**FUNDAMENTOS:**

El presente proyecto de ley tiene con finalidad la autorización del uso compasivo ampliado de la IVERMECTINA para casos de COVID-19 con fines preventivos para el ámbito de salud y con fines terapéuticos para casos de pacientes con hisopado positivo de Covid-19

La Ivermectina es una droga antiparasitaria para uso humano y también veterinario que se aplica desde hace más de 30 años. Está aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para infecciones parasitarias y por lo tanto, tiene un potencial de reutilización y se encuentra ampliamente disponible debido a su inclusión en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.

De acuerdo con  el comunicado publicado en la página de MINCYT (Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación)  en este momento el proyecto  de uso de ivermectina cuenta con aprobaciones de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y deberá definir a futuro el mejor modo para determinar si el efecto identificado se traduce en una utilidad clínica o epidemiológica o ambas, así como el modo de administración con las necesarias medidas de seguridad y eficacia.

La ANMAT en sus consideraciones sobre esta pandemia, en marzo de este año ratificó las disposiciones del año 2005 en lo que respecta a la autorización del uso de medios compasivos, limitándola a los casos en que los medicamentos figuren en la farmacopea nacional, tengan escasos o nulos efectos secundarios y además que no haya una medicación específica como tratamiento. En ese sentido, el presidente de la ANMAT, Manuel Limeres, se manifestó diciendo que, hasta ahora, el único fármaco que ha dado resultados promisorios es la Ivermectina.

Es importante destacar que las revisiones recientes y el metanálisis indican que la dosis alta de ***Ivermectina tiene una seguridad comparable a la del tratamiento estándar de dosis baja***, aunque no hay evidencia suficiente para sacar conclusiones sobre el perfil de seguridad en el embarazo.

 Amén de lo manifestado existen numerosos antecedentes que avalan el uso de la Ivermectina para el Covid-19. Así un trabajo dirigido por la Universidad de Monash en Melbourne, Australia, junto al Peter Doherty Institute of Infection and Immunity, evidenció en cultivos celulares que la Ivermectina, disponible en todo el mundo, es capaz de matar al coronavirus en 48 horas. “*Hemos descubierto que incluso una sola dosis podría eliminar todo el virus a las 48 horas y que, además, a las 24 horas se produce una reducción realmente significativa”*, revelaron los investigadores, cuyo trabajo fue publicado en la revista ***Antiviral Research***.

En ARGENTINA  en abril de este año y a partir del conocimiento de esta noticia, diferentes equipos de investigación argentinos con experiencia en el conocimiento farmacológico y en la realización en ensayos clínicos con Ivermectina en dosis más elevadas a las que suele prescribírsela, o que venían realizando estudios exploratorios en torno a la posibilidad usar este fármaco para el tratamiento de otras enfermedades -lo que se conoce como reposicionamiento de drogas-, decidieron aunar esfuerzos y experticias para poner a prueba, mediante ensayos clínicos in vivo, si esta molécula antiparasitaria tenía efectos antivirales en pacientes con COVID-19.

Se trata de una investigación interdisciplinaria realizada íntegramente en la Argentina, enmarcada en la Unidad Coronavirus, de la que participan investigadores del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de diferentes instituciones y puntos del país.)

Fue bajo este objetivo que se conformó un consorcio público-privado entre equipos de investigación del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Tropicales de la Universidad Nacional de Salta (IIET, UNSa), el Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN, CONICET-UNCPBA-CICPBA), la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), la Unidad de Virología y Epidemiología Molecular del Hospital ”Prof. Dr. Juan P. Garrahan” y el Laboratorio Elea Phoenix S.A., que también colaboró en la co-financiación del proyecto.

“*Con la propuesta de evaluar el efecto antiviral de la Ivermectina sobre el SARS-CoV-2 en pacientes infectados, se llamó a la convocatoria extraordinaria lanzada por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Agencia I+D+i) para la presentación de proyectos orientados a mejorar la capacidad nacional de respuesta a la pandemia, y conseguir parte del financiamiento que se necesitaba para poder llevarla adelante”.* Alejandro Krolewiecki, investigador del CONICET en el IIET e Investigador Responsable y uno de los líderes del proyecto.itro.

