

Rotary
Club Rosario Sud



1956 - 24 de abril – 2021

65º aniversario

Somos parte de una red mundial integrada por vecinos, amigos, líderes y personas. Nos unimos en el servicio para generar cambios perdurables en el mundo y en nuestra comunidad. Juntos podemos construir una sociedad con mejores condiciones para todos.

Marcamos la diferencia

La solución de problemas conlleva un esfuerzo considerable, así como compromiso y visión de futuro. Los rotarios trabajan con el fin de proteger a las comunidades de enfermedades prevenibles, mantener la buena salud de mujeres y niños, mejorar la educación y el desarrollo económico, crear infraestructura de saneamiento, brindar acceso al agua salubre, y lograr la paz en nuestras comunidades y el mundo.

Trabajamos, entre otros desafíos, en los siguientes proyectos:

- Suministro de leche al Servicio de Externados de Oncohematología del Hospital "V.J.Vilela"
 - Colaboramos con el Centro de Apoyo Integral Hematológico (CENAIH)
 - Detección y tratamiento de ceguera por Retinopatía Diabética.
 - Implementos médicos para el Hospital de Niños "Victor J. Vilela".
 - Apoyo al Banco de Elementos ortopédicos
 - Patrocinio de nuestro club juvenil Rotaract Rosario Sud
- Erradicación de la polio — trabajamos en colaboración con la Fundación Bill y Melinda Gates, la Organización Mundial de la Salud y el UNICEF para erradicar este flagelo de una vez por todas.

Tabla de contenido

ARTICULOS PUBLICADOS	5
IVER.CAR	8
<i>Estudio de la eficacia y seguridad de ivermectina + carragenina tópicos contra COVID 19, en Personal de Salud</i>	8
LA SALIVA: PUERTA DE ENTRADA Y FACTOR DE CONTAGIO	9
DISEMINACIÓN POR GOTAS Y AEROSOLES.....	9
CONCLUSIONES: EL BENEFICIO DE LA IVERMECTINA + CARRAGENINA	9
IVER.PREV.....	11
<i>Ivermectina en la profilaxis de covid 19: estudio retrospectivo</i>	11
RESUMEN:	11
INTRODUCCIÓN:.....	11
CONOCIMIENTOS ACTUALIZADOS SOBRE IVERMECTINA (IVM):.....	14
MATERIAL Y MÉTODO:	15
CONCLUSIONES:	16
COVID 19: Los niños deben ser tratados aún en ausencia de síntomas	17
RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN.....	17
COVID 19 Y SALIVA	19
FORMA DE CONTAGIO	19
PROPUESTA TERAPÉUTICA PARA LA POBLACIÓN INFANTIL, A FIN DE CORTAR LA CADENA DE CONTAGIO.....	22
CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE CARRAGENINAS (CARRAGENANOS).....	22
MODO DE USO DE LA CARRAGENINA EN SPRAY	24
CONCLUSIONES:	25
EL BENEFICIO DE LA CARRAGENINA	25
Bromhexina: un paso más en la estrategia terapéutica contra COVID 19	27
RESUMEN:	27
MARCO CONCEPTUAL:	27
PROTOCOLO I.D.E.A.: JUSTIFICACIÓN Y RESULTADOS OBTENIDOS	28
CONCEPTOS SOBRE BLOQUEO DE RECEPTORES ACE2 Y TMPRSS2:.....	29
CONCEPTOS SOBRE LA BROMHEXINA EN PARTICULAR:.....	30
AGREGADO DE LA BROMHEXINA AL ESQUEMA TERAPÉUTICO I.D.E.A.:	31

SARS COV2, enfermedades emergentes, reemergentes y potencialmente emergentes en Argentina.....	32
RESUMEN:	32
INTRODUCCIÓN	32
¿CUÁNTOS CASOS DE COVID HAY REALMENTE EN ARGENTINA?.....	32
CONCEPTO DE ENFERMEDADES EMERGENTES, REEMERGENTES Y POTENCIALMENTE EMERGENTES	33
COVID 19 e ivermectina: actualización de prevención y tratamiento	37
MARCO CONCEPTUAL:	37
IVERMECTINA EN PREVENCIÓN:.....	37
IVERMECTINA EN TRATAMIENTO:.....	38
<i>Antiagregación preventiva pre y post vaccinal contra SARS COV2.....</i>	39
INTRODUCCIÓN:.....	39
MECANISMOS DE ACCIÓN	39
CONCEPTOS SOBRE ANTIAGREGACIÓN:.....	39
OBJETIVOS Y DISCUSIÓN:	40
Estudio de eficacia y seguridad del uso de ivermectina + iota carragenina tópicos, en la profilaxis de la enfermedad covid-19 en el personal de salud	41
RESUMEN:	41
OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	41
HIPÓTESIS DE ESTUDIO	41
MATERIAL Y MÉTODO:	42
CRITERIOS DE INCLUSIÓN COHORTE 1:	42
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	42
TRATAMIENTO UTILIZADO:	43
ESQUEMA POSOLÓGICO:	43
DESARROLLO DEL ESTUDIO:	43
TRATAMIENTO COMPARADOR (COHORTE 2):.....	43
DATOS GENERALES:.....	43
RESULTADOS FAVORABLES:	44
EFECTOS ADVERSOS:	44
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	44
Protocolo I.D.E.A.	
Seguridad y eficacia del uso combinado de ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina contra COVID 19	45

RESUMEN:	45
INTRODUCCIÓN:	45
MATERIAL Y MÉTODOS:	46
INTERPRETACIÓN	47
RESULTADOS:	48
CONCLUSIONES:	49
APÉNDICES	50
PRÓLOGO DE LOS AUTORES	51

ARTICULOS PUBLICADOS

PROFILAXIS

1- IVER.CAR

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>

2- IVER.PREV

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.

3 - CHILDREN SHOULD BE TREATED EVEN IN THE ABSENCE OF SYMPTOMS

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

TRATAMIENTO

4- IDEA

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

5- IVERMECTIN PREVENTION AND TREATMENT UPDATES

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

6- BROMHEXINA

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

7- COVID 19 MULTICENTER STUDY

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

8- IVERMECTIN AND HERD IMMUNITY

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.

9-IVERMECTIN IN LONG-COVID

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>

10- COVID AND REPURPOSED DRUGS

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.

11- COVID 19, EMERGING, RE-EMERGING AND POTENTIALLY EMERGING DISEASES

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.

12- 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.

TROS (sin peer-review)

12- Previous and post SARS COV2-vaccinal antiaggregation

Hirsch, Roberto R. y Carvallo, Hector E.

Researchgate March 2021

DOI: 10.13140/RG.2.2.19851.00804

14- Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID 19

Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Farinella María Eugenia

medRxiv preprint

DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>

15- COVID 19. Protocolo I.D.E.A.

Héctor Eduardo Carvallo y Roberto Raúl Hirsch

Noticias Metropolitanas (Sociedad Arg. De Pediatría) XXXI; Agosto 2020:77 pp:20-23

16- Ivermectina, corticoides, aspirina y enoxaparina en el tratamiento de COVID 19

Carvallo Héctor, Hirsch Roberto, Fajardo Francisco, Ciruzzi Juan, Martín Mirta

Educándonos (Archivos Argentinos de Dermatología) Año 2020, Volumen 7, Número 2

Abril, Mayo, Junio 2020 pp: 54-57

TRADUCCIONES

IVER.CAR

Estudio de la eficacia y seguridad de ivermectina + carragenina tópicas contra COVID 19, en Personal de Salud

RESUMEN: el uso de ivermectina en solución oral y carragenina en forma de spray nasal, es efectivo para proteger a las personas del contagio y las formas graves de COVID 19, con una posología de ivermectina (60 gotas una sola vez por semana) y carragenina spray (un disparo en cada narina y en cada carrillo, 4 veces por día).

IVERMECTINA

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, Zika, Chikunguña, y COVID 19. Esta actividad se debe a la dependencia de muchos virus ARN en las IMP α / β 1 durante la 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 fosfolípicas (membranas celulares; cápside fosfolípica del virus). Como consecuencia, determinarían un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la consiguiente lisis osmótica.

Estos resultados demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el SARS-CoV-2.

CARRAGENINA

Las carrageninas son extractos de las algas marinas Rhodophyceas. Hay 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.

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. Este efecto es mediado por la interacción de la

carragenina (de carga negativa), sobre la envoltura glucoproteica positiva de la superficie del virus. Así, la iota-carragenina demuestra una potente actividad antiviral in vitro e in vivo, reduciendo la reproducción del rinovirus, virus del herpes simplex, virus de la encefalitis japonesa, y COVID 19.

