparative Study on Ivermectin and Hydroxychloroquine on the COVID19 Patients in Bangladesh |
| Efficacy of Subcutaneous Ivermectin With or Without Zinc and Nigella Sativa in COVID-19 Patients |
| Early Treatment With Ivermectin and LosarTAN for Cancer Patients With COVID-19 Infection |
| **Ivermectin, Aspirin, Dexamethasone And Enoxaparin as Treatment of Covid 19** |
| A Preventive Treatment for Migrant Workers at High-risk of COVID-19 |
| Novel Regimens in COVID-19 Treatment |
| Novel Agents for Treatment of High-risk COVID-19 Positive Patients |
| Comparative Study of Hydroxychloroquine and Ivermectin in COVID-19 Prophylaxis |
| A Study to Compare the Efficacy and Safety of Different Doses of Ivermectin for COVID-19 |
| Trial of Combination Therapy to Treat COVID-19 Infection |
| Anti-Androgen Treatment for COVID-19 |
| Comparative Study of Hydroxychloroquine and Ivermectin in COVID-19 Prophylaxis |
| Early Treatment With Ivermectin for Patients with COVID-19 Infection |
| Comparative study on new drugs against SARS COV 2 |

## Ivermectin (IVM) Mechanisms of Action

There are two mechanisms of action already described that explain IVM ways of preventing COVID 19 activity. The first one is outside host cells, by provoking ionophores along the viral nucleocapside, thus allowing OH compounds in. This deconstructs the virus structure.

The other mechanism is inside the host cell, preventing the virus to use the alpha and beta1 importing as carriers to reach the cell nucleus.

## References

1. Kontis V, Bennett JE, Robbie M Parks, Jonathan Pearson Stuttard, Rashid T, et al. (2020) Magnitude Demographics tnd Dynamics of The Effect Of The First Wave of The COVID-19 Pandemic on All-Cause Mortality in 21 Industrialized Countries. Nat Med.

2. Steven H Woolf, Derek A Chapman, Roy T Sabo, Daniel M Weinberger, Latoya Hill, et al. (2020) Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes. JAMA 324(15): 1562-564.

3. OMS (2020) Ensayo clinico "Solidaridad" sobre tratamientos contra la COVID-19.

4. La Provincia Publico El Primer Estudio Del Pais Sobre El Uso De Plasma, Jueves.

5. Hospital Italiano de Buenos Aires (2020) Estudio PlasmAr. 01 Octubre.

6. Htal.de Clinica Jose de San (2020) MartinPlasma de convalecientes como tratamiento para la infeccion por SARS-CoV-2 informe Setiembre.

7. Carvallo Hecto, Hirsch Roberto, Fajardo Francisco, Ciruzzi Juan, Martin Mirta (2020) Ivermectina, Corticoides, Aspirina y Enoxaparina en el Tratamiento del COVID 19. Revista Educandonos, Archivos Argentinos de Dermatologia 7(2): 56-58

8. Carvallo Hector E, Hirsch Roberto R (2020) COVID 19 PROTOCOLO I.D.E.A. S.A.P. Noticias Metropolitanas XXXI Agosto 77: 20-23.

9. Fink DW, Porras AG (1989) Pharmacokinetics of Ivermectin in Animals and Humans. In: Campbell WC (ed) Ivermectin and Abamectin, Springer, New York, NY, pp: 113-130

10. Ricardo Pena Silva, Stephen B Duffull, Andrew C Steer, Sandra X Jaramillo-Rincon, Amanda Gwee, et al. (2020) Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. Br J Clin Pharmacol.

11. Clinicaltrials.gov identifiers: NCT 04425850 y NCT 04425863.

12. Khalil Ansarin, Ramin Tolouian, Mohammadreza Ardalan, Ali Taghizadieh, Mojtaba Varshochi, et al. (2020) Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients A randomized clinical trial. Bioimpacts 10(4): 209-215.

13. Nagle V, Gaikwad M, Pawar Y, Dasgupta S (2020) Marine Red Alga Porphyridium sp. as a Source of Sulfated Polysaccharides (SPs) for Combating Against COVID-19. 2020040168.



Copyright© Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E.

ISBN: 978-9915-40-456-1



14. Chuan Qin, Luoqi Zhou, Ziwei Hu, Shuoqi Zhang, Sheng Yang, et al. (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis 71(15): pp 762–768.

15. Ling Ni, Fang Ye, Meng-Li Cheng, Yu Feng, Yong-Qiang Deng, et al. (2020) Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity 52(16) :pp 971-977.



Copyright© Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E.

ISBN: 978-9915-40-456-1

MEDWIN PUBLISHERS
Committed to Create Value for Researchers

Journal of Infectious Diseases & Travel Medicine
ISSN: 2640-2653

# COVID 19 e IVERMECTINA: ACTUALIZACIÓN DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Hirsch, Roberto R.*; Carvallo, Héctor E.

* Director Carrera Especialista en Infectologia, U.B.A.; Jefe Depto. Enfermedades Infecciosas, Htal. Muñíz; Ex Prof. Titular Infectología, U.B.A.
**Ex Prof. Adjunto Medicina Interna, U.B.A.; Prof. Asoc. Med. Interna U.A.I. y U.M.

## MARCO CONCEPTUAL

Desde el primer caso importado de COVID 19 (procedente de Milán, Italia, el 03 de marzo de 2020), hasta el día de hoy (16 de octubre), se han registrado 966.000 contagios, y 25.723 decesos(1).

Si consideramos el subregistro que se desprende de los no testeados –y nos basamos en el hecho que el nivel de testeos en Argentina es uno de los más bajos del mundo- concluimos que el número REAL de casos debería estar superando, con holgura los 4 millones de personas.

Asimismo, si tenemos en cuenta el exceso de muertes, los decesos por COVID deberían contarse en cerca de 50.000 (2).

Seguramente, nunca sabremos con exactitud ni unos ni otros datos.

Lo cierto es que –en estos últimos tiempos- la OMS ha descartado definitivamente algunos fármacos que parecían prometedores inicialmente, pero que los sucesivos estudios clínicos terminaron por lapidar.

Tal es el caso del remdesivir, la combinación ritonavir/lopinavir, la hidroxicloroquina y el interferón (3). Asimismo, los ensayos realizados con plasma de convalecientes en el Hospital de Clínicas José de San Martín y el Hospital Italiano (ambos en CABA), así como el multicéntrico llevado a cabo por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, arrojaron resultados desalentadores en extremo (4,5,6).

Quedan aún “en carrera” tratamientos con el suero equino, los anticuerpos monoclonales y la ivermectina, a la cual nos hemos dedicado, y que actualizaremos a continuación.

## IVERMECTINA EN PREVENCIÓN

La ivermectina se ha usado –tanto sola como asociada a carragenina- para la profilaxis de los grupos poblacionales más expuestos al contagio, tal cual son los Agentes de Salud (7,8).

Su administración sola o combinada, ha demostrado eficacia inobjetable, optimizando con creces las medidas de bioseguridad y los elementos de protección personal (a los cuales no reemplaza).

En ese sentido, caben ciertas actualizaciones:

1) el uso de ivermectina como preventivo del COVID 19 no debería limitarse sólo a los Agentes de Salud, sino que debería extenderse a las Fuerzas de Seguridad, a todo Personal Esencial que deba trasladarse en medios masivos, a los grupos poblacionales en confinamiento y/o condiciones de hacinamiento (institutos geriátricos, psiquiátricos, carcelarios, horfanatos, barrios carenciados, etc.), sus contactos convivientes y personas que presenten comorbilidades.

2) la ivermectina debe usarse a razón de 200 microgramos por kilo de peso, en una toma semanal, que se repetirá en igual lapso, hasta 8 semanas. Al cabo de esos dos meses, el tejido adiposo habrá acumulado suficiente ivermectina para que su efecto protector se prolongue cuatro meses más (9). Esos cuatro meses “extra” pueden cubrirse con carragenina, la cual puede haberse usado desde el comienzo de la prevención o recién agregarse en la novena semana, ya que su uso se puede prolongar por tiempo indefinido (10).

## IVERMECTINA EN TRATAMIENTO

ISBN: 978-9915-40-456-1

MEDWIN PUBLISHERS
Committed to Create Value for Researchers

Journal of Infectious Diseases & Travel Medicine
ISSN: 2640-2653

El protocolo I.D.E.A. se ha replicado en varias Provincias (Corrientes, Jujuy, Salta. Tucumán) y se está incorporando en otras tantas (Misiones, Santa Fe, Chubut, etc.).

Se han agregado varias enmiendas, en virtud de los resultados obtenidos y de nuevos conceptos que han surgido desde la finalización y elevación de los protocolos, en Junio de 2020 (11).

Las mismas se detallan a continuación:

1) las dosis se repiten semanalmente, tantas semanas como sea necesario en cada caso individual, hasta que el paciente se halle libre de enfermedad y/o riesgo.

2) El esquema semanal puede abreviarse a cada 5 días, si el estado del paciente así lo requiriere.

3) La bromhexina se ha asociado con éxito, por fuera del protocolo original, ya que suma un factor bloqueante sobre los receptores TMPRSS2 que no se logra con las demás medicaciones (12).

4) La carragenina puede añadirse –también por fuera del protocolo original- a los efectos de reducir la diseminación por aerosoles de los pacientes, minimizar la reinfección endógena, y el riesgo del Personal de Salud que se encarga de sus cuidados (13).

5) Una vez superado el cuadro, deberá medirse la respuesta inmunitaria lograda a través de la "inmunización activa natural" que significa haber contraído la enfermedad. Esta inmunidad es inconstante a nivel humoral, y aún no se cuenta con infraestructura para masificar la búsqueda de inmunidad celular (14,15). Por ello consideramos que si el paciente no ha elevado la IgG específica en forma cuali / cuantitativamente satisfactoria, debería continuar con el esquema de profilaxis, una vez externado.

**BIBLIOGRAFÍA**

1) Kontis, V., Bennett, J.E., Rashid, T. et al. Magnitude, demographics and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. Nat Med (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-1112-0

2) Steven H. Woolf, MD, MPH1; Derek A. Chapman; Roy T. Sabo; Daniel M. Weinberger, Latoya Hill; DaShaunda D. H. Taylor Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes JAMA. 2020;324(15):1562-1564. doi:10.1001/jama.2020.19545

3) OMS: Ensayo clínico "Solidaridad" sobre tratamientos contra la COVID-19, Oct. 2020

4) La provincia publicó el primer estudio del país sobre el uso de plasma, Jueves 3 de Septiembre 2020

5) Estudio PlasmAr, Hospital Italiano de Buenos Aires, 01 Octubre 2020

6) Plasma de convalecientes como tratamiento para la infección por SARS-CoV-2, Htal. de Clínica José de San Martín, informe Setiembre 2020

7) Carvallo Héctor; Hirsch Roberto; Fajardo Francisco; Ciruzzi Juan y Martín Mirta: Ivermectina, Corticoides, Aspirina y Enoxaparina en el Tratamiento de COVID 19. Revista Educándonos, Archivos Argentinos de Dermatología, Año 2020, Vol 7, Número 2, pp. 56-58 (Junio 2020)

8) Carvallo Héctor E, y Hirsch, Roberto R.: COVID 19. PROTOCOLO I.D.E.A., S.A.P. Noticias Metropolitanas XXXI; Agosto 2020:77:20-23

9) Fink D.W., Porras A.G. (1989) Pharmacokinetics of Ivermectin in Animals and Humans. In: Campbell W.C. (eds) Ivermectin and Abamectin. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3626-9_7

10) Ricardo Peña-Silva, Stephen B. Duffull, Andrew C. Steer, Sandra X. Jaramillo-Rincon, Amanda Gwee, and Xiao Zhu: Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. Br J Clin Pharmacol. 2020 Jul 17 : 10.1111/bcp.14476. doi: 10.1111/bcp.14476

11) Clinicaltrials.gov identifiers: NCT 04425850 y NCT 04425863

12) Khalil Ansarin, Ramin Tolouian, Mohammadreza Ardalan, et al: Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. Bioimpacts. 2020; 10(4): 209–215. Published online 2020 Jul 19. doi: 10.34172/bi.2020.27

13) Nagle, V.; Gaikwad, M.; Pawar, Y.; Dasgupta, S. Marine Red Alga Porphyridium sp. as a Source of Sulfated Polysaccharides (SPs) for Combating Against COVID-19. Preprints 2020, 2020040168

14) Chuan Qin, Luoqi Zhou, Ziwei Hu, et al: Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 15, 1 August 2020, Pages 762–768, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248

15) Ling Ni, Fang Ye, Meng-Li Cheng et al: Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity Volume 52, Issue 6, 16 June 2020, Pages 971-977.e3

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Bromhexina. un paso más en la estrategia terapéutica contra covid-19.

Héctor Carvallo, Roberto Hirsch.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2020;51(3):117-124.

ISBN: 978-9915-40-456-1

# BROMHEXINE:
# ONE FURHTER STEP IN THE THERAPEUTIC STRATEGY AGAINST COVID 19

**AUTHORS**: Prof. Héctor Carvallo * and Prof. Roberto Hirsch **
* Prof. Medicine U.A.I. and U.M .; Former Prof. Medicine U.B.A .
** Director of Infectology Specialist, Htal Headquarters. Muñíz, U.B.A .; Former Prof. of Infectology U.B.A .; Infectious Department Head, Htal. F. J. Muñíz.
Buenos Aires, Argentina

**KEY WORDS**: COVID 19, I.D.E.A. PROTOCOL, BROMHEXINE

**SUMMARY:**
The sudden appearance of the COVID 19 pandemic sent the international medical community and humanity off balance.
Our I.D.E.A. protocol (Ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin) has shown a very effective trend, supported by statistical data.
However, the discovery of new ways to attack the virus opens unthinkable forms of drug interaction; some of them are inaccessible from the point of view of massive healthcare costs.
We propose the addition of bromhexine, which does not affect the low initial cost of the I.D.E.A. protocol, but adds resources to the fight against the pandemic.

**CONCEPTUAL FIELD**:
At the end of December 2019, the incidence of atypical pneumonia of unknown cause was reported in the Chinese city of Wuhan.
This species was named SARS-CoV-2 due to its structural similarity with SARS-COV, making them practically superimposable with each other.
The only significantly different portion is a furin-binding domain in the SARS-CoV-2 protein S, which has been speculated could expand the tropism or increase virus transmission, compared to SARS-CoV of 2003.
One of the most conserved portions of the protein is the receptor-binding domain (RBD), which exhibits a higher affinity for angiotensin converting enzyme type 2 (ECA2) compared to SARSCoV.
This functional receptor is found in various tissues, including lung alveolar epithelium, rhino-oropharyngeal mucosa, arterial and venous endothelium, smooth muscle, renal tubular epithelium, and small intestine epithelium, largely explaining the clinical presentation of patients with COVID- 19.
Furthermore, the affinity of COVID 19 with a second receptor, TMPRSS2, has also been verified.
Its expression seems to explain the higher incidence of severe cases in men, mainly those with androchronogenetic alopecia (Fig. 1)

For Preview Only
All rights reserved by the authors of this article
www.podtrex.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

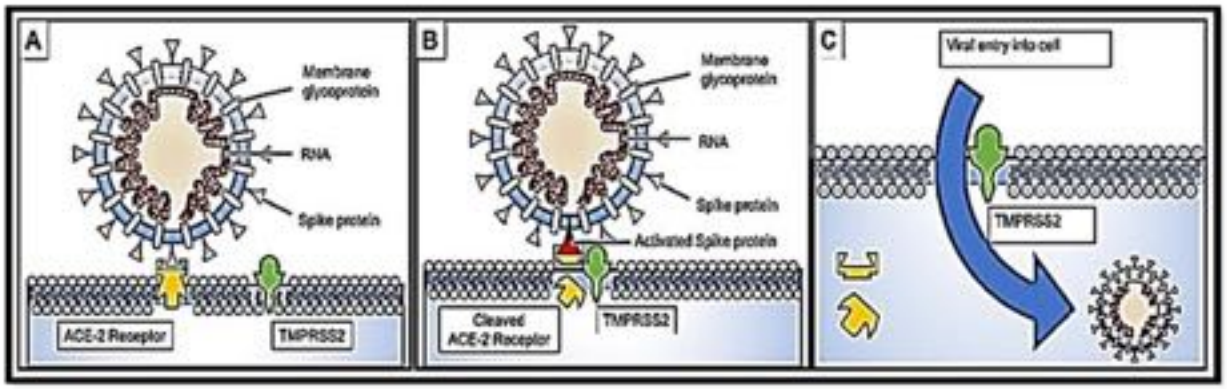



**FIG 1: COVID ENTRANCE TO THE HOST CELL AND ITS NUCLEUS**

The involvement of organs with a much lower concentration of these receptors (eg: CNS) minimally demonstrates that there is other form (s) of deleterious action.
The incubation period of the virus has been calculated at 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and it is known that 97.5% of patients will have symptoms at 11 days (95% CI 8.2 to 15.6 days).
The clinical manifestations are detailed in Figure 2.

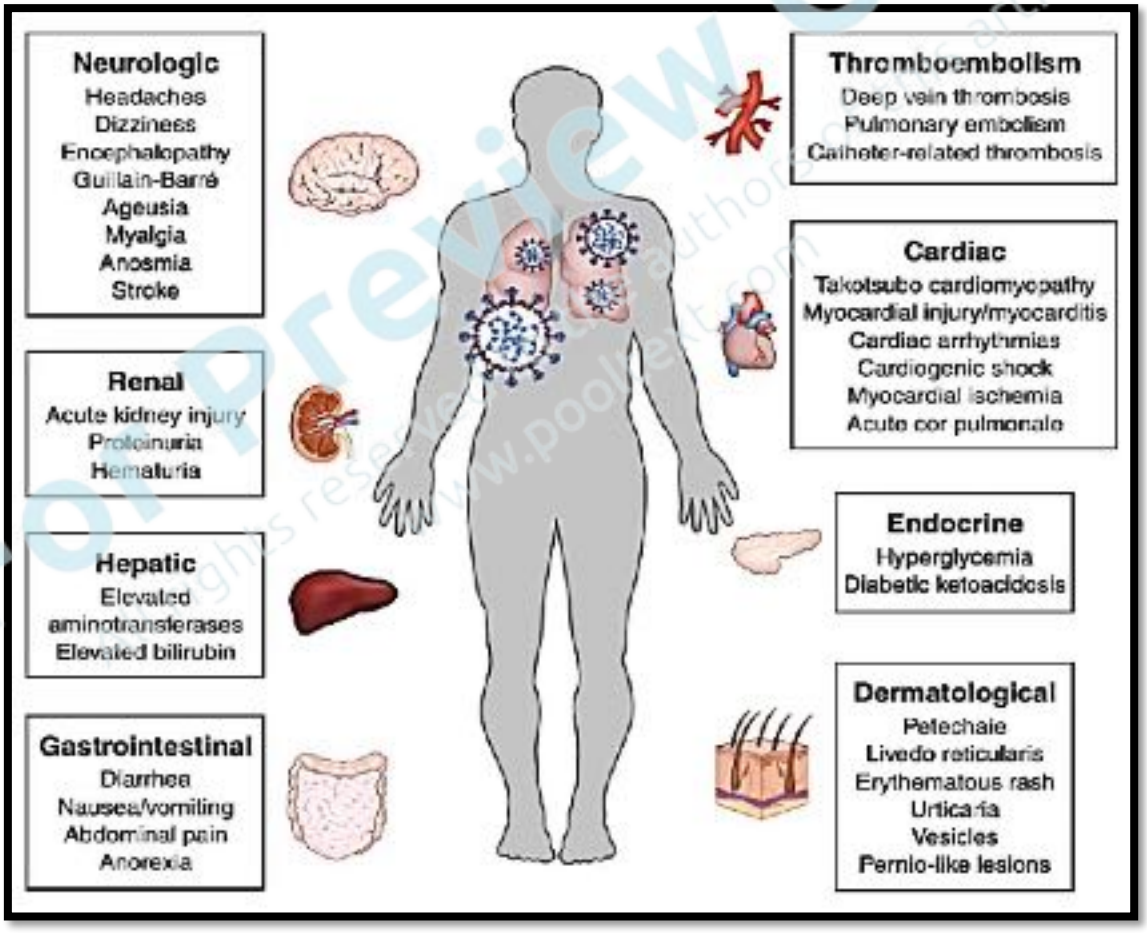



**FIG. 2: COVID PRESENTATION; FLICTENULAR CNJUNCTIVITIS MUST BE ADDED AS BAD-PROGNOSIS FINDING**

## I.D.E.A . PROTOCOL: JUSTIFICATION AND RESULTS

We initially proposed the use of oral ivermectin, associated with corticosteroids, aspirin and / or enoxaparin, adjusted according to the severity of the clinical picture to be treated.

ISBN: 978-9915-40-456-1

It would be redundant to explain the indications and mechanisms of action of aspirin, enoxaparin and dexamethasone, which are well known and well documented.
It is worth emphasizing that the first two are aimed at preventing (aspirin) or correcting (enoxaparin), the state of hypercoagulability.
And that dexamethasone is indicated as an immunomodulator, in order to stop hyperinflammation.
And that these two processes (hypercoagulability and hyperinflammation) are responsible for the severity and lethality of COVID 19 infection.
When it comes to ivermectin, we need to expand further.
Its virucidal effects are extra and intracellular.
At the extracellular level, forming ionophores that allow entry (through the viral lipoprotein nucleocapsid) of hydroxyl groups, which denature SARS COV 2 (FIG. 3).

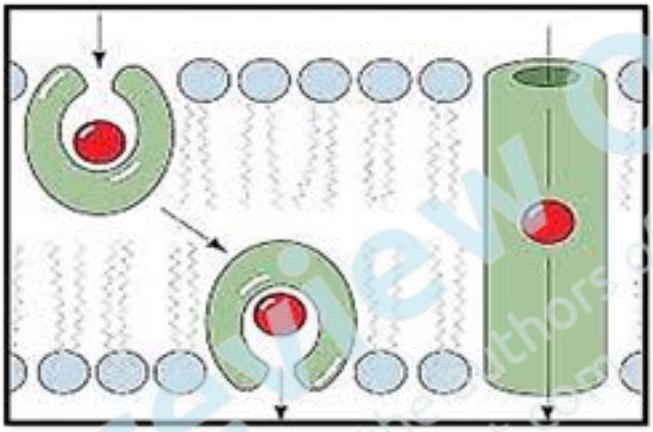


**FIG. 3: IONOPHORES ON THE VIRUS NUCLEOCAPSIDE**

And, at the intracellular level, preventing viral coupling with importins alpha and beta1, transporters necessary for the virus to access the nucleus of the cell (FIG. 4)

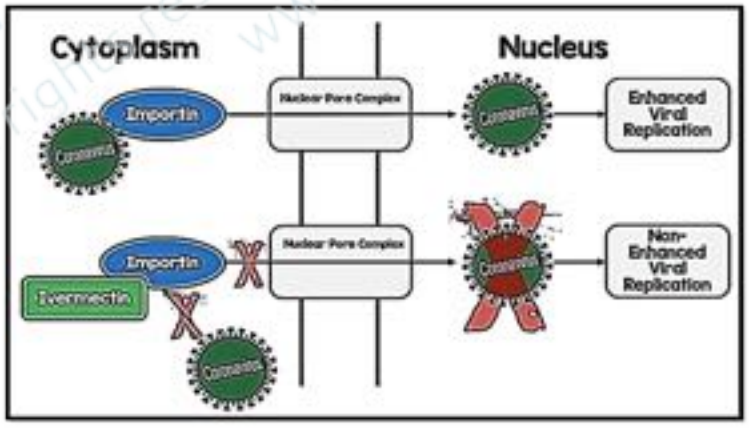


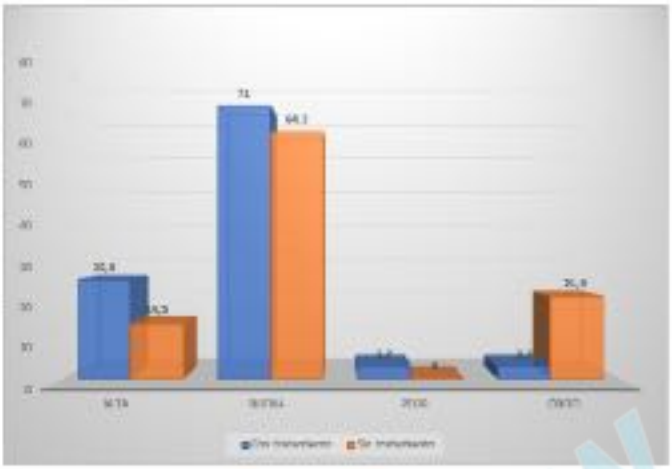

**FIG. 4: INTRA CELL ACTION OF IVERMECTIN**

For Preview Only
All rights reserved by the authors of this article
www.pouretext.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

**PACIENTS WHO REQUIRED ADMISSION (MODERATE AND SEVERE):**

| | Con I.D.E.A. | Con otros ttos. | Valor de p |
|---|---|---|---|
| Vivo | 31 (96,9%) | 11 (78,6%) | 0.04 |
| Muerto | 1 (3,1%) | 3 (21,4%) | |
| Total | 32 (100%) | 14 (100%) | |



| | |
|---|---|
| RA I.D.E.A | 0,03125 |
| RA otros ttos. | 0,2142857 |
| | |
| RR | 0,14583333 |
| | |
| RAR | 0,18303571 |
| | |
| RRR | 85,4166667 |
| | |
| NNT | 5,46341463 |
| | |

**PATIENTS WHO DID NOT REQUIRE HOSPITALIZATION (MILD)**:
In the period of application of the I.D.E.A. Protocol, 135 + patients with mild forms were assisted.
The medication was administered according to the table.
Alarm patterns were indicated.
Contact with these patients was maintained to monitor evolution.
NONE of them evolved to more severe forms, requiring hospitalization, in the 21 days after starting the medication.

**CONCEPTS ABOUT ACE2 AND TMPRSS2 BLOCKING:**
**ACE2 RECEPTORS AND THEIR BLOCKERS**
Angiotensin receptor blockers have effects similar to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, but ACE inhibitors work by preventing the formation of angiotensin II rather than blocking the binding of angiotensin II to the muscles in Blood vesels.
ARBs are used to control high blood pressure, treat heart failure, and prevent kidney failure in people with diabetes.
Therefore, angiotensin receptor blockers (ARBs such as losartan, valsartan, telmisartan, etc.) could constitute a novel therapeutic approach to block the binding and, therefore, the binding of SARS-CoV-2 RBD to cells expressing ACE2, thus inhibiting their infection to host cells.
The latest retrospective studies found no encouraging results in the use of ACE2 blockers, and the resulting hypotension limits its indication in these cases.

**TMPRSS2 RECEPTORS AND THEIR BLOCKERS**
The overexpression of these receptors has been associated with the higher incidence of prostate cancer.
TMPRSS2 overexpresses ERG in response to androgens.

For Preview Only
All rights reserved to the authors of this article
www.pooteyt.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

Structurally, this rearrangement is due to an interstitial deletion and, to a lesser extent, to a reciprocal translocation, and it has a key role in cellular metabolism.
Almost all the transcripts of the fusion gene produce a truncated ERG protein, and the presence of a certain isoform of this gene indicates the clonality of the tumor, so that the metastasis shares the TMPRSS2-ERG isoform with its primary site.
Thus, long before the start of the current pandemic, different receptor blockers have been tested in an attempt to reduce the risk and / or progression of this neoplasm.
Different trials have found several blockers:
TOCILIZUMAB Specific human recombinant monoclonal antibody (IgG1).
CAMOSTAT MESYLATE Approved in Japan for the treatment of pancreatitis.
And others, but whose cost would make long-term treatment of patients affected by COVID 19 unsustainable, both publicly and privately.

**CONCEPTS ABOUT BROMHEXIN:**
Bromhexine is a synthetic drug that has a mucolytic and expectorant effect.
It reduces the viscosity of bronchial secretions and increases the volume of sputum by inducing hydrolytic depolymerization of fibrillar mucoproteins.
It also stimulates the ciliary activity of the epithelium.
Some studies suggest that the combination of bromhexine with antibiotics, in the same formulation, is more effective than the administration of the antibiotic alone for the treatment of respiratory infections.
Bromhexine is well absorbed through the gastrointestinal mucosa and reaches peak plasma concentrations within 60 min.
With the oral administration of 4 mg, plasma concentrations decrease to 0.14 µg / ml in the first 8 hours after the administration of the drug.
It is metabolized in the liver. About 70% of an oral dose of the parent drug is recovered in the urine in the first 24 hours. The elimination half-life is 6 hours.
Its primary indication is to facilitate expectoration in cases of tracheobronchitis, acute bronchitis, chronic bronchitis, pneumonia.
Due to its mucolytic effect, it has been used to reduce the viscosity of ocular secretions in Sjögren's syndrome.
It is contraindicated in cases of hypersensitivity to bromhexine, during pregnancy and lactation. Its use should be avoided in cases of gastric ulcer. Produces transient serum elevation of aspartate aminotransferase. Adverse reactions are rare: nausea, vomiting, gastritis, anorexia, diarrhea, epigastric pain, vertigo, headache. Exceptionally, hepatotoxicity and skin rashes have been reported.
Recently, it has been shown that this drug, long and widely used in the human pharmacopoeia, is also a TMPRSS2 receptor blocker (Figs. 5 and 6).

For Preview Only
All rights reserved to the authors of this article
www.pooltext.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

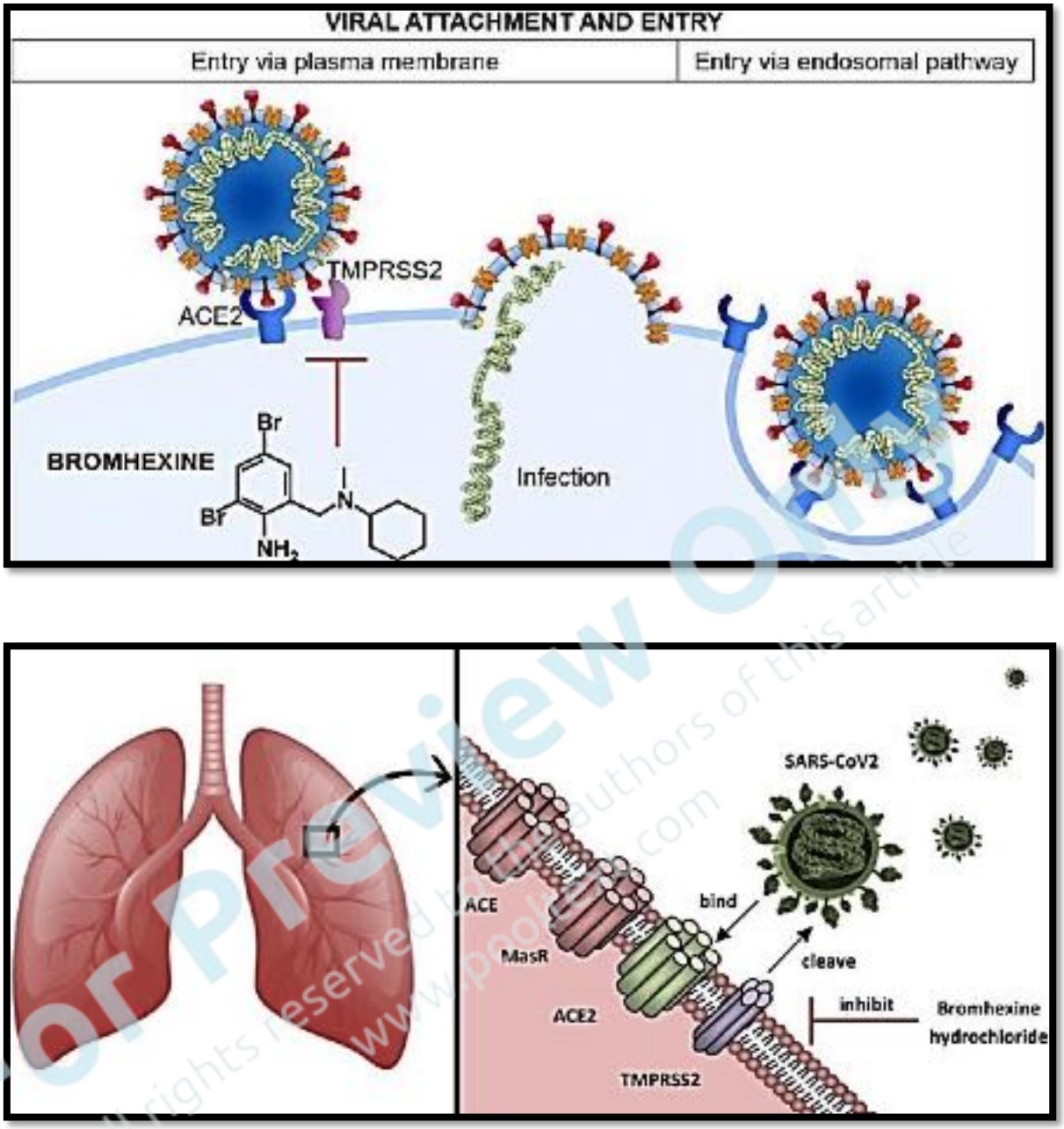



**FIG. 5 y 6: BROMHEXINE BLOCKAGE OF RECEPTORS**

**CONCLUSIONS: ADDING BROMHEXINE TO THE I.D.E.A PROTOCOL**

Bromhexine brings one more tool to the therapeutic arsenal to face COVID 19; its use is not in conflict with the rest of the drugs used; its cost (like that of other therapeutic agents) is very low, and its dosage is simple.

Coinciding with the other drugs of the IDEA Protocol, this medication has been included in the pharmacopoeia for decades, and its eventual use is indicated for bromhexine.

Its incorporation does not modify the aforementioned protocol, since the addition of a mucolytic is an accurate indication in any patient with a productive cough.

This would have two benefits: the improvement of symptoms and the blocking of TMPRSS2 receptors, "closing the way" to COVID 19.

**CONFLICT OF INTERESTS**: The Authors manifest no conflict of interests.

For Preview Only
All rights reserved by the authors of this article
www.pooldauthors.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

**FUNDING:** no funding was received for this and previous essays and trials.

**REFERENCES:**

1. AJ Rodriguez-Morales, JA Cardona-Ospina: Clinical, lab. and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis Travel medicine and Infectious Disease 2020 – Elsevier.
2. P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, 2020 - thelancet.com
3. Haruhiko Ogawa: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of thrombosis and haemostasis. First published: 17 April 2020
4. Ning Tang: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' Journal of thrombosis and haemostasis. First published: 18 April 2020
5. Jean M. Connors and Jerrold H. Levy: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Journal of thrombosis and haemostasis. First published:19 April 2020
6. Anetta Undas et al.: Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. Review Article. Blood. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292
7. Buchanan MR, Hirsh J.: Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. N Engl Reg Allergy Proc. 1986 Jan-Feb; 7 (1):26-31.
8. Ignasi Rodríguez-Pintó et al.: The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients Rheumatology, Volume 57, Issue 7, July 2018, Pages 1264–1270, 11 April 2018
9. NICE COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19
10. Batya Swift Yasgur: More Evidence Hydroxychloroquine Is Ineffective, Harmful in COVID-19 May 22, 2020 Medscape Thursday, May 28, 2020April 29, 2020
11. Colette DeJong, MD1; Robert M. Wachter: The Risks of Prescribing Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19—First, Do No Harm. JAMA Intern Med. Published online April 29, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1853
12. Bin Cao et al.: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 May 7, 2020 N Engl J Med 2020; 382:1787-1799 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282 March 24, 2020
13. Neil M. Ampel et al.: Lopinavir-Ritonavir Was Not Effective for COVID-19 N Engl J Med 2020 Mar 18 Baden LR and Rubin EJ. N Engl J Med 2020 Mar 18
14. Ed Silverman, Adam Feuerstein, and Matthew Herper: New data on Gilead's remdesivir show no benefit for coronavirus patients. APRIL 23, 2020.
15. ClinicalTrials.gov Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT) Sponsor: University Hospital Inselspital, Berne Information provided by (Responsible Party): University Hospital Inselspital, Berne. ClinicalTrials.gov ID: NCT04335071 April 6, 2020
16. L. Bielory: Clinical complications of heterologous antisera administration. Journal of Wilderness Medicine 2, 127-139 (1991) Division of Allergy & Immunology, UMDNJ - New Jersey Medical School.
17. Ziegler CGK et al. 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
18. Jairo Victoria Ch.: Ivermectina nuevos usos de una vieja droga; revisión. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Volumen 7, número 1, febrero de 1999.

For Preview Only

ISBN: 978-9915-40-456-1

19. Leon Caly; Julian D.Druce; Mike G.Catton; David A.Jans; Kylie M.Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research 3 April 2020
20. Wagstaff. K: Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists 03 April 2020https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787
21. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan M.; y Martín, Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edicion esp. nro. 5 covid-19 (abril 2020) pp16-27.
22. Hirsch, Roberto; Nacucchio, Marcelo; Cassará, María L.; Ghirardi, Patricio; y Carvallo, Héctor E.: Ivermectina su utilidad en profilaxis, terapéutica e inmunidad contra el covid 19. Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edicion esp. nro. 6 covid-19 pp. 2-42 (Mayo 2020).
23. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan; y Martín Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en COVID 19. Rev. Educándonos. Arch. Arg. Derm. 2020; 7 (2): 40-42.
25. Li Wen et al: TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. Biochimie Volume 142, November 2017, Pages 1-10 https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016Get rights and content
26. Dmitry Stepanov y Peter Lierz: Bromhexine Hydrochloride: Potential Approach to Prevent or Treat Early Stage COVID-19. Frenxiv Papers, DOI: 10.31226/osf.io/j4ut2, April 2020
27. Markus Depfenhart et al: Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? Intern Emerg Med. 2020 May 26: 1–12. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3 [Epub ahead of print] PMCID: PMC7249615 PMID: 32458206
28. Solomon Habtemariam et al: Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. Pharmacol Res. 2020 Jul; 157: 104853. 2020 Apr 30. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104853 PMCID: PMC7192109 PMID: 32360584

For Preview Only
All rights reserved to the author of this article
www.postlex.com

ISBN: 978-9915-40-456-1



# BROMHEXINA. UN PASO MÁS EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONTRA COVID-19

## Bromhexine. One more step in the therapeutic strategy against COVID-19

Héctor Carvallo[1], Roberto Hirsch[2]


### RESUMEN

La repentina aparición de la pandemia de COVID-19 puso en jaque a la comunidad médica internacional y a la humanidad toda.
Nuestro protocolo I.D.E.A. (ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina) ha mostrado una tendencia muy efectiva, avalada por los datos estadísticos. No obstante, el descubrimiento de nuevas formas de atacar al virus abren formas impensadas de interacción medicamentosa, algunas inaccesibles desde el punto de vista de los costos sanitarios masivos. Proponemos el agregado de bromhexina, que no incide en el bajo costo inicial del protocolo I.D.E.A., pero suma recursos ante la pandemia.


**Palabras claves:** COVID-19, bromhexina, TMPRSS2.


### ABSTRACT

The sudden appearance of the COVID-19 pandemic sent the international medical community and humanity off balance.
Our I.D.E.A. protocol (ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin) has shown a very effective trend, supported by statistical data.
However, the discovery of new ways to attack the virus opens unthinkable forms of drug interaction; some of them are inaccessible from the point of view of massive healthcare costs.
We propose the addition of bromhexine, which does not affect the low initial cost of the I.D.E.A. protocol, but adds resources to the fight against the pandemic.


