



Gaceta Médica Boliviana
ISSN: 1012-2966
ISSN: 2227-3662
gacetamedicaboliviana@gmail.com
Universidad Mayor de San Simón
Bolivia

Evaluación de la Ivermectina más Anticoagulación versus Anticoagulación en Pacientes Críticos no Ventilados, con COVID-19: Ensayo Clínico Multicentrico en Cochabamba, Bolivia

Ortega Martinez, Rommer Alex; Carpio Deheza, Gonzalo

Evaluación de la Ivermectina más Anticoagulación versus Anticoagulación en Pacientes Críticos no Ventilados, con COVID-19: Ensayo Clínico Multicentrico en Cochabamba, Bolivia

Gaceta Médica Boliviana, vol. 44, núm. 2, 2021

Universidad Mayor de San Simón, Bolivia


Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445674707008>

DOI: <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.350>

Evaluación de la Ivermectina más Anticoagulación versus Anticoagulación en Pacientes Críticos no Ventilados, con COVID-19: Ensayo Clínico Multicentrico en Cochabamba, Bolivia

Evaluation of Ivermectin plus Anticoagulation vs Anticoagulation in Critical non-Ventilated Patients with COVID-19: Multicenter Clinical trial in Cochabamba, Bolivia

Rommer Alex Ortega Martinez rommeralexo@gmail.com
Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud, Cochabamba,
Bolivia., Bolivia

 <https://orcid.org//0000-0001-8702-3405>
Gonzalo Carpio Deheza
Hospital Univalle., Bolivia

Gaceta Médica Boliviana, vol. 44, núm. 2, 2021

Universidad Mayor de San Simón, Bolivia

Recepción: 25 Octubre 2021
Aprobación: 11 Noviembre 2021

DOI: <https://doi.org/10.47993/gmb.v44i2.350>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445674707008>

Resumen: La falta de drogas contra el COVID-19 y la crisis sanitaria respaldaron para evaluar la ivermectina mas anticoagulación (ANCO) versus ANCO en pacientes críticos no ventilados con COVID-19, y efecto en la clínica, complicaciones y sobrevida.

Objetivos: evaluar la ivermectina vs la anticoagulación en los pacientes críticos con COVID-19 no ventilados, y su efecto en la clínica del paciente, parámetros laboratoriales, evolución y complicaciones en Hospitales de 2do y 3er nivel (Hospital Sud y Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud-CNS), gestión 2020-2021. Material y métodos: ensayo clínico, aleatorizado; julio 2020 a enero 2021, rama con ivermectina (0,2 mg/k) + ANCO y otra ANCO; con dos grupos de variables y tres evaluaciones.

Resultados: 44 pacientes inscritos, 27 al Hospital Sud y 17 CNS; 64% al grupo de ivermectina+ANCO, 57% sexo masculino. Media de edad 57,3 años; de hospitalización 13 días; obesidad 40%; posibilidad de recuperación con ivermectina 10 días y ANCO > de 20 días. La media de la saturación de oxígeno inicial (SatO₂) 79% (PaO₂/FiO₂=60) en el grupo con ivermectina+ ANCO y 75% (55) en el grupo ANCO; en una medición final 86% (138) y 83% (120) respectivamente. La primera evaluación, mostro Rho Spearman=-0,7 entre SatO₂ y frecuencia respiratoria (FR) y un Rho=-0,7 entre pH y FiO₂ en la tercera evaluación. Sobrevida de 26 días, RR=0,98, IC 95% (0,49-1,98), sin diferencias en ambas ramas (p=0,94); 27% intubados con ivermectina+ANCO y 21% ANCO; >60% ingresaron a la terapia intensiva; probabilidad de necesitar Intubación, con RR de 0,76, IC 95% (0,42-1,40), (p=0,4).

Conclusiones: Ivermectina no reduce la mortalidad ni posibilidad de intubación. Evolución depende de gravedad, si están polimedicados, días de progresión y uso de oxígeno. Es necesario estandarizar combinaciones, dosis, muestras grandes y homogéneas; por el momento no podemos recomendar el uso de la ivermectina.

Palabras clave: efectividad, ivermectina, anticoagulantes, COVID-19.

Abstract: The lack of drugs against COVID-19 and the health crisis prompted to evaluate ivermectin plus anticoagulation (ANCO) versus ANCO in non-ventilated

critically ill patients with COVID-19, and the effect on clinical outcome, complications and survival.

Objectives: To evaluate ivermectin vs anticoagulation in non-ventilated critical patients with COVID-19, and its effect on the patient's clinical condition, laboratory parameters, evolution and complications in 2nd and 3rd level hospitals (Hospital Sud and Hospital Obrero No. 2 of the Caja Nacional de Salud-CNS).