LA SALIVA: PUERTA DE ENTRADA Y FACTOR DE CONTAGIO

Alrededor del 99% de la saliva es agua y el 1% restante contiene un gran grupo de componentes con el propósito de digerir, saborear, amortiguar, equilibrar la remineralización y los antimicrobianos. Varios estudios han demostrado que la glándula salival y la lengua expresan los receptores ACE2 y TMPRSS2, con lo que la cavidad oral es una perfecta anfitriona para la invasión de COVID. Para el COVID-19, las glándulas salivales son una estancia importante, y generarían saliva infecciosa de manera sostenida. Se ha observado que los niveles bajos de ARN COVID-19 aún podrían excretarse en la saliva incluso después de 21 días tras la recuperación clínica.

DISEMINACIÓN POR GOTAS Y AEROSOLES

Además de las restricciones de movilidad de las personas, la Organización Mundial de la Salud y los gobiernos han prescrito 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 que difundimos a nuestro alrededor por nariz y boca. Sin embargo, los investigadores han demostrado la mayor estabilidad en aerosol y a más de la distancia prevista entre contactos, hasta 10 m de las fuentes de emisión.

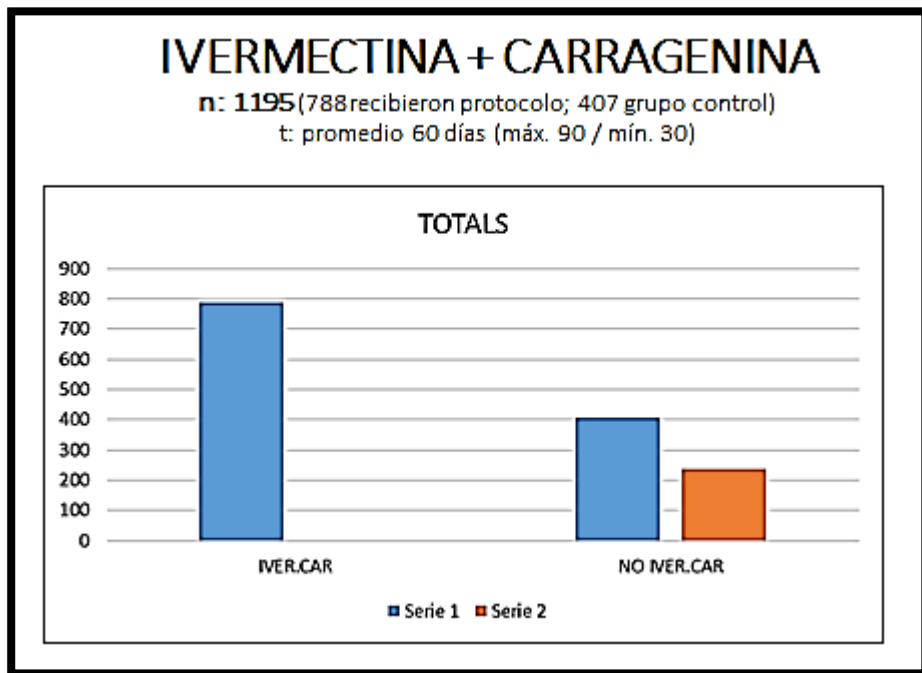
CONCLUSIONES: EL BENEFICIO DE LA IVERMECTINA + CARRAGENINA

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 30% de todos 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, reduce la diseminación y, por otro lado, reduce la carga viral.
- 7) Ambas (ivermectina y carragenina) se hallan presentes en la farmacopea argentina, y su uso está aceptado por ANMAT.
- 9) Sus respectivas aplicaciones "off label" no implican riesgo alguno.

Concluimos que al usar ivermectina en solución oral (60 gotas una sola vez por semana) y carragenina en forma de spray nasal (un disparo en cada narina y en cada carrillo, 4 veces por

día), podemos estar brindando un medio económico, seguro y efectivo para proteger a las personas del contagio y las formas graves de la enfermedad.



Participaron 1195 Agentes de Salud de primera línea de atención COVID.

Todos utilizaron las mismas medidas de protección personal.

788, además, recibieron IVM + CG, en tanto 407 prefirieron no recibirla, pero aceptaron ser el grupo control.

Transcurridos 2,5 meses (promedio) de hisopados semanales en ambos grupos, se recopiló más de un 50 % de contagios entre el grupo sin IVER.CAR, en tanto no hubo contagios en el grupo tratado.

IVER.PREV

Ivermectina en la profilaxis de covid 19: estudio retrospectivo

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, tanto en el tratamiento como en la profilaxis.

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

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.

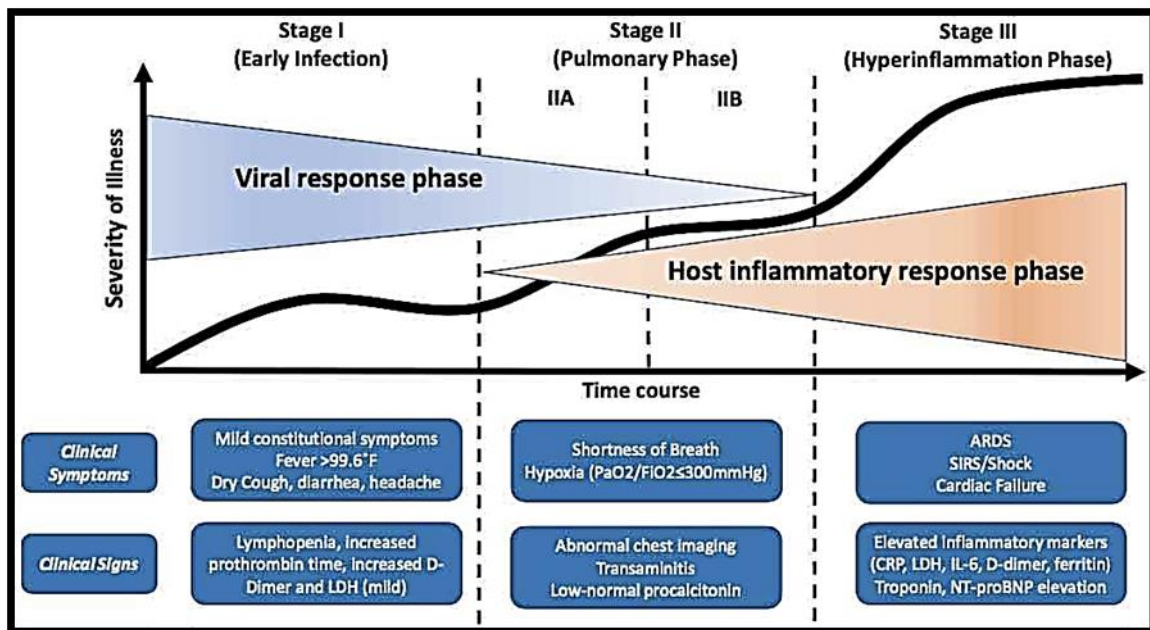


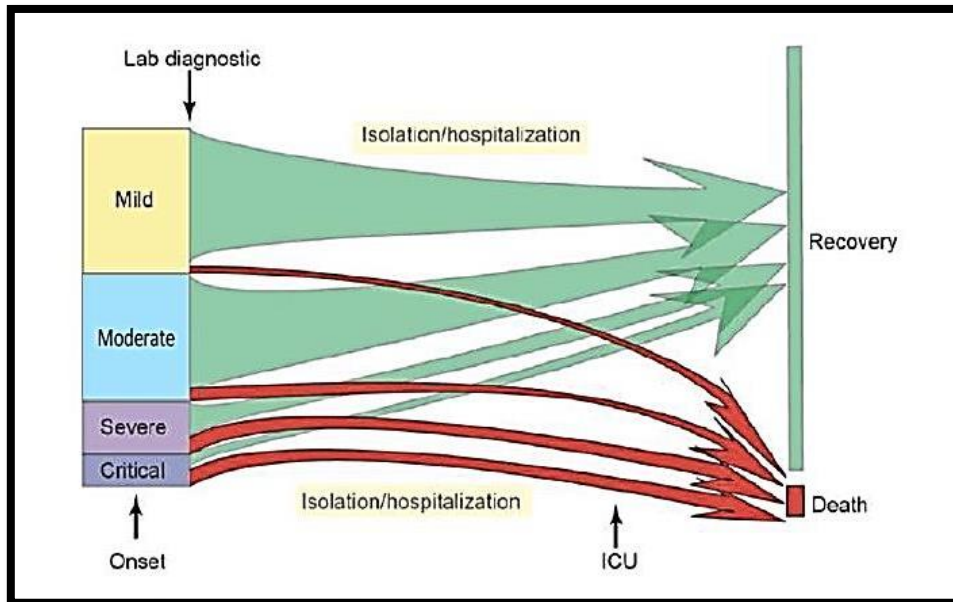
FIG. 1: CICLO DE LA INFECCIÓN POR COVID 19

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.

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 afección, lo que resalta la susceptibilidad etaria a la mortalidad por COVID -19 (Figs.5 y 6).