**Key words:** COVID-19, bromhexin, TMPRSS2.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2020;51(3):117-124

## MARCO CONCEPTUAL

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida[1].
Dicha especie fue denominada SARS-CoV-2 por su similitud estructural con el SARS-CoV, haciéndolas prácticamente superponibles entre sí.
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.
Una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor (RBD), el cual presenta una afinidad mayor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) en comparación con SARS-CoV[2,3].


1. *Profesor Medicina UAI y UM; Ex Profesor Adjunto Medicina UBA; Coordinador Académico Hospital A. A.Eurnekián (Ezeiza).*
2. *Director Carrera de Especialista en Infectología, Sede Hospital. Muñiz UBA; Ex Profesor Regular Titular de Infectología UBA; Jefe Departamento Infecciosas, Hospital F. J. Muñiz (CABA).*

*Correspondencia: Héctor Carvallo. hymcarvallo@hotmail.com*

*Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.*
*Recibido: 05/2020 | Aceptado: 07/2020*

Este receptor funcional se encuentra en diversos tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, mucosa rinoorofaríngea, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, y explica en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19.
Además, se ha comprobado también la afinidad del COVID-19 con un segundo receptor, el TMPRSS2.
Su expresión parece explicar la mayor incidencia de casos severos en varones, principalmente aquellos con alopecía androcronogenética (**Figura 1**).
El compromiso de órganos con mucha menor concentración de estos receptores (p. ej.: SNC) demuestra, mínimamente, que hay otra(s) forma(s) de acción deletérea.
El período de incubación del virus se ha calculado en 5,1 días (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 4,5-5,8 días), y se sabe que el 97,5% de los pacientes tendrán síntomas a los 11 días (IC95%: 8,2-15,6 días).
Las manifestaciones clínicas se detallan en la **Figura 2** [4-9].
La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudios de laboratorio, los que se pueden realizar en una gran variedad de muestras biológicas.
Las muestras de lavado broncoalveolar mostraron la mayor sensibilidad (93%).
Se reporta una sensibilidad del 91% en muestras de saliva, seguidas por las del esputo (72%), hisopados nasales (63%), biopsia por cepillado con fibrobroncoscopio (46%), hisopados faríngeos (32%), heces (29%) y, por último, sangre (1%).

ISBN: 978-9915-40-456-1



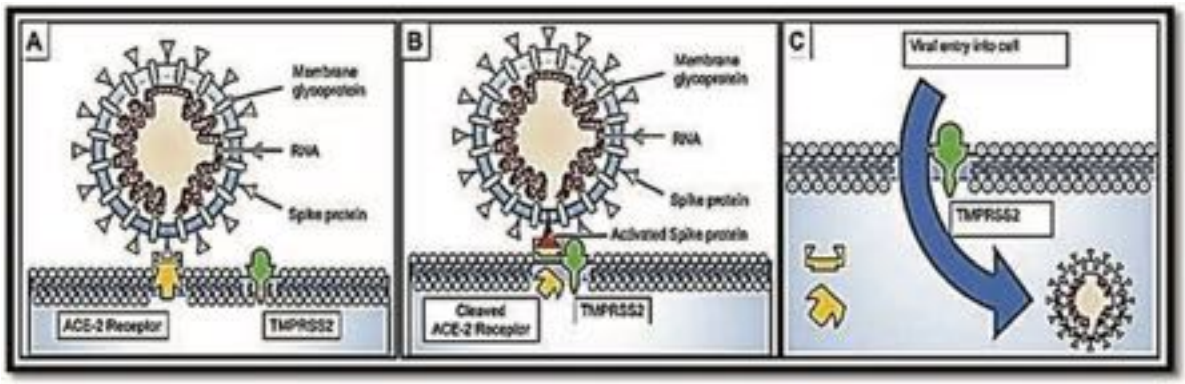



**Figura 1.** Mecanismo de ingreso del COVID a la célula huésped y posteriormente al núcleo de la misma.

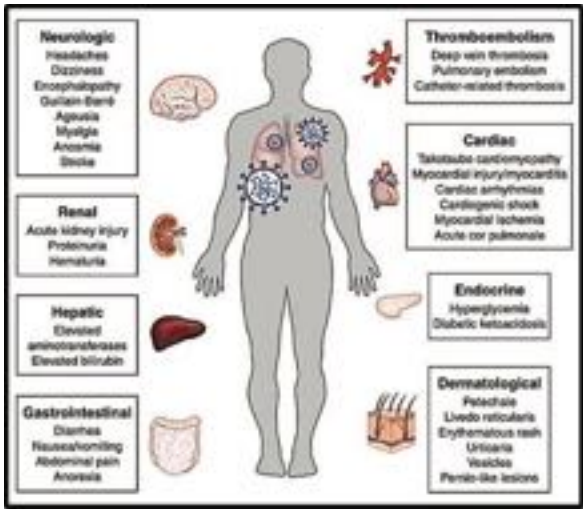



**Figura 2.** Manifestaciones por COVID-19; considerar la conjuntivitis flictenular como signo de mal pronóstico.

## DILEMA ACTUAL ENTRE LA METODOLOGÍA TRADICIONAL Y EL "FRENTE DE BATALLA":

Las crisis importantes a menudo revelan las normas ocultas del sistema científico, haciendo públicas las prácticas bien conocidas dentro de la ciencia. El brote de COVID-19 expone una verdad incómoda sobre la ciencia: el actual sistema de comunicación académica no satisface las necesidades de la ciencia y la sociedad.

Más específicamente, la crisis pone de manifiesto dos ineficiencias en el sistema de investigación: el valor predeterminado de la ciencia cerrada y el énfasis excesivo en las publicaciones de elite, independientemente del contexto y las consecuencias de la investigación.

*Wellcome Trust* calificó al coronavirus como una "amenaza importante y urgente para la salud global" y pidió a "investigadores, revistas y patrocinadores que se aseguren de que los resultados de la investigación y los datos relevantes sobre este brote se compartan rápida y abiertamente para informar la respuesta a la salud pública y así ayudar a salvar vidas". Los firmantes de esta declaración se comprometieron a hacer que todos los datos e investigaciones sobre el brote se abrieran de inmediato: en repositorios de *preprints* para aquellos artículos que no hubieran sido revisados por pares y en plataformas de revistas para aquellos ya revisados. Este paso positivo no llega a cubrir las necesidades del público científico y, peor aún, no reduce la permanente pérdida de vidas que la pandemia produce.

La pandemia de COVID-19 representa la mayor crisis de salud pública mundial de esta generación y, potencialmente, desde el brote de influenza pandémica de 1918.

La velocidad y el volumen de ensayos clínicos lanzados para investigar posibles terapias para COVID-19 destacan la necesidad y capacidad de producir evidencia de alta calidad, incluso en medio de una pandemia.

No se ha demostrado,hasta la fecha, la efectividad de las terapias.

## EVIDENCIAS (O FALTA DE ELLAS) EN LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS ENSAYADAS HASTA AHORA

No existe, al momento de redactar estas líneas, un tratamiento que se haya erigido como eficaz contra el COVID-19.

### HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina se considera un fármaco antirreumático. Su síntesis se obtiene a partir de la quinidina y esta de la quinina; las dos últimas son fármacos antipalúdicos, cuyos primeros usos se remontan al imperio incaico. Puede disminuir el dolor y la hinchazón de la artritis, prevenir el daño articular y reducir el riesgo de discapacidad a largo plazo. No está claro por qué la hidroxicloroquina es eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunes; se cree que interfiere en la modulación del sistema inmunológico.

ISBN: 978-9915-40-456-1



Un metaanálisis de los 142 ensayos llevados a cabo desde su propuesta de uso en la pandemia hasta el 14/4/2020 demostró que la hidroxicloroquina no evidenció efectos beneficiosos[10,11].

Por el contrario, su característica arritmógena, sumada a que la mayoría de los primeros pacientes eran de edad avanzada (propensos a las arritmias cardíacas) y a que en los casos de neumonía se la asociaba a un macrólido (azitromicina). también arritmógeno, concluyeron por descartarla del escaso arsenal terapéutico existente.

## KALETRA

Kaletra contiene dos medicamentos usados contra el HIV: iopinavir y ritonavir. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por el HIV en adultos y niños mayores de 14 días de vida. Se utiliza siempre asociado a otros antirretrovirales en tomas diarias, y se cree que también reduce el riesgo de transmisión del HIV al descender la carga viral.

Kaletra puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, trastornos del hígado, pancreatitis, arritmias cardíacas, reacciones alérgicas graves e interacciones medicamentosas[12,13].

Entre sus efectos secundarios considerados "menores" se hallan el dolor abdominal intenso y la alteración del ritmo evacuatorio, diarrea. Ambos son parte de la signosintomatología observada en el período de estado de la infección por COVID-19, y su exacerbación inducida por la medicación puede llegar a impedir su uso.

Además, no existe, a la fecha, ningún estudio que con rigor científico (universo de estudio extenso, comparación con otros fármacos y no con placebo) demuestre su eficacia en esta pandemia.

## REMDESIVIR

Es un análogo de nucleótido experimental, del cual se cree que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad por el virus del Ébola[14]. Se han publicado estudios abiertos sobre su uso compasivo, cuyos resultados deben interpretarse con cautela, dado que la recopilación de datos en un programa de uso compasivo es limitada, el tamaño de la cohorte analizada es pequeño, no existe un grupo de control aleatorizado y el tiempo del seguimiento de los pacientes es corto.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este estudio incluye 237 pacientes (158 tratados con remdesivir y 79 tratados con placebo) con infección grave. La variable principal usada fue "tiempo hasta mejoría clínica". En este estudio, remdesivir no mostró diferencia frente a placebo en el tiempo hasta la mejoría clínica (*hazard ratio* [HR]=1,23; IC95%: 0,87-1,75).

Entre sus efectos secundarios, destacan:

- Reacción inmediata a la infusión, con síntomas tales como hipotensión, náuseas, vómitos, sudoración, escalofríos y temblores.
- Reacción alérgica grave, cuyos síntomas incluyen erupción cutánea, picazón/inflamación (especialmente en la cara/lengua/garganta), mareos intensos y disnea.

## TOCILIZUMAB Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

El tocilizumab (TCZ) es un medicamento biológico aprobado para tratar la artritis reumatoide (AR) en adultos, la artritis reumatoide juvenil (ARJ) poliarticular y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (AIJ) en niños. TCZ es un agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6.

Los medicamentos biológicos son artificiales y se fabrican por medio de técnicas de ingeniería genética[15]. Se los utiliza para suprimir el sistema inmunitario en las enfermedades autoinmunes.

Aunque están en marcha numerosos ensayos clínicos, en los que se está evaluando la eficacia y seguridad de TCZ y otros fármacos similares para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

No se recomienda el uso de TCZ (o similares) en caso de:

- Valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad.
- Neutrófilos <500 células/mmc.
- Plaquetas <50.000 células/mmc.
- Sepsis documentada por otros patógenos, no por SARS-CoV-2.
- Presencia de comorbilidades que puedan predecir mal pronóstico.
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal.
- Infección cutánea en curso (p. ej.: piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico).

Las reacciones adversas más graves identificadas en los tratados con TCZ fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia, riesgo de sangrado y daño hepático.

## INTERFERÓN BETA-1B E INTERFERÓN ALFA-2B

Aunque se están realizando ensayos clínicos donde se está evaluando la eficacia y seguridad de los interferones de tipo I para el tratamiento de SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados. Es más, existen evidencias recientes que muestran cómo el interferón es capaz de aumentar la expresión de ECA2 en células epiteliales humanas, lo cual puede favorecer la mala evolución de la infección[16].

## SUERO Y/O PLASMA DE CONVALECIENTES

El uso de suero y plasma fresco datan desde los albores del siglo XX. Es indudable el beneficio del suero antiofídico

ISBN: 978-9915-40-456-1



dado que, a pesar de su corta vida media, ésta excede la de la toxina inoculada por las víboras.
Del mismo modo, el plasma fresco ha sido un excelente aporte de factores de coagulación K dependientes, en los pacientes con insuficiencia hepática. En ellos, a diferencia del caso anterior, la persistencia del daño funcional hepático hace inviable su uso prolongado.
La administración de sueros heterólogos (p. ej.: equinos) fue útil para el tratamiento precoz de clostridios (*Clostridium tetani*), pero su uso se abandonó cuando se obtuvieron inmunoglobulinas sintéticas, lo cual reducía los efectos adversos de aquellos.
En el mejor de los casos, el suero y/o plasma tiene una duración muy limitada[17].
Si es una premisa fundamental para el éxito terapéutico la aplicación precoz del tratamiento, esto aleja la posibilidad de usar suero y/o plasma en todos los casos leves.

## PROTOCOLO I.D.E.A.

Nosotros proponemos el uso de ivermectina vía oral, asociada a corticoides, aspirina y/o enoxaparina, ajustados según la severidad del cuadro clínico a tratar.
Sería redundante explicar las indicaciones y los mecanismos de acción de la aspirina, la enoxaparina y la dexametasona, los cuales son harto conocidos y documentados. Valga, sí, enfatizar que los dos primeros están orientados a prevenir (la aspirina) o a corregir (la enoxaparina), el estado de hipercoagulabilidad. Y que la dexametasona está indicada como inmunomodulador, a fin de frenar la hiperinflamación. Y que estos dos procesos (hipercoagulabilidad e hiperinflamación) son los responsables de la severidad y la letalidad de la infección por COVID-19.
En lo referente a la ivermectina, debemos extendernos más.
La ivermectina es un antiparasitario (endodecticida) es decir con propiedades nematicida y ectoparasiticidas.
Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios endodecticidas y sumamente activas, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*.
Fue descubierta en 1960 en Japón por el microbiólogo Satoshi Omura, del instituto Kitasato, y luego (1981) enviado a Merck & Co., NJ. USA, donde el Dr. William C. Campbell inicia los estudios que permiten ser comercializada para uso animal a comienzos de los años ochenta. Ambos recibieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2015.
En 1985 los franceses demostraron su utilidad en oncocercosis, en África. Fue aprobada en 1997 por la FDA para estrongiloidosis en dosis única de 200 g/kg y en escabiosis costrosa (sarna noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 g/kg, cada semana por 2 semanas. Está siendo usada en 90 países.
Una vez que la ivermectina ha sido absorbida después de la administración oral o sistémica, es generalmente transportada rápidamente al hígado.
El hígado y el tejido adiposo pueden almacenar la droga, liberándola lentamente para producir un efecto sostenido. Tiene un tiempo máximo de concentración de 2,7 a 4,3 horas y una vida media de 28 horas. La ivermectina es ampliamente metabolizada por los microsomas del hígado humano en por lo menos 10 metabolitos, y muchos de ellos son hidroxilados y desmetilados.
Fue demostrado que el citocromo P4503A4 es la enzima responsable del metabolismo de la ivermectina.
La dosis recomendada tiene un amplio margen de seguridad.
El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no se altera por la ivermectina. La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos, donde el GABA funciona como neurotransmisor; de allí su relativa seguridad para uso humano.
El efecto de la ivermectina en oncocercosis se produce a los pocos días y persiste entre 6 y 12 meses; es cuando debe repetirse la dosis.
Mientras la parálisis de los parásitos es el efecto más importante de la ivermectina, la supresión del proceso de reproducción es también muy significativo.
En múltiples estudios se ha demostrado la efectividad de la ivermectina oral como endodecticida. (para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos.) Hay reportes de su manejo en escabiosis, miasis, oncocercosis, larva migrans cutánea e incluso en pediculosis, a tal punto que hoy en día es el fármaco de elección para el tratamiento y el control de la oncocercosis humana.
La ivermectina se considera el tratamiento de elección para la estrongiloidosis no complicada, con dos dosis únicas de 200 μg/kg orales de ivermectina administrada en 2 días consecutivos o 2 semanas de diferencia.
Algunos de sus efectos adversos, como diarrea, el prurito, la anorexia y el aumento de los niveles de transaminasas, son infrecuentes y generalmente leves.
Otros efectos colaterales reportados son fiebre, cefalea, prurito, edema, mialgia y artralgias en 64% de los pacientes 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 en niños mayores de 5 años.
Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hematoencefálica.
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.
Se debe evitar su uso concomitante con drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas.

ISBN: 978-9915-40-456-1



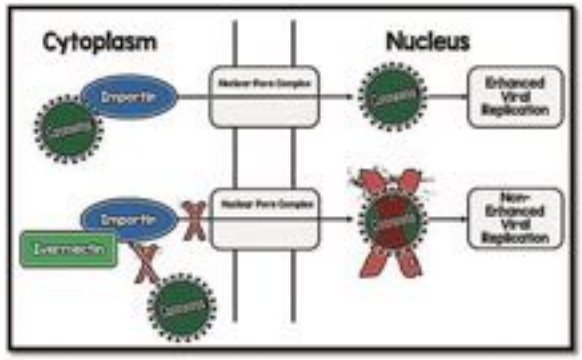



**Figura 3.** Mecanismo más conocido de acción de la ivermectina sobre COVID-19.

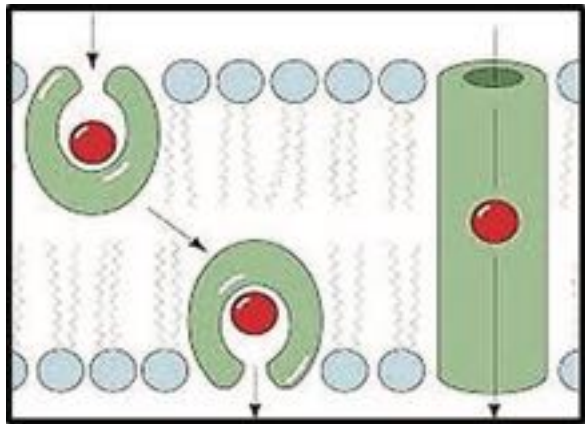


**Figura 4.** Formación de ionóforos a nivel de la cápside lipídica del COVID-19.

Pero, mucho más recientemente, se han hallado nuevos usos para la ivermectina.

Así, se han ido recopilando sus efectos viricidas sobre distintas variedades de flavivirus, el dengue, zica, chikungunya e infección del *West Nile*[18].

Simultáneamente, se han ido optimizando las dosis adecuadas a cada caso.

Es, además, un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2). Con una sola adición a células vero-hSLAM 2 horas después de la infección con SARS-CoV-2 es capaz de efectuar una reducción de ~5000 veces en el ARN viral a las 48 hs. Por lo tanto, justifica una mayor indicación para posibles beneficios en humanos. Se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMPα / β1 durante la infección.

Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMPα / β1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped.

Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMPα/β1 en la membrana rugosa de ER/Golgi.

Para evaluar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, se infectaron las células vero/hSLAM con el aislado SARS-CoV-2 Australia/VIC01/2020 a un MOI de 0,1 durante 2 hs, seguido de la adición de 5 μM de ivermectina.

El sobrenadante y los sedimentos celulares se recogieron en los días 0-3 y se analizaron por RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2. A las 24 hs, hubo una reducción del 93% en el ARN viral presente en el sobrenadante (indicativo de viriones liberados) de muestras tratadas con ivermectina en comparación con el vehículo DMSO.

Del mismo modo, se observó una reducción del 99,8% en el ARN viral asociado a células (indicativo de viriones no liberados y no empaquetados) con el tratamiento con ivermectina.

A las 48 hs, este efecto aumentó a una reducción de ~5000 veces del ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina en comparación con las muestras de control, lo que indica que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de esencialmente todo el material viral en 48 hs.

No se observó toxicidad de la ivermectina en ninguno de los puntos de tiempo analizados, ni en los pocillos de la muestra ni en muestras de fármaco analizadas en paralelo[19,20].

Estos resultados demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 *in vitro*, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs.

Se insiste en que, supuestamente, esto es probable mediante la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales mediada por IMPα/β1, como se muestra para otros virus de ARN (**Figura 3**).

Posee un efecto antiviral eficaz para el SARS-CoV-2 si se administra a los pacientes en una etapa temprana de la infección, y ayuda a limitar la carga viral, prevenir la progresión grave de la enfermedad y reducir la transmisión de persona a persona[21-23].

Recientemente, se ha propuesto otro mecanismo de acción, como agente ionóforo.

Los ionóforos presentan internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas fosfolipídicas (membranas celulares; cápside fosfolipídica del virus).

Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica (**Figura 4**).

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL PROTOCOLO I.D.E.A.

Pacientes con COVID-19, en todos sus estadios y grados de compromiso (considerándose como tales los observa-

ISBN: 978-9915-40-456-1



**TABLA 1.** Terapéutica.

| Ivermectina | Corticoides | AAS /enoxaparina | Ventilación |
|---|---|---|---|
| 24 mg oral en una sola dosis (o su equivalente a 300 µg/kg), a repetir en una semana | No | Aspirina 250 mg oral (1 vez por día) | No |
| Ídem | Dexametasona | | |
| 4 mg (parenteral) 1 vez por día | Ídem | No | |
| 36 mg oral (o su equivalente a 400 µg/kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve | idem | Enoxaparina 1 mg /Kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día | Oxígeno lavado a bajo flujo o concentrador de oxígeno |
| 48 mg por SNG (ó su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado | Ídem o pulsos de corticoides | Ídem | Asistencia respiratoria mecánica |

dos y objetivados en la primera consulta). Cada subgrupo recibirá el esquema y las dosis que correspondan a su categorización inicial. La evolución ulterior puede obligar a modificar dichas dosis, según esquema preestablecido.
Es menester enfatizar que la eficacia de estos medicamentos depende de la precocidad en la instalación del esquema, en relación estrecha y directa con la eficacia del mismo.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres gestantes. Niños menores a 5 años.

## POSOLOGÍA, FORMA DE ASOCIACIÓN Y DOSIS

Las mismas se basan en un *score* de severidad desarrollado *ad hoc*.

| Criterios menores | Criterios mayores |
|---|---|
| Fiebre inferior a 38,5°C.<br>Episodios diarreicos aislados.<br>Hiposmia o hipogeusia.<br>Desaturación leve (entre 96 y 93%).<br>Disnea *sine materia*.<br>Polimioartralgias, cefalea persistente.<br>Dolor abdominal.<br>Lesiones dermatológicas tipo eritema pernio. | Fiebre mayor de 38,5°C.<br>Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día).<br>Conjuntivitis flictenular.<br>Desaturación marcada (inferior a 92%).<br>Taquipnea (FR >25/minuto).<br>Urticaria gigante; livedo reticularis. |

De ese *score*, se desprende el encasillamiento por severidad de cada caso.

## INTERPRETACIÓN

| Compromiso leve | Compromiso moderado | Compromiso severo |
|---|---|---|
| Criterios menores únicamente | 3 hallazgos mayores o 2 mayores + 2 menores. | 4 hallazgos mayores o 3 mayores + 2/3 menores. |

Y, en función de los anteriores, se aplica la terapéutica (**Tabla 1**):

# CONCEPTOS SOBRE BLOQUEO DE RECEPTORES ECA2 Y TMPRSS2:

## RECEPTORES ECA2 Y SUS BLOQUEANTES

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) tienen efectos similares a los inhibidores de la ECA, pero los inhibidores de la ECA actúan evitando la formación de angiotensina II en lugar de bloquear la unión de la angiotensina II a los músculos en los vasos sanguíneos.
Los BRA se usan para controlar la presión arterial alta, tratar la insuficiencia cardíaca y prevenir la insuficiencia renal en personas con diabetes.
Por lo tanto, los BRA (losartán, valsartán, telmisartán, etc.) podrían constituirse en un enfoque terapéutico novedoso para bloquear la unión y, por lo tanto, la unión de SARS-CoV-2 RBD a las células que expresan ECA2, inhibiendo así su infección al huésped células.
Los últimos estudios retrospectivos no hallaron resultados alentadores en el uso de bloqueantes ECA2, y la hipotensión resultante limita su indicación en estos casos.

## RECEPTORES TMPRSS2 Y SUS BLOQUEANTES

La sobreexpresión de estos receptores ha sido asociada con la mayor incidencia de cáncer de próstata.
TMPRSS2 sobreexpresa a ERG en respuesta a andrógenos.
Estructuralmente este reordenamiento se debe a una deleción intersticial y, en menor medida, a una translocación recíproca, y tiene un papel clave en el metabolismo celular. Casi todos los transcritos del gen de fusión producen una proteína ERG truncada, y la presencia de una determinada isoforma de este gen indica la clonalidad del tumor, de modo que la metástasis comparte isoforma de TMPRSS2-ERG con su localización primaria.
Así, mucho antes del comienzo de la actual pandemia se han venido ensayando distintos bloqueantes del receptor, como un intento para reducir el riesgo y/o la progresión de esa neoplasia.
Los distintos ensayos han encontrado varios bloqueadores: Tocilizumab. Anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante humano específico.

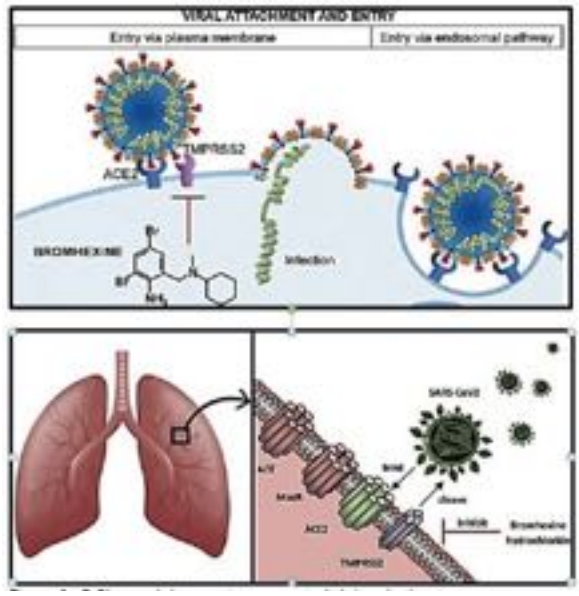
ISBN: 978-9915-40-456-1



Mesilato de camostat. Aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis.
Y otros, pero cuyo costo haría insostenible un tratamiento a largo plazo de los pacientes afectados por COVID-19, tanto a nivel público como privado.

## CONCEPTOS SOBRE LA BROMHEXINA EN PARTICULAR

La bromhexina es un fármaco sintético que ejerce efecto mucolítico y expectorante. Reduce la viscosidad de las secreciones bronquiales y aumenta el volumen del esputo al inducir despolimerización hidrolítica de las mucoproteínas fibrilares. Asimismo estimula la actividad ciliar del epitelio.
Algunos estudios sugieren que la combinación de bromhexina con antibióticos, en la misma formulación, es más eficaz que la sola administración del antibiótico para el tratamiento de infecciones respiratorias.
La bromhexina se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 60 min. Con el aporte oral de 4 mg, las concentraciones plasmáticas disminuyen a 0,14 µg/ml en las primeras 8 hsposteriores a la administracióndel fármaco.
Se metaboliza en el hígado.
Alrededor de 70% de una dosis oral del fármaco original se recupera en la orina en las primeras 24 hs.
La vida media de eliminación es de 6 hs.
Su indicación primaria es para facilitar la expectoración en casos de traqueobronquitis, bronquitis aguda, bronquitis crónica, neumonía.
Por su efecto mucolítico, se ha usado para reducir la viscosidad de las secreciones oculares en el síndrome de Sjögren.
Está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la bromhexina, durante el embarazo y la lactancia.
Debe evitarse su uso en casos de úlcera gástrica.
Produce elevación sérica transitoria de la aspartato aminotransferasa.
Las reacciones adversas son poco frecuentes: náuseas, vómitos, gastritis, anorexia, diarrea, dolor epigástrico, vértigo, cefalea.
Excepcionalmente, se han reportado hepatotoxicidad y erupciones cutáneas.




**Figuras 5 y 6**. Bloqueo de receptores por parte de la bromhexina.

Recientemente, se ha demostrado que este fármaco, de amplio y antiguo uso en la farmacopea humana, es también un bloqueante de los receptores TMPRSS2 (**Figuras 5 y 6**)[24].

## AGREGADO DE LA BROMHEXINA AL ESQUEMA TERAPÉUTICO I.D.E.A.

La bromhexina aporta una herramienta más al arsenal terapéutico para enfrentar al COVID-19; su uso no se contrapone con el resto de los fármacos empleados; su costo (al igual que el de los demás agentes terapéuticos) es muy bajo, y su posología sencilla[25-27].
Coincidiendo con los demás fármacos del Protocolo IDEA, esta medicación se halla incluida en la farmacopea desde hace décadas, y su eventual utilización es el indicado para bromhexina en la misma.
Su incorporación no modifica el protocolo antedicho, toda vez que el agregado de un mucolítico es una indicación precisa en cualquier paciente con tos productiva.
Ello redundaría en dos beneficios: la mejoría de los síntomas y el bloqueo de los receptores TMPRSS2, "cerrándole el camino" al COVID-19.

ISBN: 978-9915-40-456-1



AAIC

## BIBLIOGRAFÍA


1. AJ Rodriguez-Morales, JA Cardona-Ospina: Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis Travel medicine and Infectious Disease 2020 – Elsevier.
2. P Mehta, DF McAuley, M Brown, E Sanchez: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet, 2020 - thelancet.com
3. Haruhiko Ogawa: The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Journal of thrombosis and haemostasis. First published: 17 April 2020
4. Ning Tang: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy' Journal of thrombosis and haemostasis. First published: 18 April 2020
5. Jean M. Connors and Jerrold H. Levy: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. Journal of thrombosis and haemostasis. First published:19 April 2020
6. AnettaUndas et al.: Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. Review Article. Blood. 2007 Mar 15; 109(6): 2285–2292
7. Buchanan MR, Hirsh J.: Effect of aspirin on hemostasis and thrombosis. N Engl Reg Allergy Proc. 1986 Jan-Feb; 7 (1):26-31.
8. Ignasi Rodríguez-Pintó et al.: The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients Rheumatology, Volume 57, Issue 7, July 2018, Pages 1264–1270, 11 April 2018
9. NICE COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19
10. Batya Swift Yasgur: More Evidence Hydroxychloroquine Is Ineffective, Harmful in COVID-19 May 22, 2020 Medscape Thursday, May 28, 2020April 29, 2020
11. Colette DeJong, MD1; Robert M. Wachter: The Risks of Prescribing Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19—First, Do No Harm. JAMA Intern Med. Published online April 29, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1853 ORIGINAL ARTICLE
12. Bin Cao et al.: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 May 7, 2020 N Engl J Med 2020; 382:1787-1799 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282 March 24, 2020
13. Neil M. Ampel et al.: Lopinavir-Ritonavir Was Not Effective for COVID-19 N Engl J Med 2020 Mar 18 Baden LR and Rubin EJ. N Engl J Med 2020 Mar 18
14. Silverman, Adam Feuerstein, and Matthew Herper: New data on Gilead's remdesivir show no benefit for coronavirus patients. APRIL 23, 2020.
15. ClinicalTrials.gov Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT) Sponsor: University Hospital Inselspital, Berne Information provided by (Responsible Party): University Hospital Inselspital, Berne. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04335071 April 6, 2020
16. Ziegler CGK et al. 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
17. L. Bielory: Clinical complications of heterologous antisera administration. Journal of Wilderness Medicine 2, 127-139 (1991) Division of Allergy & Immunology, UMDNJ - New Jersey Medical School.
18. Jairo Victoria Ch.: Ivermectina nuevos usos de una vieja droga; revisión. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Volumen 7, número 1, febrero de 1999.
19. Leon Caly; Julian D.Druce; Mike G.Catton; David A.Jans; Kylie M.Wagstaff The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research 3 April 2020
20. Wagstaff. K: Possible coronavirus drug identified by Monash University scientists 03 April 2020https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787
21. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan M.; y Martín, Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edicion especial nro. 5 covid-19 (abril 2020) pp16-27.
22. Hirsch, Roberto; Nacucchio, Marcelo; Cassará, María L.; Ghirardi, Patricio; y Carvallo, Héctor E.: Ivermectina su utilidad en profilaxis, terapéutica e inmunidad contra el covid 19. Revista Científica Multidisciplinaria del Hospital A. A. Eurnekián. Edicion especial nro. 6 covid-19 pp. 2-42 (Mayo 2020).
23. Carvallo, Héctor; Hirsch, Roberto; Fajardo, Francisco; Ciruzzi, Juan; y Martín Mirta: Iver- mectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en COVID 19. Rev. Educándonos. Arch. Arg. Derm. 2020; 7 (2): 40-42.
24. Li Wen et al: TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. Biochimie Volume 142, November 2017, Pages 1-10https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016Get rights and content
25. Dmitry Stepanov y Peter Lierz: Bromhexine Hydrochloride: Potential Approach to Prevent or Treat Early Stage COVID-19. Frenxiv Papers, DOI: 10.31226/osf.io/j4ut2, April 2020
26. Markus Depfenhart et al: Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy?InternEmerg Med. 2020 May 26: 1–12. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3 [Epub ahead of print] PMCID: PMC7249615 PMID: 32458206
27. Solomon Habtemariam et al: Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. Pharmacol Res. 2020 Jul; 157: 104853. 2020 Apr 30. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104853 PMCID: PMC7192109 PMID: 32360584

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Ivermectin in COVID-19 Patients a Multicenter: Retrospective Study.

Alonso Luis, Bracho Colina Wilmer, Carvallo Hector, Del Franco Haroldo, Hirsch Roberto, Salgado Antonio and Shaikh Sanjid Seraj.

Journal of Infectious Diseases & Therapy Volume 9 Issue S1

S1005. Luis Alonso et al., J Infect Dis Ther 2020, 9:S1

ISBN: 978-9915-40-456-1

Luis et al., J Infect Dis Ther 2020, 9:S1

Journal of Infectious Diseases & Therapy

Research Article Open Access

# Ivermectin in COVID-19 Patients a Multicenter: Retrospective Study

**Alonso Luis[1], Bracho Colina Wilmer[2], Carvallo Hector[3*], Del Franco Haroldo[4], Hirsch Roberto[5], Salgado Antonio[6] and Shaikh Sanjid Seraj[7]**

[1]*Department of Legal Medicine, National University of Rosario, Santa Fe Province, Argentina*
[2]*Department of General Medicine, National University of Jujuy, San Salvador, Jujuy, Argentina*
[3]*Department of Internal Medicine, Inter-American Open University, Buenos Aires, Argentina*
[4]*Department of Neurology, Inter-American Open University, Buenos Aires, Argentina*
[5]*Department of Infectious Diseases, Buenos Aires' University, Buenos Aires, Argentina*
[6]*Department of General Medicine, National University of Salta, Salta, Argentina*
[7]*Deaprtment of Medicine, NHS Hospital, London, England*

## Abstract

During 2020, many Medical Centers and solo Practitioners have adopted the I.D.E.A. protocol (Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirin) as the only inexpensive, effective, safe means to fight COVID infection. We hereby summarize the experience of some of these endeavors, stressing the fact that -by providing their patients with this protocol they have saved thousands of lives that, if not, would have been put in an unnecessary danger, or simple lost. We take into consideration the percentage of COVID + patients that required ulterior admittance, and also the death rate amid those admitted.

**Keywords:** Ivermectin; COVID 19; Dexamethasone; Infection

## Introduction

The COVID 19 (SARS COV2) pandemic implied a major challenge for Health Care. Though death rate amid those admitted at Medicial Centres has slightly declined (partly due to the lower ages now affected), it remains disturbingly high [1,2] (Figures 1 and 2).

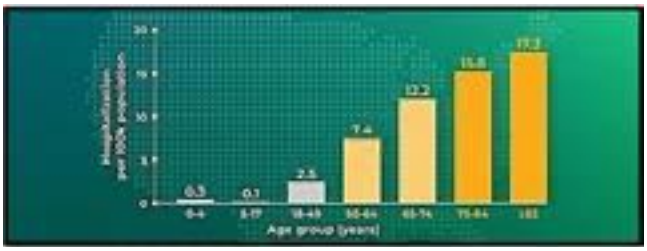



**Figure 1:** Rates of hospitalization for COVID, Related with patients age.

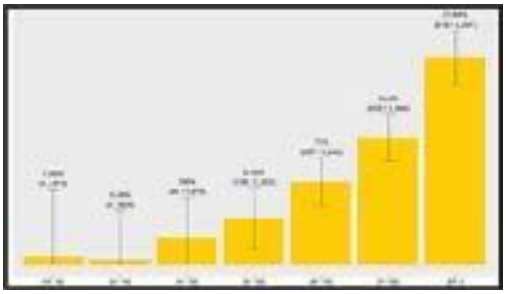


**Figure 2:** In-Hospital mortality related with patients age.

And, besides, the number of patients who test + and need ulterior admittance has stayed as high as it was at the beginning of the pandemic [3,4] (Figures 3 and 4).

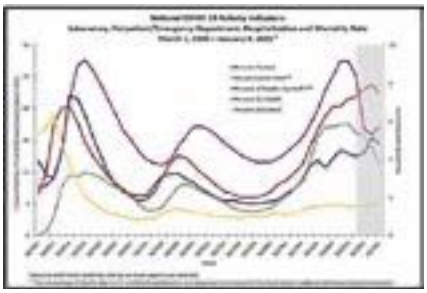


**Figure 3:** IOut-Patients and In-Patients indicators in USA during January 2021.

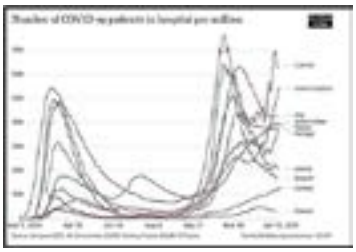


**Figure 4:** European COVID second wave.

What is more, the typical progress of those subjects admitted (Figure 5), and death rate among them is directly related to the type and magnitude of co-morbidities, the age of the patient, and the permanence in ventilator (Figures 6 and 7).

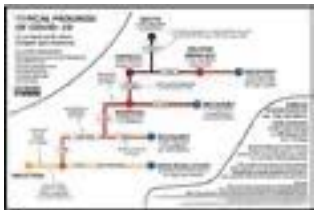


**Figure 5:** COVID evolution from early to final stages.

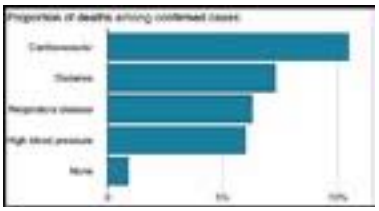


**Figure 6:** Deaths rates related to previous comorbidities.

***Corresponding author:** Rachel Foster, Department of Infectious Diseases, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK, E-mail: rachel.foster22@nhs.net

**Received date:** February 03, 2021; **Accepted date:** February 18, 2021; **Published date:** February 25, 2021

**Citation:** Foster R, Jones B, Carey I, Duda A, Reynolds A, et al. (2021) The Successful use of Volunteers to Enhance NHS Test and Trace Contact Tracing of In-Patients with COVID-19: A Pilot Study. J Infect Dis Ther 9:452.

**Copyright:** © 2021 Foster R, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ISBN: 978-9915-40-456-1



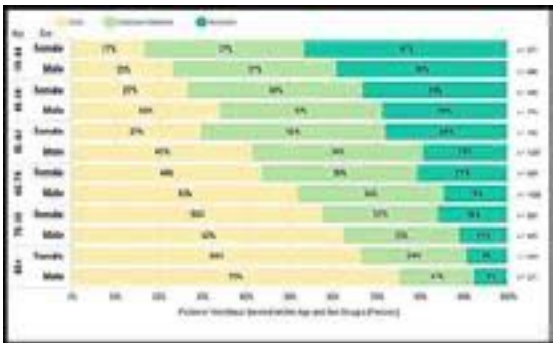


**Figure 7:** Ventilator survival.

Those facts have not only costed millions of lives, but have also spot lit an unpleasant reality: Health Authorities are not up to cope with this situation. From international entities (i.e.: W.H.O) to local ones (i.e.: NIH, CDC, NICE, and most national and minor offices) all of them have acted slowly, hesitatingly and –in many cases-prioritizing big pharma interests over ordinary people´s benefit. Thus, sanitary measures have come and go, with new concepts eclipsing old ones, over and over again. Expensive, unproven drugs have been preferred over repurposed, cheap ones. In this situation, new drugs have been greedily accepted, while repurposed drugs have been asked for more and more evidence, till the moment came when these last ones have almost 4 times more evidence that all other drugs, put together.