Material and methods: Randomized clinical trial, from July 2020 to January 2021, ivermectin (0.2 mg/k) + ANCO arm and ANCO arm; with two variable groups and three assessments. Results: 44 patients enrolled, 27 at Hospital Sud and 17 CNS; 64% to the ivermectin+ANCO group, 57% male. Average age 57.3 years; of hospitalization 13 days; obesity 40%; possibility of recovery with ivermectin 10 days and ANCO > 20 days. The mean initial oxygen saturation (SatO₂) 79% (PaO₂/FiO₂=60) in the group with ivermectin + ANCO and 75% (55) in the ANCO group; in a final measurement 86% (138) and 83% (120) respectively. The first evaluation showed Rho Spearman=-0.7 between SatO₂ and respiratory rate (FR) and a Rho=-0.7 between pH and FiO₂ in the third evaluation. 26-day survival, RR = 0.98, 95% CI (0.49-1.98), with no differences in both arms (p = 0.94); 27% intubated with ivermectin + ANCO and 21% ANCO; >60% were admitted to intensive care; probability of needing intubation, with RR of 0.76, 95% CI (0.42-1.40), (p = 0.4).

Conclusions: Ivermectin does not reduce mortality or possibility of intubation. Evolution depends on severity, whether patients are polymedicated, days of progression and use of oxygen. It is necessary to standardise combinations, doses, large and homogeneous samples; for the moment we cannot recommend the use of ivermectin.

Keywords: effectiveness, ivermectin, anticoagulants, COVID-19.

La ivermectina es un agente antiparasitario de amplio espectro aprobado por la Food Drug Administration (FDA), tiene actividad antiviral y antiinflamatoria contra una amplia gama de virus in vitro como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), identificado como un inhibidor de interacción entre la integrasa del VIH, proteína (IN) y el heterodímero α 1 importina (IMP) responsable para la importación nuclear y la replicación del virus; y otros como el virus del dengue (VDEN), con un ensayo clínico de fase III en Tailandia en 2014 a 2017, en la que se observó una dosis oral diaria para ser seguro, con reducción en los niveles séricos de virus Proteína NS1, pero sin ningún cambio en la viremia o beneficio clínico; finalmente se mencionan el virus del Nilo Occidental, equino venezolano, virus de la encefalitis (VE), la gripe, virus de la rabia, virus Zika (VZIK) ¹⁻³.

La ivermectina está inscrita en la Lista Modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de medicamentos esenciales, con un efecto antihelmíntico e insecticida potente cuando se administra por vía oral en dosis terapéuticas de 150 o 200 μ g/kg a rumiantes, cerdos, caballos o seres humanos, donde producen concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de 11 a 54 ng/ml, con toxicidad aguda por encima de 24.000 μ g/kg en primates y 80.000 μ g/kg en caninos.; en estudios de fase I, se han administrado dosis de hasta 2000 μ g/kg en ayunas o hasta 600 μ g/kg después de una comida alta en grasas, esta última, administrada por vía oral resultó en una C_{máx} de 118,9 ng/ml (45,2-455,1 ng/ml).; tiene metabolismo hepático; luego de una dosis oral estándar en humanos, alcanza niveles plasmáticos máximos de 3 a 5 horas; en contraste la vida

media plasmática es de 12 a 66 horas. La acción de esta droga para el SARS-CoV-2, está sobre la base de la superfamilia Importina (IMP), donde el transporte nuclear de proteínas hacia y fuera del núcleo depende de la señal y está mediado por esta proteína IMP ? y ?.. Revisiones recientes indican que las dosis altas de ivermectina tienen propiedades comparables de seguridad como el tratamiento estándar de dosis baja, tal como lo indico Cali L. et al en abril del 2020 donde se eliminaron las concentraciones virales in vitro en 48 horas; posterior a esta revisión, la comunidad médica se refirió a la importancia de examinar la relevancia clínica y las concentraciones de esta droga ^{1,5}.