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 (endodectocida), con propiedades nematocidas y ectoparasiticidas.

Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios endodectocidas 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. Campbell 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 IMP α / β 1 durante la 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.

Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el SARS-CoV-2 in vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 hs, y la posibilidad de repetirla periódicamente.

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 fisiopatogénicos a través de los cuales desarrolla su actividad deletérea (hiperinflamación e hipercoagulabilidad).

Todo lo antedicho se resume en la Fig. 9.

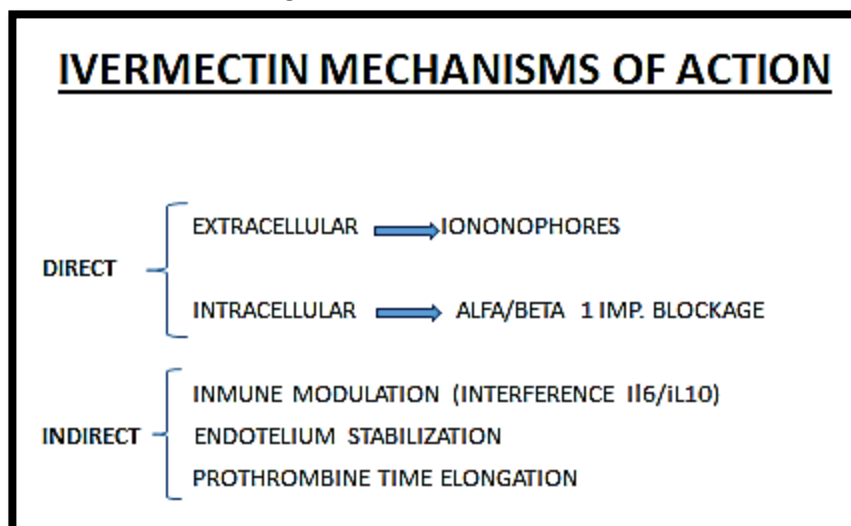


FIG. 9: MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA IVM FRENTE AL COVID

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. Muñiz 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.

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.

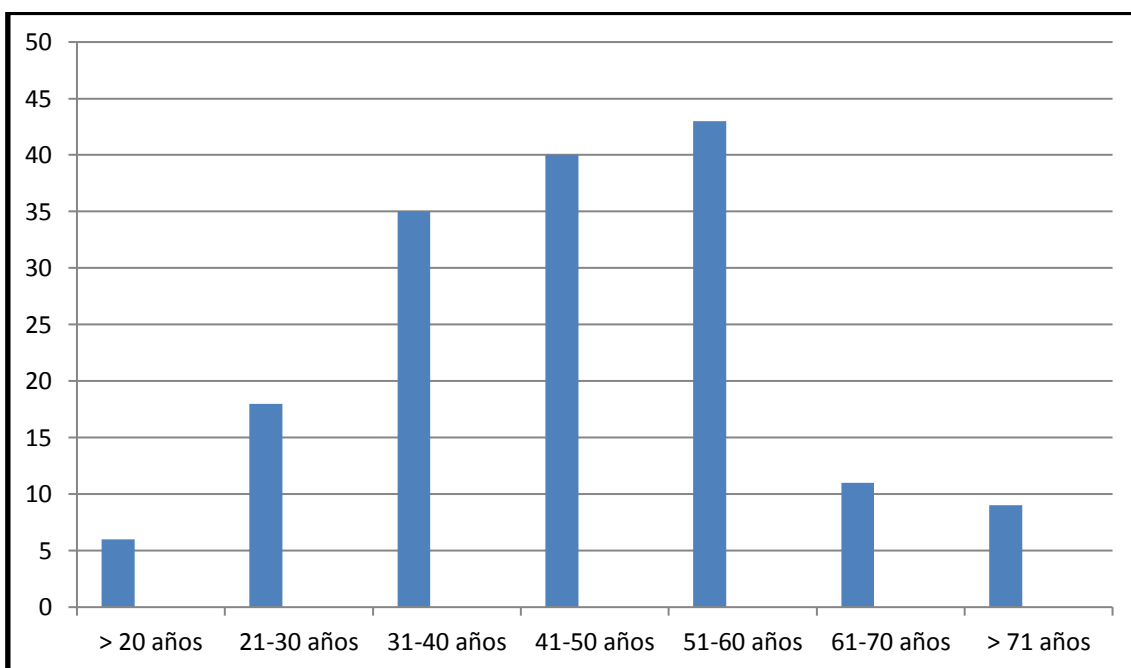


FIG. 11: DISTRIBUCIÓN ETARIA

CONCLUSIONES:

De los datos incluidos 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/o expuestas.

COVID 19: Los niños deben ser tratados aún en ausencia de síntomas

RESUMEN

La actual pandemia por COVID 19 deja nuevas enseñanzas 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.

INTRODUCCIÓN

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).

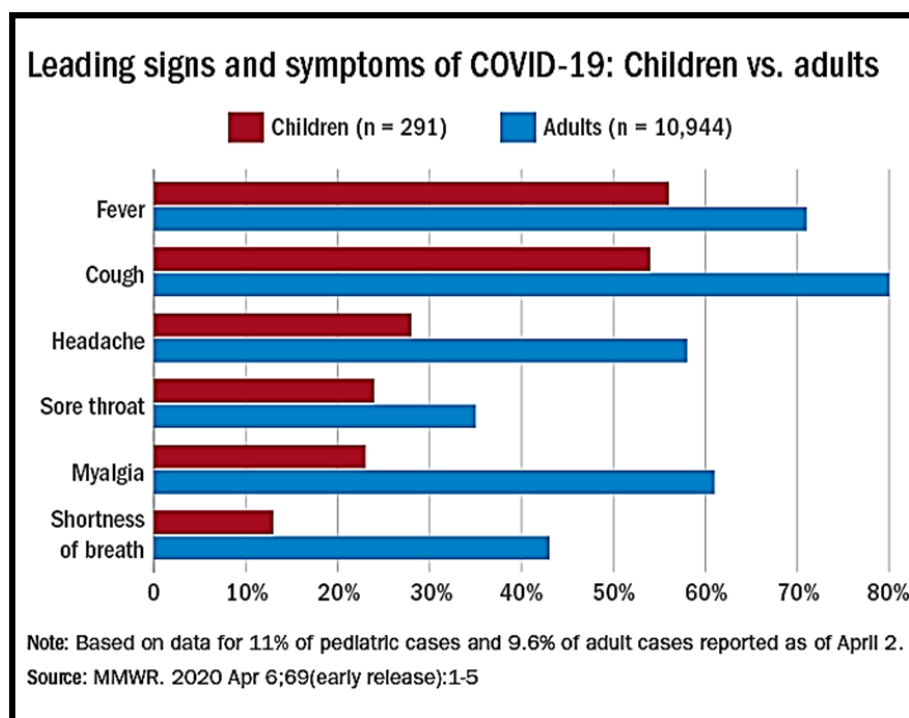


FIG. 1: PROPORCIÓN DE SÍNTOMAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS

Las tasas de enfermedad grave descritas 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.

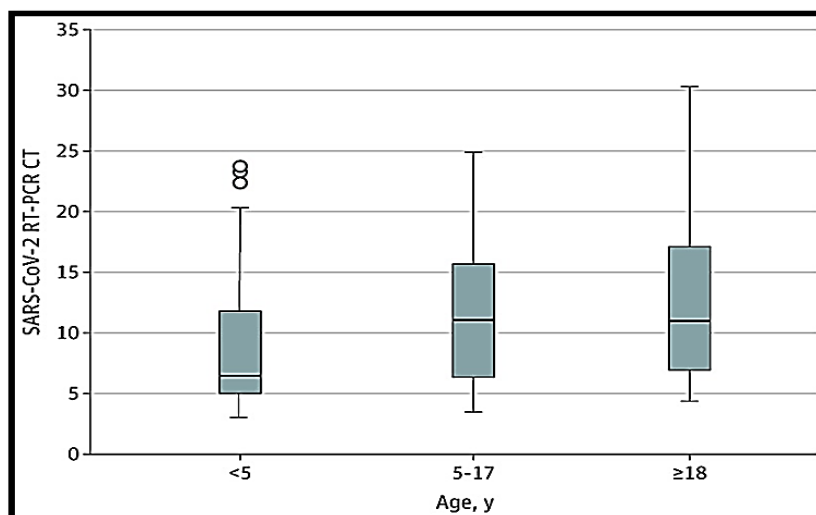


FIG. 2: CARGA VIRAL SEGÚN EDAD

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.

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).



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

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.

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).