In this article, we gather the results obtained by a group of front-line Medical Doctors, working in different parts of the Argentina Republic, during the ongoing first wave of the pandemic. Ivermectin (IVM) is widely used all over the World as an anti-parasitic compound, and as a repurposed drug, it is proving to be more effective against COVID 19 than all the other drugs subjected to investigation [5-7] (Figure 8).

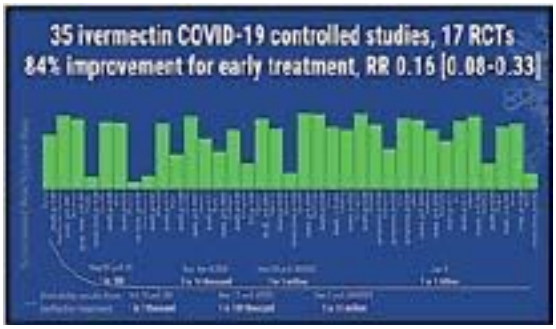



**Figure 8:** Ivermectin trials outcomes.

This article is not only intended to increase the huge amount of evidence, but also (and mainly) as a tribute to those brave Professionals, that have prioritized patient´s health over theirs.

## Materials and Methods

We will initially divide the outcomes according to the place where the cases were followed. Additionally, we will sum up all data, to reach a final, collective outcome. We include outcomes obtained in the Argentinian Provinces of Salta, Jujuy, Santa Fe and Buenos Aires, and the statistical treatment of that data, performed in the UK.

### Salta, Argentina

Follow-up of 110 patients with COVID-19 (Figure 9).

**Figure 9:** Salta province (In Red) location in Argentina.

Dr. Antonio Salgado led a follow-up of 110 patients with COVID-19 (diagnosed by rt-PCR) from them, 18 were under 18 years of age, and 92 were over that, with a mean age of 52-55, 95% of patients used IVM according to previously consensual dosage. All underwent intra COVID craniological control before and immediately post discharge. Only one patient had mild pericarditis, discovered when studies were performed. In routine laboratory checks, all were studied for troponin-CPK MB. Only one patient had alterations of that parameter 100% of the patients 'evolution was favorable, without complications and without oxygen requirement, and/or need of admittance.

### Jujuy, Argentina

Treatment of 130 patients with IVM (Figure 10).

**Figure 10:** IJujuy province (In Green) location in Argentina.

Dr. Wilmer Bracho Colina started treatment with IVM in a total of

ISBN: 978-9915-40-456-1



130 patients 46 were Health Care Personnel, previously diagnosed by rt-PCR. Only 4 of them developed mild/moderate symptoms from them, 3 didn´t need to be admitted at Hospital, and the one who did, didn´t need ICU assistance, being discharged a week later. The remaining subjects had an average age of 84, and were living in 2 Senior Houses. Only 4 subjects developed symptoms, and one had to be admitted briefly, as she was discharged 2 days later.

**Santa Fe, Argentina**

The observational study consisted of conducting a comparative analysis between the first 60 days of the pandemic in Correa, Sante Fe Province, a period in which IVM was not used, and the second 60 days of said pandemic in which IVM was used at the same location. This retrospective observation consisted of evaluating the patients regarding the need for hospitalization, lethality, and disease avoidance in close contacts medicated in both periods, as it would have occurred with two different arms, one medicated with placebo and the other with IVM (Figure 11).

**Figure 11:** santa Fe province (In Red) location in Argentina.

The IVM treatments in Correa began on September 25th and the observational study of cases was cut off on November 25th. In those second sixty days, it was confirmed the death of an 87-year-old man with previous heart disease and severe comorbidities who had been diagnosed with COVID ten days before, and was medicated with IVM for humanitarian reasons six days after the onset of symptoms. The patient suffered a sudden death, without evidence of respiratory failure. The cause of death remains uncertain. Even so, it is included in the statistics as death from COVID. During this 60-day stage, 311 COVID (+) patients were assisted, and the above-mentioned case was the only fatality, with no other case of severe symptoms and/or need of admittance.

**Buenos Aires, Argentina**

Outcomes obtained in the Argentinian Provinces, Buenos Aires (Figure 12).

**Figure 8:** Ivermectin trials outcomes.

**Scenery 1**

The initial trial on IVM (I.D.E.A.) was created by Dr. Hector Carvallo and Dr. Roberto Hirsch, and applied on COVID 19 patients at A. A. Eurnekian Public Hospital (duly submitted to the National Library of Medicine USA, NCT04425863) between May and June, 2020 [8], with Ivermectin solution at a relatively high dose (maximum 4 times over usual dose) to lower the viral load in all stages of COVID 19.

The so-called IDEA protocol was composed of:

Ivermectin, in progressive doses according to severity of cases.

- Dexamethasone 4 mg injection, as anti-inflammatory drug to treat hyper inflammatory
- reaction to COVID-infection
- Enoxaparin injection as anticoagulant to treat hyper coagulation in severe cases.
- Aspirin 250 mg tablets to prevent hyper coagulation in mild and moderate cases.

Except for Ivermection oral solution, which was used in a higher dose than the one approved for parasitoids, all other drugs were used in the already approved doses and indications. Regarding Ivermectin safety, several oral studies have shown it to be safe even when used at daily doses much higher than those approved already. Results were compared with published data and data from patients admitted to the hospital receiving other treatments. None of the 131 patients presenting mild symptoms needed to be hospitalized.

From the 37 who had to be admitted at the time of first visit (because of the severity of their state), only one patient died (0.59% of all included patients vs. 2.1% overall mortality for the disease in Argentina). That meant 3.1% death rate of hospitalized patients vs. 26.8% mortality in published data. IDEA protocol proves to be a useful alternative to prevent disease progression of COVID-19 when applied to mild cases and to decrease mortality in patients at all stages of the

ISBN: 978-9915-40-456-1



disease with a favorable risk-benefit ratio.

**Scenery 2**

Despite the B.A. Sanitary Authorities´ reluctance to incorporate IVM in the treatment of COVID 19 patients, Dr. Haroldo De Franco, between May and November 2020, applied IVM-based treatment on a total of 124 out patients with confirmed COVID infection at Mercante Public Hospital.

Average age: 61 years.

Women: 70; Men: 54

Without comorbidities: 18

Main comorbidities

Respiratory: 32

Obesity (with and without associated DM): 38

Cardiovascular (HTN): 31

Neurological: 3

Need for hospitalization after diagnosis and treatment: 1 (0.008%), whose evolution was benign.

**Essex, United Kingdom**

Dr. Sanjid Seraj performed a statistical investigation of all the above-mentioned data. Taking into account the number of subjects with confirmed diagnosed (mostly by rt-PCR, and some because of the epidemiological fact that they were close contacts to confirmed cases and had developed symptoms), there was a total of 806 patients. The average age was 57, 08.

From them, international literature mentions 10% need of ulterior admittance, due to worsening of symptoms and other risk factors. Morevoer, the same literature implies that –once admitted-the chances of a bad evolution and death arises to 25%. In the cases treated promptly with IVM, only 3 subjects had to be admitted (0.0037%), while the expected need would have been roughly 80. And there was just 1 sudden death (0.0011%), while the international figures speak of no less than 31 subjects.

Taken together, these figures account for a 95.5% reduction in the need of hospitalization, and also a 95.6% reduction in death rate, when IVM treatment was applied at the early stages of the disease [9-12].

## Conclusion

From the statistical point of view, IVM has already proved its effectiveness against COVID 19 infection in all stages of the disease. The meta-analysis is also proved that an early treatment is far more effective than a delayed one. The amount of data supporting the need to incorporate IVM amid the options of treatment against COVID 19 is countless. We present a local part of these investigations, with the belief of having done what is best for our patients, and the wish to open the eyes of those in charge of public health. Our figures account for a 95.5% reduction in the need of hospitalization, and a 95,6 reduction in death rate, when IVM treatment was applied at the early stages of the disease, in consonance with existing data. According to ours and other international data, roughly 11,000 lives worldwide could have been saved daily, by simply adding IVM as the treatment offered to COVID 19 patients.

## References

1. CDC: Key Updates for Week 1, 2021.
2. Our World in Data: Statistics and Research; Coronavirus Pandemic (COVID-19) Hospitalizations, 2021.
3. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, et al. (2020) Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report 17;69:458.
4. European CDC, UK Government, COVID Tracking Project, COVID-19 Tracker: Number of COVID-19 patients in hospital per million (2020).
5. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME (2020) Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against covid 19. medRxiv.
6. Hirsch RR, Carvallo HE (2020) Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment update. J Inf Dis Trav Med 4:2.
7. Healthier world means 'safer America' Tedros stresses, as UN-led vaccine initiative. Covid-19 analysis, 2020.
8. Ivermectin, Aspirin, Dexamethasone and Enoxaparin as Treatment of Covid 19 (IDEA) , National Library of Medicine, USA (2020).
9. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR (2020) Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. J Pharm Pharm Sci 23:462-469.
10. Hill A, Abdulamir A, Ahmed S, Asghar A, Babalola OE, et al. (2021) Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection.
11. Hill A, Abdulamir A, Ahmed S, Asghar A, Babalola OE, et al. (2020) Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection.
12. Lawrie T (2021) Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 -a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Infectious Diseases & Therapy

# IVERMECTINA EN PACIENTES CON COVID-19. UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO Y RETROSPECTIVO

Alonso, Luis [1]; Bracho Colina, Wilmer [2]; Carvallo, Héctor [3]; Del Franco, Haroldo [4]; Hirsch, Roberto [5]; Salgado, Antonio [6]; and Seraj, Sanjid [7]

**RESUMEN**

Durante el 2020, muchos hospitales, clínicas y particulares adoptaron el protocolo I.D.E.A. (Ivermectina, Dexametasona, Enoxaparina y Aspirina) como la única manera efectiva, segura y de bajo costo para tratar la infección de COVID-19. Resumimos los resultados de algunos de estos esfuerzos con la intención de hacer hincapié en que se han salvado miles de vidas de personas, que, de no ser por el protocolo, se habrían expuesto a un peligro innecesario o, sin ir más lejos, podrían haber muerto.
Se incluyeron los pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización posterior y se consideró la tasa de mortalidad de las personas hospitalizadas.

**Palabras clave**: Ivermectina, COVID-19

1 Profesor de Medicina Legal, U.N.R., Provincia de Santa Fé
2 Cirujano y médico clínico, ciudad San Salvador de Jujuy
3 Profesor de Medicina Interna, U.A.I. , Buenos Aires
4 Neumonólogo y médico clínico, Buenos Aires
5 Profesor de Infectología, UBA, Buenos Aires
6 Pediatra y médico clínico, Ciudad de Salta
7 Hospitales MMBS MMedEd, Londres & Essex NHS

Correspondencia a: Carvallo Hector, Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, San Juan, Argentina, mail: hymcarvallo@hotmail.com

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of Infectious Diseases & Therapy

## INTRODUCCIÓN

La pandemia del COVID-19 (SARS-CoV-2) trajo consigo un gran desafío para el sistema de salud. Pese a que la tasa de mortalidad de las personas hospitalizadas decreció (debido a que, en la actualidad, el contagio mayor es entre las personas jóvenes), esta sigue siendo alta y preocupante. (1,2) Fig. 1,2.

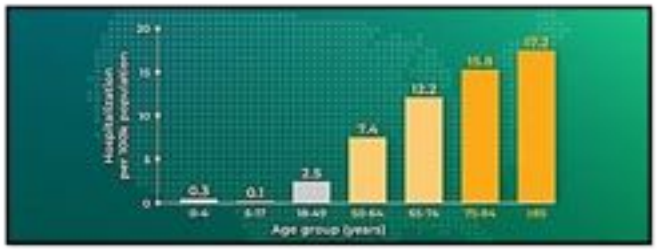



**FIG. 1: ÍNDICE DE HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19 RELACIONADO CON LA EDAD DE LOS PACIENTES**

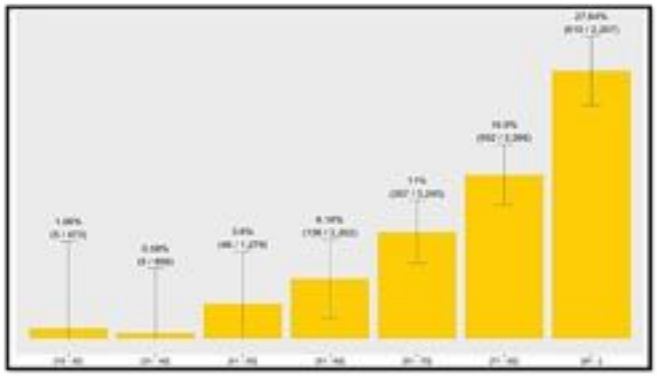


**FIG. 2: MORTALIDAD DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN RELACIÓN CON LA EDAD DE LOS PACIENTES**

Asimismo, la cantidad de pacientes que se realizan el test y requieren una hospitalización posterior continúa siendo elevada, tal como sucedía al principio de la pandemia (3,4) Fig. 3, 4.

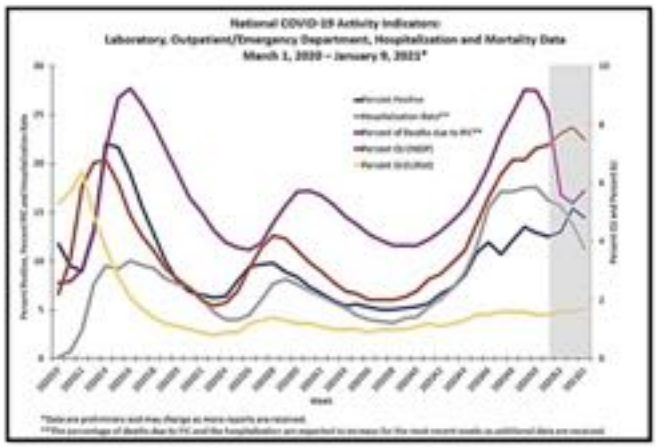



**FIG 3: ÍNDICES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS Y PACIENTES AMBULATORIOS EN EE. UU. DURANTE ENERO DEL 2021**

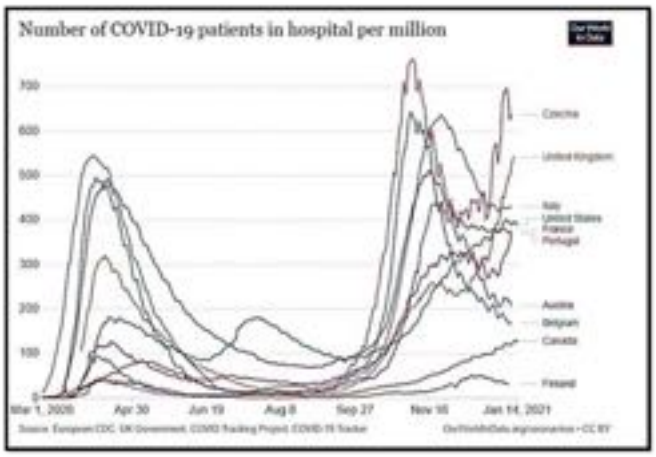



**FIG. 4: SEGUNDA OLA DEL COVID-19 EN EUROPA**

Es más, la evolución y la tasa de mortalidad de los pacientes hospitalizados (Fig. 5) son correlativas con el tipo y la magnitud de comorbilidades, la edad de los pacientes, y el tiempo que estos estuvieron conectados al respirador. Fig. 6,7.

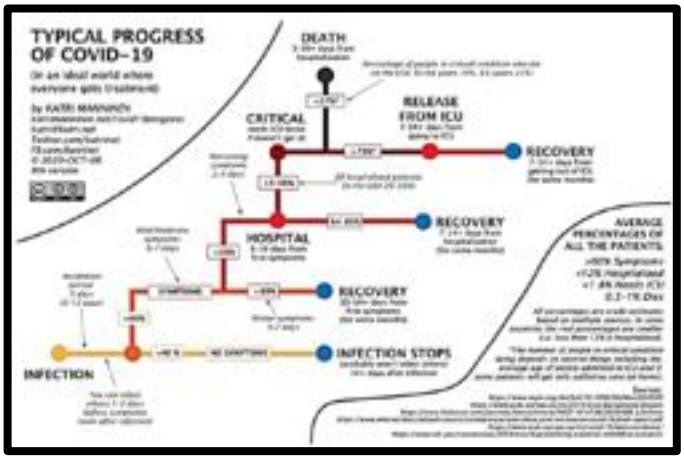



**FIG 5: LA EVOLUCIÓN DEL COVID-19 DESDE LA ETAPA INICIAL HASTA LA ETAPA FINAL**

ISBN: 978-9915-40-456-1



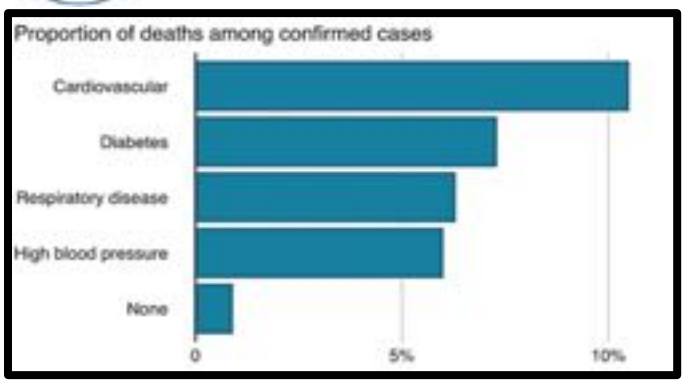



**FIG. 6: LA TASA DE MORTALIDAD EN RELACIÓN CON LAS COMORBILIDADES PREVIAS.**

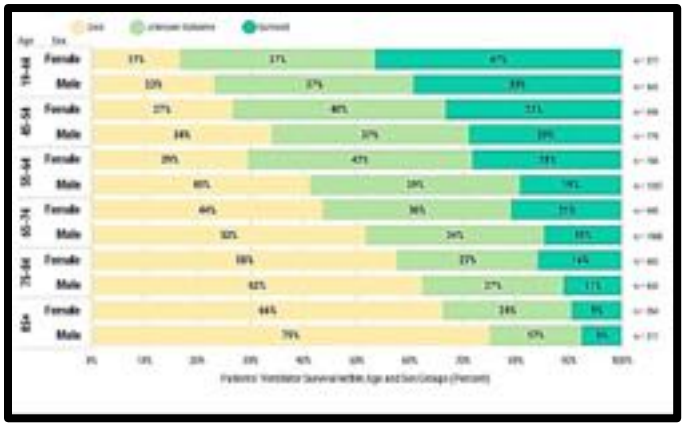


**FIG. 7: MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON EL USO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA.**

Estos datos no solo costaron millones de vidas, sino que también han revelado una triste realidad: los organismos de la salud no están preparados para manejar esta situación.

Todas las organizaciones, desde las organizaciones internacionales (ej. OMS) hasta las locales (ej.NIH, CDC, NICE y la mayoría de las oficinas nacionales y menores) actuaron lento y con reticencias.En muchos casos eligieron priorizar los intereses de las grandes farmacéuticas antes que beneficiar a las personas comunes.

Por ende, las medidas sanitarias fueron inestables y trajeron conceptos nuevos que oscurecían lo que se sabía. Se optó por fármacos costosos que no fueron probados antes que fármacos reposicionados baratos. Durante esta emergencia, los fármacos nuevos se aceptaron rápidamente sin ningún obstáculo en el camino. En cambio, a las propuestas para utilizar fármacos reposicionados se les pidió evidencia en demasía. Tal fue el caso que se acumuló el cuádruple de evidencia sobre el uso de los fármacos reposicionados que de todos los otros fármacos juntos. En este artículo, reunimos los resultados obtenidos por un grupo de médicos de primera línea que trabajaron en distintas partes de la República Argentina a lo largo de la primera ola de la pandemia.

La Ivermectina (IVM) se utiliza alrededor de todo el mundo como agente antiparasitario. Además, su uso como fármaco reposicionado está demostrando ser más efectivo para el tratamiento del COVID-19 que los otros fármacos que están siendo investigados(5,6,7). Fig. 8

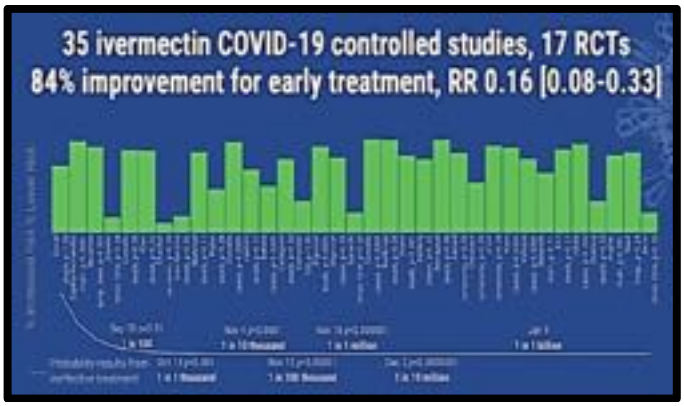



**FIG. 8: RESULTADOS DE ENSAYOS CON LA IVERMECTINA.**

Con este artículo no solo nos proponemos agregar más evidencia que demuestre que la IVM es efectiva para tratar el COVID-19, sino también (y sobre todo) homenajear a los valientes profesionales de la salud que priorizaron la salud de sus pacientes sobre la propia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En primer lugar, vamos a dividir los resultados de acuerdo con el lugar donde se realizó el seguimiento de los casos. Además, vamos a sintetizar los datos para llegar a una conclusión colectiva.

Incluimos los resultados de las provincias argentinas de Salta, Jujuy, Santa Fe y Buenos Aires y el tratamiento estadístico de la información, que se realizó en el Reino Unido.

Salta, Argentina (Fig. 9):

ISBN: 978-9915-40-456-1

**Fig: UBICACIÓN DE LA PROVINCIA DE SALTA (EN ROJO)**

El médico Antonio Salgado se encargó de realizar un seguimiento a 110 pacientes con COVID-19 (diagnosticado por RT-PCR), de los cuales 18 eran menores de 18 años, mientras que 92 eran adultos y tenían una edad promedio de 52.5.

El 95% de los pacientes utilizaron a la IVM de acuerdo con una dosis consensuada.

Se les realizó un control cardiológico antes y después de ser dados de alta.

Un paciente tenía pericarditis leve, que fue descubierta una vez que se realizaron los estudios.

En los exámenes de rutina de laboratorio se les realizó una prueba de troponina CK-MB y solo un paciente presentó alteraciones de este parámetro.

La evolución del 100% de los pacientes fue favorable. No hubo complicaciones y los pacientes no requirieron oxígeno ni ser hospitalizados.

**JUJUY, ARGENTINA (Fig. 10):**

**Fig. 10: UBICACIÓN DE LA PROVINCIA DE JUJUY (EN VERDE) EN ARGENTINA**

El médico Wilmer Bracho Colina trató a 130 pacientes con IVM, de los cuales 46 eran miembros del personal de salud y habían sido diagnosticados previamente por un examen de PCR.

Solo 4 personas desarrollaron síntomas leves/moderados. Una de ellas necesitó ser hospitalizada. Sin embargo, el paciente fue dado de alta una semana después y no estuvo en terapia intensiva.

El resto de las personas tenían una edad promedio de 84 años y vivían en dos residencias para mayores. Solo 4 personas presentaron síntomas y una paciente tuvo que ser hospitalizada por poco tiempo. Después de dos días, se le dio el alta.

SANTA FE, ARGENTINA (Fig, 11):

ISBN: 978-9915-40-456-1

Fig. 11: UBICACIÓN DE LA PROVINCIA DE SANTA FE (EN ROJO) EN ARGENTINA

En el estudio de observación se llevó a cabo un análisis comparativo de los primeros 60 días de la pandemia (período en el que no se utilizó la IVM) en Correa, provincia de Santa Fe. Se contrastaron las cifras con los 60 días subsecuentes de la pandemia en el mismo sitio, cuando se comenzó a utilizar la Ivermectina.

La investigación retrospectiva consistió en evaluar la necesidad de hospitalización de los pacientes, la letalidad y la prevención del contagio en los contactos cercanos que estuvieron medicados durante ambos períodos. El estudio se realizó como si hubieran dos grupos: uno que utilizó placebo y otro que se trató con IVM.

El tratamiento con IVM en Correa comenzó el 25 de septiembre y el estudio de observación finalizó el 25 de noviembre. En el segundo período de 60 días se confirmó la muerte de un paciente de 87 años que tenía una enfermedad cardíaca y comorbilidades previas graves. Días antes de su muerte, había sido diagnosticado con COVID y se lo medicó con IVM por razones humanitarias seis días después del inicio de los síntomas.

El paciente falleció por un episodio de muerte súbita y la causa de muerte se desconoce. Sin embargo, el paciente es parte de las estadísticas de la tasa de mortalidad por COVID-19. Durante este período de 60 días, se atendieron a 311 pacientes y el único caso fatal fue el arriba mencionado. No hubo ningún otro caso de sintomatología grave y/o de necesidad de hospitalización.

BUENOS AIRES, ARGENTINA (Fig. 12):

Fig. 12: UBICACIÓN DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES (EN VERDE) EN ARGENTINA

**Scenary # 1**

El primer ensayo clínico de la IVM (I.D.E.A) se desarrolló por el médico Héctor Carvallo y el médico Roberto Hirsch y se realizó en pacientes que padecían COVID-19 en el hospital público A. A. Eurnekian. El estudio se presentó debidamente entre mayo y junio del 2020(8) a la Biblioteca Nacional de Medicina, Estados Unidos (NCT04425863). Se utilizó la solución de Ivermectina en una dosis relativamente alta (máximo de cuatro veces más alta que la dosis común) con la finalidad de reducir la carga viral en todas las etapas del COVID-19.

El protocolo I.D.E.A. estaba compuesto de:

-Ivermectina, en dosis progresivas de acuerdo a la gravedad de los casos.

ISBN: 978-9915-40-456-1



- Dexametasona 4 mg en solución inyectable como fármaco antiinflamatorio para tratar
las reacciones hiperinflamatorias de la infección provocada por COVID.
- Enoxaparina en solución inyectable como anticoagulante para tratar la hipercoagulabilidad en casos graves.
- Aspirina 250 mg en comprimidos para prevenir la hipercoagulación en casos leves y moderados.

Excepto por la solución oral de Ivermectina, que se utilizó en dosis más altas que las aprobadas para tratar parasitosis, todos los otros fármacos se utilizaron con dosis e indicaciones aprobadas anteriormente. Con respecto a la seguridad de la Ivermectina, diversos estudios orales demostraron que es segura, aún cuando se utiliza en dosis diarias más altas que las ya aprobadas.

Se cotejaron los resultados con los estudios publicados y con los estudios de los pacientes del hospital que recibieron otros tratamientos.

Ninguno de los pacientes que presentó síntomas leves requirió internación.

Entre las 37 personas que debieron ser hospitalizadas por encontrarse en estado grave, solo una murió (el 0.59% de todos los pacientes que se incluyeron, en contraste con la mortalidad del 2.1 % de la enfermedad en Argentina). Por ende, las cifras indican una tasa de mortalidad del 3.1% de los pacientes hospitalizados que se contrasta con una mortalidad del 26.8% de los datos publicados. Se ha demostrado que el protocolo I.D.E.A. sirve como una alternativa conveniente para prevenir la progresión del COVID-19 cuando se la utiliza en casos leves y que también es útil para reducir la mortalidad en pacientes durante todos los estados de la enfermedad con una relación riesgo-beneficio favorable.

**Escenario # 2**

A pesar de que las autoridades sanitarias de Buenos Aires se siguen negando a incorporar la IVM al tratamiento de los pacientes con COVID-19, entre mayo y noviembre del 2020, el doctor Haroldo De Franco empleó un tratamiento centrado en la Ivermectina en 124 pacientes con COVID-19 confirmado en el Hospital Público Mercante.

Edad promedio: 61 años.

Mujeres: 70

Hombres: 54

Personas que no presentaron comorbilidades: 18

Comorbilidades principales:

Respiratorias: 32

Obesidad (con o sin diabetes asociada): 38

Cardiovascular (HTA): 31

Neurológicos: 3

Pacientes que debieron ser hospitalizados después del diagnóstico y el tratamiento: 1 (0.008%). La evolución de este paciente fue benigna.

**ESSEX, REINO UNIDO**

El médico Sanjid Seraj realizó una investigación estadística de todos los datos arriba mencionados. Hubo un total de 806 pacientes, si se incluyen las personas con diagnóstico confirmado (por lo general, a partir de rt-PCR, algunos a raíz de la información epidemiológica de que eran contactos cercanos de casos confirmados y habían desarrollado síntomas). La edad promedio era de 57.08.

Los estudios internacionales hacen referencia a un 10% que requiere hospitalización posterior debido a síntomas que se agravaron y otros factores de riesgo.

Además, consideran que una vez que los pacientes son hospitalizados, la posibilidad de una evolución negativa es del 25%.

Solo tres personas del grupo que tuvo un tratamiento temprano con IVM tuvieron que ser hospitalizadas (0.00037%). Sin el uso de la Ivermectina, el número habría sido de alrededor de 80 pacientes. Asimismo, hubo una única muerte (0.0011%), mientras que las cifras internacionales no bajan de las 312 personas.

Cuando se utilizó la IVM en la primera etapa de la enfermedad, nuestras cifras dan cuenta de una reducción del 95,5 % de la necesidad de hospitalización y una reducción del 95,6 % de la tasa de mortalidad.

**CONCLUSIONES**

Desde el punto de vista estadístico (9,10,11) ya se comprobó que la Ivermectina es un tratamiento eficaz durante todas las etapas del COVID-19.

Asimismo, un metaanálisis también comprobó que un tratamiento temprano es mucho más efectivo que uno tardío.

En definitiva, es inconmensurable la cantidad de información que respalda la necesidad de incorporar la IVM como una alternativa de tratamiento.

Entonces, compartimos los resultados locales de la investigación. Creemos haber hecho lo mejor para nuestros pacientes y esperamos poder abrirle los ojos a las personas a cargo de la salud pública.

Cuando se utilizó la Ivermectina durante la etapa inicial de la enfermedad, nuestras cifras dan cuenta de una reducción del 95.5% de la necesidad de hospitalización y una reducción del 95.6% de la tasa de mortalidad, tal como se demostró en los estudios que ya fueron publicados (12).

De acuerdo con nuestra investigación y otros estudios internacionales, se podrían haber salvado alrededor de 11.000 vidas por día en todo el mundo si solo se hubiera agregado la IVM como parte del tratamiento para los pacientes con COVID-19.

ISBN: 978-9915-40-456-1



**BIBLIOGRAFÍA**

1) CDC: Key Updates for Week 1, January 9, 2021
2) Our World in Data: Statistics and Research; Coronavirus (COVID-19) Hospitalizations, Jan. 2021
3) Shikha Garg et al: Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019. CDC (2020)
4) European CDC, UK Government, COVID Tracking Project, COVID-19 Tracker: Number of COVID-19 patients in hospital per million (2020)
5) Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia : Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against covid 19 medRxiv preprint (2020) DOI: https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619
6) Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E.: Covid 19 and ivermectin prevention and treatment update J Inf Dis Trav Med Volume 4 Issue 2 November 09, 2020 DOI: https://doi.org/10.23880/jidtm-16000S1-007
7) Covid Analysis, Nov 26, 2020 (Online Version 22, Jan 22, 2021)
8) ClinicalTrials.gov Identifier NCT04425863: Ivermectin, Aspirin, Dexamethasone and Enoxaparin as Treatment of Covid 19 (IDEA) , National Library of Medicine, USA (2020)
9) Biswa Mohan Padhy, Rashmi Ranjan Mohanty, Smita Das, Bikash Ranjan Meher: Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. PMID: 33227231 DOI: 10.18433/jpps31457
10) Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection (2021)
11) Hill, Andrew et al: SYSTEMATIC REVIEW Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Researchsquare (preprint) DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1
12) Lawrie, T.: Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 -a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. (Latest version v1.2 - 6 Jan 2021)

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility.

Hector E Carvallo and Roberto R Hirsch.

Clinical Immunology & Research. Citation: Hector E Carvallo, Roberto R Hirsch. Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020; 4(1): 1-2.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-8494

Clinical Immunology & Research

# Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility

**Hector E Carvallo[1*] and Roberto R Hirsch[2]**

[1]*Professor of Internal Medicine, Universidad Abierta Interamericana, Argentina.*

[2]*Professor of Infectology, Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

**[*]Correspondence:**
Hector E Carvallo, Professor of Internal Medicine, Universidad Abierta Interamericana, E-mail: hymcarvallo@hotmail.com.

**Received:** 14 November 2020; **Accepted:** 02 December 2020

**Citation:** Hector E Carvallo, Roberto R Hirsch. Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020; 4(1): 1-2.

## ABSTRACT

*Immunity can be natural or artificial, and each of them –in turn- active or passive. Artificial active immunity is vaccine-induced (possibly long acting). Active natural immunity is that obtained by becoming ill (it is the longest, the most efficient, but also the most risky, if the disease in question is potentially lethal). When at least 70% of the population reaches immunity, we speak of "herd immunity", with which it is assumed that community transmission is reduced to a minimum. We have developed an ivermectin-based treatment for SARS COV2 infection, which has proven to reduce mortality on a 7:1 scale, in moderate and/or critical cases, and to prevent mild cases from progressing to more severe stages –thus staying as out patients- but, in all of them, humoral immunity was achieved in a reasonable amount.*

*If these procedures were applied on a larger, broader scale, we could achieve herd immunity, without waiting for the vaccines to be developed, and without the hazards their manufacturers haven´t yet disclaimed.*

## Keywords

Immunity, COVID 19, Resistance.

## Description

In late April, 2020, the Authors developed and ivermectin-based treatment for COVID 19 infection [1]. It was duly submitted to the National Library of Medicine (USA), being the first one in the world to include results that were validated by clinicaltrials.gov. Those results showed a reduction of mortality rate from 23,5 % to 3,2 % of all moderate/critical cases admitted at hospital (reduction of 7:1), and no need of admittance of mild cases.

Nowadays, there are 43 trials on ivermectin, distributed worldwide, and with similar outcomes [2]. In July, 2020, we were called to treat an outbreak in a Senior Home, where both Directors had contracted the virus and through them 4 of the 50 inmates had got contagion. From these last ones, an 83-year- old female developed an ischemic stroke and died. All the participants (the remaining 49 inmates, and the 25 members of personnel), were treated according to our medication scheme [3].

Both the sick personnel and the affected inmates healed in less than one week, and no other inmates and/or personnel developed symptoms suspected to be related to COVID infection. 54 days after the outbreak, IgG for SARS COV2 was studied in both groups, and 85 % of all participants showed titers from 5 to 10 times higher than standard. That proved all of them had got in contact with the virus, in an asymptomatic way, but their immune system had been capable of producing antibodies.

In other words, all participants had contracted the infection, without even noticing it, and developed immunity. Further research should be needed in order to find out if this humoral response is long lasting, but –according to traditional evidence- active natural immunity obtained by becoming ill is the longest and the most efficient, if compared to vaccines.

## Discussion

### What is immunity?

It is resistance to contracting a disease. Immunity can be natural or artificial, and each of them in turn active or passive. Artificial

ISBN: 978-9915-40-456-1

passive immunity is sera-mediated (short-acting). Artificial active immunity is vaccine-mediated (much longer acting). Passive natural immunity is that transmitted by the mother to the fetus, via umbilical cord (short lasting). Active natural immunity is that obtained by becoming ill (it is the longest, the most efficient, but also the most risky, if the disease in question is potentially lethal). When at least 70% of the population reaches this last form of immunity, we speak of "herd immunity", with which it is assumed that community transmission is reduced to a minimum. It is a "vaccine effect", but one hundred percent natural.

Let's look at two examples: Spain and the United Kingdom. Spain imposed a sui generis quarantine (called an “alarm state”), which did not prevent a large number of deaths, and did not achieve herd immunity (only 10% of the population is immunized) [4]. The United Kingdom is –after the USA and Brazil- the Country that has had the highest mortality in absolute numbers [5].

In relative numbers (number of inhabitants / number of dead and number of infected / number of dead), it exceeds the US by far. And it is not yet certain whether it has achieved herd immunity. If so, that would be a victory, but a pyrrhic one.

The logic would be trying to achieve herd immunity, but suffering as few casualties as possible. How to achieve herd immunity in Argentina (and the rest of the world), and live to see it?

By providing the population with the most effective medicines for their protection, and gradually releasing the quarantine.

Is that sustainable over time? The answer is yes, based both on outcomes and low costs. If vaccines are used, based on serious data, there is still a long way to go. In this last sense, we must differentiate the serious data from the interested parties, or the successful propaganda. If you apply medications that have proven (in a statistically acceptable way) their effectiveness, that are approved by most Health Authorities, that have a very low cost, it is POSSIBLE, even for economies as vulnerable as Argentina´s.

### Why do we emphasize costs?

Human life cannot and should not be measured in monetary terms; but sustainability of health policies must.

## References

1. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia, et al. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19. medRxiv-Infectious Diseases. 2020; 09: 15.
2. Clinicaltrial.gov. NLM (USA).
3. Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E. COVID 19 and ivermectin prevention and treatment update. Journal of Infectious Diseases and Travel Medicine. 2020; 4: 1-4.
4. Marina Pollán, Beatriz Pérez-Gómez, Roberto Pastor-Barriuso, et al. Prevalence of SARS-COV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. The Lancet. 2020; 396: 535-544.
5. Christie Aschwanden. The false promise of herd immunity for COVID-19. Nature. 2020; 587: 26-28.

*© 2020 Hector E Carvallo & Roberto R Hirsch. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License*

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-8494

Clinical Immunology & Research

# La Ivermectina y la inmunidad de rebaño en la pandemia del SARS-CoV-2: de la experiencia local hacia una posibilidad más amplia.

Carvallo Héctor[1], Hirsch Roberto[2]

**RESUMEN**

La inmunidad puede ser natural o artificial, y, a su vez, activa o pasiva. La inmunidad artificial activa se adquiere a través de las vacunas. Su capacidad de acción es duradera. La inmunidad natural activa es aquella que se desarrolla al contraer una enfermedad. Es la más larga, la más eficiente, pero también la más riesgosa si la enfermedad en cuestión es potencialmente letal. Cuando al menos el 70% de una población se vuelve inmune, hablamos de "inmunidad rebaño", con la cual se asume que la transmisión comunitaria se reduce al mínimo. Hemos llevado a cabo un tratamiento a base de Ivermectina para la infección por SARS-CoV-2, que demostró reducir la mortalidad en una escala de 7:1 en casos moderados o severos y prevenir que los casos leves evolucionen a formas más severas, sin que necesiten hospitalización. En todos los casos, se consiguió la inmunidad humoral en gran medida. Si este tratamiento se aplicara a mayor escala, se podría lograr la inmunidad de rebaño, sin tener que esperar a que se cree una vacuna y sin los riesgos que quienes la producen no niegan que existan.

**Palabras clave**: Inmunidad, COVID-19, resistencia

Profesor de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, Argentina; Profesor de Infectología, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia a**: Carvallo Héctor, Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, San Juan, Argentina, mail: hymcarvallo@hotmail.com

## DESCRIPCIÓN

A fines de abril de 2020, los autores llevaron a cabo un tratamiento para el COVID-19 a base de Ivermectina [1]. Este se presentó en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, como es debido y fue el primer tratamiento en el mundo cuyos resultados fueron validados por clinicaltrials.gov. Aquellos resultados demostraron que se redujo la tasa de mortalidad de 23.5% a 3.2% en todos los casos moderados/severos de los pacientes hospitalizados (reducción de 7:1) y que no fue necesario hospitalizar a los pacientes con cuadros leves.