***‘’Nueve centros de salud argentinos comenzaron a administrar la Ivermectina por la aceleración de la recuperación de los infectados.’’***

Los protocolos ya están siendo adoptados por el Hospital de Cañuelas, Clinica del Pilar y Clinicas de Bahia Blanca en la provincia de Buenos Aires, el Hospital Muñiz, (CABA) y el  Hospital de San Bernardo (Salta). Además, ya están en proceso de adopción los hospitales bonaerense de Lobos y de Esteban Echeverría. Adhieren al protocolo de profilaxis para el personal los hospitales porteños Penna y Argerich (varios servicios).

Según explicó Héctor Carvallo, coordinador académico del Hospital Eurnekian, ex profesor de medicina de la UBA y actual profesor de medicina de la UAI y de la UM, que es quien estuvo a cargo de los protocolos de ensayos, se demostró que con el tratamiento de Ivermectina se *“reduce el pasaje de formas leves a moderada o graves. Por otro lado, en las formas que debutan como moderadas o graves, aminora el pasaje a las formas críticas y a la muerte’’.*

Carvallo comentó que desde el punto de vista de la investigación, un protocolo es un ensayo que tiene una fecha de comienzo y de finalización *“con pautas de aplicación predeterminadas según las normas de Helsinsky y sobre cuyos resultados (favorables o desfavorables) se deben informar a los Comités de Ética que autorizaron su realización. Una vez finalizado, si los resultados fueron buenos (llamados ‘de superioridad’), el o las instituciones intervinientes deciden incorporar el tratamiento a sus actividades diarias: pasa a ser un Procedimiento, ‘’algo de rutina”.*

 Así, se comenzó a utilizar la Ivermectina con dos protocolos distintos: uno de ***prevención*** y otro de ***tratamiento***. En el caso de prevención, está destinado únicamente para personal de salud, que son los que se encuentran en primera línea combatiendo el virus. En el caso de tratamiento, está destinado a pacientes cuyo hisopado dio positivo de COVID-19”.

El Dr. Héctor Carvallo, informó que en lo que respecta a la profilaxis, se debe que decir que estas drogas nunca reemplazan las medidas de protección personal que se usan habitualmente. *“Nosotros lo que hicimos fue suministrar Ivermectina y carragenina a agentes de la salud de centros ubicados en distintos lugares del país. En total sumamos más de 1200 personas que lo recibieron, tanto de forma simultánea como sucesiva. A ese grupo lo comparamos con otro de unos 600 agentes de salud de los mismos centros con las mismas medidas de protección personal pero que no emplearon Ivermectina y Carragenina (Polisacárido sulfatado obtenido de algas rojas (rodophyceae) antiviral natural con actividad comprobada contra rinovirus, influenza A-H1N1, herpes, hepatitis A y papilomavirus).El resultado fue que al cabo de 3 meses de este segundo grupo se contagió la mitad, en tanto que en el grupo que usó esas drogas como profilaxis el contagio fue cero”.*

En cuanto al método para los diagnosticados de COVID-19, el especialista explicó que el protocolo se denomina IDEA y corresponde al nombre de las drogas combinadas que se proveen al paciente de acuerdo a la gravedad del caso: Ivermectina, Dexametasona, enoxoparina y aspirina. *“Se va combinando el uso de las drogas de acuerdo a la severidad de cada caso. Por el momento, hay 123 pacientes a los que les aplicamos este protocolo. De ellos, 100 fueron ambulatorios y 23 requirieron internación. Del grupo más reducido, eran pacientes con comorbilidades, y un rango de edad promedio de 65 años”,* describió Carvallo.