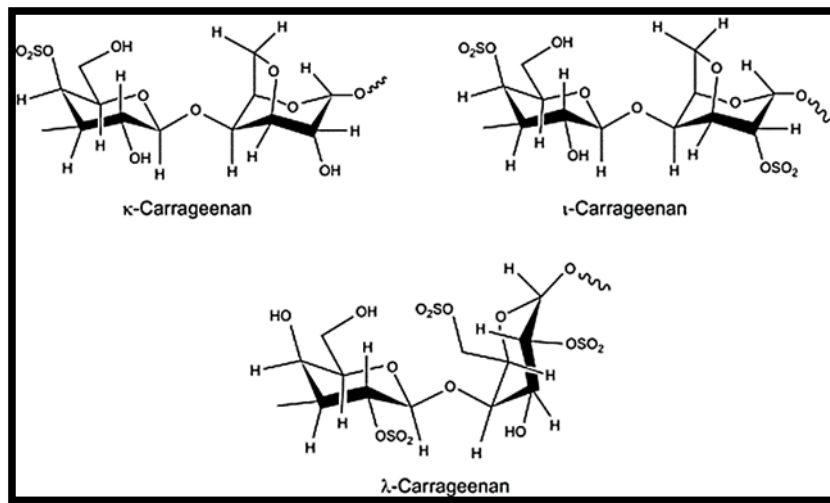


FIG. 4: ESTRUCTURA MOLECULAR DE LAS CARRAGENINAS

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

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.

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 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.

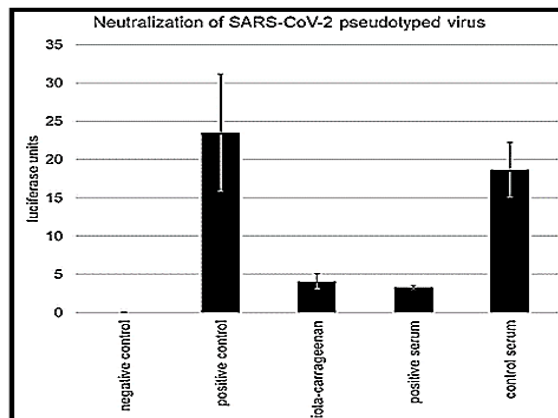


FIG. 6: EFICACIA VIRICIDA DE LA CARRAGENINA SOBRE COVID 19

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 y 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) reconocen la carragenina como un ingrediente seguro para el 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.

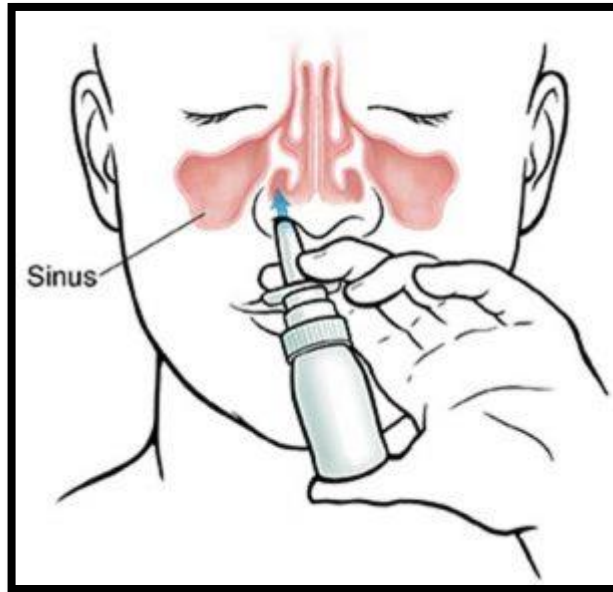
Un vehículo adecuado puede ser un diluyente, por ejemplo, agua o disolución salina, un excipiente u otro vehículo útil para la administración de sus principios activos.

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 susceptibles 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.



Habitualmente, la composición se proporcionará como una preparación estéril no pirógena. Sin embargo, la composición farmacéutica podría, también, usarse para recubrir superficies sólidas de artículos de higiene o sanitarios, por ejemplo, artículos para la higiene o el cuidado facial que se usan típicamente en las regiones oral y/o nasal, pañuelos o toallitas de papel para la nariz y pañuelos de bolsillo (potenciales 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.

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

Bromhexina: un paso más en la estrategia terapéutica contra COVID 19

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.

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.

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 SARSCoV.

Este receptor funcional se encuentra en diversos tejidos, incluyendo epitelio alveolar del pulmón, mucosa rino-orofaríngea, 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.

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 alopecia androcronogenética.

El compromiso de órganos con mucha menor concentración de estos receptores (ej.: SNC), demuestran mínimamente, que hay otra(s) forma(s) de acción deletérea.

El período de incubación del virus se ha calculado en 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).

Las manifestaciones clínicas se detallan en la Figura 2.

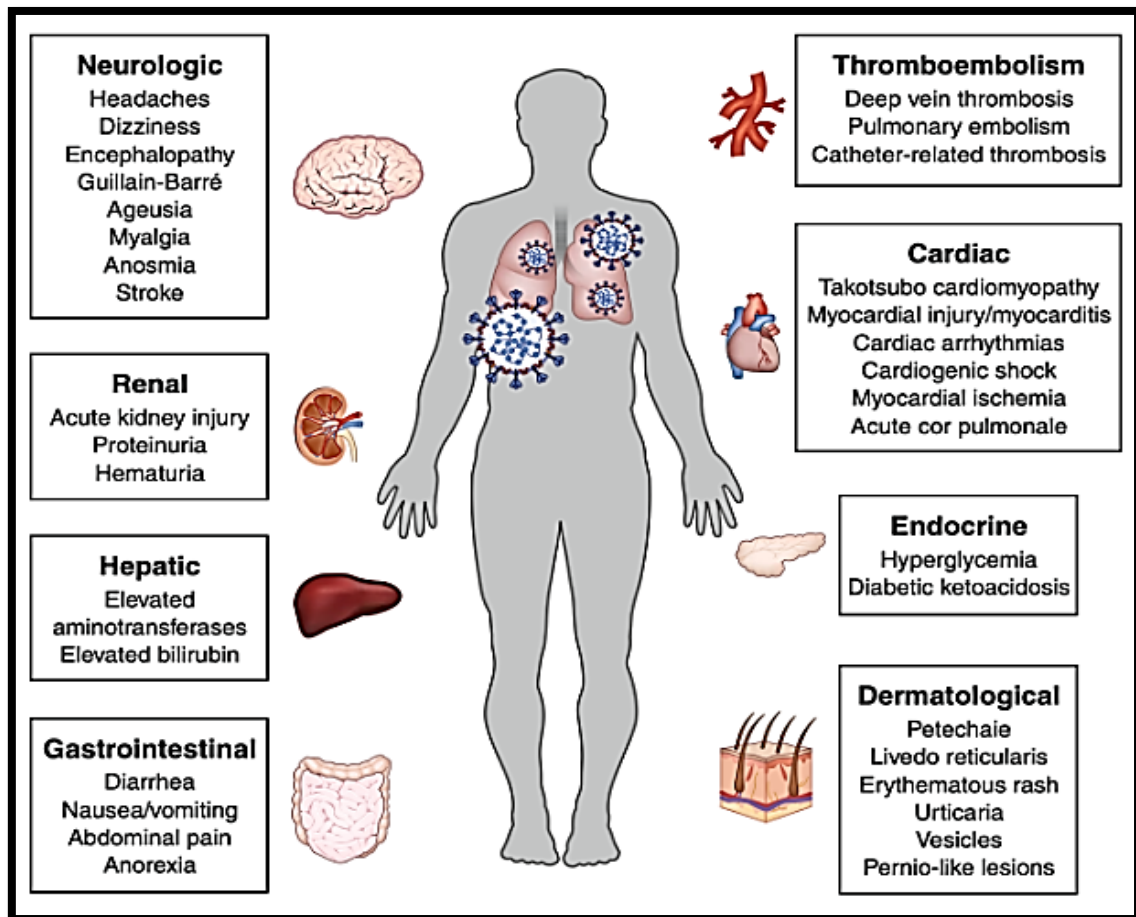


FIG. 2: MANIFESTACIONES POR COVID 19; CONSIDERAR CONJUNTIVITIS FLICTENULAR COMO SIGNO DE MAL PRONÓSTICO.

PROTOCOLO I.D.E.A.: JUSTIFICACIÓN Y RESULTADOS OBTENIDOS

Nosotros inicialmente propusimos 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 bastante 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.

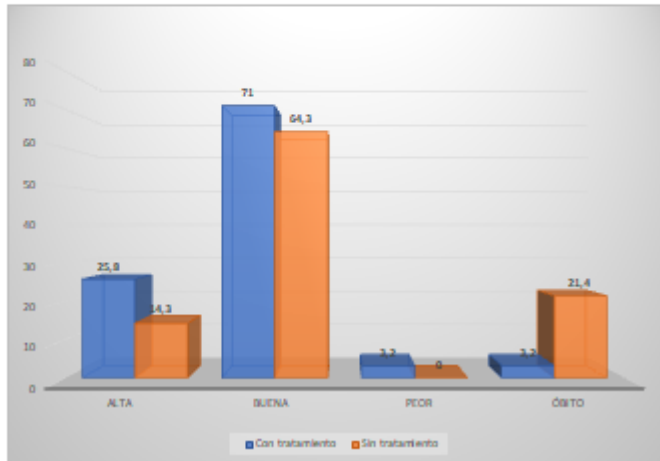
Sus efectos viricidas son extra e intracelulares.