En la actualidad, hay más de 43 ensayos de Ivermectina, distribuidos globalmente, que obtuvieron resultados similares.

En julio de 2020, nos convocaron para tratar un brote en una residencia para personas mayores, en la que dos directores se habían contagiado el virus y, a través de ellos, 4 de los 50 adultos mayores de la residencia. De estos últimos, una mujer de 83 años sufrió un derrame cerebral y murió. Se trataron a todos los participantes (el resto de los 49 residentes y los 25 miembros del personal) de acuerdo a nuestro esquema terapéutico [3].

Tanto el personal como los residentes enfermos se curaron en menos de una semana, y ningún otro miembro del personal y/o residente presentó síntomas que puedan estar relacionados con la infección por COVID. Se analizó la presencia de IgG de SARS-CoV-2 en los dos grupos 54 días luego del brote, y se vio que el 85% de los participantes tenía valores de 5 a 10 veces mayores que lo estándar. Aquello probó que todos habían tenido contacto con el virus de forma asintomática, pero su sistema inmune había sido capaz de generar anticuerpos.

Dicho de otro modo, todos los participantes tuvieron la infección sin darse cuenta y desarrollaron inmunidad. Es necesario llevar a cabo más investigaciones para determinar si la respuesta humoral es de larga duración. Sin embargo, en base a la evidencia tradicional, la inmunidad natural activa que se adquiere al contraer una enfermedad es la que más dura y la más eficiente, en comparación con las vacunas.

## DISCUSIÓN

### ¿Qué es la inmunidad?

La inmunidad es la resistencia a contraer una enfermedad. Esta puede ser natural o artificial, y, a su vez, activa o pasiva. La inmunidad artificial pasiva se adquiere mediante la administración de suero y es de corta duración. La inmunidad artificial activa se desarrolla mediante la vacunación y es

ISBN: 978-9915-40-456-1

Review Article ISSN 2639-8494

Clinical Immunology & Research

mucho más duradera. La inmunidad natural pasiva es la que transmite la madre al feto a través del cordón umbilical y es de corta duración. La inmunidad natural activa es aquella que se desarrolla al contraer una enfermedad. Es la más larga, la más eficiente, pero también la más riesgosa si la enfermedad en cuestión es potencialmente letal. Cuando al menos el 70% de una población se vuelve inmune, hablamos de "inmunidad de rebaño", con la cual se asume que la transmisión comunitaria se reduce al mínimo. La inmunidad de rebaño es "el efecto de la vacuna", pero absolutamente natural.

**Veamos dos ejemplos:** España y el Reino Unido. España impuso una cuarentena sui generis, llamada "estado de alarma", que no previno una gran cantidad de muertes ni logró la inmunidad de rebaño (solo el 10% de la población está inmunizada) [4]. El Reino Unido es el país que ha tenido la tasa de mortalidad más alta en términos de valor absoluto, luego de Estados Unidos y Brasil. En términos de valor relativo (el número de habitantes/ el número de muertos y de infectados/ el número de muertes), este país excede la tasa de mortalidad de Estados Unidos con creces y aún no es seguro que haya logrado la inmunidad de rebaño. Si fuese así, sería una victoria, aunque una victoria pírrica. La lógica sería tratar de lograr la inmunidad de rebaño, con la menor cantidad de bajas posible. ¿Cómo lograr la inmunidad de rebaño en Argentina (y el resto del mundo) y vivir para contarlo? Proveyendo a la población con los medicamentos más eficaces para que esté protegida y, de a poco, ir flexibilizando la cuarentena.

### ¿Esto es sustentable a largo plazo?

La respuesta es sí, y se fundamenta en los resultados y en el bajo costo. Si se opta por utilizar que se asienten en datos de calidad, todavía tenemos un largo camino por delante. En este sentido, debemos diferenciar los datos de calidad de los intereses de los diferentes grupos o de la publicidad convincente. Si se opta por utilizar medicamentos que han demostrado ser eficaces (de forma estadísticamente aceptable), que han sido aprobados por la mayoría de las autoridades de la salud y que tienen un bajo costo, la inmunidad de rebaño es sustentable, incluso para las economías vulnerables como la de Argentina.

### ¿Por qué hacemos énfasis en el costo económico?

Las vidas humanas no pueden y no deben medirse en términos monetarios, pero es menester hablar de costos en relación a la sustentabilidad de las políticas de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia, et al. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19. medRxiv-Infectious Diseases. 2020; 09: 15.

2. Clinicaltrial.gov. NLM (USA).

3. Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E. COVID 19 and ivermectin prevention and treatment update. Journal of Infectious Diseases and Travel Medicine. 2020; 4: 1-4.

4. Marina Pollán, Beatriz Pérez-Gómez, Roberto Pastor-Barriuso, et al. Prevalence of SARS-COV-2 in Spain (ENE-COVID): A nationwide, population-based seroepidemiological study. The Lancet. 2020; 396: 535-544.

5. Christie Aschwanden. The false promise of herd immunity for COVID-19. Nature. 2020; 587: 26-28.

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Ivermectin IN Long-Covid Patients: A Retrospective Study.

Del Franco Haroldo, Carvallo Hector, Hirsch Roberto.

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

Volume 2 Issue 1.1008.

DOI: https://doi.org/10.31546/2633-8653.1008

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

Research ISSN:2633-8653

# Ivermectin IN Long-Covid Patients: A Retrospective Study

**Del Franco Haroldo[1*], Carvallo Hector[2], Hirsch, Roberto[3]**

[1] *Neumologist, Mercante Public Hospital, Argentina*
[2] *Professor of Internal Medicine, U.A.I, Argentina*
[3] *Professor of Professor of Infectology, U.B.A. Buenos Aires, Argentina*

***Abstract***

Long COVID convalescence has become a major issue in COVID infection. The variety and magnitude of sequelae has, so far, baffled scientific community, and no measure has proved to be both useful and reliable in diminishing and/or shortening it. We are summarising the outcomes in 856 patients previously admitted at a Public Hospital in the Province of Buenos Aires, due to moderate/severe COVID infection, who surmounted the infection and could be released later on.

We selected those whose symptoms, and mainly, the duration of them- could be attributed to long convalescence (long haulers).

In them, a simple post-COVID treatment with ivermectin (IVM) was applied, thus provoking a faster reduction of manifestations.

**Keywords:** long COVID, Ivermectin, long haulers.

## Introduction

### Current Knowledge on Long Covid:

There has been an increasing number of reports of COVID-19 symptoms extending beyond the acute phase of infection, named "long COVID"; and its sufferers are known as “long haulers”. A range of multiorgan complications following COVID-19 infection – including respiratory, cardiovascular, metabolic and renal impairments – have also been hypothesised [1].

In a survey by the UK Government's Office for National Statistics in November, 2020, around one in five people who tested positive for COVID-19 had symptoms that lasted for 5 weeks or longer, and one in ten people had symptoms that lasted for 12 weeks or longer. These figures equate to an estimated 186 000 individuals in England who had symptoms persisting between 5 and 12 weeks [2].

Adults with severe illness who spend weeks in intensive care, often intubated, can experience long-lasting symptoms, but that’s not unique to patients with COVID-19.

What’s unusual about the long haulers is that many initially had mild to moderate symptoms that didn’t require lengthy hospitalization-if any let alone intensive care.

In some organs, especially the lungs, those changes persist far past the point at which patients have stopped shedding the virus [3].

The list of long hauler symptoms is long, wide and inconsistent. The most common long hauler symptoms include (Fig-1):

- Coughing
- Ongoing, sometimes debilitating, fatigue
- Body aches
- Joint pain
- Shortness of breath
- Loss of taste and smell-even if this didn’t occur during the height of illness
- Difficulty sleeping
- Headaches
- Brain fog

**Corresponding Author:** Del Franco Haroldo, Neumologist, Mercante Public Hospital, Argentina
**Received date:** March 09, 2021; **Accepted date:** March 17, 2021; **Published date:** March 18, 2021.
**DOI:** https://doi.org/10.31546/2633-8653.1008

ISBN: 978-9915-40-456-1



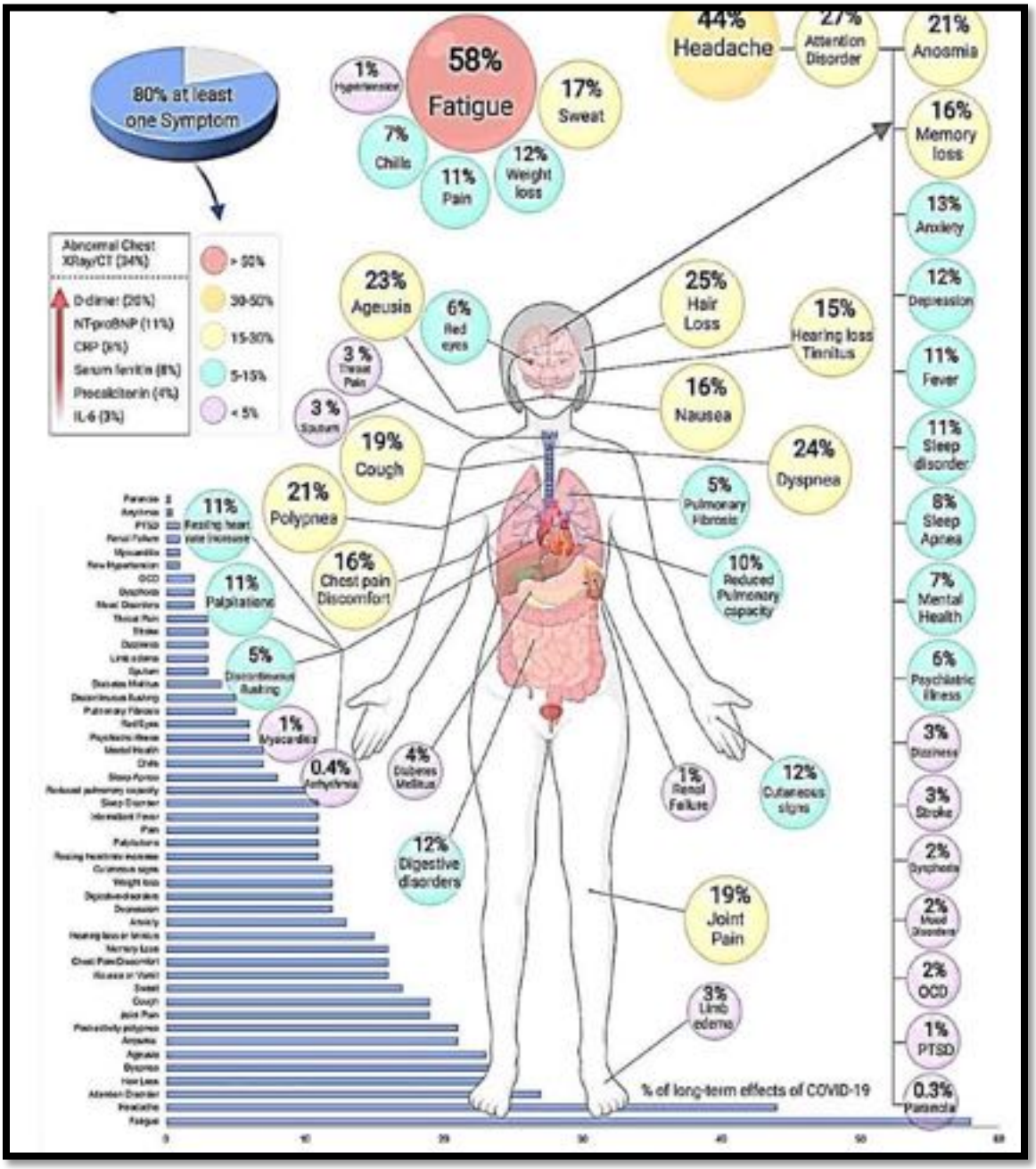



**Figure 1:** Long-Term Covid Effects (From Sonia Villapol: Long Term Effects of Covid 19. The Conversation. February, 2021)

Brain fog is among the most confusing symptoms for long haulers. Patients report being unusually forgetful, confused or unable to concentrate.

This can happen to people who were in an intensive care unit for a while, but it's relatively rare.

Any well-trained Medical Doctor can tell –from the way a COVID-patient talks- if he is still suffering a brain fog, as the voice sounds like that of a nearly drunken person.

There's not a lot of information on long haulers, who only recently received attention from experts because it's also so new.

The vast majority of long haulers test negative for COVID-19. One theory about patients with long-term COVID-19 symptoms is that the virus possibly remains in their bodies in some small form.

ISBN: 978-9915-40-456-1



Another theory is their immune systems continue to overreact even though the infection has passed [4].

Based on the experience with other viral epidemics that are capable of causing a chronic-phase of the disease, COVID-19 is difficult because of the diversity it exhibits in:

a- Evading and affecting the human immune system.

b- The tissue tropism it exhibits based on ACE2 receptor density.

c- Its capability to run amok with multiple organ and systems.

Factors like the viral load, which may get eradicated or persist resulting from tissue budding of SARS-CoV-2, appear to be possibly playing the main role in long-haulers (Fig-2).

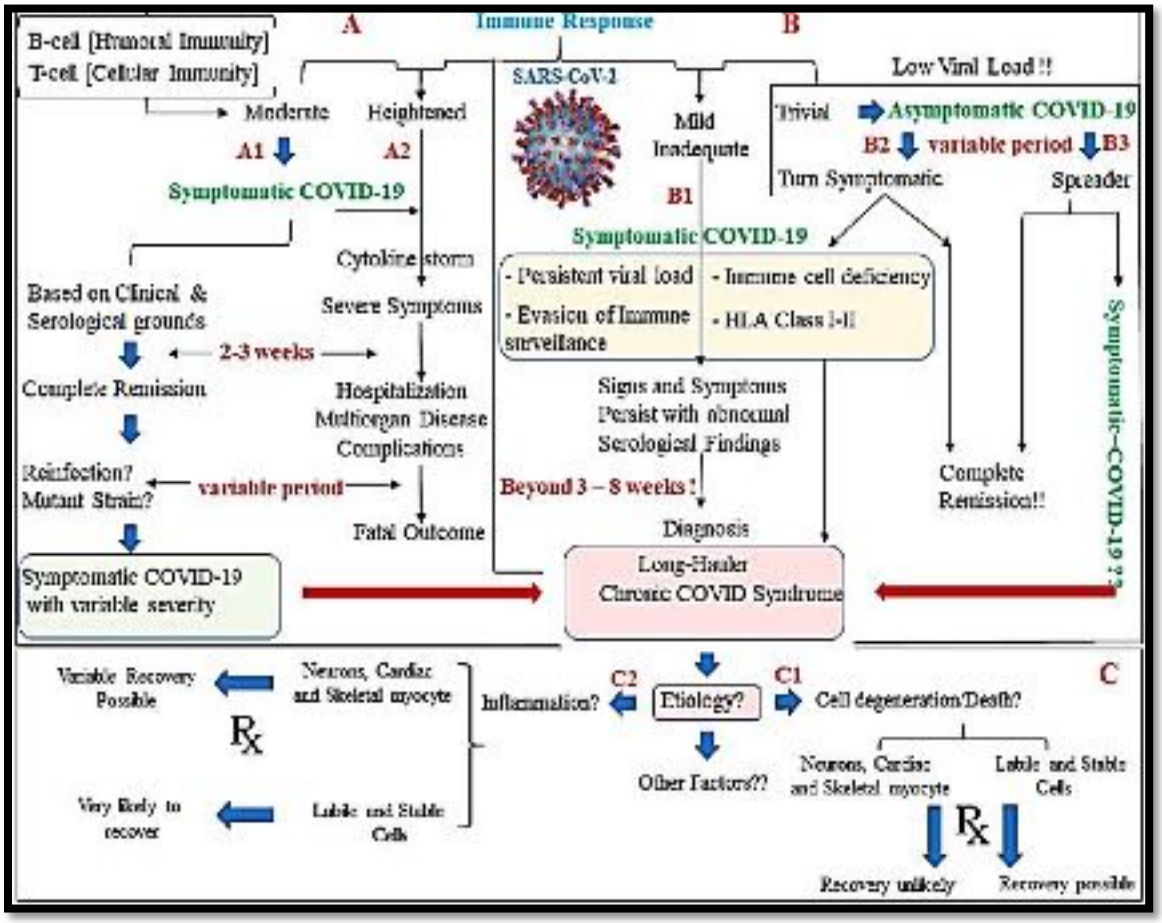



**Figure 2:** Phisiopathogenic Pathways towards long Covid (from: Abdul Mannan Baig: Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19)

Other factors like ACE2 density in tissues, vascular permeability, coagulation, and cytokine activation cascade appear to determine a progression to a prolonged, less lethal but more incapacitating clinical picture [5].

This could lead to a significant surge of people battling lasting illnesses and disabilities. Symptoms lasting several weeks and impairing a person's usual function should not be called mild, neither should the subject be considered up to returning to usual activities so quickly. Restoring such a subject to his ordinary labour tasks is a potential risk for both himself and his fellow co-workers.

Defining and measuring recovery from COVID-19 should be more sophisticated than checking for hospital discharge, or testing negative for active infection or positive for antibodies. Once recovery is defined, we can differentiate COVID that quickly goes away from the prolonged form [6].

The terms "COVID long haulers," "long COVID," and "Post COVID Syndrome," have all been used interchangeably in recent months to describe individuals who have been infected with the SARS-CoV-2 and continue to experience symptoms after "recovery."

ISBN: 978-9915-40-456-1



However, these terms may be misleading, as they represent three different patient subsets with prolonged symptoms, usually defined as greater than one month after COVID-19 infection.

**These subsets include:**

a. Critically-ill patients, almost all who have been admitted to intensive care, who, are expected to have a lengthy recovery period (often months) and may have permanent organ damage, particularly in the lung.
b. An undetermined number of patients, following mild or severe infection, who have organ damage/dysfunction, such as myocarditis or an encephalopathy. The long-range consequences are unclear.
c. Many patients, in some series estimated up to 10%, have prolonged, multisystem symptoms with no evidence of organ damage or dysfunction.

These patients most often have severe exhaustion, headaches, myalgias, and mood and cognitive disturbances with normal physical and laboratory findings. This is the subset experiencing symptoms most similar to post-viral fatigue syndrome (PVFS), chronic fatigue syndrome (CFS) – also termed benign myalgic encephalomyelitis (BME) in the UK, fibromyalgia and other related, poorly understood disorders associated with chronic fatigue and pain. In these conditions, there has been no strong evidence for organ damage or persistent and significant immune/inflammatory abnormalities.

The confusion and controversy playing out online and among support groups for the third subset of patients mirrors the misunderstandings of CFS over the past 40 years in both the United States and the United Kingdom.

The symptoms are similar to those reported in PVFS or CFS. However, dyspnea and loss of taste and smell appear to be much more common in Post COVID Syndrome patients.
While PVFS is not new to the medical community, there is no clear path to treatment. More important, there is still not enough knowledge about the exact causes or repercussions of post-viral fatigue in recovering COVID-19 patients.

Ongoing symptoms reported by those recovering from COVID-19 infection should be taken seriously and addressed accordingly. Beyond doubt, there are a considerable number of individuals who have a post-viral syndrome that really, in many respects, can incapacitate them for weeks and weeks following so-called recovery and clearing of the virus, highly suggestive of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome [7].

A new study published in the Annals of the American Thoracic Society, experts concede they don't know why some people who develop COVID-19 experience persistent symptoms after the virus is no longer detectable in their body. When healthcare providers order chest X-rays, CT scans, or other tests to look for potential causes of long-haul symptoms, the results often come back negative.

Over 60 percent of the study participants said they had not yet returned to full health an average of 75 days after their diagnosis. However, only 4 percent showed signs of lung scarring on CT scans [8]. Those who emerged from life support at ICU, or beat severe cases of COVID-19 in the hospital, are being home- visited and/or receive virtual house calls tend to post-hospital diagnoses, medical checks as well as physical and occupational therapy for patients dealing with symptoms impacting cognitive function as well as anxiety or depression [9].

Outpatient clinics that are dedicated to following up on lasting disabilities in the large number of patients who previously had COVID-19 are opening in many hospitals, especially in areas where large SARS-CoV-2 outbreaks have occurred. However, this initiative implies a further burden on the health-care system in terms of human and economic resources, in addition to conventional health-care services. Unfortunately, these clinics are largely unaffordable in most low-income or middle-income countries that have also been severely affected by the COVID-19 pandemic. This is consistent with the syndemic nature of the COVID-19 pandemic, and has implications for the long-term follow-up of COVID-19 sequelae, which in most instances should be interpreted against a background of an array of non-communicable diseases and social and income inequalities that exacerbate the adverse effects of each of these diseases in many communities [10].

On the other hand, trying to make these patients recover by just prescribing "vitamins, deep breath and plenty of rest" brings us back to the XIX century methods [11].

J. George characterized a group consisting of mostly outpatients: 90% of their cohort experienced only a mild COVID-19 illness, yet one-third continue to have lingering effects. Many of those individuals were young and have no pre-existing medical conditions,

ISBN: 978-9915-40-456-1



indicating that even relatively healthy individuals may face long-term impacts from their illness.

Early in 2021, Wuhan studies of non-hospitalized patients have shown that anywhere from 35% to 50% of non-hospitalized patients had symptoms 2 to 4 months later.
Fatigue, breathing issues, and cardiac concerns like chest pain are common findings, as are neurologic symptoms. Of patients at the Center for Post-COVID Care at Mount Sinai with neurology referrals, about 65% come in with cognitive complaints or brain fog. Brain fog means different things to different people, but usually it's some combination of short-term memory issues, attention issues, and word-finding difficulty.

The University of Washington study followed 177 people with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection who completed questionnaires from August to November 2020, 3 to 9 months after their COVID-19 onset (median 169 days).

Mean age was 48 and 57% were women. Hypertension was the most common comorbidity (13%).

Across the cohort, 6.2% of participants were asymptomatic, 84.7% were outpatients with mild illness, and 9.0% were hospitalized with moderate or severe disease. Patients completed followup questionnaires a median of 169 days after COVID-19 onset.

Overall, 32.7% of outpatients and 31.3% of inpatients reported at least one persistent symptom, most commonly fatigue (13.6%) and loss of sense of smell or taste (13.6%). In addition, 13.0% reported other symptoms, including brain fog (2.3%).

Among outpatients and hospitalized patients, 30.7% reported worse health-related quality of life compared with baseline; this figure was 12.5% for patients who never had overt COVID symptoms.

About 8% of all participants said at least one activity of daily living suffered long-term consequences, most commonly household chores.

Study limitations include small sample size, single study location, and potential bias from self-reported symptoms [12].

a. Putting all the above-mentioned facts and theories in perspective, some obvious certainties arise: The real number of long-COVID patients is not clear.
b. There is no close relation between the severity of the illness and the long COVID.
c. The origin of this syndrome may be related to the permanence of the virus in tissues either tan blood.
d. There is no current treatment for reducing long COVID.

**Current Knowledge about Ivermectin (IVM)**

Ivermectin (IVM) is an antiparasitic (endodecticide), with nematicidal and ectoparasiticidal properties. It is a macrocyclic lactone derived from avermectins, a group of highly active endodecticidal antiparasitic agents isolated by fermentation of the soil microorganism Streptomyces avermitilis.

It was discovered in 1960 in Japan by Satoshi Omura.
In 1981, William C. Cambell began the studies that allowed its veterinary use.

Both received the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2015.

In 1985, the French proved its usefulness in onchocerciasis in Africa. It was approved in 1997 by the FDA for treatments of: strongylidiasis and crusted scabies, in patients with AIDS.

In Human Medicine, it has been used in children from 5 years of age onwards, for the management of ecto and enteroparasitosis.

Orally, in humans, it does not cross the blood-brain barrier. It is contraindicated in pregnancy and lactation.

Recently, its viricidal effects on flaviviruses, dengue, Zica, Chikungunya, among others, have been compiled.

Ivermectin is an inhibitor of the causative virus (SARS-CoV-2).

This activity is due to the dependence of many RNA viruses on IMPα / β1 during infection. Recently, another mechanism of action has been proposed, assuming its role as an ionophore agent.

Ionophores have many oxygen atoms internally, and are essential for binding cations and transporting them through phospholipid bilayers (cell membranes; phospholipid capsid of the virus). As a consequence, it determines an ionic imbalance between the external and internal environment, with the consequent osmotic

ISBN: 978-9915-40-456-1



These results, as a whole, demonstrated that ivermectin possesses antiviral action against SARS-CoV-2 in vitro, with a single dose capable of controlling viral replication in 24-48 hours, and the possibility of repeating it periodically.

Research has been added on other forms of action of IVM in the face of COVID disease, not directly on the causative agent, but on the pathophysiological mechanisms through which its deleterious activity develops (hyperinflammation and hypercoagulability). All of the above is summarized in Figure 3.

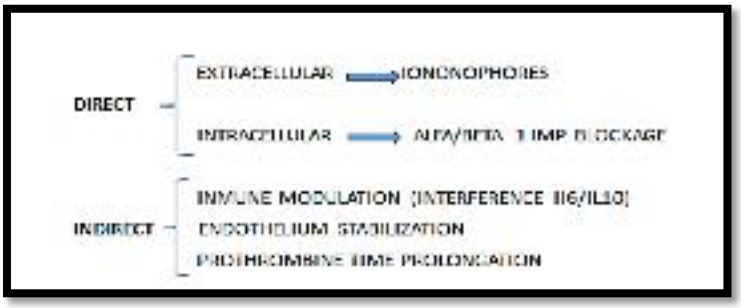



**Figure 3:** IVM Mechanisms of Action (from Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E.: COVID 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update)

The effectiveness of IVM on pre and intra COVID have already been proved in all our essays [13, 14, 15]. Though still neglected by the W.H.O., from the statistical point of view, IVM has already proved its effectiveness against COVID 19 infection in all stages of the disease. A meta-analysis also proved that an early treatment is far more effective than a delayed one. The amount of data supporting the need to incorporate IVM amid the options of treatment against COVID 19 is countless, and –little by Little- more Countries and regions around the World are including it in their schemes (Fig-4).

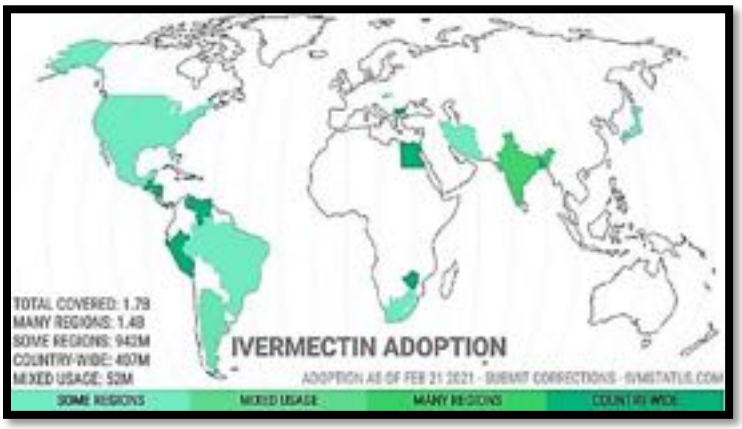



**Figure 4:** IVM use against COVID 19 in the World, February 2021 (from IVM Meta)

Our figures account for a 95.5 % reduction in the need of hospitalization, and a 95,6 % reduction in death rate, when IVM treatment was applied at the early stages of the disease, in consonance with existing data. According to ours and other international data, roughly 11,000 lives worldwide could have been saved daily, by simply adding IVM as the treatment offered to COVID 19 patients [16].

Statistically speaking, up to 10% of mild cases, and up to 40% of moderate cases, require hospitalization. For this reason, avoiding this instance is crucial, not only to decompress health systems, but also to drastically lower their costs, which will result in the possibility of sustaining these health policies indefinitely. We also carried out a cost-survey to support what has been stated so far: Hospitalization Costs, in Europe: Daily hospitalization (average): 2,932 euros this figure doubles, if the ICU admission is considered. IVM presentation of 20 ml (for two weeks): 5 euros [17].

**Material and Method:**

We conducted a follow-up of 856 patients discharged from hospitalization at a Public Hospital in Buenos Aires (Argentina), starting on July 2020 and still continuing. All the patients included had not received IVM either before or during hospitalization. Instead, they had been treated with corticosteroids, antibiotics, blood-thinners, convalescent's plasma, etc.

The follow-up lasted as long as the patients were found to be free from symptoms and/or sequelae. Thus, some of them remain in weekly observation. For that reason, we divide this cohort into two groups:

a- Those patients who could finally be discharged even from ambulatory control (799).

b- Those patients who still have to be controlled, or referred to different subspecialties (57).

Beginning by this Second Group, the long-lasting symptoms have been:

1) Stress and/or paranoid disorders (39 from a total of 57).
2) Memory loss (8 from a total of 57).
3) Dysgeusia, defined as alterated sense of taste, mainly mixing salad and sweet sensations (6 from a total of 57).
4) Fatigue (4 from a total of 57).

All these 57 patients had been at ICU for over 10 days.

ISBN: 978-9915-40-456-1



Now turning to the FIRST GROUP (799 subjects) it was composed of 411 male (51.44 %) and 388 female individuals (48.56 %). (Figure 5)

The average age was 52,3 years, ranging from 21 to 82 years. (Figure 6)

a. The prevailing symptoms were:
b. Coughing (not related to previous history of COLD)
c. Brain fog (not related to previous circulatory diseases and/or dementia)
d. Headaches (not related to high blood pressure or other common causes)
e. Persistent fatigue (not related to anemia and/or other causes)
f. Loss of taste and smell
g. Shortness of breath (same as "a" group)
h. Body/joint aches (not related to previous history of arthritis) (Figure 7)

Some patients had two or more simultaneous symptoms.

All of the above-mentioned patients received IVM, ranging from 12 up to 18 mg per os, on a weekly basis, until the symptoms disappeared, but no longer than 8 weeks (what happened first).

Some of them also received polivitaminic compounds (the exact number lacking, because it was an auto-prescription, but not exceeding from 12 patients).

The average time needed to get rid of those disturbing symptoms were 36 days, ranging from 21 to 69 days. (Figure 8 and 9)

The side effects reported by the IVM-treated patients were:

1) Diarrheic episodes in 5 patients
2) Abdominal pain in 2 patients

No cases of allergy were reported; neither were pregnant or lactating women among those treated, thus IVm contraindications could be disregarded.

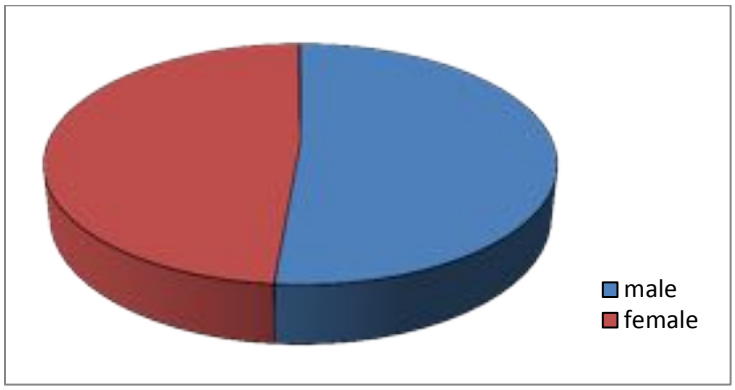



**Figure 5:** Sex-Related Distribution

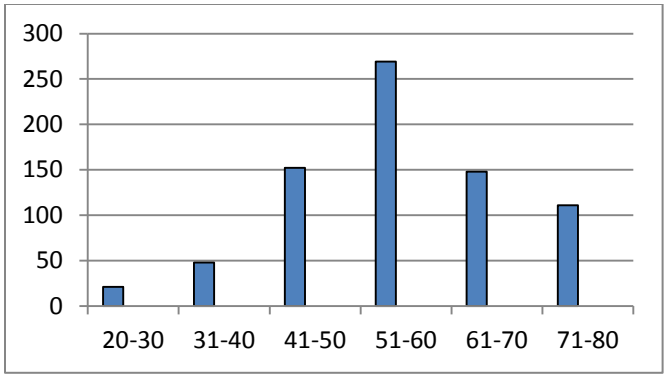



**Figure 6:** Age-Related Distribution

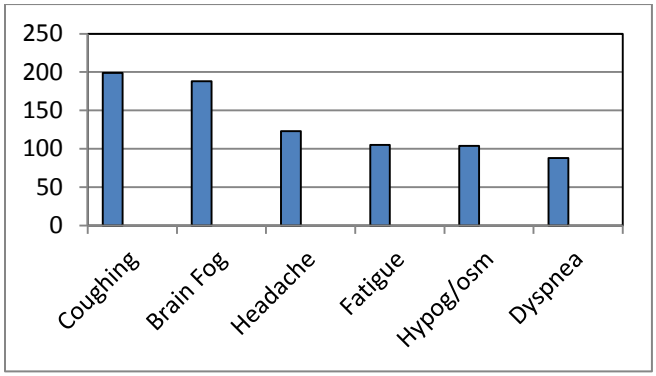



**Figure 7:** Symptoms Referred by Post-COVID Patients

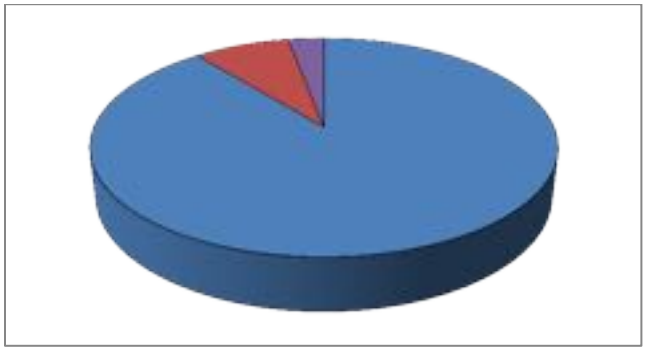


**Figure 8:** Days to make symptoms disappear in IVM-Treated and Untreated Patients (in red and violet: patients on IVM; in blue: collected data from different surveys of untreated patients)

## Conclusion

Long COVID includes a constellation of symptoms, that may be caused by the unobtrusive persistence of virus in different tissues, and the subsequent persistence of inflammatory and coagulation disorders. Since IVM has already proved to impair virus capacity to invade cells, and also to have immune and clotting modulatory effects, there is a reasonable chance to diminish, shorten and even completely correct almost all the symptoms by using IVM in the post COVID.

**Consent for Publication:** Written informed consent was obtained from the patient for the publication.

ISBN: 978-9915-40-456-1



**Conflicts of Interest**: The authors declare no conflict of interest.

**References:**


1. Office for National Statistics (ONS), UK; The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Last updated: 16 December 2020.
2. Priya Venkatesan. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021;9:129.
3. Rita Rubin. As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts. JAMA.2020;324 :1381-1383.
4. UC Davis Health: Long haulers: Why some people experience long-term coronavirus symptoms. Updated Feb. 8, 2021.
5. Abdul Mannan Baig. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. ACS Chem Neurosci. 2020;11:4017-4020.
6. Nisreen AA. A negative COVID-19 test does not mean recovery. Nature. 2020;584:170.
7. Jennifer L. COVID Long Haulers: Symptoms and Connections to Post Viral Fatigue and Organ Damage. Practical Pain Management. December 22, 2020.
8. Liam Townsend, Joanne D, Kate O'Brien, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. Ann Am Thorac Soc. January 8, 2021.
9. Jim A. 'Long Haulers': URMC Treating Lingering COVID Symptoms in Coronavirus Survivors. Spectrum Helth News, Rochester. January 07, 2021.
10. Monica C, Norberto P, Giuseppe R. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. Lancet. 2021;397:173-175.
11. Aaron BH. Treating Post-COVID Fatigue and Dyspnea; Deep Breaths and Plenty of Rest. Medscape. Febuary 19, 2021.
12. Judy George. Study Puts Numbers to 'Long COVID' Duration, Prevalence. MedPage Today. February 19, 2021.
13. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against covid 19. MedRxiv preprint. September 15, 2020.
14. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Veronica: Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + IotaCarrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. J Biomed Res Clin Investig. 2020;2:1007.
15. Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E. Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. Inf Dis Trav Med. 2020;4:1-4.
16. Alonso L, Bracho C, Wilmer C, et al. Ivermectin in Covid-19 patients: a multicenter, retrospective study. Researchgate. January 2021.
17. Carvallo HE, Matozza F, Hirsch RR. Covid Pandemic and Repurposed Drugs: How much is a human life? Researchgate. Febuary 2021.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

# Uso de la Ivermectina en pacientes con larga convalecencia del COVID-19: un estudio retrospectivo

Del Franco Haroldo1*, Carvallo Héctor2, Hirsch Roberto3

**RESUMEN**

La larga convalecencia del COVID-19 se ha convertido en un problema serio en pacientes infectados. Hasta el momento, la variedad y la gravedad de las secuelas han desconcertado a la comunidad científica y ningún tratamiento para disminuir y/o acortar los síntomas ha demostrado ser útil y confiable al mismo tiempo. Recopilamos los resultados de 856 pacientes que fueron ingresados previamente en un hospital público de la Provincia de Buenos Aires por infecciones moderadas/severas del coronavirus que lograron superar la enfermedad y más tarde pudieron ser dados de alta. Se seleccionaron pacientes cuya duración de los síntomas podría atribuirse a la larga convalecencia. Se les realizó un tratamiento con Ivermectina (IVM) a los seleccionados, lo cual provocó una disminución más rápida de los síntomas.

**Palabras clave**: COVID largo, Ivermectina, larga convalecencia/ lenta recuperación del COVID-19, persona con una lenta recuperación del COVID-19 (long haulers).

1 Neumonólogo, Hospital Mercante en Argentina
2Profesor de Medicina Interna, U.A.I., Argentina
3 Profesor de Infectología, U.B.A., Argentina

## INTRODUCCIÓN

**Conocimiento actual sobre la larga convalecencia/ lenta recuperación del COVID-19:**

Cada vez se han reportado más casos de síntomas del COVID-19 que se prolongan incluso luego de que el paciente haya sobrepasado el periodo agudo de la infección. Los pacientes con este cuadro clínico denominado "COVID largo" (Larga convalecencia y/o lenta recuperación del COVID-19) se conocen como "long haulers" (personas con larga convalecencia de COVID-19") en Estados Unidos. Asimismo, se ha planteado la hipótesis de la existencia de una gama de complicaciones multiorgánicas consiguientes a la infección del COVID-19 dentro de las que se incluyen deficiencias respiratorias, cardiovasculares, metabólicas y renales. Un estudio realizado por la Oficina de Estadísticas Nacionales del Reino Unido en noviembre del 2020 demostró que alrededor de una en cinco personas que dieron positivo por COVID-19 presentaron síntomas que se prolongaron por cinco semanas o más y una persona entre diez presentaron síntomas que se extendieron por más de 12 semanas. Los datos equivalen a un estimado de 186.000 individuos en Inglaterra cuyos síntomas persistieron entre 5 y 12 semanas [2]. Los adultos que padecen gravemente la enfermedad, que deben ser entubados y, en muchos casos, permanecer en terapia intensiva por varias semanas, pueden presentar síntomas a largo plazo. Sin embargo, esto no es así en todos los casos de pacientes infectados de COVID-19.

Lo curioso de las personas con síntomas prolongados es que, en muchos casos, tuvieron síntomas de leves a moderados en el pico de la enfermedad y no necesitaron hospitalizaciones prolongadas ni requirieron cuidados intensivos. En algunos órganos, en particular en los pulmones, los cambios se prolongan mucho después de que los pacientes eliminen el virus [3].