*“En el caso de los pacientes ambulatorios o con cuadros leves sabemos que según las estadísticas internacionales un 10 por ciento empeora y se vuelve internable. Contra esos datos, vimos que en el grupo al que lo tratamos con Ivermectina más aspirina todos se recuperaron sin necesidad de internación, es decir que ningún cuadro se agravó”.*

*“Hemos observado una reducción de la mortalidad, no contra un placebo, que sería más fácil de obtener, sino contra un grupo control al que se le brindaron otros tratamientos como la hidroxocloroquina, el plasma, Kaletra o cualquier otro disponible”.*

*“ Registramos una reducción de la letalidad de 7 a 1. O sea, 7 veces menos letalidad en el grupo tratado con este protocolo IDEA respecto del grupo tratado con otros procedimientos. Hay que destacar que hablamos de pacientes que ya ingresaron a la prueba con criterios de internación, es decir que ya no eran leves cuando los atendimos. En esos casos demostramos la reducción de la letalidad de 7 a 1”.*

***“Estos protocolos que ya se encuentran inscritos en la National library of Medicine son muy importantes, ya que todos los medicamentos están aprobados hace muchos años. La aplicación no es infalible pero es efectiva”***

 Además, la disposición: 2893 ANMAT, en el expediente N° 1-0047-0002-000610-20-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, dispone autorizar a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. a realizar el estudio clínico denominado, “estudio piloto de prueba de concepto de la eficacia de ivermectina en la reducción de la replicación de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de COVID-19, Protocolo de Investigación Clínica V 2 del 22/04/2020.

Asimismo es preciso considerar que***,***el Poder Ejecutivo Nacional amplió por el término de un  año la emergencia pública en materia sanitaria declarada por Ley N° 27.541 en razón de la Pandemia por coronavirus, ( COVID-19) declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que la Provincia de Entre Ríos ha avalado mediante el dictado del decreto N° 361/20 del 13 de marzo de 2020, en el cual también se declara la emergencia sanitaria por el término de un año en  el ámbito de la Provincia.

Es así, que en el marco de esta emergencia sanitaria y ante la actual crisis epidemiológica es menester tomar medidas que sean respaldadas normativamente y que habiliten recursos terapéuticos existentes y que pueden ser autorizados como uso compasivo, ampliado por encontrarnos en una pandemia, máxime  tratándose de un medicamento que cuenta con  registro ante la autoridad sanitaria (ANMAT), pero con nuevas indicaciones, nuevas vías de administración y nuevas posologías que las autorizadas por el ente regulatorio nacional;

Que la referida indicación de uso compasivo de medicamentos está dirigida a casos particulares e individuales, cuando se carece de tratamiento de probada eficacia o falta respuesta a los tratamientos aprobados. Esto se da en situaciones sanitarias normales y en particular, ante la presencia de enfermedades graves, terminales o enfermedades de las consideradas raras o poco frecuentes.

Esto es conteste con la declaración de Helsinki, aprobada por la Asociación Médica Mundial, que entre sus principios generales sosotiene que *“frente al incontrolado avance de una enfermedad emergente potencialmente fatal en situación de pandemia grave, donde los tiempos no son suficientes para alcanzar evidencia científica suficiente mediante un diseño de investigación experimental adecuado, se considera racional recorrer ese camino a través de mecanismos más expeditivos pero igualmente seguros para el paciente; Que resulta necesario ante la emergencia y la actual situación epidemiológica que se promueva la utilización de medicamentos/tratamientos aún no registrados o aprobados, autorizando su indicación como de "uso compasivo" cuando cumplen las condiciones normativas de aplicación nacional”*

En las circunstancias que nos ocupan y preocupan, pandemia de COVID-19 declarada por la OMS, ese uso compasivo puede ser ampliado a la generalidad la población de personal sanitario en particular, ello obliga a referirnos a un uso compasivo ampliado.

Es menester considerar que los protocolos de aplicación de esta medicación como estudios, deberán ser examinados por el Comité Central de Bioética en la Practica y en la Investigación Médica de Entre Ríos. quienes deberán tomar debida intervención.

Que la autoridad de aplicación de la presente ley deberá ser el Ministerio de Salud de la Provincia de Entre Ríos.

De todo lo expuesto puede concluirse que la utilización de este medicamento tanto de manera preventiva en el ámbito de salud, como para tratamiento de personas con hisopado positivo de COVID-19,  podría ser autorizado como uso compasivo  ampliado.