A nivel extracelular, formando ionóforos que permiten el ingreso (a través de la nucleocápside lipoproteica viral) de grupos oxhidrilo, que desnaturalizan al SARS COV 2.

Y, a nivel intracelular, impidiendo el acoplamiento viral con las importinas alfa y beta1, transportadores necesarios para que el virus pueda acceder al núcleo de la célula.

Pacientes que requirieron internación (moderados y severos):

	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

Pacientes que no requirieron internación (leves):

En el período de aplicación del Protocolo I.D.E.A., se asistieron 135 pacientes + con formas leves.

Se administró la medicación según tabla.

Se indicaron pautas de alarma.

Se mantuvo el contacto con esos pacientes, para controlar evolución.

NINGUNO de ellos evolucionó a formas más severas, que requirieran internación, en los 21 días ulteriores al inicio de la medicación.

CONCEPTOS SOBRE BLOQUEO DE RECEPTORES ACE2 Y TMPRSS2:

RECEPTORES ACE2 Y SUS BLOQUEANTES

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina tienen efectos similares a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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 bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA como 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 ACE2, inhibiendo así su infección al huésped células.

Los últimos estudios retrospectivos no hallaron resultados alentadores en el uso de bloqueantes ACE2, 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 delección 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.

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 hs posteriores a la administración del 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.

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

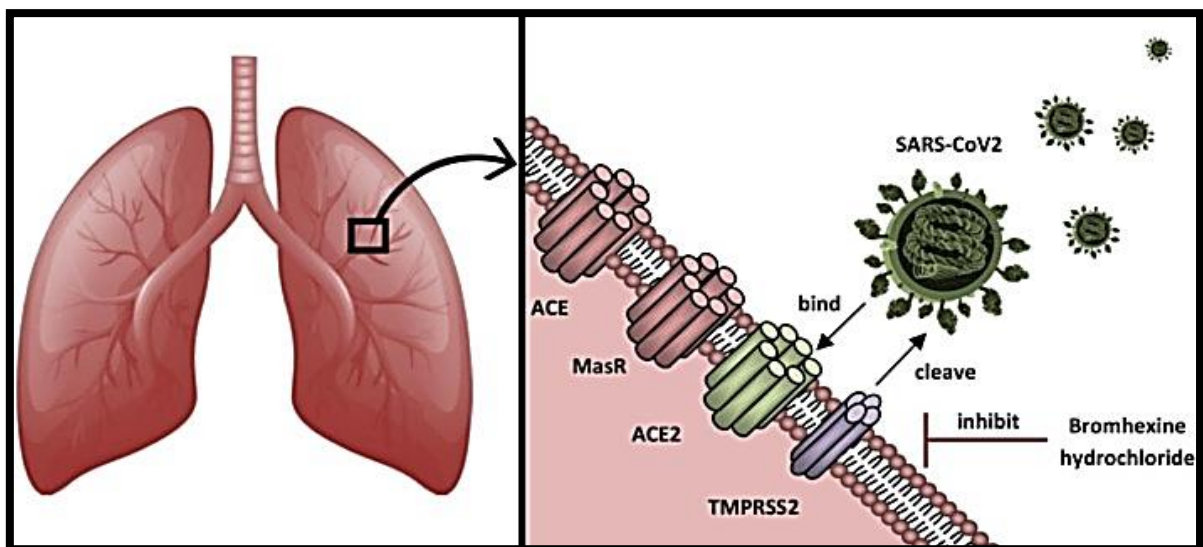
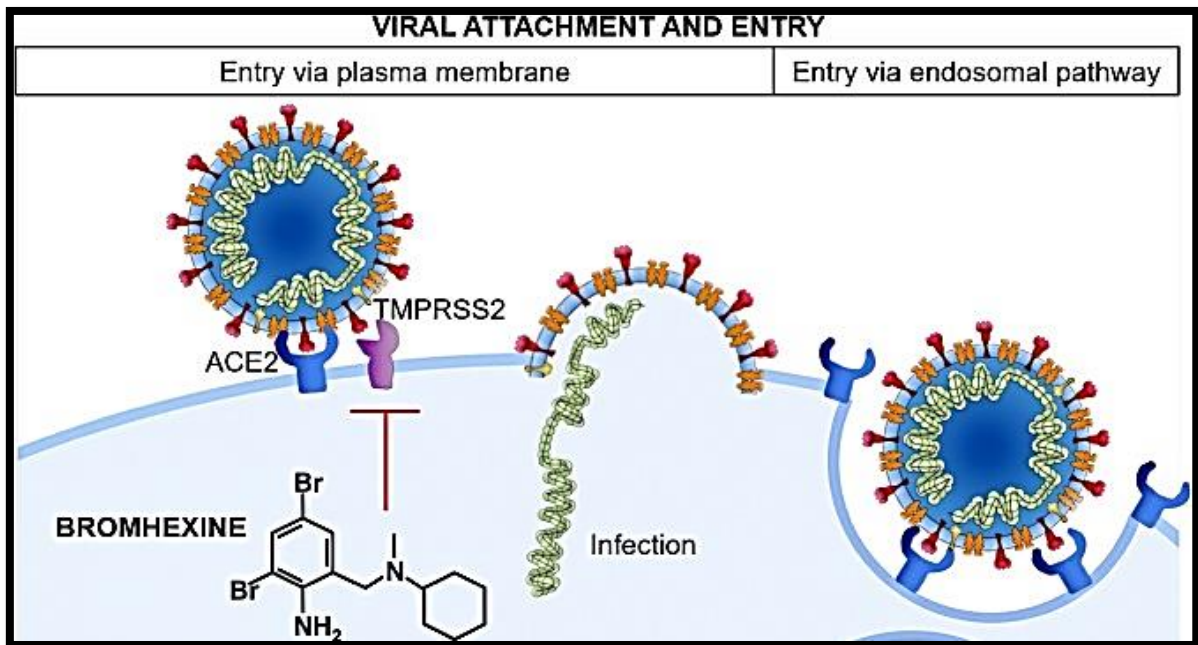


FIG. 5 y 6: BLOQUEO DE LOS RECEPTORES POR PARTE DE LA BROMHEXINA.

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.

Coincidiendo con los demás fármacos del Protocolo IDEA, esta medicación se halla incluida en la farmacopea desde hace décadas, y su eventual uso es el indicado para bromhexina.

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.

SARS COV2, enfermedades emergentes, reemergentes y potencialmente emergentes en Argentina

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.

INTRODUCCIÓN

¿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 públicamente 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, oligosintomáticos, 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 antifosfolípido 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 “falta 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.

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 suscita enumeración, enfatizamos la necesidad imperiosa de conocer los diagnósticos diferenciales, la forma de confirmación, y sus eventuales terapéuticas.

AGENTE	FAMILIA	ENFERMEDAD	E / RE / PE
VIRUS	Arenavirus	Fiebre hemorrágica argentina	RE
VIRUS	Arenavirus	Chapare	PE
VIRUS	Hantavirus	Hantavirus	E
VIRUS	Flavivirus	Dengue	RE
VIRUS	Flavivirus	Fiebre Amarilla	RE
VIRUS	Flavivirus	Zica	E
VIRUS	Togavirus	Chikungunya	E
VIRUS	Flavivirus	Encefalitis del Nilo Oeste	PE
VIRUS	Rhabdovirus	Rabia	RE
VIRUS	Filovirus	Fiebre de Ébola	PE
VIRUS	HIV	SIDA	RE
VIRUS	Herpesvirus	Herpes simplex diseminado	RE
VIRUS	Paramyxovirus	Sarampión hemorrágico	RE
VIRUS	Ribovirus	Gripe	RE
VIRUS	Paramyxovirus	Nipah	PE
VIRUS	Paramyxovirus	Hendra	PE
VIRUS	Poxvirus	Viruela	PE
BACTERIA	Escherichia	Síndrome Urémico Hemolítico	E
BACTERIA	Lestospira sp	Leptospirosis	E
BACTERIA	Salmonella	Fiebre tifoidea	RE
BACTERIA	Corynebacterium	Difteria	RE
BACTERIA	Bordetella	Tos ferina	RE
BACTERIA	Mycobacterium	T.B.C.	RE
BACTERIA	Vibrio	Cólera	RE
BACTERIA	Legionella	Legionelosis	E
BACTERIA	Borrelia	Enfermedad de Lyme	E
BACTERIA	Helicobacter	Enf. Ulcerosa gástrica	E