La lista de síntomas persistentes es larga, amplia e inconsistente. Algunos de los más comunes son (Fig-1):

· Tos
· Fatiga persistente, en ocasiones debilitante
· Dolores corporales
· Dolores articulares
· Falta de aire
· Pérdida de gusto y olfato incluso si esto no sucedió durante el pico de la enfermedad
· Dificultad para dormir
· Dolores de cabeza
· Niebla mental

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

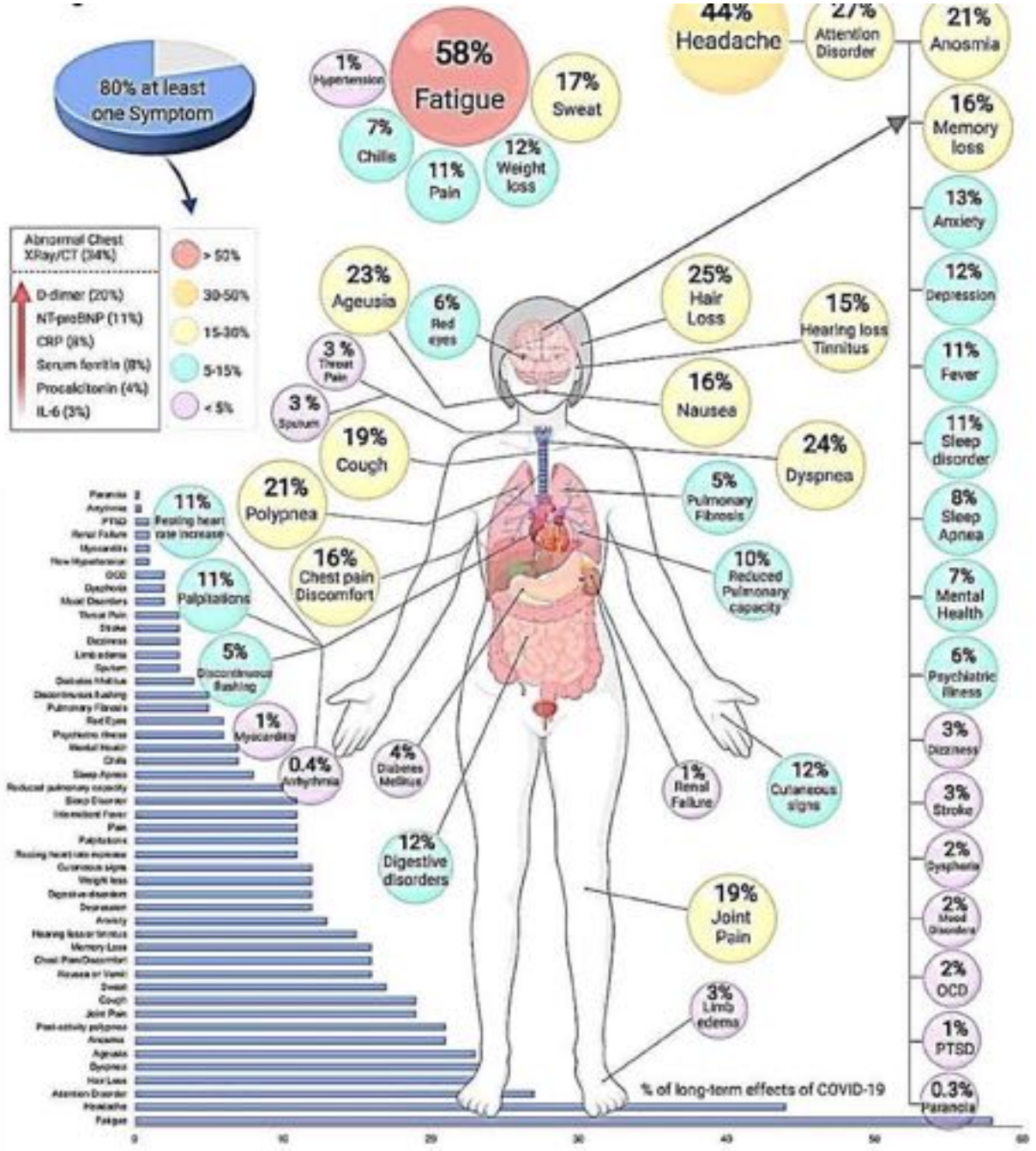



**FIG. 1:** Consecuencias a largo plazo del COVID-19 (de Sonia Villapol: Consecuencias a largo plazo del COVID-19. The Conversation. Febrero, 2021).

La niebla mental es uno de los síntomas más desconcertantes para las personas con larga convalecencia del COVID-19. Los pacientes describen sentirse olvidadizos, confundidos o con dificultades para concentrarse. Aunque es poco común, los síntomas pueden aparecer en personas que estuvieron internadas en terapia intensiva por un tiempo. Un médico entrenado puede identificar, a partir de la manera en la que habla una persona infectada con COVID-19, si el paciente

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

continúa padeciendo la neblina mental. En el caso de que le siga afectando, su voz es parecida a la de una persona ebria.
Todavía no existe mucha información sobre las personas con COVID-19 con convalecencia prolongada. Recién en el último tiempo los especialistas empezaron a prestarle atención a este suceso reciente. La gran mayoría de las personas con convalecencia prolongada dan negativo cuando se realizan el test.
Una teoría sobre la persistencia prolongada de la sintomatología en los pacientes sostiene que el virus podría permanecer dentro del cuerpo de forma reducida. Mientras tanto, otra teoría sustenta que el sistema inmunitario sigue sobreactuando, incluso cuando la infección haya finalizado [4].
Si se toma en cuenta la experiencia adquirida con otras epidemias virales que pueden causar una fase crónica de la enfermedad, el COVID-19 es problemático por la variedad que presenta en:
a- Evadir y perjudicar el sistema inmunitario humano.
b- El tropismo tisular que presenta basado en la densidad del receptor ACE2.
c- La capacidad del COVID-19 de ser disruptivo para varios órganos y sistemas.

La carga viral, que puede ser erradicada o persistir como un resultado de la germinación del SARS-CoV-2 desde los tejidos, parece ser el factor principal en juego en las personas con larga convalecencia/ lenta recuperación del COVID-19.

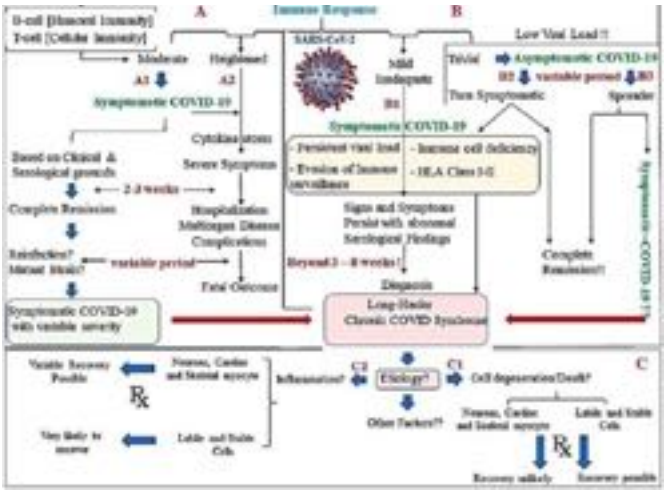


**Fig.2:** Mecanismos fisiopatológicos hacia la larga convalecencia (de Abdul Mannan Baig: Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19)

Otros factores como la densidad del ACE2 en los tejidos, la permeabilidad vascular, la coagulación y la cascada de activación de citoquinas aparecen para provocar una progresión a un cuadro clínico que, aunque menos letal, es más prolongado e incapacitante a largo plazo [5].
Es posible que, a consecuencia de la pandemia del COVID-19, se produzca un aumento importante de personas que padecen enfermedades crónicas y discapacidades. Los síntomas que perduran por varias semanas y que reducen las funciones habituales de un ser humano no deben llamarse leves. Asimismo, se debe contemplar que la persona afectada no vuelva de manera apresurada a sus actividades habituales. Por ende, que la persona regrese a su rutina laboral ordinaria no solo es un riesgo potencial para él o ella, sino también lo es para sus colegas. Determinar y evaluar la recuperación del COVID-19 debería ser más complejo que dar el alta del hospital, dar negativo en la infección activa o el dar positivo en el análisis de anticuerpos. Una vez que se concreta la recuperación, se puede distinguir entre el COVID-19 que finaliza rápidamente y el que sigue en su forma prolongada [6].
En los últimos meses, los términos "long haulers", "COVID largo" (larga convalecencia y/o lenta recuperación del COVID-19), "síndrome post-COVID" se han utilizado como equivalentes para describir a las personas que fueron contagiadas de SARS-CoV-2 y siguen manifestando síntomas incluso luego de haberse "recuperado". Sin embargo, estos términos pueden prestarse a confusión, ya que describen tres subgrupos distintos de pacientes que presentan síntomas con persistencia prolongada y que continúan incluso un mes después de que la persona se haya contagiado de COVID-19.

**Los subgrupos incluyen:**
a. Pacientes graves que en su mayoría estuvieron en terapia intensiva y que se espera que su período de recuperación sea extenso (en algunos casos, necesitarán varios meses). Asimismo, los pacientes pueden tener algún órgano, en particular el pulmón, con daño permanente.
b. Un número indefinido de pacientes que, luego de superar una infección leve o severa, manifiestan daños o fallas en los órganos, tal como la miocarditis y la encefalopatía. Las consecuencias a largo plazo permanecen inciertas.
c. En muchos casos, un gran número de pacientes (se estima que más que el 10%) tienen síntomas multiorgánicos persistentes y no se observa evidencia de que exista algún daño o falla en los órganos.

En general los pacientes sienten un agotamiento extremo, tienen dolores de cabeza y mialgias, e incluso manifiestan alteraciones cognitivas y de humor a pesar de presentar datos de la exploración física y datos analíticos normales. Este subgrupo de pacientes presenta síntomas muy similares al síndrome de fatiga post-viral (SFPV), síndrome de fatiga crónica (SFC), también denominada la encefalomielitis

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

miálgica benigna (EM) en el Reino Unido, además de otras enfermedades poco estudiadas que están relacionadas con la fatiga crónica y el dolor. No se encuentra evidencia firme de daño a los órganos o de anormalidades inmunitarias/ inflamatorias importantes y persistentes. La confusión y la controversia que se puede observar en línea y en los grupos de apoyo del tercer subgrupo de pacientes es muy similar al desconcierto sobre la SFC que se extendió en los últimos 40 años en los Estados Unidos y en el Reino Unido.

Los síntomas son similares a los que se observan en el SFPV y SFC, aunque la disnea y la pérdida del gusto y del olfato parecen ser más comunes en pacientes con síndrome post-COVID. A pesar de que el SFPV no es una novedad para la comunidad médica, todavía no existe una manera correcta de tratarlo y, ante todo, no se conoce lo suficiente sobre las causas o las repercusiones de la fatiga post-viral en pacientes que se recuperan del COVID-19.

La persistencia prolongada de la sintomatología de las personas que se recuperan del COVID-9 debe tomarse con seriedad y examinarse como es debido. Sin lugar a dudas existe un número importante de personas que de muchas maneras se vieron muy afectadas por algún síntoma post-viral que los puede incapacitar por muchas semanas, incluso luego de que se haya concretado la supuesta recuperación y se haya eliminado el virus; un indicador claro de la existencia de la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica [7].

En un nuevo estudio publicado en la Sociedad Torácica Estadounidense, los especialistas coinciden en que desconocen la causa de que algunas personas infectadas de COVID-19 sigan presentando síntomas incluso luego de que el virus deja de ser detectable en el cuerpo. Cuando los profesionales de la salud solicitan radiografías del pecho, tomografías computarizadas u otros estudios con el objetivo de buscar causas potenciales de la sintomatología prolongada, los estudios suelen dar un resultado negativo.

Más del 60% de los participantes del estudio no han alcanzado la recuperación completa incluso después de 75 días desde que fueron diagnosticados con COVID-19. No obstante, en las tomografías computarizadas solamente un 4% presentó señales de cicatrices pulmonares. Las personas que recuperaron la conciencia gracias a la reanimación cardiopulmonar en terapia intensiva, o que se recuperaron de casos severos de COVID-19 en el hospital reciben visitas domiciliarias o controles telefónicos y tienen un diagnóstico luego de ser dados de alta. Además, se realiza terapia física y ocupacional para los pacientes cuyos síntomas afectan sus funciones cognitivas o que sufren de ansiedad y depresión.

Han comenzado a surgir consultorios ambulatorios que se dedican a realizar un seguimiento a los pacientes que se recuperaron del COVID-19 y permanecen con discapacidades persistentes, sobre todo en las zonas donde hubo brotes del SARS-CoV-2. Sin embargo, esta iniciativa conlleva una carga adicional para el sistema médico en lo que respecta a los recursos humanos y económicos, que se suma a los costos y al esfuerzo que implica en sí la asistencia médica convencional. Por desgracia, este tipo de clínicas son en su mayoría inaccesibles para países de ingresos bajos o medianos que se vieron sustancialmente afectados por la pandemia del COVID-19. Esta situación es consecuente con la naturaleza sistémica de la pandemia del COVID-19. Además, afecta el seguimiento a largo plazo de las secuelas del COVID-19, que debe ser analizado junto con una variedad de enfermedades no contagiosas y desigualdades sociales y de ingresos que empeoran los efectos adversos de cada una de las enfermedades en muchas poblaciones [10].

Por otra parte, tratar de recuperar a estos pacientes con una indicación que consista en "tomar vitaminas, respirar hondo y descansar mucho" nos transporta a los métodos que se utilizaban en el siglo XIX [11].

J. George caracterizó a un grupo que consistía, en su mayoría, de pacientes ambulatorios: un 90% de las personas manifestó síntomas leves de COVID-19. Sin embargo, un tercio continuó con síntomas persistentes. Muchas de aquellas personas eran jóvenes y no tenían enfermedades preexistentes, lo que demuestra que hasta las personas jóvenes y que, en general, están sanas podrían hallarse con repercusiones negativas. A comienzos del 2021, los estudios de los pacientes ambulatorios demostraron que desde el 35% al 50% presentaron síntomas de 2 a 4 meses después. La fatiga, los problemas respiratorios, las complicaciones cardíacas, como el dolor en el pecho, y los síntomas neurológicos son hallazgos comunes. El 65% de los pacientes que fueron derivados a neurología del Centro de Cuidados post-COVID del hospital Monte Sinaí se quejaban de alteraciones cognitivas o de niebla mental. Cada paciente siente la niebla mental de manera distinta, sin embargo, esto suele ser una combinación de problemas con la memoria a corto plazo, pérdida de atención y dificultad para encontrar las palabras para expresarse.

En un estudio de la Universidad de Washington, se hizo un seguimiento de 177 personas con infecciones de SARS-CoV-2 confirmadas de laboratorio que llenaron cuestionarios desde agosto a noviembre del 2020, 3 a 9 meses luego de la aparición del COVID-19 (169 días en promedio). El promedio de edad de las personas era 48 años y el 57% de ellas eran mujeres. La hipertensión era la mortalidad asociada más común (13% de los casos). De los participantes del grupo, 6,2% de los participantes del grupo eran asintomáticos, 84,7% eran pacientes ambulatorios con síntomas leves y el 9,0% fueron hospitalizados debido al estado moderado o severo de la enfermedad. Los pacientes completaron cuestionarios de

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

seguimiento luego de aproximadamente 169 días a partir de la aparición del COVID-19.

En general, el 32.7% de los pacientes ambulatorios y el 31.3% de los pacientes ingresados describieron por lo menos un síntoma persistente. Los más comunes fueron la fatiga (13,6%) y la pérdida del olfato y del gusto (13.6%). Asimismo, el 13,0% de las personas informaron que tenían otros síntomas, como la niebla mental (2.3%).

A diferencia del punto de partida del cuestionario, el 30.7% de los pacientes ambulatorios e ingresados sentía que la calidad de su salud se relacionaba con una calidad de vida más limitada, mientras que el 12.5% de los pacientes que nunca manifestaron síntomas evidentes opinaron lo mismo. Alrededor del 8% de los participantes contaron que por lo menos una de las actividades de la vida diaria, en general las tareas domésticas, se vieron afectadas a largo plazo.

Las limitaciones del estudio incluyen una muestra reducida, una única locación en donde se llevó a cabo el estudio y una posible tendencia al autodiagnóstico de síntomas [12].

a. Si se ponen todos los datos y teorías mencionadas con anterioridad en perspectiva, aparece la siguiente certeza: el número real de pacientes no es claro.

b. No existe una relación entre la gravedad de la enfermedad y la convalecencia prolongada y/o lenta recuperación del COVID-19.

c. El origen del síndrome se puede relacionar con la posible permanencia del virus en los tejidos en vez de la sangre.

d. No existe ningún tratamiento para aminorar la persistencia prolongada de la sintomatología del COVID-19.

Conocimiento actualizado sobre la Ivermectina (IVM)

La Ivermectina (IVM) es un antiparasitario (endectocida) con propiedades nematicidas y ectoparasiticidas. Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, un grupo de agentes antiparasitarios endodecticidas y sumamente activas, que fueron aisladas por la fermentación del microorganismo del suelo denominado Streptomyces avermitilis. Fue descubierta en el año 1960 en Japón por Satoshi Omura. En 1981 William C. Cambell inició los estudios que permitieron su eventual uso veterinario. Ambos recibieron el Premio Novel de Fisiología y Medicina en 2015. En 1985 los franceses demostraron la utilidad de la IVM en el tratamiento de oncocercosis en África. En 1997 la administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó su uso en tratamientos para la estrongiloidiasis y en la escabiosis costrosa en pacientes afectados de SIDA. En la medicina humana se ha utilizado en niños desde los cinco años de edad en adelante para el control de la ectoparasitosis y la enteroparasitosis De forma oral, en los humanos no atraviesa la barrera hematoencefálica. Tiene contraindicaciones para el uso en el embarazo y la lactancia. Hace poco se recopilaron los efectos viricidas en los flavivirus como el dengue, el Zika, el Chikungunya, entre otros.

La Ivermectina es un inhibidor del virus causante (SARS-CoV-2). Esta actividad se debe a la dependencia de muchos virus ARN en las IMPα / β1 durante la infección. Recientemente, se propuso otro mecanismo en el cual la Ivermectina asume su papel como agente ionóforo. Los ionóforos presentan internamente muchos átomos de oxígeno, y son indispensables para unir cationes y transportarlos a través de bicapas fosfolipídicas (membranas celulares; cápside fosfolipídica del virus). Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica.

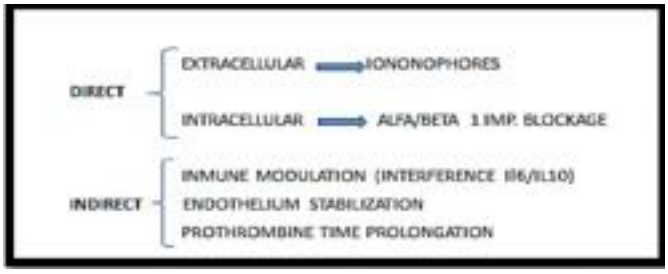



**Fig. 3:** Mecanismos de acción de la Ivermectina (de Hirsch Roberto R, Carvallo Héctor E: COVID 19 e ivermectina: actualización de prevención y tratamiento).

Los resultados en su totalidad demostraron que la Ivermectina tiene una acción antiviral in vitro frente al SARS-CoV-2 y que con una sola dosis es capaz de controlar la replicación viral dentro de 24-48 horas con la posibilidad de repetir la dosis periódicamente. Asimismo, se sumaron nuevos estudios en otras formas de acción de la IVM para el tratamiento del COVID-19, no directamente sobre el agente causal, sino sobre los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales desarrolla su actividad deletérea (hiperinflamación y hipercoagulabilidad). Todo lo mencionado se resume en la Fig. 3.

Se comprobó la efectividad de la IVM previo y durante el COVID en otros ensayos [13, 14, 15]. Aunque la Organización Mundial de la Salud, desde un punto de vista estadístico, sigue dejando de lado a la IVM, se ha probado que la IVM es efectiva en el tratamiento del COVID-19 en todas las etapas de la enfermedad. Un metaanálisis también comprobó que un tratamiento temprano es mucho más efectivo que uno tardío. Es inconmensurable la cantidad de información que respalda la necesidad de incorporar la IVM como una alternativa de tratamiento para combatir el COVID-19. De a poco, más países y regiones de todo el mundo la incluyen en sus esquemas (Fig.4)

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

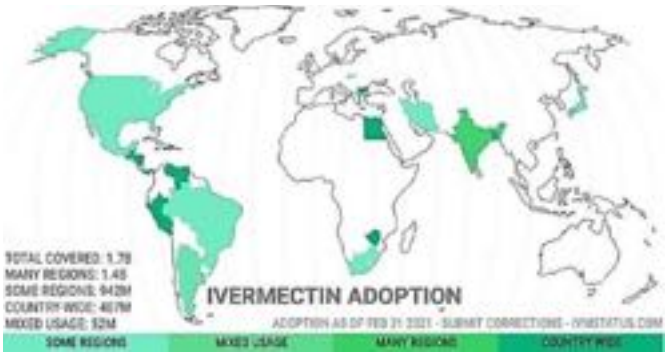



**FIG. 4:** Uso de la IVN para el tratamiento del COVID-19 en el mundo (Febrero, 2021 de IVM Meta)

Nuestras cifras dan cuenta de una reducción del 95.5% en la necesidad de hospitalización y una reducción del 95.6% de la tasa de mortalidad cuando se utilizó Ivermectina en la primera etapa de la enfermedad, tal como se demostró en los estudios existentes. Según nuestra investigación y los estudios internacionales, alrededor de 11.000 vidas de todo el mundo se podrían haber salvado por día con solo agregar a la IVM como parte del tratamiento de pacientes con COVID-19 [16]. Desde un punto de vista estadístico, se requiere la hospitalización de hasta el 10% de los casos leves y el 40% de los casos moderados. Es por eso que es crucial evitar esta instancia, no solo para descomprimir el sistema sanitario, sino también para reducir drásticamente los costos. Esto permitiría mantener las políticas sanitarias por tiempo ilimitado. Realizamos un estudio de costos para respaldar todo lo dicho: Costos de hospitalización en Europa: Hospitalización diaria (promedio): 2.932 euros. La suma se duplica si se tiene en cuenta el ingreso a terapia intensiva. Entrega de IVM de 20 ml (durante dos semanas): 5 euros [17].

**Materiales y métodos**

Realizamos un seguimiento de 856 pacientes que fueron dados de alta de un hospital público de Buenos Aires (Argentina), desde julio del 2020. El seguimiento sigue en proceso. Todos los pacientes que son parte del estudio no habían recibido IVM antes o después de la hospitalización. En cambio, habían sido tratados con corticosteroides, antibióticos, anticoagulantes, plasma de convalecientes, etcétera. El seguimiento continuó a medida que los pacientes se observaban sin síntomas y/o secuelas. Por lo tanto, algunos están siendo controlados una vez por semana. Entonces, separamos a los pacientes en dos grupos:

a- Pacientes que finalmente pudieron ser dados de alta, incluso del control ambulatorio (799).

b- Pacientes que todavía tienen que ser controlados o que fueron derivados a distintas subespecialidades (57).

Empezando por el segundo grupo, los síntomas persistentes fueron:

1) Trastornos de estrés y/o paranoides (39 de un total de 57).
2) Pérdida de memoria (8 de un total de 57).
3) Disgeusia, que consiste en una alteración del sentido del gusto que principalmente se presenta como una confusión los sabores dulces y salados (6 de un total de 57).
4) Fatiga (4 de un total de 57).

Los 57 pacientes estuvieron internados en terapia intensiva por más de 10 días. El PRIMER GRUPO (799 personas) consistía de 411 personas de sexo masculino (51,44%) y 388 de sexo femenino (48.56%). (Fig. 5). La edad promedio era de 52.3 años y las personas tenían de 21 a 82 años. (Fig. 6).

**Los síntomas persistentes eran:**

a. Tos (sin relación con un historial anterior de RESFRIADO).
b. Niebla mental (sin relación con enfermedades del aparato circulatorio y/o demencia).
c. Dolores de cabeza (no están relacionados con la presión arterial u otros causantes comunes).
d. Fatiga persistente (sin relación con la anemia y/u otros causantes).
e. Pérdida del gusto y del olfato.
f. Falta del aire (igual al grupo "a").
g. Dolores corporales/articulares (no se relacionan con un historial anterior de artritis) (Fig. 7).

Algunos pacientes presentaron dos o más síntomas en simultáneo.

Todos los pacientes mencionados anteriormente recibieron de 12 a 18 mg de IVM, por vía oral, una vez por semana, hasta que los síntomas desaparecieron. Sin embargo, el tratamiento no se excedió más de ocho semanas (lo que sucedió al principio).

El tiempo promedio que se requirió para eliminar los síntomas molestos fue de 36 días en un periodo de 21 a 69 días. (Fig. 8 y 9).

Los pacientes tratados con IVM presentaron los siguientes efectos secundarios:

1) Episodios de diarrea en 5 pacientes.
2) Dolor abdominal en 2 pacientes.

No se notificaron casos de alergias. Asimismo, como no había mujeres embarazadas ni en período de lactancia en los grupos fue posible pasar por alto las contraindicaciones.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

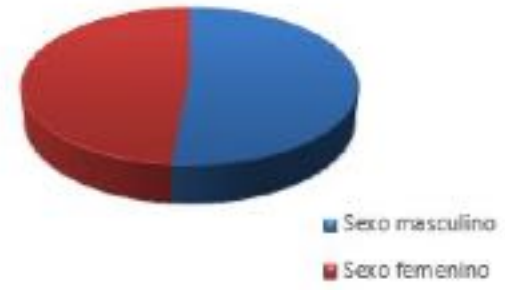



**Fig. 5**: Distribución acorde al sexo.

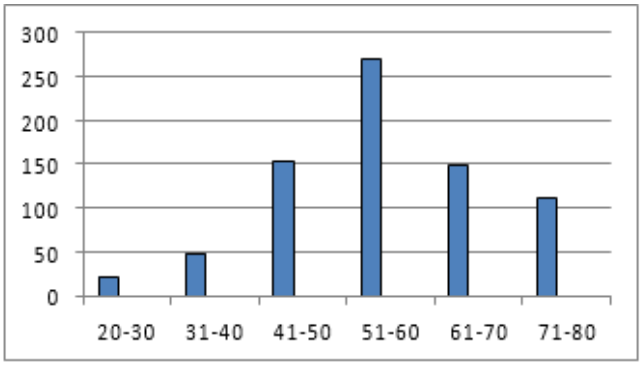



**Fig. 7:** Distribución por edad.

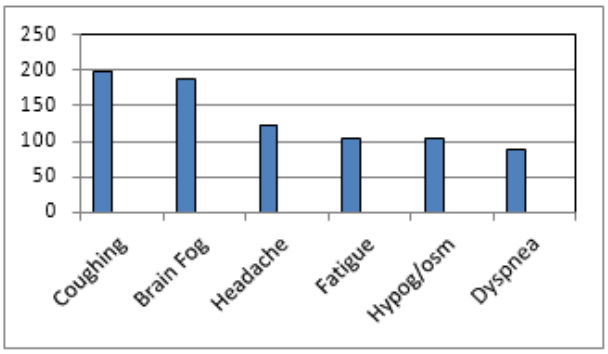



**Fig. 7:** Síntomas que informaron los pacientes recuperados del COVID-19.

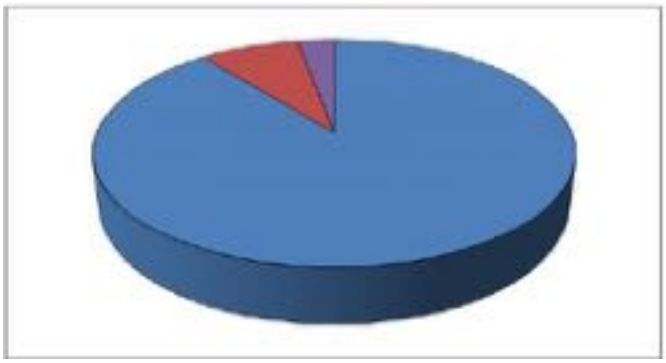


**Fig. 8:** Días que llevó eliminar los síntomas en pacientes que se trataron con IVN y en pacientes que no lo recibieron (en rojo y violeta: pacientes tratados con IVM; en azul: datos que fueron obtenidos de distintas encuestas a pacientes que no fueron tratados con IVM).

**Conclusión**

La larga convalecencia y/o la lenta recuperación del COVID-19 incluye una variedad de síntomas que pueden originarse por la colonización persistente por el virus de los diferentes tejidos y que provocan, como consecuencia, la persistencia de trastornos inflamatorios y de coagulación. Se ha demostrado que el uso de IVM puede afectar la capacidad de penetración del virus a las células. También, tiene efectos moduladores sobre la respuesta inmune y sobre el proceso de coagulación. Por ende, existe una gran posibilidad de que el uso de Ivermectina en pacientes post-COVID pueda disminuir, acortar o hasta remediar los síntomas.

Permiso para la publicación: Se recibieron autorizaciones de parte de los pacientes para la publicación

Conflicto de intereses: La autoría no declaró ningún conflicto de intereses

ISBN: 978-9915-40-456-1

Medical Press
Open Access

Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation

**BIBLIOGRAFÍA**

1. La Oficina de Estadísticas Nacionales (ONS), Reino Unido; The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Última actualización: 16 de diciembre de 2020.
2. Priya Venkatesan. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021;9:129.
3. Rita Rubin. As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts. JAMA.2020;324 :1381-1383.
4. UC Davis Health: Long haulers: Why some people experience long-term coronavirus symptoms. Actualizado 8 de febrero, 2021
5. Abdul Mannan Baig. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. ACS Chem Neurosci. 2020;11:4017-4020.
6. Nisreen AA. A negative COVID-19 test does not mean recovery. Nature. 2020;584:170.
7. Jennifer L. COVID Long Haulers: Symptoms and Connections to Post Viral Fatigue and Organ Damage. Practical Pain Management. 22 de diciembre, 2020.
8. Liam Townsend, Joanne D, Kate O'Brien, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. Ann Am Thorac Soc. 8 de enero, 2021
9. Jim A. 'Long Haulers': URMC Treating Lingering COVID Symptoms in Coronavirus Survivors. Spectrum Helth News, Rochester. 7 de enero, 2021
10. Monica C, Norberto P, Giuseppe R. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. Lancet. 2021;397:173-175.
11. Aaron BH. Treating Post-COVID Fatigue and Dyspnea; Deep Breaths and Plenty of Rest. Medscape. 19 de febrero, 2021.
12. Judy George. Study Puts Numbers to 'Long COVID' Duration, Prevalence. MedPage Today. 19 de febrero, 2021
13. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against covid 19. MedRxiv preprint. 15 de septiembre, 2020
14. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Alkis Psaltis, Contreras Veronica: Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. J Biomed Res Clin Investig. 2020;2:1007.
15. Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E. Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. Inf Dis Trav Med. 2020;4:1-4.
16. Alonso L, Bracho C, Wilmer C, et al. Ivermectin in Covid-19 patients: a multicenter, retrospective study. Researchgate. Enero, 2021.
17. Carvallo HE, Matozza F, Hirsch RR. Covid Pandemic and Repurposed Drugs: How much is a human life? Researchgate. Febrero 2021.

ISBN: 978-9915-40-456-1

# COVID-19 and Repurposed Drugs: How Much is A Human Life?.

Carvallo Hector E, Matozza Francesco and Hirsch Roberto R.

Clinical Immunology & Research. Citation: Hector CE, Francesco M, Roberto HR. COVID-19 and Repurposed Drugs How Much is A Human Life? Clin Immunol Res. 2021; 5(1): 1-11.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article

ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

# COVID-19 and Repurposed Drugs How Much is A Human Life?.

**Carvallo Hector E[1*], Matozza Francesco[2] and Hirsch Roberto R[3]**

[1]*Professor of Internal Medicine, Universidad Abierta Inteamericana, Argentina.*

[2]*Specialist in Neuroradiology, France.*

[3]*Head Infectious Diseases Dept., Muniz Hospital, Argentina.*

**[*]Correspondence:**
Carvallo Hector E, Professor of Internal Medicine, Universidad Abierta Inteamericana, Argentina.

**Received:** 29 January 2021; **Accepted:** 24 February 2021

**Citation:** Hector CE, Francesco M, Roberto HR. COVID-19 and Repurposed Drugs How Much is A Human Life?. Clin Immunol Res. 2021; 5(1): 1-11.

## ABSTRACT

*The current pandemic due to COVID 19 (SARS COV2) has revealed a disturbing reality most of the world's health systems, and the organizations that govern health policies at a global level, have not been able to meet the expectations that were set on them. On the one hand, W.H.O has shown hesitations, orders, counter-orders, delays and errors that have made it lose credibility. The terrible images of corpses piled up in the corridors of healthcare centers (from underdeveloped countries to the most powerful ones in the planet); will remain forever in our memory. The enormous financial effort made was not always well targeted, and rarely benefited the patients. The cost / benefit ratio was inverted, contributing fortunes in the final monitoring of severe cases, when logic indicates that emphasis should be placed on not reaching severe stages, and must be solved earlier. In this article, we establish a comparison between what is done and what - in our opinion - should be done.*

## Keywords

Repurposed drugs, Ivermectin Azithromycin, Vitamin D, Bromhexine, COVID 19.

## Introduction

The answer to the question in the subtitle, about the value of a human life, is simple: a human life, all-human lives, any human life, are priceless. However, if we refer to the cost of healthcare for that human life, there are values that must always be taken into account, not to lower costs, but to optimize benefits. The sustainability of health policies over time is what differentiates utopia from reality. The current pandemic has confirmed a truism: the more advanced a clinical stage, the greater the resources that must be applied (Figure 1).

We are seeing that - during the current pandemic - health services (primary care, general hospitalization and admission to the ICU) are overcrowded, personnel in charge are at the limit of their strength, and the population does not find a response in time. The division of those infected into mild, moderate, severe and critical forms is not tight, since even the most serious cases began as mild, because a percentage of them will inevitably evolve into severe and even lethal forms (Figure 2).

In addition to the lethality of this virus, there are those due to exacerbation of pre-existing comorbidities, and the appearance of new entities, associated with the methods used in its attempt to mitigate it (Figures 3 and 4).

Also, the attention of all pathologies other than COVID are being put off, in an unprecedented neglectfulness (Figure 5).

A very important point is the level of contagion between Health Care Agents. This is far from being an abundant resource; rather, it is disturbingly rare (Figure 6). The higher the level of hospitalization of COVID cases, the greater the risk of contagion from Health Agents, which, in turn, will negatively affect the quality of care of those hospitalized (whatever the cause of their admission). Nor is it a minor or isolated detail the stigmatization to which Health Agents working in the first line of defense against the pandemic have been subjected, who are rewarded in public and rejected or avoided in private (Figure 7).

In another aspect, quarantines have yielded most contradictory results, but -in general terms- it has been shown that their prolonged duration has caused more damage (to the physical and mental health of populations and to the economy of the population

ISBN: 978-9915-40-456-1

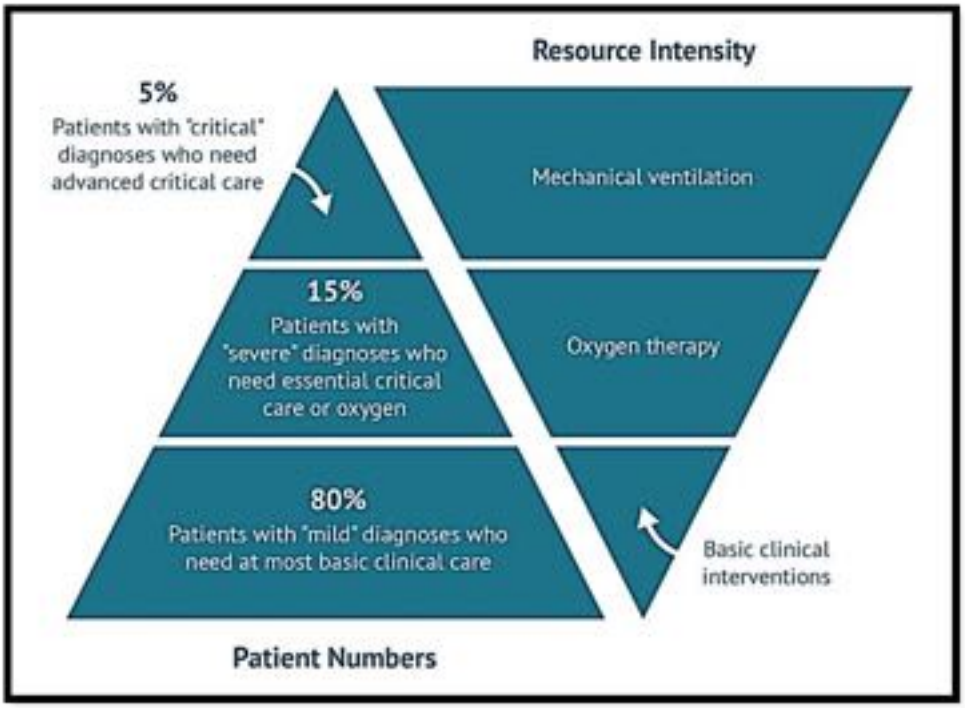



**Figure 1:** Relation between severity of cases and need of health measures [1].

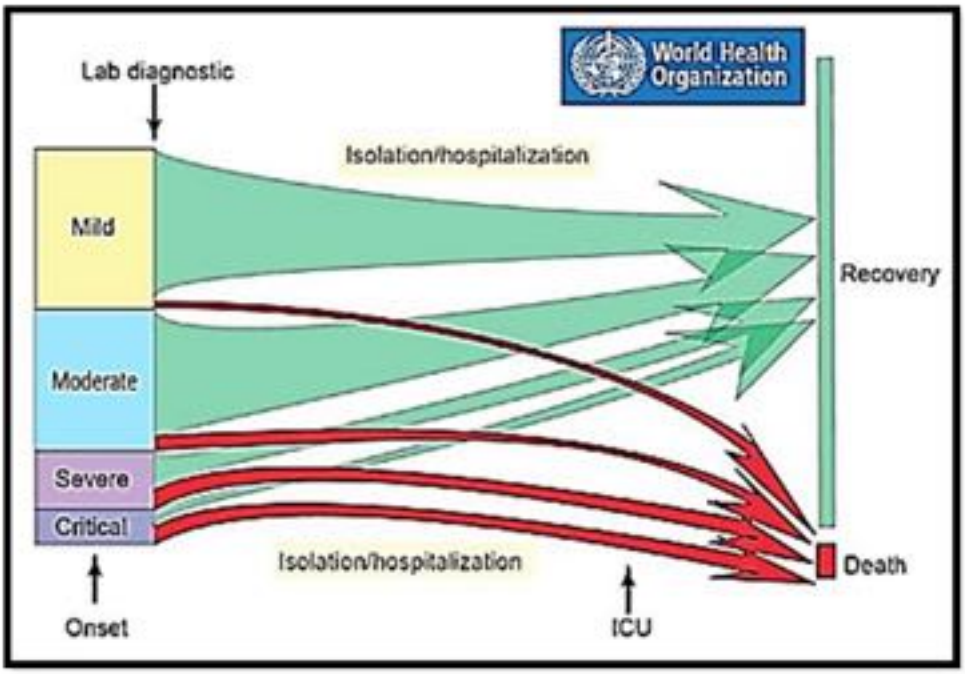



**Figure 2:** Evolution of confirmed cases [2].

and Countries), than the eventual and hypothetical benefit that was initially expected from them (Figure 8). Last but not least, restrictions on free movement have caused not only a limitation on human rights, but also a fatal blow to local economies, mainly those that depend on tourism (Figure 9). Therefore, we want to warn the World Health Authorities that these inequities cannot and should not continue, and that there is a way to avoid them.