POR ELLO,

LA LEGISLATURA DE LA PROVINCIA DE ENTRE RIOS

SANCIONA CON FUERZA DE LEY

ARTICULO 1°: Autorizase el uso compasivo ampliado de la Ivermectina, dentro del territorio de la Provincia de Entre Ríos, en uso preventivo para el personal que se desempeña en el ámbito de salud y como tratamiento para pacientes con hisopado positivo Covid-19.

ARTICULO 2°: El uso compasivo ampliado de la ivermectina se realizará en instituciones de salud públicas y privadas habilitadas en la Provincia de Entre Ríos, mientras dure la emergencia sanitaria en virtud de la Pandemia declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o hasta que el producto se encuentre aprobado y autorizado para uso comercial en el territorio nacional por la ANMAT, para  esta patología.

ARTICULO 3°: Apruebanse los protocolos prevención, eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud y de tratamiento eficacia de la Ivermectina en reducir la replicación de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de COVID-19   y para uso compasivo ampliado; que obran agregados en el anexo I y anexo II y que integran la presente ley.

ARTICULO 4°: Para la utilización de la Ivermectina será necesario contar con el correspondiente consentimiento informado del paciente, familiar responsable o representante legal autorizado y con la conformidad de la autoridad sanitaria responsable del efector de salud donde se realice el tratamiento o suministro el medicamento.

ARTICULO 5°: El Comité Central de Bioética en la Practica y en la  Investigación Médica  de Entre Ríos, deberá  tener intervención en la aplicación de los  protocolos como  estudios pilotos de prueba, en prevención y tratamiento.

ARTICULO 6°: Es autoridad de aplicación de la presente ley el Ministerio de Salud de la Provincia de Entre Ríos, organismo que deberá implementar y controlar la utilización del medicamente autorizado, conforme se establece en los respectivos protocolos de prevención y tratamiento del COVID-19.

ARTICULO 7°:  De forma.

**ANEXO I**

**Protocolo de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud.**

**Tipo de estudio**: Ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, comparativo contra el cuidado estándar.

**Justificación**: 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.*

**Hipótesis de trabajo**: El personal de salud tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad. El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaringea. 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 y el tiempo de diseminación de virus.

**Objetivo principal**: Evaluar el efecto del uso de Ivermectina asociada a iota-carragenina en dosis repetidas en la cavidad oral, 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 (personal de salud), comparado contra el cuidado estándar (práctica habitual).

**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

Tiempo de persistencia del virus

**Población**: Se incluirán individuos asintomáticos ***voluntarios*** que formen parte del personal de salud del centro asistencial: profesionales médicos/as, enfermeros/as, camilleros/as, asistentes administrativos, personal de limpieza, personal de cocina.

**Criterios de elegibilidad:**

**Inclusión**:

1. Mayores de 18 años de cualquier sexo

2. Personal de salud de centros asistenciales

3. Que no tengan síntomas relacionados a la enfermedad COVID-19.

4. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por

escrito

**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 corticosteroides 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 puedan cumplir con las tareas tareas administrativas correspondientes.

Pacientes infectados por SARSCoV-2 confirmados por PCR o test rápido autorizado por ANMAT.

**Discontinuación**:

1. Serán discontinuados todos aquellos sujetos que utilicen cualquier otra medicación tópica nasal o bucal durante el tiempo del estudio (sprays o nebulizaciones con descongestivos, corticoides, antibióticos, etc).

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

**Tratamiento a utilizar**: -

Ivermectina gotas (6 mg/ml), Composición: cada 100 ml, 0,6 g de ivermectina.

Ivermectina comprimidos (6 mg)

Cert. Nº 58.382, ANMAT

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**:

**Ivermectina**: 12 mg./una vez x semana (2 comprimidos de 6 mg o 60 gotas.)

**Carragenina**:

Un disparo del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 disparos del spray en la cavidad bucal. Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.

***El esquema se realizará durante 8 semanas***

Durante los días 8 a 56 el individuo registrará el cuestionario de síntomas y registro de efectos adversos cada 15 días.