BACTERIA	Chlamydia	Psitacosis	RE
BACTERIA	Brucella	Brucelosis aguda	RE
BACTERIA	Micobacteriae	Tifobacilosis de Landouzy	RE
BACTERIA	Meningococo	Meningococcemia aguda	RE
BACTERIA	Treponema	S. Herxheimer en Lues	RE
BACTERIA	Mycobacterium	S. de leproreacción	RE
BACTERIA	Cocos	Sepsis a Gram –	RE
BACTERIA	Borrelia	Enfermedad de Lyme	PE
BACTERIA	Pasteurella	Peste bubónica	PE
BACTERIA	Bacillae	Ántrax Carbunco por inhalación	RE
BACTERIA	Campylobacter	Toxi-infecciones alimentarias	RE
PARÁSITO	Plasmodium	Malaria	RE
PARÁSITO	Strongyloides	Estrogiloidiasis	RE
PARÁSITO	Trypanosoma	Chagas agudo	RE
PARÁSITO	Entamoeba	Amebiasis aguda	RE
PARÁSITO	Triquinella	Triquinosis	RE
PARÁSITO	Toxocara	Larva migrans	RE
PARÁSITO	Taenia	Cisticercosis	RE
PARÁSITO	Cestoda	Hidatidosis	RE
HONGO	Cryptosporidium	Cryptosporidiosis	RE
HONGO	Blastomices	Blastomycosis	RE
HONGO	Histoplasma	Histoplasmosis	RE
ACOV	Agentes combinados ó variables	Eritema polimorfo	RE
ACOV	Agentes combinados ó variables	E. de Kawasaki	RE

RE: reemergente **E:** emergente **PE:** potencialmente emergente

ACOV: Agentes combinados ó variables

COVID 19 e ivermectina: actualización de prevención y tratamiento

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 hidroxiclороquina 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, orfanatos, 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:

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 TMRSS2 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.

Antiagregación preventiva pre y post vaccinal contra SARS COV2

Es un hecho confirmado –aunque razones no necesariamente científicas impiden llegar a la casuística correcta- que una de los efectos secundarios más frecuentes y temidos tras la vacunación para SARS COV2 es la aparición de trombosis.

Las mismas han variado ampliamente en severidad, desde compromiso de sectores aislados de la economía, hasta la muerte entre los días 1 y 5 post vacunación.

Y no se hallan limitadas al uso de vacunas basadas en mRNA, sino que son también observadas en las vacunas más “tradicionales” como las de virus vivo-atenuado y virus muerto.

Por ello, se considera la antiagregación profiláctica como una medida tendiente a reducir esos eventos indeseables.

INTRODUCCIÓN:

La actual pandemia por SARS COV2 ha causado hasta el día de hoy (15 de Febrero de 2021), 120 millones de contagios confirmados, y 2,65 millones de muertes 1. Fig. 1.

Si se extiende la primera cifra al número hipotético de asintomáticos, se puede inferir que alcanza a alrededor de 300 millones de contagios reales.

A su vez, si se considera al virus como concausa de otras defunciones, y se tiene en cuenta el exceso de muertes, el total de vidas cobradas por la pandemia ascendería a 3,50 millones.

La fisiopatogenia del SARS COV2 demuestra que sus efectos más deletéreos son debido a dos mecanismos: hiperinflamación e hipercoagulabilidad.

Por otra parte, se han observado muchos cuadros de trombosis (desde menores hasta fatales) asociados a la administración de las diferentes vacunas.

MECANISMOS DE ACCIÓN

El número exacto de eventos trombóticos se desconoce a la fecha, dado el hermetismo internacional que rodea estos efectos secundarios, pero se sabe que ha sido el causal de suspensión de campañas de vacunación en diferentes países de Europa.

Como ha sucedido tradicionalmente en Argentina, carecemos de datos epidemiológicos precisos y confiables, y ello también aplica respecto a los eventos secundarios en general (y trombóticos, en particular) relacionados con la vacuna Sputnik.

No obstante, la información de nuevos eventos trombóticos crece día a día.

CONCEPTOS SOBRE ANTIAGREGACIÓN:

Ante la pérdida de integridad del endotelio, queda expuesto el factor vonWillebrand subendotelial, el cual puede unirse a la glicoproteína gP Ib-V-IX.

Esto provoca la adhesión de las plaquetas a la pared vascular.

Ulteriormente, la glicoproteína presenta un cambio conformacional que conlleva a la activación plaquetaria: degranulación (gránulos alfa y densos), deformación del

citoplasma, y activación de las glicoproteínas gP IIb-IIIa.

Estas glicoproteínas forman puentes interplaquetarios mediante una fusión con el fibrinógeno, llevando a la agregación reversible, y finalmente la fusión de los citoplasmas de las plaquetas produce la agregación irreversible.

La limitación de este proceso se lleva a cabo por la prostaciclina o prostaglandina I₂, liberada desde las células endoteliales sanas, y la potenciación de la agregación es llevada a cabo por el ADP y por el tromboxano A₂, que actúan sobre receptores de membrana plaquetarios incrementando el calcio intracelular.

Finalmente, recientemente se reconoció que la activación de la cascada de coagulación podría potenciar la agregación mediante la estimulación de los receptores PAR1/PAR4 por la trombina.

Los antiagregantes actúan mediante diversas vías.

Una de ellas, es la vía de la ciclooxigenasa: tras la activación plaquetaria, por incremento de los niveles de fosfolipasa A₂, inicia el catabolismo de un fosfolípido de membrana llamado ácido araquidónico, el cual mediante la ciclooxigenasa-1, se transforma en prostaglandina G₂/H₂ y posteriormente en tromboxano A₂.

Este tromboxano posee receptores en la membrana plaquetaria, y actuaría por vía paracrina potenciando el efecto.

Se trata de receptores de membrana acoplados a proteína G_q.

La aspirina (AAS), es capaz de inhibir irreversiblemente a la COX plaquetaria.

Las bajas dosis de aspirina entran en contacto, a medida que pasa a la circulación portal, con la totalidad de plaquetas circulantes, y dado que éstas no tienen núcleo, su función se deprime hasta que desaparezcan de circulación.

OBJETIVOS Y DISCUSIÓN:

La prevención primaria de la coagulabilidad exacerbada es menos efectiva que la secundaria. No obstante, es mucho más conveniente que no tener ninguna protección en absoluto.

El uso de anticoagulantes tiene un alto costo y un elevado riesgo, ya que requiere de controles muy precisos y frecuentes.

Algunos de los antiagregantes existentes hoy día también tienen muy alto costo, como para generalizar su uso.

Por todo lo antedicho, consideramos que el AAS, en dosis de 100 mg. día, debería usarse desde una semana antes hasta tres semanas después de la aplicación de la vacuna (sea cual fuere la que se use), a fin de minimizar los riesgos de trombosis.

La inhibición lograda es irreversible, por lo que su efecto persiste por tiempo similar a la vida media de las plaquetas.

A dosis habituales, tarda 5-8 días en alcanzar su efecto.

Las plaquetas se encuentran en circulación en una concentración entre 150.000 y 450.000 plaquetas/ μ l y tienen una vida media de 7 a 10 días, siendo renovadas a una velocidad de 35.000/ μ l/día.

Los efectos secundarios y complicaciones de la administración de aspirina incluyen:

Accidente cerebrovascular Sangrado gastrointestinal Reacción alérgica Tinnitus
Además, debe tenerse en cuenta la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es una entidad crónica comúnmente caracterizada por asma bronquial, rinosinusitis crónica (RSC) con pólipos nasales y reacción de hipersensibilidad de la vía aérea a la aspirina, así como a otros inhibidores no selectivos de la enzima

ciclooxigenasa (COX).

Salvando esas contraindicaciones, el uso de aspirina puede ser muy eficaz, en tanto las incipientes vacunas sigan produciendo eventos trombóticos.

Estudio de eficacia y seguridad del uso de ivermectina + iota carragenina tópicos, en la profilaxis de la enfermedad covid-19 en el personal de salud

Este Trabajo resume los resultados correspondientes al agregado de ivermectina y carragenina tópicos a los Elementos de Protección Personal de los Agentes de Salud que trabajan en contacto directo con pacientes afectados por COVID 19.

This paper summarizes the outcomes of adding topic ivermectin and carrageenan to the PPEs of Health Personnel in direct contact with COVID 19 patients.

AUTORES: Carvallo, Héctor E.; Hirsch, Roberto; Contreras, Verónica

RESUMEN:

Los Agentes de Salud son el grupo poblacional más expuesto a contraer la infección por COVID 19.

Por ello, y para incrementar la eficacia de los Equipos de Protección Personal, se incorporó el uso de carragenina e ivermectina tópicos. Se analizaron los resultados de dicha incorporación.

SUMMARY:

Health Agents are the population group most at risk of contracting COVID 19 infection.