## Material and Method

THE REPURPOSING OF DRUGS we propose pharmacological alternatives that can be applied with immediate results (waiting for the vaccines to demonstrate - after the necessary time - their respective efficacy and safety). **A. I.D.E.A. PROTOCOL** The IDEA protocol, consisting of the sequenced use of Ivermectin (IVM), Aspirin (ASA), Dexamethasone (DM) and Enoxaparin

ISBN: 978-9915-40-456-1

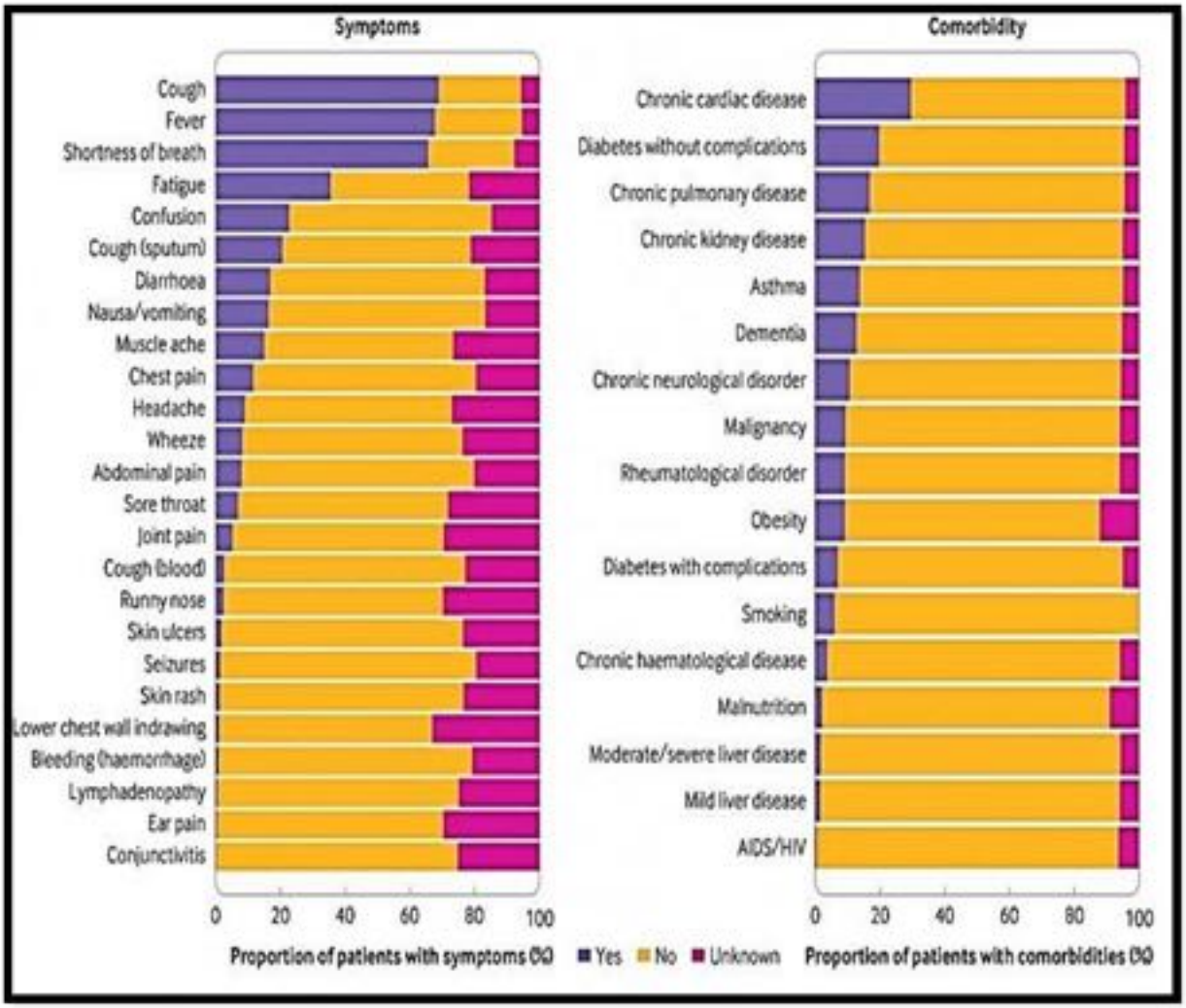



**Figure 3:** Comorbidities, which worsen prognosis [3].

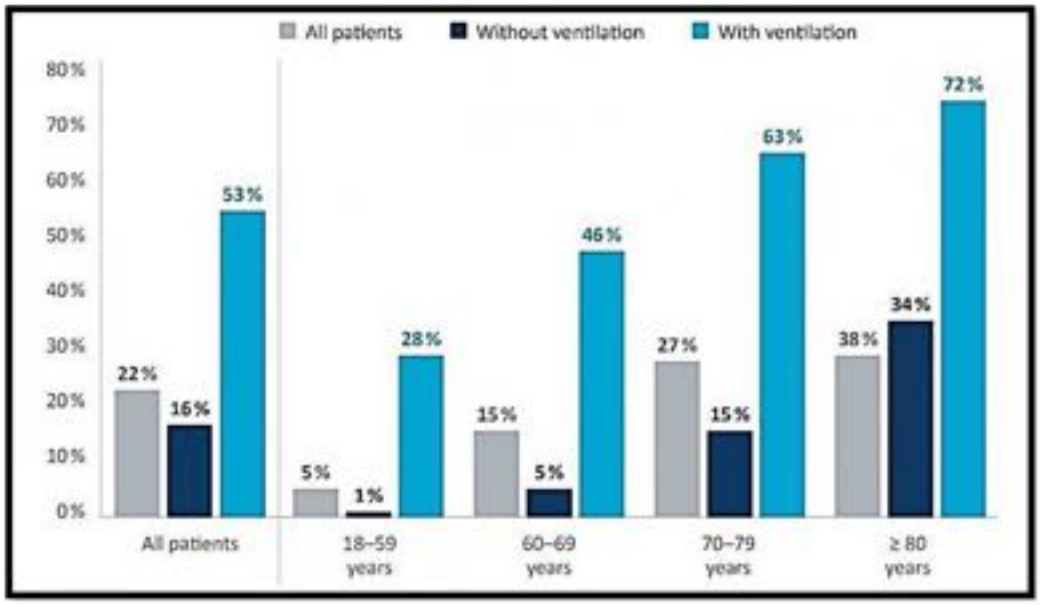



**Figure 4:** Ventilator-related deaths [4].

ISBN: 978-9915-40-456-1

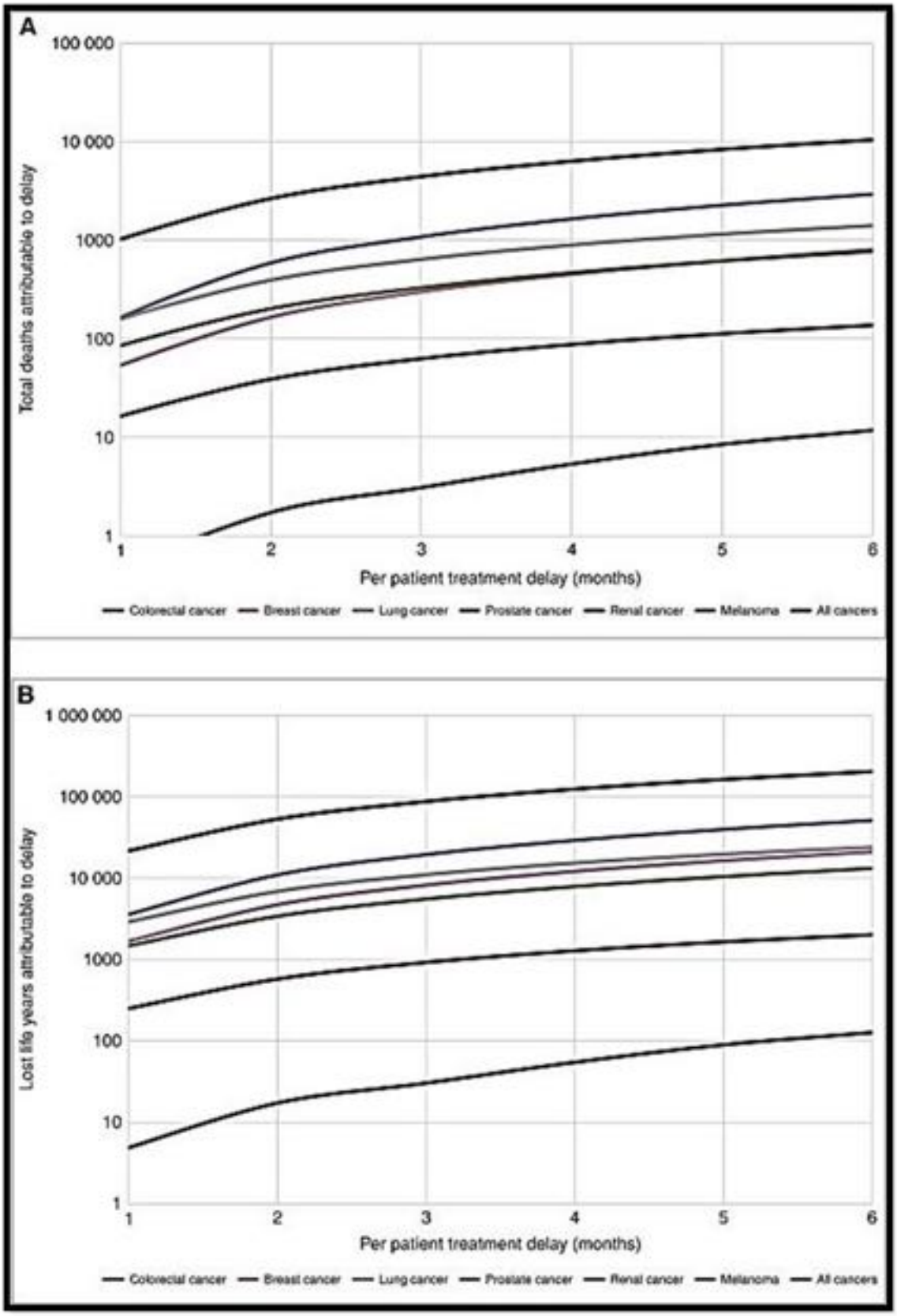



**Figure 5:** Delays in the assistance of breast cancer cases.

ISBN: 978-9915-40-456-1

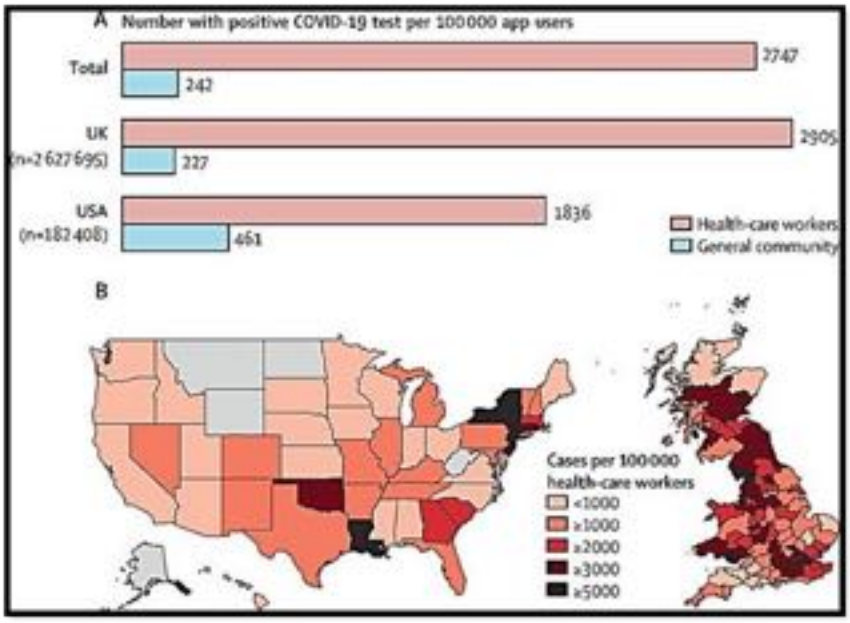



**Figure 6:** Relation between contagion of patients and health care workers in two different scenarios [5].

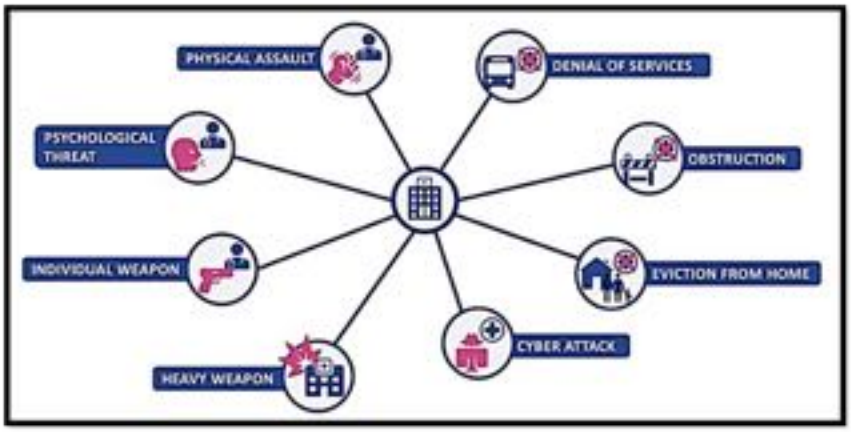



**Figure 7:** Attacks suffered by health care workers during the pandemic [6].

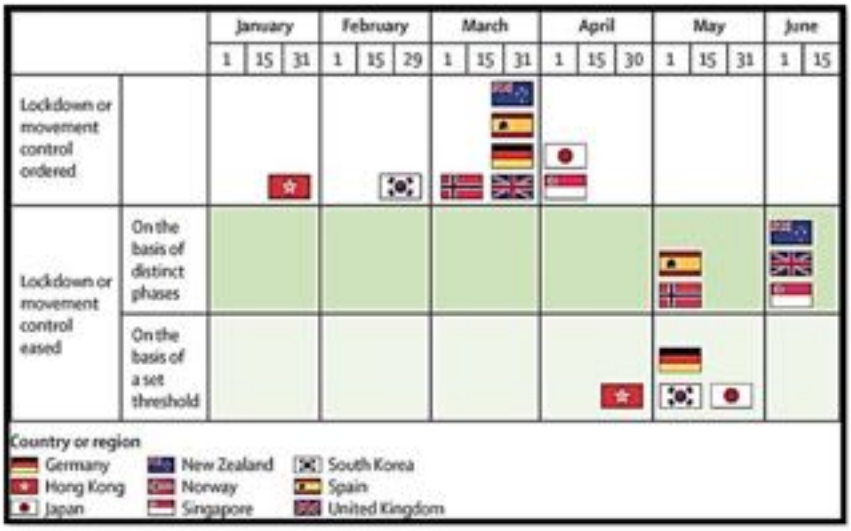



**Figure 8:** Lockdowns in different countries [7].

ISBN: 978-9915-40-456-1

**Figure 9:** Travel restrictions in different scenarios (multiple sources).

| DISEASE SEVERITY | IVERMECTIN | CORTICOID | | VENTILATION |
|---|---|---|---|---|
| Confirmed Mild case (and close contacts) | 24 mg orally at a dose of 300 ug / kg in a single dose, to be repeated a week later | No | Aspirin 250 mg orally, on a daily basis | No |
| Moderate clinical stage | 36 mg orally at a dose of 450 ug / kg in a single dose, to be repeated a week later | Dexamethasone 4 mg (parenteral) | idem | Low Flow Oxygen or Oxygen Concentrator |
| Severe case with bilateral pneumonia | 48 mg via gastric cannulae, at a dose of 600 ug / kg to be repeated a week later | idem | Enoxaparin 100 UI/kg (1 mg/kg) | Mechanical Ventilation |

**Figure 10:** I.D.E.A. PROTOCOL [8,9].

ISBN: 978-9915-40-456-1

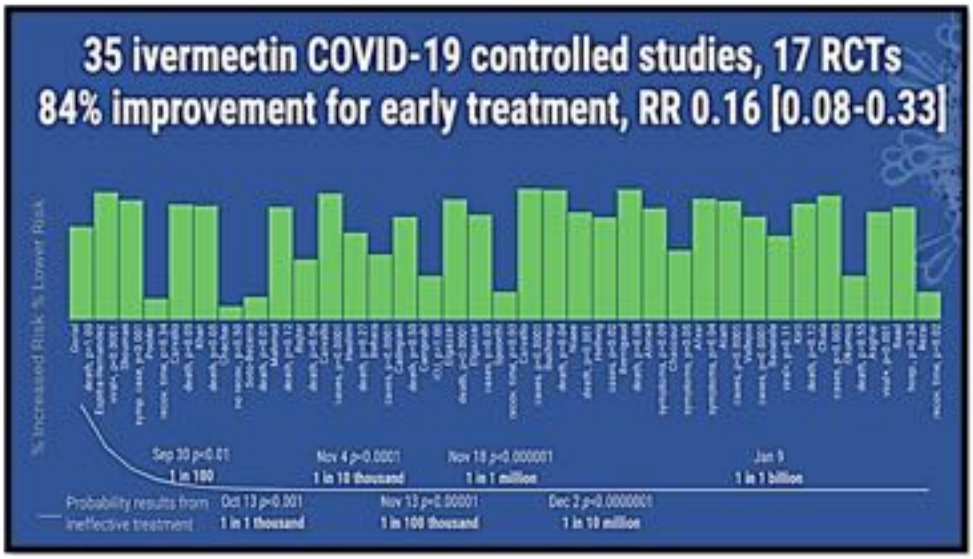



**Figure 11:** Effectiveness of IVM on COVID 19 [10].

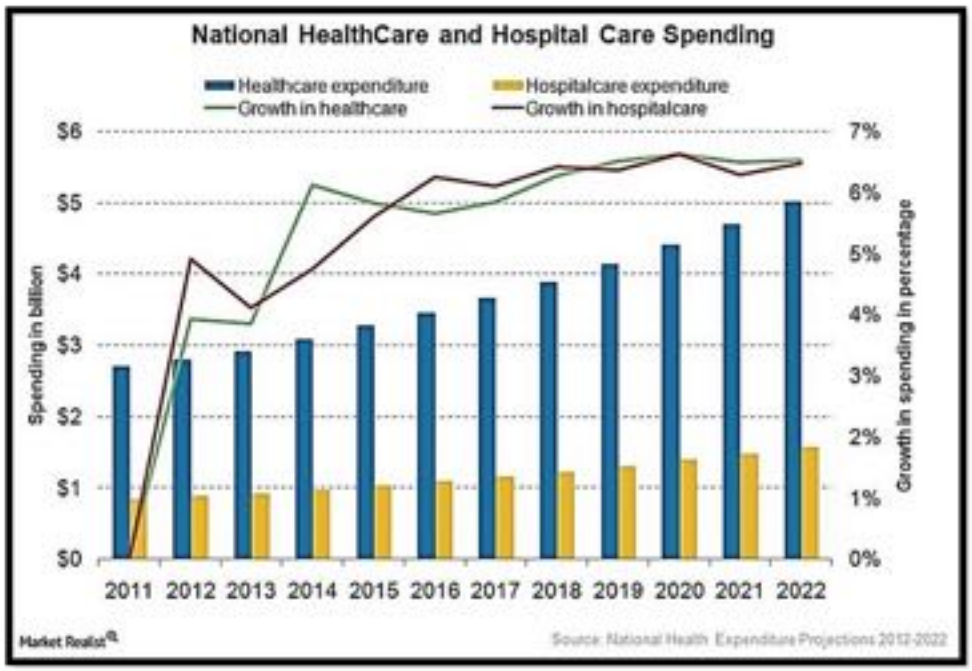



**Figure 12:** Permanent increase in hospital costs [11].

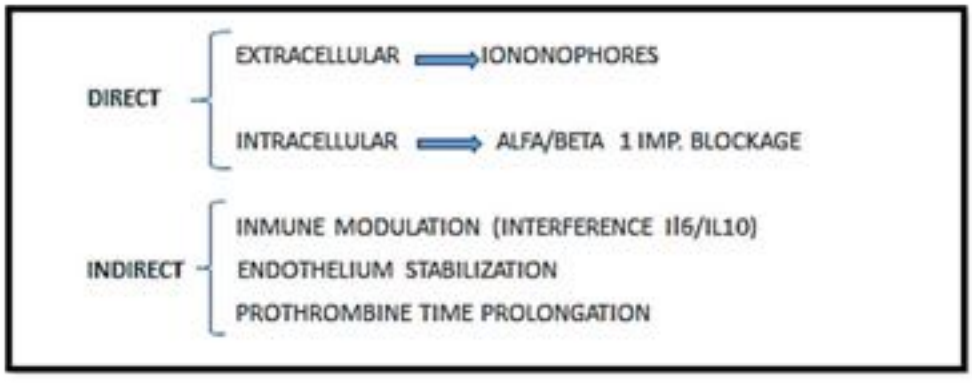



**Figure 13:** IVM Mechanisms of action on COVID 19 [8,9]

ISBN: 978-9915-40-456-1

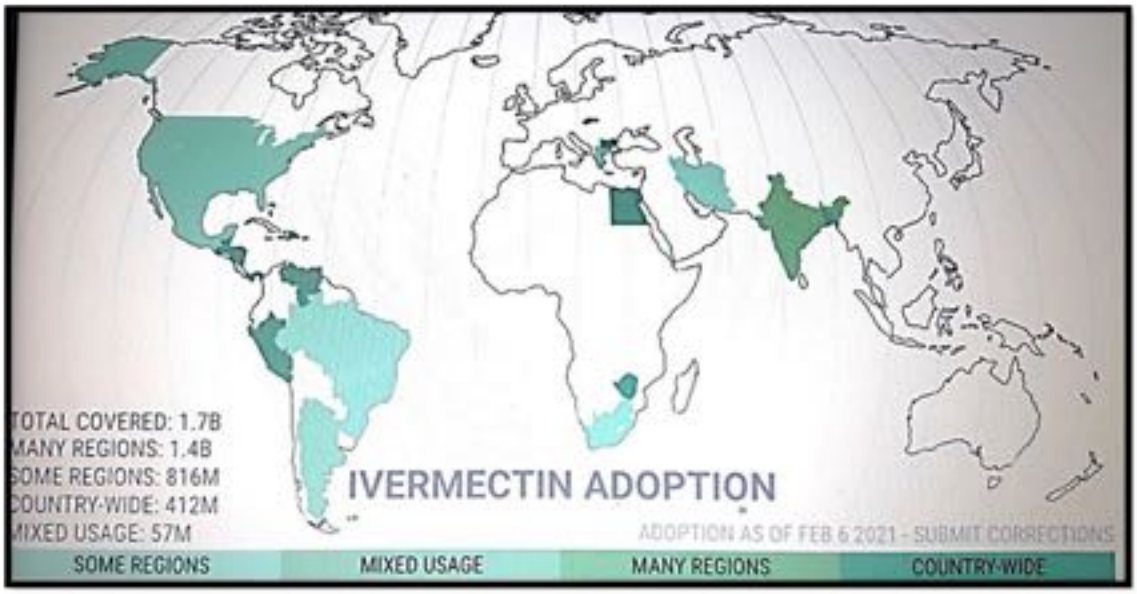



**Figure 14:** Regions, which adopted IVM as treatment against COVID 19 at february 2021.

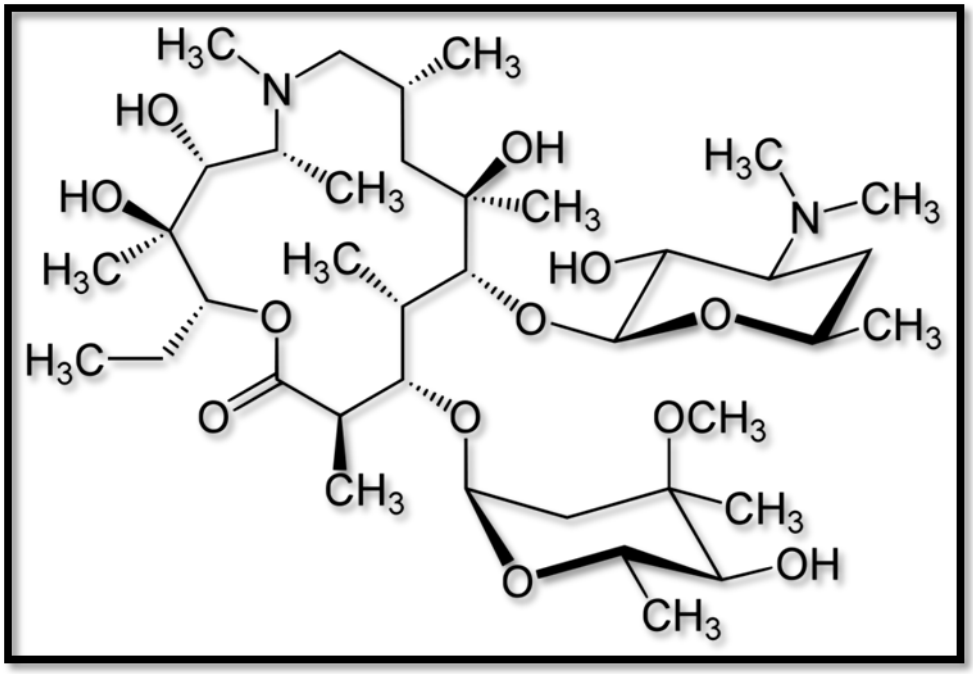


**Figure 15:** Azithromycin chemical structure.

(ENP), implies a clear advance in the management of COVID patients, particularly in mild patients with recent diagnosis, but also in all its stages (Figure 10).

The present protocol, as all medical interventions, has proved to be more effective if applied at early stages of disease (Figure 11).

There, the rapid improvement and resolution of the COVID 19 pictures has allowed the early discharge of affected patients, while avoiding the need for hospitalizations, which has a crucial impact in the following areas: bio-psycho-improvement of patients and their affective environments, reduction of the potential risk of contagion among participating Health Personnel, cutting the chain of transmission / contagion, and lower health costs. The latter, which continues to grow, is summarized in figure 12.

In mild patients, and even in early moderate ones, only IVM, ASA and DM will be used, and this will mean –in most cases- that there will be no need to hospitalize them. Statistically speaking, up to 10% of mild cases, and up to 40% of moderate cases, require hospitalization. For this reason, avoiding this instance is crucial, not only to decompress health systems, but also to drastically

ISBN: 978-9915-40-456-1

lower their costs, which will result in the possibility of sustaining these health policies indefinitely (Figure 14). We carried out a cost survey to support what has been stated so far: **Hospitalization Costs, in Europe**: Daily hospitalization (average): 2,932 euros this figure doubles, if the ICU admission is considered. **IDEA Protocol costs**: IVM container for 20 ml (for two weeks): 5 euros AAS, 200 mg / day (for two weeks): 5 euros Dexamethasone (1 shot / day, for 10 days): 45 euros ENP (2 shots / day, for 10 days: 1800 euros. It should be reiterated that mild cases will only require IVM and ASA, and DM will be added to moderate cases, all of which can be treated on an outpatient basis, with which the daily costs of outpatient management of such patients will be approximately 20 euros, on average.

**B. Azithromycin** Recent publications by French and Italian researchers have raised interest in azithromycin as a treatment for SARS-CoV-2 infection. In one of these articles, the efficacy of combined hydroxychloroquine and azithromycin therapy in patients with COVID-19 is evaluated. In addition, hopes of successfully finding an effective causal therapy against COVID-19 rose after the comment of the co-author of the article, Professor Didier Raoult of the Mediterranean Infection University Hospital Institute, who announced a "significant reduction in the number of positive cases" before the official publication of the study results. It included 42 patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection (RT-PCR) with different clinical symptoms (asymptomatic infection, rhino pharyngitis symptoms, pneumonia), mainly adults in need

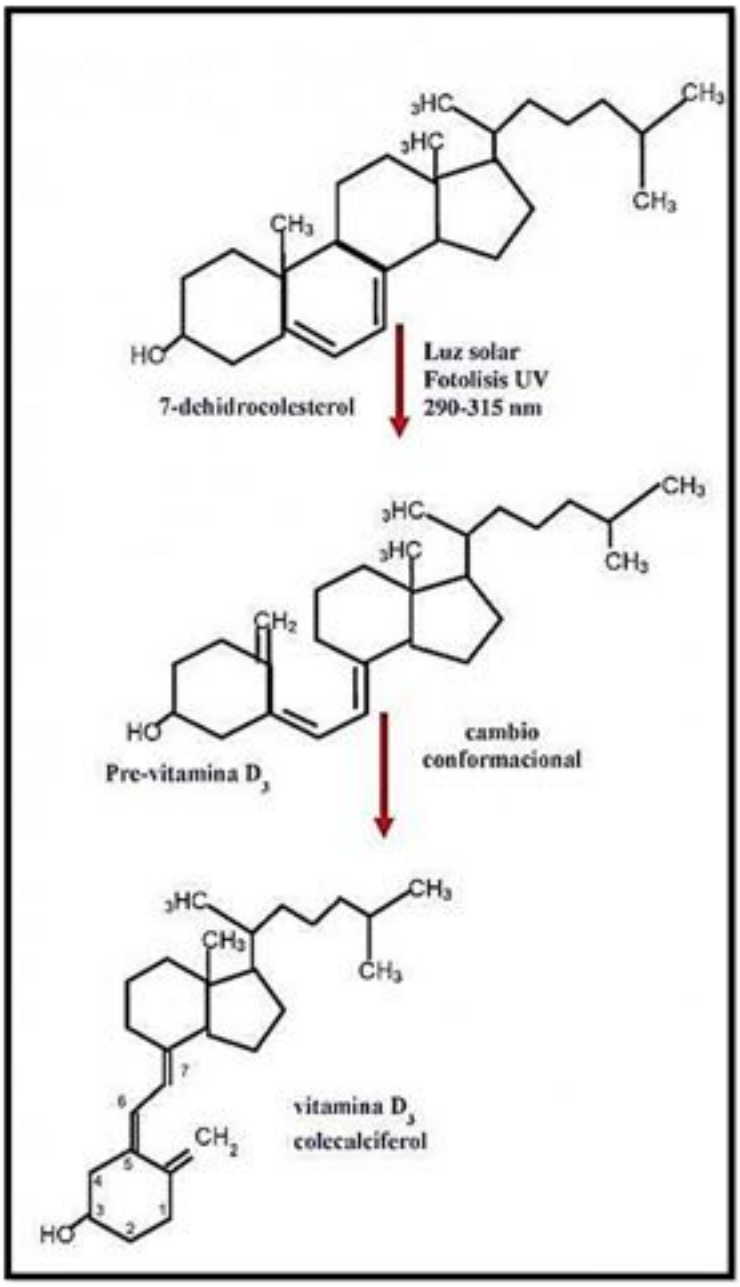



**Figure 16:** Vitamin d progressive reactions.

ISBN: 978-9915-40-456-1

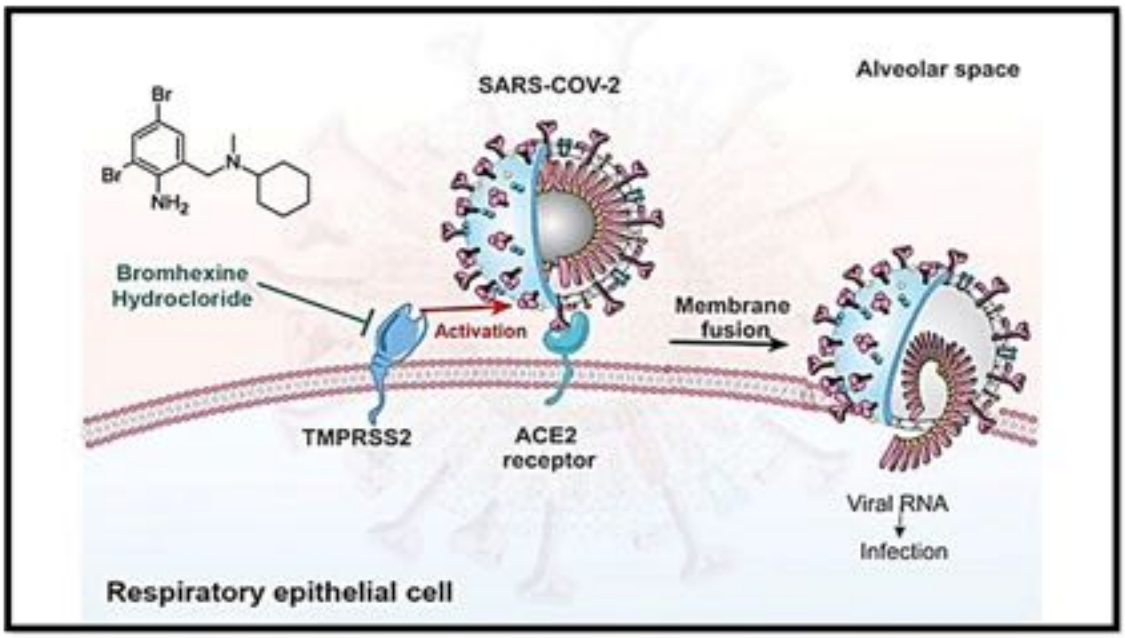



**Figure 17:** Bromehine interference with virus/tmprss2 membrane receptors.

of treatment or hospital isolation. The authors of the current guidelines of the Polish Association of Epidemiologists and Physicians of Infectious Diseases have also commented on reports on azithromycin, stating that in COVID-19 patients, administration of azithromycin may be considered in justified situations with concomitant bacterial infections and following the general protocols of antibiotic therapy. In this framework, considering the results, and facing the reality that is presented to us in this year 2021, it is possible to recommend the treatment of patients diagnosed positive for coronavirus and before the first symptoms of disease with oral administration of azithromycin, to mitigate the damage induced by said condition, giving them a 500 milligram tablet from the first day until the seventh day of treatment. Always recording the clinical evolution of patients for statistical purposes of clinical research. It should be remembered that this antibiotic is available as a generic drug in the world pharmaceutical market, at an affordable price (Figure 15).

**C. Vitamin D (VD):** VD has antiviral, anti-inflammatory and lung protection properties, demonstrating that it could play a role in enhancing the immune response.

Hypovitaminosis D is associated with a higher prevalence of diseases that increase the risk for COVID-19: diabetes, hypertension, obesity, cardiovascular diseases, and has a high incidence in the risk group of older adults. The endocrine system of vitamin D can have a variety of actions on the cells and tissues involved in the progression of COVID-19.

The administration of calciferol or 25-hydroxyvitamin D to hospitalized patients with COVID-19 significantly reduced their need for admission to United Intensive Care.

Calciferol seems to be able to reduce the severity of the disease, again to a value so low that it would be sustainable indefinitely in time (Figure 16).

An open-label randomized controlled trial (RCT) in institutionalized but asymptomatic adults older than 60 years is evaluating the effect of 2000 IU (50 µg) of vitamin D plus 30 mg of zinc gluconate per day for two months versus usual care. The primary outcome measure is mortality; the incidence of COVID-19 infection is a secondary outcome.

A trial is testing whether a single oral dose of 25,000 IU (625 µg) of vitamin D (form not specified) improves mortality in SARS-CoV-2 infected patients without severe symptoms, compared to usual care.

Another RCT compared single doses of vitamin D3, 50,000 IU to 200,000 IU (1250 vs 5000 µg) in people with COVID-19 pneumonia who are older than 75 years or older than 70 with low oxygen saturations; the primary outcome measure is mortality at 14 days.

D. Bromhexine (BMH): Bromhexine is a mucolytic drug used in the treatment of respiratory disorders associated with viscid or excessive mucus. It has also proved to be a potent inhibitor of COVID 19 binding to TMPRSS2 membrane receptors, which is crucial for further virus interaction with ACE2 receptors, in order to invade host cells (Figure 17).

Its oral, early administration reduces the ICU transfer, intubation, and the mortality rate in patients with COVID-19. This affordable medication can easily be administered everywhere with a huge positive impact(s) on public health and the world economy.

ISBN: 978-9915-40-456-1

**Discussion / Conclusions**

The early application of repurposed drugs, whose primary and secondary effects are widely known, whose efficacy in the current pandemic is being accepted worldwide, and whose costs make them accessible to any health policy over time, forces us to rethink the strategy applied so far, where test drugs have been prioritized, almost invariably with disappointing results.

**References**


1. Sharif Ismail, Tim Baker, Peter Baker, et al. Strengthening the Basics: Approaches to COVID-19 Care in Low-Resource Settings. Center for Global Development. 2020.
2. W.H.O. Evolución de los pacientes contagiados con SARS COV2. 2020.
3. Annemarie B Docherty, Ewen M Harrison, Christopher A Green, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020; 369: 1985.
4. German Interdisciplinary Association of Critical Careand Emergency Medicine (DIVI): COVID-19: High mortality in hospital patients. Health Care in Europe.com. 2020.
5. Long H Nguyen, David A Drew, Mark S Graham, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. The Lancet. 2020; 9: 475-483.
6. W.H.O. Attacks on health care in the context of COVID-19. 2020.
7. Emeline Han, Melisa Mei Jin Tan, Eva Turk, et al. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. The Lancet. 2020; 396: 1525-1534.
8. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19. Med Rxiv preprint. 2020.
9. Hirsch Roberto R, Carvallo Hector E. COVID 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. 2020; 4.
10. IVMmeta: Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 37 studies. COVID Analysis. 2020; 26.
11. Margaret Patrick. Analyzing hospital expenses: Breaking down the important costs. Market Realist. 2019.


*© 2021 Hector CE. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License*

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

# EL COVID-19 Y LOS FÁRMACOS REPOSICIONADOS
## ¿Cuánto vale una vida humana?

Carvallo, Hector E. [1]; Matozza, Francesco [2]; Hirsch, Roberto R. [3]

**RESUMEN**

La actual pandemia del COVID-19 (SARS COV 2) reveló una realidad preocupante: la mayoría de los sistemas sanitarios de todo el mundo, y los organismos internacionales que regulan las políticas sanitarias a nivel mundial, no lograron cumplir con lo que se esperaba de ellos. Por un lado, los titubeos, órdenes y contra-órdenes, retrasos y errores de la OMS hicieron que pierda credibilidad.
Las imágenes brutales de las pilas de cadáveres en los pasillos de los centros de salud (tanto en países subdesarrollados como en las potencias mundiales) quedarán grabadas por siempre en nuestra memoria.
El enorme esfuerzo financiero realizado no se focalizó en las áreas correctas y benefició poco a los pacientes. Se invirtió la relación costo-beneficio al destinar fortunas hacia el monitoreo final de casos severos, cuando la lógica indica que se debe poner el foco en lograr no alcanzar la etapa severa y se debe resolver antes.
este artículo, establecemos una comparación entre las medidas que se están tomando y las medidas que creemos que deben tomarse.

[1] Profesor de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana (Argentina)
[2] Service du Neuroradiologie, Hopital Henri-Mondor, Créteil (Francia)
[3] Jefe de Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Muñiz (Argentina)

## INTRODUCCIÓN

La respuesta a la pregunta que se plantea en el título del artículo, acerca del valor de la vida humana, es simple: no se puede poner precio a una vida humana, a todas las vidas humanas, a cualquier vida humana. Sin embargo, si nos referimos a los costos de los servicios de salud a los que accede esa vida humana, hay valores que deben tenerse en cuenta, no para reducir los costos, sino para optimizar los beneficios.
La perdurabilidad de las políticas sanitarias es lo que diferencia la utopía de la realidad. La pandemia actual ha confirmado una obviedad: entre más avanzado sea el cuadro clínico, mayores serán los recursos que requerirá el tratamiento (Fig.1).