La entrega de medicación se realizará cada 15 días sujeto al cuestionario de síntomas y efectos adversos, en caso de presentar criterios de infección se realizará toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido). Asimismo si se registraran efectos adversos se suspenderá inmediatamente el esquema.

**Análisis estadístico**: Se presentará una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para comparar las variables continuas se utilizará una prueba t o prueba de Wilcoxon, mientras que, para las variables no continuas o categóricas, se utilizará un test de chi-cuadrado o de Fisher. Para el análisis de seguridad se presentará la tasa de incidencia de los EA reportados describiendo su severidad y su relación con el tratamiento.

 **ANEXO II**

**PROTOCOLO DEL HOSPITAL FRANCISCO J. MUÑIZ**

Estudio piloto de prueba de concepto de la eficacia de ivermectina en reducir la replicación de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de COVID-19.

Introducción:

La ivermectina (IVM) un antiparasitario de amplio uso en medicina humana y veterinaria, con millones de dosis administradas anualmente a través de los programas de distribución masiva de drogas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO - 2016).

Este medicamento es de administración oral y se utiliza habitualmente en el tratamiento nematodes y ectoparásitos. Tiene una amplia distribución en tejidos y un perfil de seguridad muy favorable. La ivermectina tiene pocos efectos secundarios, según se ha demostrado con su uso continuado en campañas de tratamiento masivo durante más de 20 años (Thylefors). Se han descripto como reacciones secundarias: irritación ocular leve; somnolencia; enzimas hepáticas elevadas y raramente hipotensión postural. Aún a dosis superiores a las aprobadas, el fármaco ha mostrado alta seguridad (Navarro).

La dosificación de IVM para las indicaciones aprobadas es de 150 a 400µg/kg, siendo 200µg/kg la dosis habitual, la cual se administra en comprimidos de 3 y 6mg. En estudios de nuestro grupo,

hemos evaluado farmacocinética y seguridad de dosis de hasta 700µg/kg con el objetivo de trabajar en administraciones a dosis fija del medicamento (Muñoz).

Justificación:

En el contexto de la pandemia COVID-19 un reporte ha sido publicado acerca de la alta actividad de la IVM en suprimir la replicación viral en cultivos celulares, con una IC50 2µM (Caly); el uso de este medicamento aparece con potencial utilidad en el tratamiento. El perfil de seguridad de IVM y su amplio uso permite avanzar en su exploración en pacientes infectados con SARS-CoV-2 como prueba de concepto de su potencial utilidad en el manejo de pacientes expuestos al desarrollo de COVID-19.

Objetivo primario: evaluar el impacto virológico de un tratamiento con Ivermectina (IVM) en pacientes en estadios tempranos de COVID-19 medidos mediante la determinación de carga viral en muestras de hisopado nasal y en plasma

Población: individuos con infecciones confirmadas por SARS-CoV-2 en secreciones respiratorias determinadas por hisopado nasofaríngeo en los primeros 5 días de sintomatología y sin forma clínica grave definida como el no requerimiento en unidades de terapia intensiva.

Régimen de tratamiento: IVM 600µg/kg vo por día x 5 días. (con comida de un contenido graso de aprox. 15 gramos). Comprimidos de 6mg de IVM

Criterios de inclusión principales:

1. Edad entre 18 y 69 años.

2. Infección confirmada por SARS-CoV-2 mediante PCR.

3. Inicio de síntomas dentro de los 5 días anteriores a la firma del Formulario de Consentimiento Informado.

4. Sin otras enfermedades significativas (e.j: oncohematológicas activas, inmunodeficiencias, infección por HIV con recuento de CD4<300, EPOC, insuficiencia renal con creatinina >1,8 mg/dL).

Criterios de exclusión principales:

1. Requerimiento de cuidados intensivos.

2. Utilización de medicamentos con posible actividad vs SARS-CoV-2 tales como cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir, azitromicina, remdesivir en los últimos 3 meses.

3. Uso de medicación inmunodepresiva (incluyendo corticoesteroides sistémicos) en los últimos 30 días.

Tamaño muestral:

45 sujetos a randomizar entre IVM vs control en relación