Therefore, and to increase the effectiveness of Personal Protective Equipment, the use of topical carrageenan and ivermectin was incorporated. The results of that incorporation were analyzed.

PALABRAS CLAVE:

Covid 19 ivermectina carragenina

KEY WORDS:

Covid 19 ivermectin carrageenan

INTRODUCCIÓN:

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Para evaluar el efecto del uso de Ivermectina asociada a iota-carragenina en dosis repetidas por vía tópica nasal y bucal, sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad CoVid-19 en una población de individuos sanos que se encuentra expuesto y con mayor riesgo de contagio de SARSCov2 por ser Personal de Salud de Centros Asistenciales Comunitarios, se establecieron dos cohortes con y sin el aditamento farmacológico arriba descrito, comparando con el cuidado estándar (práctica habitual) de Equipamiento de Protección Personal.

HIPÓTESIS DE ESTUDIO

El Personal de Salud tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad.

El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaríngea.

La emergencia del COVID-19 requiere el desarrollo urgente de estrategias para evitar el impacto de la enfermedad en nuestra población, la saturación del sistema sanitario y que nos permita realizar tratamientos adecuados para reducir la mortalidad de la enfermedad.

La infección del tracto respiratorio superior tiene un impacto importante en la transmisión y patogénesis del SARSCoV2.

Cada vez se conoce con mayor profundidad el rol de la saliva y las glándulas salivales en la

primera etapa de la infección viral.

Toda medida localizada en la cavidad oral para reducir la carga viral, reducirá el nivel de contagio en el entorno social de cada persona.

Dado que el test de diagnóstico de detección de ARN viral no es inmediato y que se hace imprescindible el control del contagio durante los primeros días del desarrollo de la enfermedad, este tratamiento aun en casos sospechosos de COVID-19, contribuye al control del contagio en la primera fase de la infección, incluso cuando no exista ningún síntoma de la enfermedad.

Proponemos el uso de Ivermectina asociada a carragenina aplicada sobre mucosa oral de acción localizada sobre saliva y glándulas salivales.

El tratamiento con un ivermectina asociada a iota-Carragenina (asociación antiviral) aplicada localmente en la cavidad bucal disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral en la vía aérea superior y el tiempo de diseminación de virus.

El presente Ensayo fue redactado siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki, y fue autorizado por los Comités de Bioética del Hospital Eurnekian, y del Municipio de Ezeiza.

Todos los participantes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

MATERIAL Y MÉTODO:

VARIABLES DE ESTUDIO

Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:

PRIMARIAS:

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

SECUNDARIAS:

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

Se incluyó un total de 229 individuos asintomáticos que forman parte del Personal de Salud del Hospital A. A. Eurnekian: profesionales médicos/as, enfermeros/as, camilleros/as, asistentes administrativos, personal de limpieza, personal de cocina.

El Ensayo se realizó durante 21 días consecutivos (desde el 03 al 24 de Junio de 2020), para evaluar Eficacia, y una semana más (hasta el 28 de Junio de 2020), para evaluar Efectos Adversos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN COHORTE 1:

1. Mayores de 18 años de ambos sexos
2. Personal de Salud del Hospital Interzonal Universitario Dr. Alberto Eurnekian
3. Que no tuvieran síntomas relacionados a la enfermedad COVID-19.
4. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación

2. Ser portador de cualquier enfermedad crónica que pudiera interferir en la puntuación de síntomas (rinitis o rinosinusitis alérgica o crónica u otras causas de obstrucción nasal crónica (desviación septal, etc); tabaquismo, asma, EPOC.
3. Edad menor de 18 años
4. Uso de inmunodepresores (incluidos los esteroides sistémicos) en los últimos 30 días.
5. Embarazadas o lactantes.
6. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas.
7. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas.
8. Que no pudieran cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio.
9. Pacientes infectados por SARSCoV-2 confirmados por PCR o test rápido.

TRATAMIENTO UTILIZADO:

Ivermectina gotas (0.6 mg/ml), Cert. Nº 58.382, ANMAT

Composición: cada 100 ml, 0,6 g de ivermectina.

Carragenina spray, Cert. n° Nº 57.232, ANMAT

Composición: cada 100 ml, 0,9 g de cloruro de sodio y 0,17 g de carragenano.

ESQUEMA POSOLÓGICO:

Se efectuó un disparo del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 disparos del spray en la cavidad bucal.

Se esperaron 5 minutos y se aplicó 1 gota de Ivermectina solución oral sobre la lengua.

Se evitó la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento.

Este esquema posológico se repitió 5 veces al día, cada 4 horas, siendo el último del día previo al descanso nocturno.

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

•Visita 1 = Día 0: proceso de consentimiento informado, criterios de elegibilidad, examen físico, aleatorización, cuestionario de síntomas, explicación del seguimiento a distancia, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido), entrega de medicación.

•Visita 2 = Día 7: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19

•Visita 3 = Día 14: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido).
Fin del tratamiento.

Ambos grupos continuaron con cuidados estándares para la prevención del contagio.

•Visita 4 = Día 21: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas.

•Visita 5 = Día 28: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas.
Fin del estudio

TRATAMIENTO COMPARADOR (COHORTE 2):

Como comparador se utilizó una rama de voluntarios sanos que no recibieron ninguna medicación de profilaxis. Únicamente realizaron cuidados estándares.

DATOS GENERALES:

Total de Personal de Salud incluido en el Ensayo: **229** (doscientas veintinueve)

• Cohorte 1, con IVERCAR: **131** (ciento treinta y uno)

- Cohorte 2, sin IVERCAR: **98** (noventa y ocho). Grupo control ó comparador. Ambos grupos coincidieron en: iguales Equipos de Protección Personal; iguales características etarias; iguales áreas de trabajo; igual ámbito laboral; iguales tiempos de exposición.

RESULTADOS FAVORABLES:

GRUPO CON IVERCAR: **0 hisopados +** en los controles (2° y 3° semanas)

GRUPO SIN IVERCAR: **11 hisopados +** en los controles (igual lapso); **11,14 %** de este grupo.

Valor de p por prueba de chi cuadrado = <0,0001

EFECTOS ADVERSOS:

No se observaron.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La actual pandemia por COVID 19 ha provocado un desconcierto entre la Comunidad Médica Mundial.

Poco a poco se han ido conociendo las características taxonómicas y fisopatogénicas del virus (1,2,3,4,5,6), su forma de ingreso por vía rino-oro- faríngea y conjuntival (7,8,9), la importancia de la saliva y de las glándulas que la producen como primera “estación” de acantonamiento y reproducción virales (10,11,12,13), y los riesgos del personal expuesto.

A los múltiples ensayos terapéuticos, de escasa o nula respuesta, se debe sumar la prevención del contagio.

En ese sentido, un conocido antiparasitario -la ivermectina- ha venido demostrando su efecto viricida ante diversas entidades nosológicas (14,15,16,17), a la vez que se ha ido conociendo su excelente biodisponibilidad y tolerancia (18,19,20).

Asimismo, las carrageninas ya han demostrado su efecto viricida en herpes, rinovirus y encefalitis japonesa (21,22), y –recientemente- se ha confirmado su utilidad en el COVID 19.

En nuestro ensayo, el uso de ivermectina + carragenina tópicas –asociado a los elementos de Protección estándar- incrementó la resistencia a contraer la enfermedad, en forma altamente significativa ($p < 0,0001$).

Esto hace al tratamiento evaluado una herramienta muy valiosa, para optimizar la protección de las personas más expuestas a contraer la enfermedad, tal cual es el Personal de Salud.

Enfermeros	7	63,6
Residente anestesia	1	9,1
Jefa sala laboratorio	1	9,1
Médico terapia	1	9,1
Auxiliar hemoterapia	1	9,1

TOTAL	11	100 %
-------	----	-------

Tabla 1: DISTRIBUCIÓN POR TAREAS ENTRE LOS 11 POSITIVOS

Protocolo I.D.E.A. Seguridad y eficacia del uso combinado de ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aaspirina contra COVID 19

RESUMEN:

La pandemia por COVID 19 ha generado un reto formidable al quehacer médico, desde la investigación hasta la puesta en práctica.

Hemos desarrollado un Protocolo, basado en la fisiopatogenia del virus, y en fármacos aprobados por ANMAT y por Salud Pública.

Sus resultados preliminares son presentados en este Artículo.

INTRODUCCIÓN:

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

Se aisló un virus, denominado SARS-CoV-2 (COVID 19).

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

La única porción distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, que expande el tropismo o incrementa la transmisión del virus.

Una de las porciones más conservadas de la proteína es el dominio de unión a receptor, el cual presenta afinidad a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, ECA2, y a un segundo receptor, el TMPRSS2, permitiendo el ingreso del virus a la célula huésped.

La mayoría de los pacientes presentarán formas leves y/o serán asintomáticos, pero con alta contagiosidad.