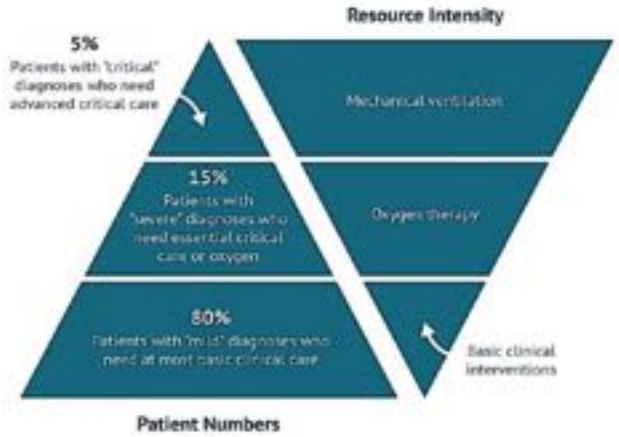



FIG: 1: RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LOS CASOS Y LOS RECURSOS SANITARIOS NECESARIOS (SHARIF, I. et al).

Durante la pandemia actual, los servicios de salud (atención primaria, hospitalización general y terapia intensiva) están ocupadas en su totalidad, el personal de salud está al límite de sus fuerzas, y la población no logra una respuesta a tiempo. La división de los casos en leves, moderados, severos y críticos no es fija, ya que hasta los casos más serios iniciaron de manera leve, porque un porcentaje de los casos leves inevitablemente se transformará en casos severos y hasta mortales (Fig. 2).

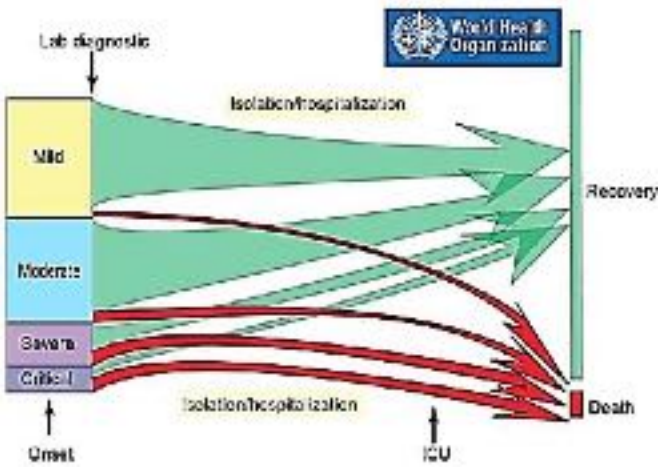



FIG. 2: EVOLUCIÓN DE LOS CASOS CONFIRMADOS (OMS).

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

Además de la letalidad del virus, está presente también la letalidad causada por el empeoramiento de una comorbilidad preexistente y la aparición de nuevas entidades, asociadas a los métodos utilizados al intentar mitigar el virus (Figs. 3 y 4).

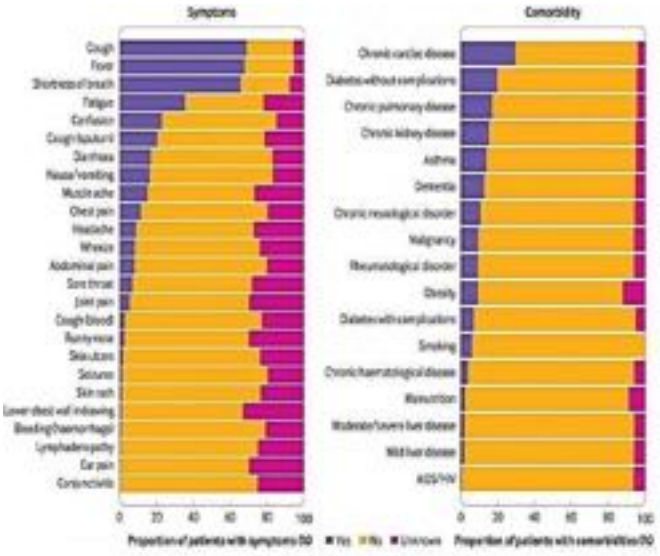



FIG. 3: COMORBILIDAD QUE EMPEORA EL PRONÓSTICO (A. B Docherty et al)

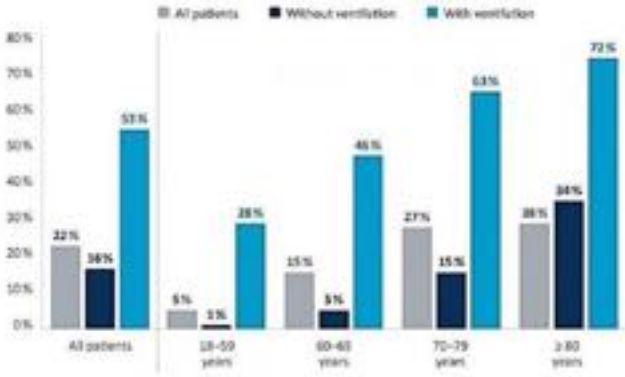



FIG. 4: MUERTES CON RESPIRADOR (DIVI)

Adicionalmente, se está relegando el tratamiento de todas las demás patologías, en un acto de negligencia sin precedente (Fig. 5).

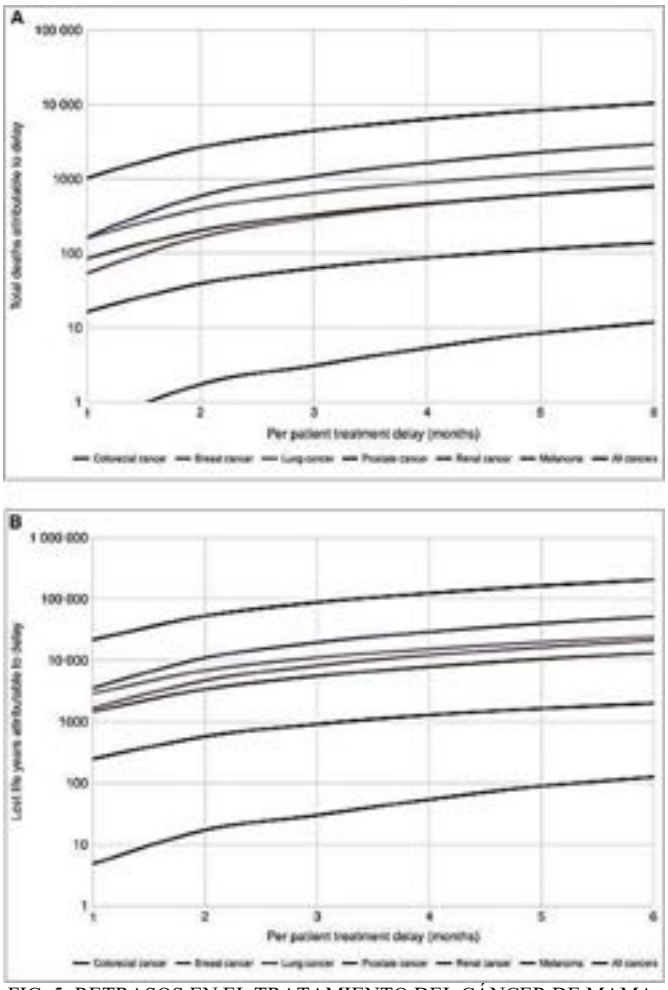



FIG. 5: RETRASOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

Una cuestión relevante es la cantidad de contagios que se da entre miembros del personal de salud.

Esto dista de ser algo frecuente; de hecho, rara vez ocurre (Fig. 6).

A mayor cantidad de hospitalizados por COVID, mayor será el riesgo de contagio del personal de salud. A su vez, esto tendrá efectos negativos en la calidad del cuidado que reciban aquellos **que estén** hospitalizados (sea cual fuere la causa de hospitalización).

La estigmatización que sufrió el personal de salud trabajando en la primera línea de defensa no es un detalle menor. En público, son alabados; sin embargo, en privado son rechazados o evitados (Fig. 7).

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

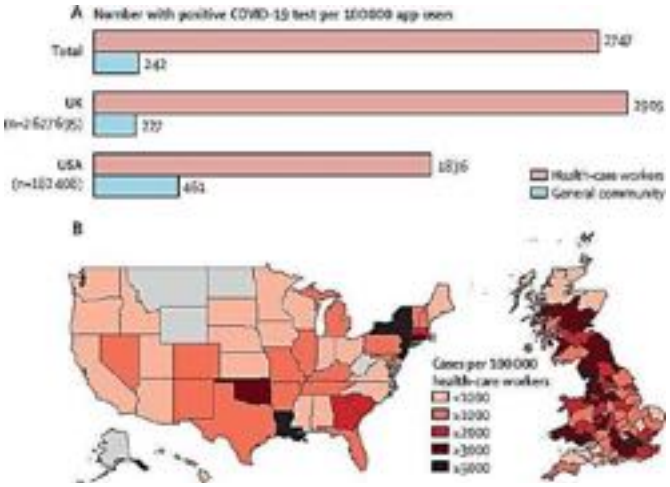



FIG. 6: RELACIÓN ENTRE EL CONTAGIO DE PACIENTES Y DEL PERSONAL DE SALUD EN DOS SITUACIONES (Nguyen et al)

FIG. 7: ATAQUES HACIA EL PERSONAL DE SALUD DURANTE LA PANDEMIA (OMS).

En otras cuestiones, los resultados del aislamiento han sido contradictorios, pero, en términos generales, se ha demostrado que su duración prolongada causó más daño (hacia la salud física y mental de las poblaciones y hacia las economías individuales y nacionales) que el hipotético beneficio que se esperaba (Fig. 8).

Por último, las restricciones de circulación no solo limitaron los derechos humanos, sino que también destruyeron las economías locales, particularmente aquellas que dependen del turismo (Fig. 9).

Por lo tanto, queremos advertir a las autoridades sanitarias mundiales que estas desigualdades no pueden y no deben seguir existiendo, y que existe una manera de eliminarlas.

FIG. 8: AISLAMIENTO EN DIVERSOS PAÍSES (Emeline Han et al)

FIG. 9: RESTRICCIONES DE DESPLAZAMIENTO (multiple sources)

## MATERIALES Y MÉTODOS

## REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

Proponemos alternativas farmacológicas aplicables con resultados inmediatos (a la espera de que las vacunas demuestren, luego de que pase el tiempo necesario, su respectiva eficacia y seguridad).

### A. EL PROTOCOLO I.D.E.A

El protocolo IDEA, que consiste del uso secuenciado de Ivermectina (IVM), Aspirina (AAS), Dexametasona (DM) y Enoxaparina (ENP), representa un avance en el tratamiento de pacientes con COVID, especialmente en los casos leves con diagnóstico reciente, aunque es eficaz en todas las etapas (Fig. 10).

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

| DISEASE SEVERITY | IVERMECTIN | CORTICOID | | VENTILATION |
|---|---|---|---|---|
| Confirmed Mild case (and close contacts) | 24 mg orally at a dose of 300 ug./ kg in a single dose, to be repeated a week later | No | Aspirin 250 mg orally, on a daily basis | No |
| Moderate clinical stage | 36 mg orally at a dose of 450 ug./ kg in a single dose, to be repeated a week later | Dexamethasone 4 mg (parenteral) | Idem | Low Flow Oxygen or Oxygen Concentrator |
| Severe case with bilateral pneumonia | 48 mg via gastric cannulas, at a dose of 600 ug./ kg to be repeated a week later | Idem | Enoxaparin 100 UI/kg (1 mg/kg) | Mechanical ventilation |

FIG. 10: PROTOCOLO I.D.E.A (Carvallo/Hirsch)

El protocolo, al igual que la mayoría de las intervenciones médicas, ha demostrado ser más eficaz si se lo aplica durante las primeras etapas de la enfermedad (Fig. 11).

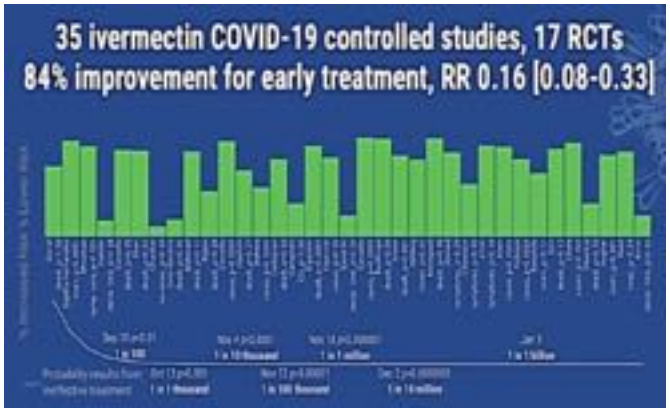



FIG. 11: EFICACIA DE LA IVM CONTRA EL COVID-19
(meta-análisis de la IVM)

En estos casos, la pronta mejora y resolución del cuadro de COVID-19 permitió que los pacientes sean dados de alta rápidamente y evitó hospitalizaciones. Esto tiene efectos cruciales en las siguientes áreas: mejoras biológicas y psicológicas en los pacientes y su entorno afectivo, reducción del riesgo de contagio del personal de salud, corte de la cadena de contagio, reducción de los costos sanitarios.
La última área, que sigue en aumento, se resume en la Fig. 12.

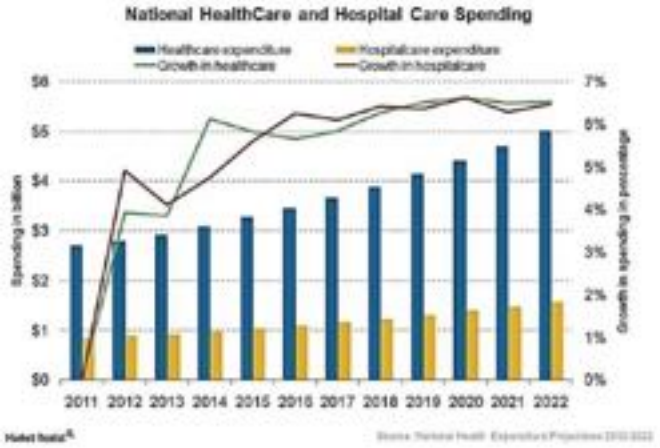



FIG. 12: AUMENTO CONTINUO DE LOS COSTOS HOSPITALARIOS
(Margaret Patrick)

Los mecanismos de acción de la IVM se resumen en la Fig. 13.

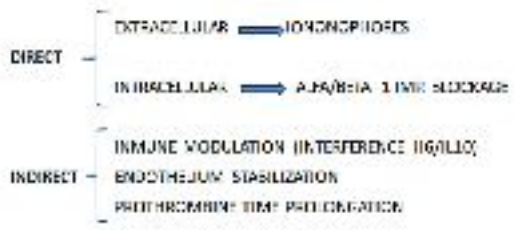



FIG. 13: MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA IVM CONTRA
EL COVID-19 (Hirsch/Carvallo)

En casos leves, y hasta en las primeras etapas de los casos moderados, solo se utilizará IVM, ASA y DM y, por ende, no será necesario hospitalizar en la mayoría de los casos. Desde un punto de vista estadístico, es necesaria la hospitalización de hasta el 10% de los casos leves y el 40% de los casos moderados.
Es por eso que es crucial evitar esta instancia, no solo para descomprimir el sistema sanitario, sino también para reducir drásticamente los costos. Esto permitirá mantener las políticas sanitarias por tiempo ilimitado (Fig. 14).
Realizamos un estudio de costos para respaldar todo lo dicho:
Costos de hospitalización en Europa: Hospitalización diaria (promedio): 2,932 euros. Esta suma se duplica si se tiene en cuenta el ingreso a terapia intensiva.
Costos del protocolo IDEA: Envase de 20 ml de IVM (durante dos semanas: 5 euros AAS, 200 mg diarios (durante dos semanas): 5 euros. Dexametasona (1 inyección diaria, durante 10 días): 45 euros. ENP (2 inyecciones diarias, durante 10 días): 1800 euros.
Es importante reiterar que los casos leves solo requerirán IVM y ASA, y se le agrega DM a los casos moderados. El tratamiento será ambulatorio, con un costo diario de 20 euros por paciente ambulatorio, en promedio.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

FIG. 14: REGIONES QUE ADOPTARON EL TRATAMIENTO CON IVM CONTRA EL COVID-19 EN FEBRERO DE 2021.

## B. AZITROMICINA

Ciertas publicaciones recientes, realizadas por investigadores franceses e italianos, despertaron interés en el uso de la azitromicina en el tratamiento del SARS-CoV-2. Uno de los artículos evalúa la eficacia del tratamiento para pacientes con COVID-19 que combina la hidroxicloroquina y la azitromicina.

Adicionalmente, los dichos del co-autor del artículo, el profesor Didier Raoult del Hospital Universitario IHU Méditerranée Infection, generaron esperanzas de encontrar un tratamiento causal eficaz para el COVID-19. Raoult anunció que "los casos positivos se redujeron considerablemente" antes de que se publicaran los resultados del estudio. Los participantes fueron 41 pacientes con diagnóstico de laboratorio positivo de SARS-CoV-2 confirmado mediante RT-PCR, con distintos síntomas (asintomáticos, con síntomas de rinofaringitis, neumonía), mayoritariamente adultos que necesitaban tratamiento o aislamiento hospitalario.

Los autores de los lineamientos actuales de la Asociación Polaca de Epidemiólogos e Infectólogos realizaron observaciones acerca de los informes sobre la azitromicina. Comentaron que, al tratar a pacientes de COVID-19, podría considerarse la administración de azitromicina en casos justificados que presenten infecciones bacterianas concomitantes y aplicando los protocolos generales del tratamiento antibiótico.

En este esquema, teniendo presentes los resultados y considerando la realidad que se nos presenta en 2021, es posible recomendar que los pacientes con coronavirus sean tratados antes de la aparición de los primeros síntomas mediante la administración oral de 500 gramos diarios de azitromicina durante los 7 días que dure el tratamiento, para mitigar el daño que cause la enfermedad.

Se registrará la evolución clínica de todos los pacientes, para ser utilizada con fines estadísticos en la investigación clínica.

Cabe recordar que el antibiótico está disponible en el mercado farmacéutico mundial en forma de droga genérica, a un precio costeable (Fig. 15).

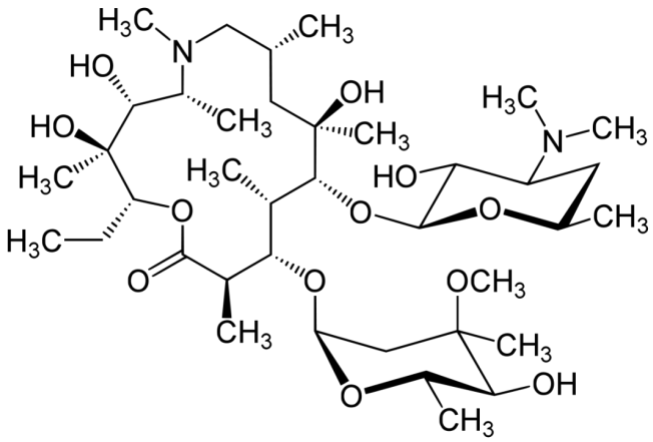


FIG. 15: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA AZITROMICINA.

## C. VITAMINA D (VD)

La vitamina D tiene propiedades antivirales, antiinflamatorias y de protección pulmonar, lo que demuestra que podría colaborar en la mejora de la respuesta inmunitaria.

Se asocia a la hipovitaminosis D a una mayor prevalencia de las enfermedades que aumentan los riesgos ante el COVID-19: diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares. Adicionalmente, tiene una incidencia alta en los adultos mayores, que representan un grupo de riesgo.

El sistema endocrino de la vitamina D puede tener diversos efectos sobre las células y los tejidos que participan en la evolución del COVID-19.

Suministrar calciferol (25 hidroxivitamina D) a los pacientes hospitalizados por COVID-19 redujo notablemente la necesidad de ingresarlos a terapia intensiva.

Los resultados indican que el calciferol puede reducir la intensidad de la enfermedad, alcanzando valores bajos que podrían sostenerse indefinidamente (Fig. 16).

Un ensayo clínico abierto aleatorizado, llevado a cabo con adultos mayores de 60 años asintomáticos que están hospitalizados por COVID-19, está evaluando el efecto que tiene el tratamiento con una dosis diaria de 2000 UI (50 µg) de vitamina D acompañados por 30 mg de gluconato de zinc durante un período de dos meses, en comparación con el tratamiento tradicional.

**La medida de resultado primaria es la mortalidad; la incidencia en los contagios de COVID-19 es el resultado secundario.**

En un ensayo, se está probando si una dosis oral de 25,000 UI (625 µg) de vitamina D (no se especifica de qué forma) reduce la mortalidad entre los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que no presentan síntomas severos, en comparación con el tratamiento tradicional.

Otro ensayo abierto comparó el efecto que tenía una dosis simple de vitamina D3 de 50,000 IU y una de 200,000 UI (1250 y 5000 µg) en pacientes mayores de 75 años que presentan neumonía causada por el COVID-19 o pacientes mayores de 70 años que presentan una baja saturación de

ISBN: 978-9915-40-456-1

Research Article ISSN 2639-8486

Clinical Immunology & Research

oxígeno. El resultado primario es la mortalidad luego de 14 días.

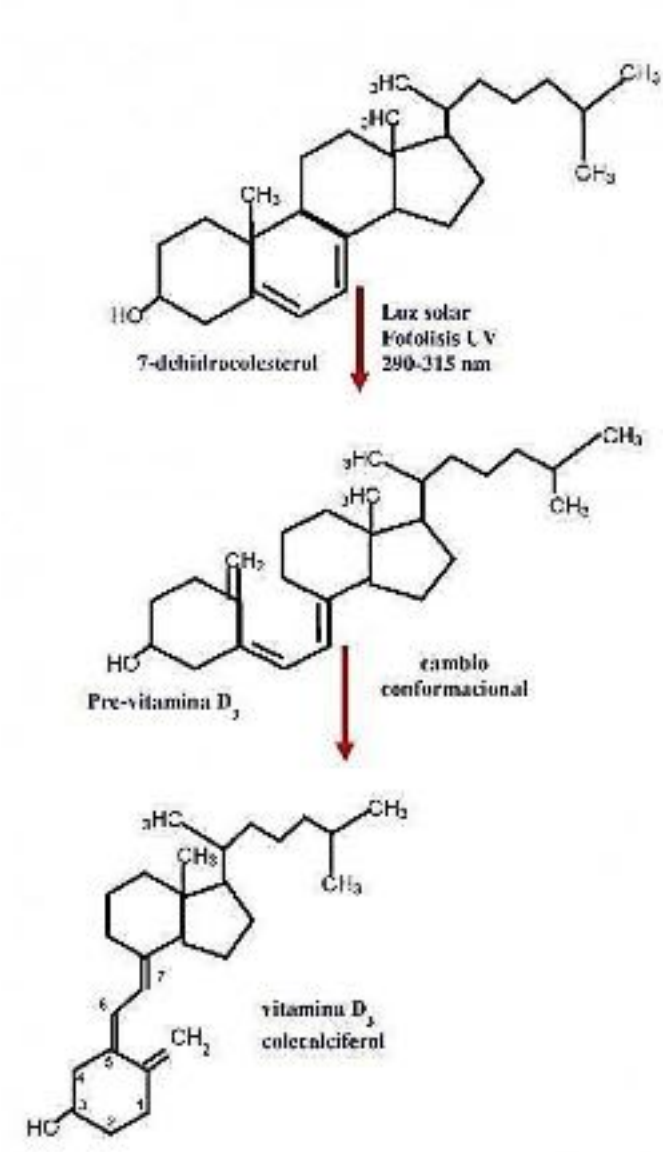



FIG. 16: REACCIONES DE LA VITAMINA D.

## DISCUSIÓN/CONCLUSIONES

La administración temprana de fármacos reposicionados es un posible tratamiento en el cual se utilizan medicamentos cuyos efectos primarios y secundarios son ampliamente conocidos, que goza de aceptación mundial en términos de eficacia y que, por su bajo costo, sería accesible a cualquier política sanitaria a lo largo del tiempo. Esto nos obliga a repensar las estrategias empleadas hasta el momento, en las cuales se priorizó la utilización de medicamentos experimentales, con resultados decepcionantes en la mayoría de los casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1) Sharif Ismail, Tim Baker, Peter Baker, Kalipso Chalkidou, Y-Ling Chi and Richard Sullivan: Strengthening the Basics: Approaches to COVID-19 Care in Low-Resource Settings. Center for Global Development (Abril 2020)

2) W.H.O.: Evolución de los pacientes contagiados con SARS COV2 (2020)

3) Annemarie B Docherty et al.: Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020; 369 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m1985 (May 2020)

4) German Interdisciplinary Association of Critical Careand Emergency Medicine (DIVI): COVID-19: High mortality in hospital patients. Health Care in Europe.com (Julio 2020)

5) A.Sud et al.: Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. Annals of Oncology, Volume 31, Issue 8, August 2020, Pages 1065-1074 (2020)

6) Emeline Han et al.: Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. The Lancet, Health Policy| volume 396, issue 10261, p1525-1534 (november 2020).

7) Long H Nguyen: Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. The Lancet volume 5, issue 9, e475-e483 (september 2020)

8) W:H:O:. Attacks on health care in the context of COVID-19 (July 2020)

9) Emeline Han et al: Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. The Lancet volume 396, issue 10261, p1525-1534 (november 2020)

10) Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia: Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19. medRxiv preprint DOI: https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619

11) Hirsch Roberto R and Carvallo Hector E: Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. Volume 4 Special Issue 1 (November 2020) DOI: 10.23880/jidtm-16000S1-007

12) Margaret Patrick: Analyzing hospital expenses: Breaking down the important costs. Market Realist (2019)

13) Andrew Hill: Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Research Square. DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1 (2021)

14) IVMmeta: Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 37 studies. Covid Analysis, Nov 26, 2020 (Version 26, Feb 5, 2021)

15) Gautret Ph., Lagier J-Ch., Parola Ph. et al., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label, non-randomized clinical trial, Internat. J. Antimicrob. Agents, 2020: DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

16) Mariana Seijo y Beatriz Oliveri: Importancia de la vitamina d en la época de covid-19. Actualizaciones en Osteología, VOL. 16 - Nº 2 – 2020

17) Marta Entrenas Castillo, Luis Manuel Entrenas Costa, et al. Fuente: Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751

ISBN: 978-9915-40-456-1

# SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina.

Hirsch Roberto R, Carvallo Héctor E.

Journal of Virology and Infectious Diseases.J Virol Infect Dis. (2021) Volume 2 Issue 1 Pages 13-17. Citation: Roberto RH, Héctor CE. (2021) SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. J Virol Infect Dis. 2021;2(1):13-17.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of
Virology and Infectious Diseases

ScienceAssist International

Review Article | Open Access

# SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina

**Hirsch Roberto R[1], Carvallo Héctor E[2]***

[1]Department Infectious Diseases, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina.
[2]Department of Internal Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina.

***Correspondence:** Carvallo Héctor E, Former Director Ezeiza Hospital, Prof. Department of Internal Medicine, Buenos Aires University, Buenos Aires, Argentina. E-mail: hymcarvallo@hotmail.com

Received: March 12, 2021; Accepted: March 31, 2021; Published: April 07, 2021

**Copyright:** © 2021 Roberto RH, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Abstract**

The SARS COV2 (COVID 19) pandemic has become a tremendous challenge to mankind. In our Country, this pandemic gets associated to other emerging, re-emerging and potentially emerging diseases, which means an augmented risk, as it requires from Internists, Pediatricians and Infectologists to be well acquainted with all those illnesses, their similarities, differences and differential diagnosis and treatment. In the brief list below, we summarize these diseases.

## INTRODUCTION

### Brief History of SARS CoV2 (Covid 19)

At the end of December 2019, the incidence of atypical pneumonia of unknown cause was reported in the Chinese city of Wuhan.

PCR (Polymerase Chain Reaction) studies found a coronavirus, which was> 85% similar to a SARS-like CoV of bats (bat-SL-CoVZC45).

This species was initially named nCOV19 and later renamed SARS-CoV-2 due to its structural similarity with the homonymous species.

Its origin is still uncertain, and is the subject of many conjectures.

The early association identified between SARS-CoV with SARS-CoV-2 was supported by the analyzes made later to the protein S (spike) that characterizes these two viruses, where an important similarity in these transmembrane structures was made clear, making them practically superimposable with each other.

What distinguishes them is a furin-binding domain in the SARS-CoV-2 protein S, which expands the tropism and increases virus transmission, compared to the 2003 SARS-CoV.

Studies on SARS-CoV proteins have revealed a potential role for IMPα / β1 during infection in the signal-dependent cytoplasmic nucleus closure of the SARS-CoV nucleocapsid protein, which can affect host cell division.

The predilection and competitiveness of the virus over the ACE2 and TMPRSS2 cell receptors has already been demonstrated, and its subsequent need for the importin described above is also confirmed [1].

These functional receptors are found in multiple tissues, including lung alveolar epithelium, arterial and venous endothelium, smooth muscle, renal tubular epithelium, oropharyngeal mucosa, and small intestine epithelium, largely explaining the clinical presentation of COVID-19 patients.

This also explains the higher incidence of severe symptoms in patients with over-expression of TMPRSS2 receptors (androchronogenetic alopecia, prostatic hyperplasia, etc.), and the predilection of the virus for establishing its first replication site in salivary glands (these contain more receptors TMPRSS2 than ACE2) [2].

However, it is unavoidable to bear in mind that the clinical forms of the infection are due to two processes triggered by the virus: hyperinflammation and hypercoagulability.

Both originate from endothelitis caused by COVID 19, which results in cytokine storm (in relation to hyperinflammation), and alteration of Virchow's triad (in relation to hypercoagulability) [3].

To seek an effective treatment that is exclusively oriented to antivirals is to ignore the pathophysiology of SARS

ISBN: 978-9915-40-456-1



COV2, and to appeal to the utopian "silver bullet", instead of reorienting the therapy with a synergistic and coadjuvant criteria.

## HOW MANY COVID CASES ARE THERE REALLY IN ARGENTINA?

In order to answer that question, we must start from official data.

As of today (03/10/2021), the total number of confirmed cases throughout the country amounts to 2,250,000 and fatalities total 52,000.

Based on data from The Lancet journal, it is deduced that less than 50% of those infected will know about their condition, as they are asymptomatic or oligosymptomatic [4].

Likewise, the Argentine Authorities have publicly acknowledged that it is not being tested as much as it should.

It follows that-in Argentina-only 1/3 of the people consult (and much less, in the samples taken at random); they will be tested and-therefore-confirmed.

From both facts, it is concluded that-following the current work methodology-only less than 30% of the cases will be confirmed.

Therefore, if there are 1,450,000 confirmed cases, the reality must be a number close to 4,000,000 infected people.

The serious things about these figures is that the asymptomatic, presymptomatic, oligosymptomatic, does not confirmed and/or awaiting confirmation, are as contagious as the rest. Similarly, in Spain it was observed that the number of deaths from COVID had a major underreporting, according to a reliable data collector: funeral homes.

This stems from the incongruity between the expected death rate by region and by year (a statistical data based on multiple retrospective variables), and the one actually found. The highest number obtained is called Excess Deaths.

The excess of deaths-in the countries initially hit by the pandemic - has implied no less than 50% of total deaths.

In Spain, funeral homes reported thousands of cases of bodies from geriatric institutions, nursing homes, hospices, etc., which were included in "natural death" (because there had been violence), but without specifying the causes that ended in death.

"Non-traumatic cardio-respiratory arrest" is the medico-legal name used in all these cases.

It has been speculated that the underreporting reached 50% of COVID deaths.

It should be understood that deaths were not overlooked, but the real cause of them: pneumonias due to COVID, cerebrovascular accidents due to COVID, acute renal failure due to COVID, catastrophic antiphospholipid syndrome due to COVID, disseminated intravascular coagulation due to COVID, etc.

Applied to our Country, it could be inferred that deaths from COVID, to date, would amount to approximately 78,000. All of the above has two readings.

On the one hand, that the infectivity of the virus is much greater than it is supposed; likewise, that the underreporting is much larger than is evident.

## CONCEPT OF EMERGING, RE-EMERGING AND POTENTIALLY EMERGING DISEASES

An emerging infectious disease is one caused by a recently identified and previously unknown infectious agent capable of causing public health problems at the local, regional or global level [5] (Table 1).

Re-emerging diseases are defined by the reappearance and increase in the number of infections of an already known pathology that, due to the few cases registered, was no longer considered a public health problem, but which cause an alarming return [6].

Finally, the denomination of "potentially emerging" is proposed to all those nosological entities for which-although they are considered "exotic" and there are currently no confirmed cases-the conditions for their appearance are given: climate change, presence of vectors adequate, socio-sanitary predisposition, frequent trips, etc.

All the above nosological entities have in common an imbalance in the man-domestic species-fauna interrelation, generating situations that threaten the health and well-being of the three populations involved [7].

Human activities and environmental disturbances have created new patterns for infectious diseases, favoring the spread of pathogens between different species and previously uncorrelated geographic areas.

New social trends such as the acquisition of exotic species for pets, food products from wild animals and plants or ecotourism contribute to their development and propagation.

Regarding food consumption, the terms "free of pesticides" should not be confused with "lacking in phytosanitary controls".

ISBN: 978-9915-40-456-1



**Table 1:** We outline-below-a list with the pathologies. Despite its being a succinct enumeration, we emphasize the imperative need to know the differential diagnoses, the form of confirmation, and their eventual therapeutics.

| AGENT | CLASSIFICATION | DISEASE | E / RE / PE |
|---|---|---|---|
| VIRUS | Arenavirus | Argentinian Hemorragic Fever | RE |
| VIRUS | Arenavirus | Chapare | PE |
| VIRUS | Hantavirus | Hantavirus | E |
| VIRUS | Flavivirus | Dengue | RE |
| VIRUS | Flavivirus | Yellow Fever | RE |
| VIRUS | Flavivirus | Zica | E |
| VIRUS | Togavirus | Chikungunya | E |
| VIRUS | Flavivirus | West Nile Encephalitis | PE |
| VIRUS | Rhabdovirus | Rabies | RE |
| VIRUS | Filovirus | Ebola | PE |
| VIRUS | HIV | AIDS | RE |
| VIRUS | Herpesvirus | Dissemitnated Herpes simplex | RE |
| VIRUS | Paramyxovirus | Hemorrhagic measles | RE |
| VIRUS | Ribovirus | Flu | RE |
| VIRUS | Paramyxovirus | Nipah | PE |
| VIRUS | Paramyxovirus | Hendra | PE |
| VIRUS | Poxvirus | Smallpox | PE |
| BACTERIA | Escherichia | Hemolytic uremic syndrome | E |
| BACTERIA | Lestospira sp | Leptospirosis | E |
| BACTERIA | Salmonella | Typhoid fever | RE |
| BACTERIA | Corynebacterium | Diphtheria | RE |
| BACTERIA | Bordetella | Whooping cough | RE |
| BACTERIA | Mycobacterium | T.B. | RE |
| BACTERIA | Vibrio | Colera | RE |
| BACTERIA | Legionella | Legionelosis | E |
| BACTERIA | Borrelia | Lyme´ disease | E |
| BACTERIA | Helicobacter | Gastric Ulcer | E |
| BACTERIA | Chlamydia | Psittacosis | RE |
| BACTERIA | Brucella | Acute brucellosis | RE |
| BACTERIA | Micobacteriae | Landouzy typhobacillosis | RE |
| BACTERIA | Meningococo | Acute meningococcemia | RE |
| BACTERIA | Treponema | Herxeimer in Syphilis | RE |
| BACTERIA | Mycobacterium | Leprosy syndrome | RE |
| BACTERIA | Cocos | Sepsis by Gram – | RE |
| BACTERIA | Pasteurella | Bubonic plague | PE |
| BACTERIA | Bacillae | Anthrax Inhalation anthrax | RE |
| BACTERIA | Campylobacter | Food poisoning | RE |
| PARASITE | Plasmodium | Malaria | RE |
| PARASITE | Strongyloides | Estrogyloidiasis | RE |
| PARASITE | Tripanosoma | Acute Chagas | RE |
| PARASITE | Entamoeba | Acute amebiasis | RE |
| PARASITE | Triquinella | Trichinosis | RE |
| PARASITE | Toxocara | Larva migrans | RE |
| PARASITE | Taenia | Cysticercosis | RE |
| PARASITE | Cestoda | Hydatidosis | RE |
| FUNGI | Cryptosporidium | Cryptosporidiosis | RE |
| FUNGI | Blastomices | Blastomicosis | RE |
| FUNGI | Histoplasma | Histoplasmosis | RE |
| CA | Combined Agents | Erythema polymorphous | RE |
| CA | Combined Agents | Kawasaki´s Disease | RE |
| RE: reemergent E: emergent PE: potentially emergent CA: combined Agents | | | |

ISBN: 978-9915-40-456-1



Likewise, the growing conditions of impoverishment, overcrowding, lack or fear of accessing health systems, and self-medication (folkloric or induced by the media), favor the serious situation.

In the same way, bioterrorism must be taken into account because it leads to the resurgence of diseases that are now considered eradicated, such as smallpox [8].

In humans, more than 1,415 pathogens are known, of which 868 species are zoonotic (61%), and 80% of the latter have the capacity to affect different species of animals [9].

The control of zoonoses is a highly complex process, and each case needs to be approached differently.

We outline-below-a list with the pathologies.

Despite its being a succinct enumeration, we emphasize the imperative need to know the differential diagnoses, the form of confirmation, and their eventual therapeutics.

## MATERIAL AND METHODS

### Surgical Procedure

Prone position, asepsis and antisepsis, longitudinal linear incision in posterior aspect of left thigh, interfascial dissection, localisation of common sciatic nerve dependent tumour, continuous neurophysiological monitoring, proximal and distal electrode placement on sciatic nerve, mapping with bipolar stimulator during resection. Extracapsular tumour dissection, fascicle-dependent tumour mapped and silent, complete enbloc resection.

No drop in nerve action potential detected at any time during surgery. Haemostasis. Closure by planes. Tumour sent for PA.

## Two Recording Modalities for Intaroperative Monitoring were Used

Bipolar probe mapping of the tumour looking for silent areas without CMAPs (compound muscle action potentials) for resection. Gastrocnemius, Tibialis anterior, Extensor digitorum brevis and Abductor hallucis left were used as recording muscles.

During resection, the structure was mapped to look for silent areas with no CMAPs recorded in the recording muscles and these areas were used to respect the lesion. Fascicles with muscle response were not resected.

## ANATOMOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS

“Left sciatic nerve: SCHWANNOMA (neurilemoma).

## RESULTS

The entire tumour was excised.

The patient was discharged after 48 hours without any neurological deficit with disappearance of his previous pain.

## LIMITATIONS

The presentation of a single case does not allow us to generalise the results, but it can serve as a guide for other neurophysiologists to use this simple and very useful technique.

As the sciatic nerve is a very thick nerve, there were difficulties in keeping the electrode in place and the electrode had to be repositioned on occasion. After these relocations, the initial recording was the same as the final recording, with no evidence of changes in latency or amplitude.

## CONCLUSION

The mapping of muscle structures dependent on the peripheral nerve provides security for the resection of tumours dependent on nerve fascicles that without this tool it would not be possible to determine whether they are functional or not and could produce a transient or definitive partial or total paresis of the structure that it preserves.