En los pacientes pediátricos, la fiebre y la tos son los síntomas comunes de COVID-19. También odinofagia, fatiga excesiva o diarrea.

En general, se tratará de cuadros leves, incluso asintomáticos (lo cual no impide que sean contagiantes).

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

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

Los PIMS pueden causar vasculitis.

Los PIMS tiene características en común con el síndrome de shock tóxico y la enfermedad de Kawasaki.

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

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

La SHLH, en adultos, se desencadena con mayor frecuencia a causa de infecciones virales y sobreviene en el 3,7– 4,3% de los casos de sepsis.

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

No obstante, se han ido reportando casos con afectación de tejidos y órganos en los que la concentración de 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 (SAC), la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y –con menor aparatosidad pero igual riesgo latente- en todos los estados de hipercoagulabilidad (HC).

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.

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) distinta de la CID..

MATERIAL Y MÉTODOS:

Como tratamiento compasivo de esta pandemia, se desarrolló el Protocolo I.D.E.A., que integra el uso combinado y gradual de Ivermectina, Aspirina, Dexametasona y Enoxaparina, más el eventual agregado de ventilación (no invasiva y/o invasiva) todos ellos dependientes en dosis y administración, del estadio al inicio del tratamiento.

La ivermectina, inicialmente usada para el tratamiento de ectoparasitosis y enteroparasitosis, ha demostrado poseer una acción viricida per se, desde el virus del herpes hasta el de la Encefalitis del Nilo Occidental.

Más recientemente, se ha evaluado su utilidad in vitro sobre el COVID 19.

El Protocolo I.D.E.A. fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital A. A. Eurnekian (Ezeiza), y por su par de la Municipalidad de Ezeiza.

Se trató de un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, sin comparación entre cohortes.

Se utilizó un consentimiento informado para la aplicación “off label” de la ivermectina.

Los criterios de exclusión fueron: menores de 5 años y mujeres gestantes.

El Protocolo I.D.E.A. se halla incrito en la National Library of Medicine (USA y en la FDA (USA)), con la identificación NCT04425863 de los clinicaltrials.gov y # 151561 respectivamente.

Como este Protocolo está específicamente destinado a personas infectadas con Covid 19, su implementación surge de la confirmación de la patología mediante hisopado. La dosificación y combinación de los fármacos arriba citados se basa en la escala de severidad creada ad hoc y que se reproduce a continuación:

CRITERIOS MENORES	CRITERIOS MAYORES
Fiebre inferior a 38,5 Episodios diarreicos aislados Hiposmia o Hipogeusia Desaturación leve (entre 96 y 93%) Disnea sine materia Polimioartralgias, Cefalea persistente, Dolor abdominal	Fiebre mayor de 38,5° Diarrea (más de 3 deposiciones diarreicas/día) Conjuntivitis flictenular Desaturación marcada (inferior a 92%) Taquipnea (FR > 25/minuto)

INTERPRETACIÓN

Compromiso leve	Compromiso moderado	Compromiso severo
Criterios menores únicamente	3 Hallazgos mayores ó 2 mayores + 2 menores	4 Hallazgos mayores ó 3 mayores + 2/3 menores

En función de la ubicación de cada paciente en el grado de compromiso detectado, y previa firma de consentimiento informado, se lleva adelante el siguiente esquema posológico:

SEVERIDAD DEL CASO	IVERMECTINA	CORTICOIDES	AAS / ENOXAP.	VENTILACION
Confirmado ó con firme sospecha (se suspende ante los resultados -)	24 mg oral en una sola dosis (ó su equivalente a 300 mcg/ Kg), a repetir en una semana	No	Aspirina 250 mg oral (1 vez por día)	No
Id. + Clínica leve	idem	Dexametasona 4 mg (parenteral) 1 vez por día	Idem	No

Cuadro Moderado	36 mg oral (ó su equivalente a 450 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso leve	Ídem	Enoxaparina mg /Kg de peso (100 UI/Kg.) dos veces al día	1 Oxígeno lavado a bajo flujo ó Concentrador de oxígeno
Caso severo con Neumonitis bilateral	48 mg por SNG (ó su equivalente a 600 mcg/ kg), a repetir en una semana con dosis de caso moderado	Ídem ó Pulsos de Corticoides	Ídem	ARM

EQUIVALENCIAS

Dosis de 300 microgramos/ kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 1,5 gotas/kg de peso
Dosis de 400 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 2,25 gotas/kg de peso
Dosis de 600 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas = 3 gotas/kg de peso

RESULTADOS:

Entre los días 27 de mayo de 2020 y la redacción del presente manuscrito (26 de Junio de 2020), se diagnosticaron 161 pacientes, mediante hisopado (PCR).

Los mismos fueron divididos en las categorías arriba citadas.

Los leves y/o asintomáticos (138 del total; 85,7 %) fueron tratados ambulatoriamente. En algunos casos, debido a las carencias habitacionales, se reubicaron en centros de refugio acondicionados ad hoc.

Los 138 pacientes ambulatorios recibieron Ivermectina (24 mg. oral en única dosis, repetida una semana después) y aspirina (250 mg/día, todos los días).

La población se constituyó por 75 mujeres y 63 varones.

La distribución etaria de este grupo fue:

Menores de 19 años	12	8,7 %
20 a 29 años	30	21,7 %
30 a 39 años	33	23,9 %
40 a 49 años	27	19,6 %
50 a 59 años	9	6,5 %
60 a 69 años	15	10,8 %
70 a 79 años	6	4,3 %
80 ó más años	6	4,3 %

15 días después de sus diagnósticos, ninguno de ellos requirió ser admitido en el Hospital.

Por otro lado, 23 pacientes (14,3 %) debieron ser internados desde su primera consulta, por presentar un score que hacía imposible su tratamiento ambulatorio. Sus características fueron las siguientes:

Distribución por género: 11 mujeres y 12 varones.

Distribución etaria:

Menores de 30 años	3	13 %
31 a 40 años	3	13 %
41 a 50 años	5	21,7 %
51 a 60 años	3	13 %
61 a 70 años	7	30,4 %
71 a 80 años	1	4 %
81 a 90 años	1	4 %

Las condiciones al ingreso fueron: 10 moderados y 13 severos, con neumonía bilateral. Tres de este último subgrupo ingresaron directamente a la UTI.

Cada paciente recibió el esquema terapéutico y la dosis adecuada a su categorización. Aquellos casos con neumonía asociada, recibieron –además– la ATBioterapia indicada en esta pandemia.

La evolución fue la siguiente:

Buena y Alta: 15

Buena; siguen internados: 4

Estables: 3

Óbitos: 1 (paciente de 80 años)

Según la literatura, un 10 % de pacientes leves progresan a formas más severas; en nuestro caso ninguno de esos pacientes presentó esa evolución (cero internaciones).

Considerando que hay una mortalidad de hasta un 25 % de los pacientes moderados a severos que requieren internación en sala general y/o UTI, hubiésemos esperado no menos de 5 decesos; con nuestro Protocolo, esa cifra fue de 1 (uno).

No hubo efectos secundarios en ningún paciente, lo cual coincide con las investigaciones hechas por C. Guzzo en Africa, donde los efectos secundarios dosis/dependientes, se vieron con dosis 10 veces superiores a las usuales.

Las altas fueron dadas en función a: hisopados negativos y buena evolución.

CONCLUSIONES:

Nuestra propuesta terapéutica, IDEA, se basa en: la falta de evidencia sustentable en los otros tratamientos experimentales hasta ahora propuestos; el hecho que todos los fármacos incluidos se hallan en la Farmacopea Argentina, aprobados por el ANMAT y el Ministerio de Salud de la Nación; su bajo costo en relación con los otros ensayos; la menor incidencia de efectos secundarios o indeseables; y la posibilidad de uso masivo, sin las limitantes de los fármacos en ensayo.

APÉNDICES

AP. # 1

I-MASK+ Prevention & Early Outpatient Treatment Protocol for COVID-19. EEUU

AP. # 2

The B.I.R.D. Recommendation on the use of ivermectin for COVID-19. Executive Summary. Reino Unido

AP. # 3

Expert Review Report: MEDICAL SAFETY OF IVERMECTIN. Prof. Jacques Descostes. Francia

AP. # 4

Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19. Prof. Satoshi Omura. Japón

PREFACIO

PROEMIO

PRÓLOGO DE LOS AUTORES

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 noble bibliografía que iba apareciendo.

Así, frente a un agente patógeno desconocido, comenzamos a buscar 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 por lo 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 exceso de material, la mayoría sesgado y basado en intereses inconfesables.

Como debe hacerse en casos así, es fundamental separar la paja del trigo.

Nosotros, invariablemente, hemos optado por el trigo...

Y lo hicimos “a la vieja usanza”: en lugar de cortar y pegar, nos dedicamos a pensar.

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...”