The preservation of the NAP until the end of the surgery ensures that the nerve will be functional even if it presents post-surgical paresis.

Al ser el nervio ciático un nervio de gran grosor hubo dificultades en mantener el electrodo en el teniendo que recolocar en alguna ocasión. Tras etas recolocaionesle registro inicial fue el mismo que el registro final no evidenciándose cambios de latencia o amplitud.

## REFERENCES

1. Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Fajardo Francisco, Ciruzzi Juan, Martín Mirta. Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. Educándonos. 2020;7(2):54-56.
2. Carvallo, Héctor y Contreras, Verónica: Estudio de la eficacia y seguridad del uso de ivermectina + iota-carragenina tópicas en la profilaxis de la enfermedad covid 19 en el personal de salud. Revista de Medicina Interna, Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA). Edición online. 2020;16(3):106.112.
3. Carvallo H, Hirsch R. COVID 19. PROTOCOLO I.D.E.A. Noticias Metropolitanas XXXI; 2020;77:20-23.
4. Ortiz Z, Pedroni E, Dosne PC. Infecciones emergentes en Argentina. Bol AN de Medicina. 2002;80(1).

ISBN: 978-9915-40-456-1



5. Hortal M. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. Rev Méd Urug. 2016;32:1.
6. Morens DM, Folkers G, Fauci A. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature. 2004;430:242-249.
7. Rogiervan Doorn H. Emerging infectious diseases. Medicine. 2014;42(1):60-63.
8. Mayer J. Geography, ecology and emerging infectious diseases. Soc Sci Med. 2000;50(7-8):937-952.
9. Corteguera RR. Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto al siglo XXI. Rev Cubana Pediatr. 2002;74:1.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of
Virology and Infectious Diseases

ScienceAssist International

**Citation:** Roberto RH, Héctor CE. (2021) SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. J Virol Infect Dis. 2021;2(1):13-17.

# SARS COV2, ENFERMEDADES EMERGENTES, REEMERGENTES Y POTENCIALMENTE EMERGENTES EN ARGENTINA

Carvallo Héctor[1], Hirsch Roberto[2]

## RESUMEN

La pandemia por SARS COV2 (COVID 19) ha generado un tremendo reto a la humanidad.
En nuestro País, la misma se asocia con otras enfermedades emergentes, re-emergentes y potencialmente emergentes, lo cual implica un riesgo aumentado, al requerir del Internista, del Pediatra y del Infectólogo un conocimiento cabal de todas esas entidades, sus similitudes y diferencias, y la conducta diagnóstico-terapéutica a asumir en cada caso.
En el breve repaso realizado a continuación, enumeramos dichas patologías

## ABSTRACT

The SARS COV2 (COVID 19) pandemic has become a tremendous challenge to mankind. In our Country, this pandemic gets associated to other emerging, re-emerging and potentialy emerging diseases, which means an augmented risk, as it requires from Internists, Pediatricians and Infectologists to be well acquainted with all those illnesses, their similarities, differences and differential diagnosis and treatment.
In the brief list below, we summarize these diseases.

[1]Director Carrera Esp. Infectología, U.B.A.; Jefe Depto. Infecciosas, Htal. F. J. Muñiz
[2]Ex Director Htal. Ezeiza, Prof. Medicina Interna, U.A.I. y U. Morón Buenos Aires, Argentina

**Correspondencia a**: rrhirsch@intramed.net.DOI: 10.13140/RG.2.2.20640.40965

## INTRODUCCIÓN

### BREVE HISTORIA DEL SARS COV2 (COVID 19)

A finales de diciembre de 2019, se reportó en la ciudad china de Wuhan la incidencia de cuadros de neumonía atípica de causa desconocida.
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 fue denominada inicialmente nCOV19 y luego renombrada como SARS-CoV-2 por su similitud estructural con la especie homónima.
Su origen permanece todavía incierto, y es motivo de múltiples conjeturas.
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.
Lo que los distingue es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual expande el tropismo e incrementa la transmisión del virus, en comparación del SARS-CoV de2003.
Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMPα / β1durante la infección en el cierre núcleo citoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped.

La predilección y competitividad del virus sobre los receptores celulares ACE2 y TMPRSS2 ya ha sido demostrada, y su ulterior necesidad de contar con la importina arriba descripta, está también confirmada (1).
Estos receptores funcionales se encuentran en múltiples tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal, mucosa orofaríngea y epitelio del intestino delgado, explicando en gran medida la presentación clínica de los pacientes con COVID-19.
Ello explica, también, la mayor incidencia de cuadros severos en pacientes con sobre expresión de receptores TMPRSS2 (alopecia androcronogenética, hiperplasia prostática, etc.), y la predilección del virus por establecer su primer sitio de replicación en glándulas salivares (estas contienen más receptores TMPRSS2 que ACE2) (2).
No obstante, es ineludible tener en cuenta que las formas clínicas de la infección se deben a dos procesos gatillados por el virus: la hiperinflamación y la hipercoagulabilidad. Ambas se originan en la endotelitis causada por el COVID 19, la cual da lugar a la tormenta de citoquinas (en lo referente a la hiperinflamación), y a la alteración de la tríada de Virchow (en lo que respecta a la hipercoagulabilidad) (3).

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of
Virology and Infectious Diseases

ScienceAssist International

**Citation:** Roberto RH, Héctor CE. (2021) SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. J Virol Infect Dis. 2021;2(1):13-17.

Pretender un tratamiento eficaz que esté orientado exclusivamente a antivirales, es desconocer la fisiopatogenia del SARS COV2, y apelar a la utópica "bala de plata", en lugar de reorientar la terapéutica con un criterio sinérgico y de coadyuvancia.

## ¿CUÁNTOS CASOS DE COVID HAY REALMENTE EN ARGENTINA?

Para poder responder a esa pregunta, debemos partir de los datos oficiales.

Al día de hoy (03/12/2020), el total de casos confirmados en todo el País asciende a 1.450.000 y las víctimas fatales suman 39.000.

Basándonos en datos de la revista The Lancet, se deduce que menos del 50 % de los infectados sabrá de su condición, por ser asintomáticos u oligosintomáticos (4).

Asimismo, las Autoridades Argentinas han reconocido publicamente que no se está testeando tanto como se debería.

De ello se desprende que –en Argentina- sólo 1/3 de las personas consultan (y muchísimo menos, en las muestras tomadas al azar); serán testeadas y –por ende- confirmadas.

De ambos hechos, se concluye que –siguiendo la metodología de trabajo actual- se confirmarán solamente menos del 30 % de los casos.

Por lo tanto, si figuran 1.450.000 casos confirmados, la realidad habrá de ser un número cercano a 4.000.000 de personas contagiadas.

Lo grave de estos guarismos es que los asintomáticos, presintomáticos, oligosintómaticos, no confirmados y/o a la espera de la confirmación, son tan contagiantes como los restantes. Del mismo modo, en España se observó que la cantidad de muertos por COVID tenía un subregistro importante, según un recolector fehaciente de data: las empresas funerarias.

Esto se desprende de la incongruencia entre la tasa de muerte esperada por región y por año (un dato estadístico basado en múltiples variables retrospectivas), y la efectivamente hallada. El número más alto obtenido, se denomina Exceso de Muertes.

El exceso de muertes –en los Países azotados inicialmente por la pandemia- ha implicado no menos de un 50 % de las muertes totales.

En España, las funerarias informaban de miles de casos de cuerpos provenientes de instituciones geriátricas, asilos, hospicios, etc., que se incluían en "muerte natural" (porque no había habido violencia), pero sin especificar las concausas que terminaron en la defunción.

"Paro cardio-respiratorio no traumático" es la denominación médico-legal usada en todos estos casos.

Se ha especulado que el subregistro llegó al 50 % de las muertes por COVID.

Entiéndase que no se pasaron por alto fallecimientos, sino la causa real de los mismos: neumonías por COVID, accidentes cerebro-vasculares por COVID, insuficiencia renal aguda por COVID, síndrome antifosfolipídico catastrófico por COVID, coagulación intravascular diseminada por COVID, etc.

Aplicado a nuestro País, se podría inferir que las muertes por COVID, al día de hoy, ascenderían aproximadamente a 78.000. Todo lo anterior tiene dos lecturas.

Por un lado, que la infectividad del virus es mucho más grande de lo que se supone; asimismo, que el subregistro es muchísimo más grande de lo que se evidencia.

## CONCEPTO DE ENFERMEDADES EMERGENTES, REEMERGENTES Y POTENCIALMENTE EMERGENTES

Una enfermedad infecciosa emergente es la provocada por un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial (5).

Las enfermedades reemergentes se definen por la reaparición y el aumento del número de infecciones de una patología ya conocida que, en razón de los pocos casos registrados, ya había dejado de considerarse un problema de salud pública, pero que provocan un retorno alarmante (6).

Por último, se propone la denominación de "potencialmente emergentes" a todas aquellas entidades nosológicas para las cuales –aunque se consideren "exóticas" y no haya al momento actual casos confirmados- están dadas las condiciones para su aparición: cambio climático, presencia de vectores adecuados, predisposición socio-sanitaria, viajes frecuentes, etc.

Todas las entidades nosológicas anteriores tienen en común un desequilibrio en la interrelación hombre-especies domésticas-fauna, generando situaciones que atentan contra la salud y el bienestar de las tres poblaciones involucradas (7).

Las actividades humanas y las alteraciones del medio ambiente han creado nuevos patrones para las enfermedades infecciosas, que favorecen la propagación de agentes patógenos entre distintas especies y áreas geográficas antes no correlacionadas.

Las nuevas modas sociales como la adquisición de especies exóticas para animales de compañía, los productos alimentarios provenientes de animales y vegetales silvestres o el ecoturismo contribuyen al desarrollo y propagación de las mismas.

En cuanto al consumo de alimentos, no deberían confundirse los términos "libre de agrotóxicos" con "falto de controles fitosanitarios".

Asimismo, las crecientes condiciones de empobrecimiento, hacinamiento, falta o temor por acceder a los sistemas de salud, y la automedicación (folklórica o inducida por los medios de comunicación), favorecen la grave situación.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of
Virology and Infectious Diseases

ScienceAssist International

**Citation:** Roberto RH, Héctor CE. (2021) SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. J Virol Infect Dis. 2021;2(1):13-17.

Del mismo modo, el bioterrorismo debe ser tenido en cuenta por propender al resurgimiento de enfermedades hoy consideradas erradicadas, como la viruela (8).

En humanos se conocen más de 1.415 agentes patógenos, de los cuales 868 especies son zoonóticas (61%), y el 80% de estos últimos tienen la capacidad de afectar a diferentes especies de animales (9).

El control de las zoonosis es un proceso de gran complejidad, y cada caso requiere ser abordado de manera diferente (10).

Delineamos –a continuación- un listado con las patologías en cuestión.

A pesar de ser suscinta enumeración, enfatizamos la necesidad imperiosa de conocer los diagnósticos diferenciales, la forma de confirmación, y sus eventuales terapéuticas.

| AGENT | CLASSIFICATION | DISEASE | E / RE / PE |
|---|---|---|---|
| VIRUS | Arenavirus | Argentinian Hemorragic Fever | RE |
| VIRUS | Arenavirus | Chapare | PE |
| VIRUS | Hantavirus | Hantavirus | E |
| VIRUS | Flavivirus | Dengue | RE |
| VIRUS | Flavivirus | Yellow Fever | RE |
| VIRUS | Flavivirus | Zica | E |
| VIRUS | Togavirus | Chikungunya | E |
| VIRUS | Flavivirus | West Nile Encephalitis | PE |
| VIRUS | Rhabdovirus | Rabies | RE |
| VIRUS | Filovirus | Ebola | PE |
| VIRUS | HIV | AIDS | RE |
| VIRUS | Herpesvirus | Dissemitnated Herpes simplex | RE |
| VIRUS | Paramyxovirus | Hemorrhagic measles | RE |
| VIRUS | Ribovirus | Flu | RE |
| VIRUS | Paramyxovirus | Nipah | PE |
| VIRUS | Paramyxovirus | Hendra | PE |
| VIRUS | Poxvirus | Smallpox | PE |
| BACTERIA | Escherichia | Hemolytic uremic syndrome | E |
| BACTERIA | Lestospira sp | Leptospirosis | E |
| BACTERIA | Salmonella | Typhoid fever | RE |
| BACTERIA | Corynebacterium | Diphtheria | RE |
| BACTERIA | Bordetella | Whooping cough | RE |
| BACTERIA | Mycobacterium | T.B. | RE |
| BACTERIA | Vibrio | Colera | RE |
| BACTERIA | Legionella | Legionelosis | E |
| BACTERIA | Borrelia | Lyme´ disease | E |
| BACTERIA | Helicobacter | Gastric Ulcer | E |
| BACTERIA | Chlamydia | Psittacosis | RE |
| BACTERIA | Brucella | Acute brucellosis | RE |
| BACTERIA | Micobacteriae | Landouzy typhobacillosis | RE |
| BACTERIA | Meningococo | Acute meningococcemia | RE |
| BACTERIA | Treponema | Herxeimer in Syphilis | RE |
| BACTERIA | Mycobacterium | Leprosy syndrome | RE |
| BACTERIA | Cocos | Sepsis by Gram – | RE |
| BACTERIA | Pasteurella | Bubonic plague | PE |
| BACTERIA | Bacillae | Anthrax Inhalation anthrax | RE |
| BACTERIA | Campylobacter | Food poisoning | RE |
| PARASITE | Plasmodium | Malaria | RE |
| PARASITE | Strongyloides | Estrogyloidiasis | RE |
| PARASITE | Tripanosoma | Acute Chagas | RE |
| PARASITE | Entamoeba | Acute amebiasis | RE |
| PARASITE | Triquinella | Trichinosis | RE |
| PARASITE | Toxocara | Larva migrans | RE |
| PARASITE | Taenia | Cysticercosis | RE |
| PARASITE | Cestoda | Hydatidosis | RE |
| FUNGI | Cryptosporidium | Cryptosporidiosis | RE |
| FUNGI | Blastomices | Blastomicosis | RE |
| FUNGI | Histoplasma | Histoplasmosis | RE |
| CA | Combined Agents | Erythema polymorphous | RE |
| CA | Combined Agents | Kawasaki´s Disease | RE |

RE: reemergent E: emergent PE: potentially emergent CA: combined Agents

RE: reemergente E: emergente PE: potencialmente emergente ACOV: Agentes combinados ó variables

ISBN: 978-9915-40-456-1

Journal of
Virology and Infectious Diseases

ScienceAssist International

**Citation:** Roberto RH, Héctor CE. (2021) SARS COV2, Emerging, Reemerging and Potentially Emerging Diseases in Argentina. J Virol Infect Dis. 2021;2(1):13-17.

## BIBLIOGRAFÍA

1) Carvallo Héctor; Hirsch Roberto; Fajardo Francisco; Ciruzzi Juan; Martín Mirta: Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento del covid 19. Educándonos. 7 (2): 54-56 (2020)

2) Carvallo, Héctor y Contreras, Verónica: Estudio de la eficacia y seguridad del uso de ivermectina + iota-carragenina tópicas en la profilaxis de la enfermedad covid 19 en el personal de salud. Revista de Medicina Interna, Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA). Edición online, volumen 16, número 3, Págs. 106.112 (2020)

3) Carvallo, Héctor y Hirsch, Roberto: COVID 19. PROTOCOLO I.D.E.A. Noticias Metropolitanas XXXI; 77:20-23 (2020)

5) Ortiz, Zulma; Pedroni, Elena y Dosne Pasqualini, Christine: Infecciones emergentes en Argentina. Bol. A. N. de Medicina 80(1) (2002)

6) Hortal, María: Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes: información actualizada. Rev. Méd. Urug. vol.32 no.1 (2016)

7) Morens, D.M.; Folkers, G.; Fauci, A.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. Nature volume 430, pages242–249 (2004)

8) Rogiervan Doorn, H.: Emerging infectious diseases. Medicine. Volume 42, Issue 1, January Pages 60-63 (2014)

9) Mayer, Jonathan: Geography, ecology and emerging infectious diseases. Social Science & Medicine. Volume 50, Issues 7–8, 1 Pages 937-952 (2000)

10) Riverón Corteguera, Raúl: Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto al siglo XXI. Rev Cubana Pediatr v.74 n.1 (2002)

ISBN: 978-9915-40-456-1

# Ivermectin and Sars Cov 2 Pandemic: The Right Time to Start.

Hector Eduardo Carvallo and Roberto Raúl Hirsch.

Journal of Current Emergency Medicine Reports. Citation: Carvallo HE and Hirsch RR. Ivermectin and Sars Cov 2 Pandemic: The Right Time to Start. Journal of Current Emergency Medicine Reports. 2021;1(1):1-6.

ISBN: 978-9915-40-456-1

Carvallo HE, J. Curr. Emerg. Med. Rep. 2021, 1:1

Journal of

Current Emergency Medicine Reports

Rapid Communication Open Access

# Ivermectin And Sars Cov 2 Pandemic: The Right Time To Start As Evidenced By The Statistics Of The Pandemic

**Hector Eduardo Carvallo[1*] and Roberto Raúl Hirsch[2]**

[1]Department of Internal Medicine, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina
[2]Department of Infectious Diseases, Muniz Hospital, Buenos Aires, Argentina

[*]**Corresponding Author:** Carvallo HE, Department of Internal Medicine, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina. E-mail: hymcarvallo@hotmail.com

**Citation:** Carvallo HE and Hirsch RR. Ivermectin and Sars Cov 2 Pandemic: The Right Time to Start. Journal of Current Emergency Medicine Reports. 2021;1(1):1-3.

**Copyright:** © 2021 Carvallo HE, et. al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Received On: 18th January,2021 Accepted On: 4th February,2021 Published On: 15th February,2021**

## Abstract

The ongoing pandemic has become the major challenge to all mankind. Since its very beginning, huge economic resources have been used in order to fight against it. But not always in the right direction. Repurposing drugs have proved to be more useful than recently investigated ones. Yet, they are not used in the massive and strong way they should be. More expensive doesn´t mean better. There are currently 53 international trials on ivermectin, with 100 % of good outcomes. In this article, we review the evolution of IVM, from its early in vitro studies to our final Clinical Trials. Despite it, ivermectin keeps awaiting its turn to be included in WHO, NIH, NICE and other national and international guides.

**Keywords:** Ivermectin; SARS COV2; repurposing drugs

## Introduction

Since its outbreak in China on December 2020, the SARS COV2 pandemic has already provoked over 2 million deaths. During 2020, huge efforts have been made worldwide to reduce the impact of this virus on public health. New compounds and repurposed drugs have been tried, with variable outcomes. One of the most promising results came from the use of ivermectin (IVM) [1, 2]. Ivermectin is an FDA-approved anti-parasitic agent which in recent years has shown to have in vitro anti-viral activity against a broad range of viruses, from dengue to recently-included SARS COV2 (Figure 1).

IVM is in a class of medications called anthelmintics. It is widely used for treating scabies, ongyloidosis and onchocerciasis. There are currently 53 international trials on IVM/SARS COV2, with 100 % of good outcomes, ranging from 2:1 reduction of death rate to 8:1, depending on methods, doses, time of application, etc. Despite its having been presented to all international Health Organizations, after a whole year of death and sorrow, it isn´t still included in the potential arsenal against the disease. We summarize its effects, the way we investigated its efficacy, and the huge international literature that supports its potentialy-benefitial massive use.


©Science and Innovation(SNI) publications under Common Creative License

ISBN: 978-9915-40-456-1
Carvallo HE, J. Curr. Emerg. Med. Rep. 2021, 1:1

Journal of
Current Emergency Medicine Reports

Rapid Communication Open Access

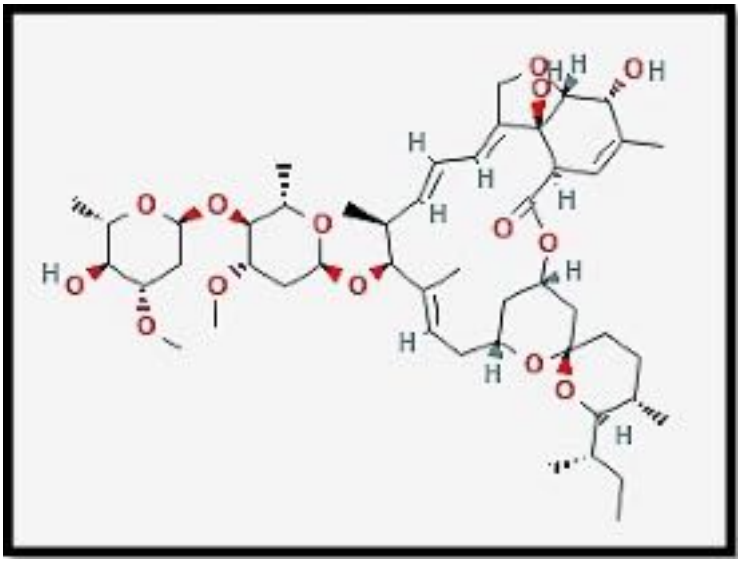


Figure 1: IVM Structure

## Ivermectin and SARS COV 2, from in *Vitro* to in *Vivo* Studies

IVM is widely used in Human Medicine as an anti-parasitic compound. Its efficacy and safety have been proved worldwide. Its introduction by Omura and Campbell was awarded with the Nobel Prize. Since then, IVM has shown different aspects of activity on other microorganisms, such us virus (dengue fever, West Nile Encepahlitis, etc) [1]. Caly and Wagstaff [2] proved the efficacy of ivermectin (IVM) to dramatically reduce viral load in a matter of 48 h. Those studies were held in vitro. We transferred the use of IVM to human beings 3,4,5,6,7 with equal results. Those results were duly submitted to the National Library of Medicine (USA), being the first ones in the world to be released. Since then, loads of evidence has been mounting in the same direction, but with scarce luck in order to attract the attention of international Health Organizations. Even locally, the Argentinian Health Authorities have failed to give IVM a preferential treatment. Those Professionals who have adhered to the use of IVM have, so far, saved thousands of human lives. IVM has becomes the silent, neglected silver bullet against SARS COV2. It can be used either for prevention or treatment. In the first situation (pre-exposure use), we prescribe 1 drop of IVM per kilogram of weight, on a weekly basis. So far, its efficacy in protecting subjects from contagion has ranged from 99 to 100 % [3]. For treatment, we suggest the following scheme (Table 1).

| Disease Severity | Ivermectin | Corticoid | | Ventilation |
|---|---|---|---|---|
| Confirmed Mild Case (and close contacts) | 24mg orallyat a dose of 300ug/kg in a single dose, to be repeated a week later. | No | Aspirin 250mg orally | No |
| Modrate Clinical Stage | 35mg orallyat a dose of 450ug/kg in a single dose, to be repeated a week later. | Dexametha sone 4 mg (parenteral) | Idem | Low Flow Oxygen or Oxygen Concentrat or |
| Severe Case with Bilateral Pneumonia | 48mg via grastric cannulae, at a dose 600ug/kg in a single dose, to be repeated a week later. | Idem | Enoxaparin 100 UI/kg (1 mg/kg) | Mechanical Ventilation |

TABLE 1: Scheme of IVM as Treatment in COVID 19 Patients

The efficacy of treatment if compared to all other treatments- was 7:1 when considering mortality, in our series [4]. The mechanisms of action of IVM on SARS COV2 are summarized in Figure 2.

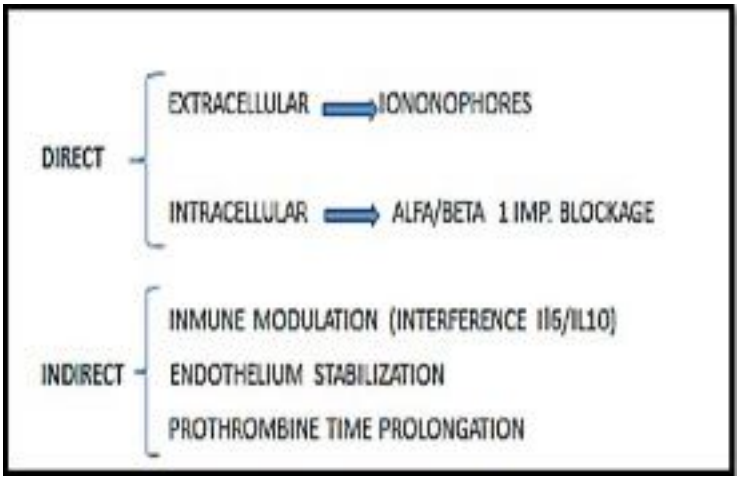



Figure 2: IVM MECHANISMS OF ACTION AGAINST SARS CVO2


©Science and Innovation(SNI) publications under Common Creative License

ISBN: 978-9915-40-456-1

Carvallo HE, J. Curr. Emerg. Med. Rep. 2021, 1:1

Journal of

Current Emergency Medicine Reports

Rapid Communication

Open Access

## Discussion

Having performed a meta-analysis of the 35 international trials, the outcomes of which have already been submitted to the National Library of Medicine (USA), we have found that all of them have positive results. There are still on-going 18 Trials; but the chance of bias in the 35 finished ones is 1 in 4 billion, thus proving the efficacy of IVM on SRAS COV2, and the urgent need to include this compound in the list of international alternatives against the current pandemic.

## Conclusions

As IVM is a worldwide attainable drug, with many years of use that stand for its safety, low cost all over the World, and many new and promising effects that have been proved beyond doubt, we strongly support its being used against SARS COV2 [5-7]. Every human life count; 2 million death is a massacre and –what is worse- an avoidable massacre. Up till now the scepticism of World Health Organizations has been paralyzing. But enough is enough. As A. Camus quoted [8], it is just a matter of common sense, and it only requires common decency.

## References

1. Yang SN, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral research. 2020 May 1; 177:104760.
2. 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 research. 2020 Jun 1; 178:104787.
3. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. medRxiv. 2020 Jan 1.
4. Hirsch RR, Carvallo HE. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. Microbiol Infect Dis. 2020;4(4):1-8.
5. Héctor C, Roberto H, Psaltis A, Veronica C. Study of the efficacy and safety of topical ivermectin+ iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. J. Biomed. Res. Clin. Investig.. 2020;2.
6. Carvallo HE, Hirsch RR. Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic; from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020;4(1):1-2.
7. Hirsch RR and Carvallo HE. Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. J Inf Dis Trav Med. 2020; 4.
8. Camus A. The plague (S. Gilbert, Trans.). New York: The Modern library. 1947.



©Science and Innovation(SNI) publications under Common Creative License

ISBN: 978-9915-40-456-1



Journal of
Current Emergency Medicine Reports

Rapid Communication Open Access

# La Ivermectina y la pandemia del SARS-CoV-2: ahora es el momento adecuado para actuar, según evidencian las estadísticas de la pandemia

Héctor Eduardo Carvallo[1] y Roberto Raúl Hirsch

**RESUMEN**

La pandemia actual se volvió el desafío más grande para toda la humanidad. Desde un principio, se han destinado una gran cantidad de recursos económicos para enfrentarla; sin embargo, estos no siempre fueron en la dirección correcta. Aunque los fármacos reposicionados han demostrado ser mucho más útiles que aquellos investigados en el último tiempo, estos no se utilizan de forma masiva y decidida, como deberían. Más caro no significa mejor. Hasta el momento, hay 53 ensayos internacionales de Ivermectina, cuyos resultados son 100% positivos. En este artículo, revisamos la evolución de la IVM, desde los estudios in vitro hasta nuestros ensayos clínicos finales. A pesar de todo, se sigue a la espera de que la Ivermectina se incluya en las orientaciones de la OMS, NIH, NICE, entre otras orientaciones nacionales e internacionales.

**Palabras clave**: Ivermectina; SARS-CoV-2; fármacos reposicionados.

[1]Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina.
[2]Departamento de Infectología, Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia a**: Carvallo Héctor, Departamento de Medicina Interna, Universidad Abierta Interamericana, San Juan, Argentina, mail: hymcarvallo@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Desde el primer brote en China en diciembre de 2020, la pandemia del SARS-CoV-2 causó más de 2 millones de muertes. Durante el 2020, se han hecho esfuerzos enormes para reducir el impacto del virus en la salud pública. Se probaron compuestos nuevos y fármacos reposicionados, que dieron lugar a diversos resultados; uno de los más prometedores vino del uso de la Ivermectina (IVM). La Ivermectina es un agente antiparasitario, aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), que, en los últimos años, demostró tener actividad antiviral in vitro contra una amplia variedad de virus, desde el dengue hasta el SARS-CoV-2 (Figura 1).

La IVM pertenece a un tipo de medicamentos llamados antihelmínticos. Se utiliza con frecuencia para tratar la sarna, la estrongiloidiasis y la oncocercosis. Hasta el momento, hay 53 ensayos internacionales de IVM/SARS-CoV-2, cuyos resultados son 100% positivos y van desde 2:1 en la reducción de la tasa de mortalidad hasta 8:1, según


©Science and Innova□on(SNI) publica□ons under Common Crea□ve License

ISBN: 978-9915-40-456-1

Carvallo HE, J. Curr. Emerg. Med. Rep. 2021, 1:1

Journal of
Current Emergency Medicine Reports

Rapid Communication Open Access

el método, la dosis, el momento de aplicación, etc. A pesar de que los ensayos se presentaron en todos los organismos internacionales de salud, luego de un año entero lleno de muerte y dolor, la Ivermectina sigue sin incluirse en el potencial arsenal para combatir la enfermedad. Resumimos los efectos de la IVM, el modo en que investigamos su eficacia y la enorme cantidad de bibliografía internacional que apoya los potenciales beneficios de su uso masivo.

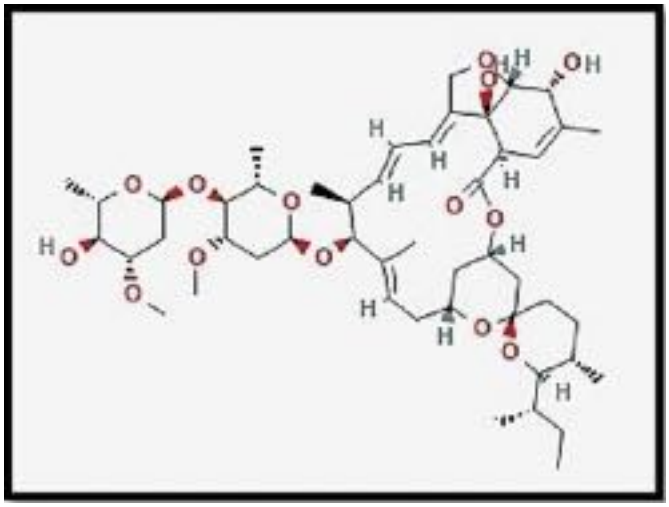


Figura 1: Estructura de la IVM.

La Ivermectina y el SARS-CoV-2, desde los estudios in vitro a los estudios in vivo

La IVM se utiliza con frecuencia en la medicina humana como compuesto antiparasitario, y su eficacia y seguridad se ha demostrado en todo el mundo. Omura y Campbell la introdujeron a la medicina y recibieron el Premio Nobel por ello. Desde entonces, la IVM demostró tener diferentes tipos de actividad en otros microorganismos, tales como los virus (dengue, Encefalitis del Nilo Occidental, etc.) [1]. Caly y Wagstaff [2] realizaron estudios in vitro y demostraron que la eficacia de la Ivermectina (IVM) logra reducir radicalmente la carga viral en cuestión de 48 h. Transferimos el uso de la IVM a los seres humanos 3,4,5,6,7 y obtuvimos los mismos resultados, que fueron presentados en la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos y fueron los primeros en el mundo en ser publicados. Desde entonces, se ha estado acumulando vasta cantidad de evidencia que apunta hacia la misma dirección, pero esto no logró atraer la atención de los organismos internacionales de la salud. Incluso localmente, las autoridades de la salud de Argentina fracasaron en otorgarle a la IVM un trato preferencial. Aquellos profesionales que adhirieron al uso de la IVM han salvado, hasta ahora, miles de vidas. La IVM se ha convertido en la silenciosa e ignorada solución simple y eficaz contra el SARS-CoV-2, que sirve tanto para prevenirlo como para tratarlo. En el primer caso (para uso previo a la exposición del virus), recetamos 1 gota de IVM por kilogramo de peso, por semana. Hasta ahora, la eficacia de la IVM para proteger a los sujetos del contagio varía del 99 a 100% [3]. Para tratar el virus, sugerimos el siguiente esquema (Tabla 1).

| Severidad de la enfermedad | Ivermectina | Corticoides | | Ventilación |
|---|---|---|---|---|
| Casos leves sintomático (y contacto estrecho) | 24 mg oral en una dosis de 300 ug/kg en una sola dosis, a repetir en una semana | No | Aspirina 250 mg en forma oral | No |
| Etapa de casos moderado | 36 mg en forma oral en una dosis de 450 ug/kg en una sola dosis, a repetir en una semana | Dexametasona 4 mg (parenteral) | Idem | Oxigeno a bajo flujo o concentrador de oxigeno |
| Casos severos de neumonía bilateral | 48 mg por vena gástrica, a una dosis de 600 ug/kg en una sola dosis, a repetir en una semana | Idem | Enoxaparina 100 UI/kg (1 mg/kg) | Ventilación mecánica |

TABLA 1: Esquema de la IVM para tratar a los pacientes con COVID-19.

La eficacia de este tratamiento, en comparación con el resto, es de 7:1, al considerar la mortalidad, según


©Science and Innova□on(SNI) publica□ons under Common Crea□ve License

ISBN: 978-9915-40-456-1

Carvallo HE, J. Curr. Emerg. Med. Rep. 2021, 1:1

Journal of
Current Emergency Medicine Reports

Rapid Communication Open Access

nuestros estudios [4]. Se resumen los mecanismos de acción de la IVM en el SARS-CoV-2 en la Figura 2.

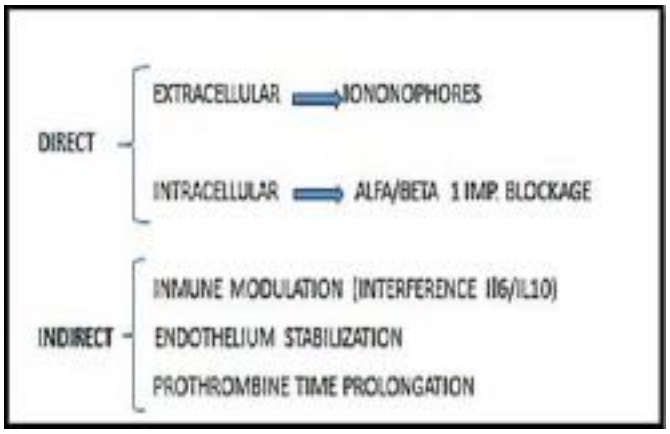



Figura 2: Mecanismos de acción de la IVM contra el SARS-CoV-2

## DISCUSIÓN

Luego de haber realizado un metanálisis de los 35 ensayos internacionales, cuyos resultados ya fueron presentados en la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, encontramos que todos ellos tuvieron resultados positivos. Aunque aún hay 18 ensayos en proceso, la posibilidad de sesgo en los 35 ensayos terminados es de 1 en mil millones, lo que prueba la eficacia de la IVM en el SARS-CoV-2 y la necesidad urgente de incluir este compuesto en la lista de las alternativas internacionales para combatir la pandemia actual.

## CONCLUSIONES

Ya que la IVM es un fármaco de bajo costo y asequible en todo el mundo, que tiene muchos años de uso que pueden garantizar su seguridad, y que demostró, sin duda, tener diversos y prometedores efectos nuevos, apoyamos firmemente su uso para combatir el SARS-CoV-2 [5-7]. Cada vida cuenta; 2 millones de muertes son una masacre y, lo que es peor, son una masacre evitable. Hasta ahora, el escepticismo de los organismos internacionales de salud ha sido paralizadora. Pero ya fue suficiente. Citando a A. Camus [8], es una cuestión de sentido común y solo se requiere decencia común

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yang SN, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral research. 2020 May 1; 177:104760.
2. 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 research. 2020 Jun 1; 178:104787.
3. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. medRxiv. 2020 Jan
4. Hirsch RR, Carvallo HE. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. Microbiol Infect Dis. 2020;4(4):1-8.
5. Héctor C, Roberto H, Psaltis A, Veronica C. Study of the efficacy and safety of topical ivermectin+ iota- carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. J. Biomed. Res. Clin. Investig.. 2020;2.
6. Carvallo HE, Hirsch RR. Ivermectin and Herd Immunity in SARS COV2 Pandemic; from Local Experience to Broader Possibility. Clin Immunol Res. 2020;4(1):1-2.
7. Hirsch RR and Carvallo HE. Covid 19 and Ivermectin Prevention and Treatment Update. J Inf Dis Trav Med. 2020;
8. Camus A. The plague (S. Gilbert, Trans.). New York: The Modern library. 1947.


©Science and Innova□on(SNI) publica□ons under Common Crea□ve License

ISBN: 978-9915-40-456-1

# EPÍLOGO / EPILOGUE

Hemos transitado un año largo en el camino de nuestras investigaciones, tratando de mitigar esta pandemia.
Pero a la par, han ido surgiendo vacunas y nuevas variantes del virus cuyas terapéuticas habrá que analizar en cuanto a sus tratamientos.
En ellos, entre otros, habría que considerar la afinidad de los nuevos virus a los receptores, tiempo de multiplicación, evolución clínica de acuerdo a sus patogenias, variaciones en las dosis y tiempos de profilaxis.
Es el desafío para próximos estudios, lidiar contra las nuevas culturas de la noxa.
Para mantener al día los conocimientos -tan cambiantes- ponemos a disposición de los Lectores el siguiente contacto: **hymcarvallo1957@gmail.com**
Donde podrán consultarse las actualizaciones pertinentes.

***LOS AUTORES***

We have spent a long year on the path of our investigations, trying to mitigate this pandemic.
But at the same time, vaccines and new variants of the virus have been emerging whose therapeutics will have to be analyzed in terms of their treatments.
In these, among others, it would be necessary to consider the affinity of the new viruses to the receptors, multiplication time, clinical evolution according to their pathogenesis, variations in doses and prophylaxis times.
It is the challenge for future studies, to deal with the new cultures of the noxa.
To keep up-to-date knowledge -so changing- we make the following contact available to Readers: **hymcarvallo1957@gmail.com**
Where you can check for relevant updates.

***THE AUTHORS***

ISBN: 978-9915-40-456-1



## *REVIEW OF THE EMERGING EVIDENCE DEMONSTRATING THE EFFICACY OF IVERMECTIN IN THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF COVID-19*

**American Journal of Therapeutics: May Jun 2021 - Volume 28.**

**Kory, Pierre MD, Meduri, Gianfranco Umberto MD; Varon, Joseph MD; Iglesias, Jose DO; Marik, Paul E. MD.**

## *IVERMECTIN REDUCES THE RISK OF DEATH FROM COVID-19 – A RAPID REVIEW AND META-ANALYSIS IN SUPPORT OF THE RECOMMENDATION OF THE FRONT LINE COVID-19 CRITICAL CARE ALLIANCE.*

**Tess Lawrie MBBCh, PhD.**

## *IVERMECTIN FOR COVID-19: REAL-TIME META ANALYSIS OF 53 STUDIES*

**Covid Analysis, Nov 26, 2020 (Version 67, May 4, 2021). https://ivmmeta.com**

## *EXPERT REVIEW REPORT MEDICAL SAFETY OF IVERMECTIN*

**Jacques Descotes MD, PharmD, PhD**

## *GLOBAL TRENDS IN CLINICAL STUDIES OF IVERMECTIN IN COVID-19*

**Morimasa Yagisawa, Ph.D., Patrick J. Foster, M.D., Hideaki Hanaki, Ph.D.and Satoshi Ōmura, Ph.D.**