Un estudio clínico multicéntrico Argentino en enero 2020, con 45 pacientes, demostró ausencia de la enfermedad con una concentración > 160 ng/dl.; desde otro punto de vista el estudio de Carvallo H. et al en Argentina el 2020, utilizo el acrónimo IDEA (ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina), con efecto favorable en los pacientes con cuadro clínico leve, pero muy cuestionado por los datos estadísticos.; en Navarra ? España, un ensayo clínico, piloto, doble ciego controlado, en 24 pacientes con sintomatología leve, se usó la ivermectina en comparación con un placebo, sin mostrar diferencias, ni en el resultado de la PCR, excepto leve disminución de IgG, mejoría de la hiposmia, anosmia y tos.. Por otro lado muchos países distribuyeron la ivermectina, como en Egipto, Perú, Paraguay y Brasil, con disminución de los pacientes positivos con COVID-19.. Ante la presencia de una robusta evidencia, la FLCCC/LACCC (Línea de Alianza en Cuidados Críticos frente al Covid-19) sugiere usar la ivermectina como profilaxis o post exposición, protocolo denominado I-MASK+, asociado a vitamina D3, vitamina C, Zinc, melatonina y aspirina; lamentablemente retractado en octubre de este año ¹⁰. Desde otra óptica en un estudio iraní se ha demostrado que la ivermectina redujo la mortalidad, el uso de oxígeno y tiempo de hospitalización, usando la combinación hidroxloroquina e ivermectina ¹¹. El estudio de Elgazzar et al. el 2020 en Egipto, que usó hidroxloroquina e ivermectina, demostró controlar la infección y la tormenta de citoquinas ^{11, 12}. Un estudio iraquí, donde se usó la ivermectina + doxiciclina versus terapia estándar, demostro disminución en el tiempo de recuperación y la mortalidad ¹³. Hasta la fecha, no se ha podido recomendar un tratamiento específico para el COVID-19, más aun en pacientes críticos, demandantes de oxígeno, sin ventilación mecánica, evaluando su efecto en la clínica, posibilidad de intubar y sobrevida; en los últimos meses han aparecido varias cartas editoriales como Lopez Robeiro et al e indican que la ausencia de conocimiento de la evidencia antagónica a una idea que apoyamos, cuenta como evidencia a su favor y donde no todo vale, acerca de la ivermectina ¹⁴; Chaccour C. et al indico mantener el rigor en tiempos de urgencia, sobre todo tomando en cuenta los efectos secundarios de la ivermectina ¹⁵; o la opinión de Beltrão Molento M. dedicado a la medicina veterinaria, quien apunta que el COVID-19 y la prisa por la automedicación y la auto dosificación con

ivermectina es una advertencia ¹⁶; demostrando el poco apoyo a esta medicación.

La incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con COVID-19, sin trombopprofilaxis, fue del 25%, con 40% de mortalidad; niveles aumentados de dímero D, predijeron TEV con sensibilidad 85%, especificidad 89% y valor predictivo negativo 95%; existen mecanismos adicionales que podrían contribuir al aumento de TEV, incluido el daño endotelial, la trombosis microvascular y oclusión, o incluso mecanismos autoinmunes y antiinflamatorios; el compromiso del equilibrio entre la coagulación del huésped y vías fibrinolíticas, generan depósitos de fibrina y un efecto pro coagulante ¹⁷. En un cohorte prospectivo en tres UCI's de Francia, con el objetivo de comparar la ocurrencia eventos trombóticos entre pacientes con Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) más COVID-19 y sin COVID-19; demostró mayores complicaciones trombóticas en el grupo de COVID-19 con SDRA (11,7 % vs 4,8 %, OR 2.6, p=0.035), además se observó parámetros de la coagulación alterada, con TP, antitrombina, plaquetas, fibrinógeno, aPTT y Dímero D altos, siendo la embolia pulmonar predominante (16,7%). Se sugieren iniciar dosis habituales de Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes que no están críticos, sin embargo, en los críticos se sugiere incrementar la dosis (Enoxaparina 40 mg cada 12 horas o 0.5 mg/kg/peso cada doce horas y finalmente Heparina no fraccionada (HNF) 7500 U cada 8 horas). Asimismo, proponen extender la misma hasta luego del alta, siempre y cuando el paciente tenga factores de riesgo; en otro orden de ideas se prefiere la HBPM sobre la HNF, el precepto se invierte si el paciente presenta una injuria renal ^{18,19}.

La enfermedad grave por coronavirus 2019 esta complicada con una coagulación intravascular diseminada (CID); así, la aplicación de anticoagulantes ha sido recomendada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (SITH), con disminución de la mortalidad en pacientes críticos; una característica clínica de la infección grave por COVID-19 es la insuficiencia respiratoria con coagulopatía pulmonar ²⁰. Las alteraciones de laboratorio, están asociados con un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica, ingreso en la unidad de terapia intensiva (UTI) o muerte; sin embargo, aún se desconoce si estos cambios hemostáticos son un efecto específico de SARS-CoV-2 o son consecuencia de una tormenta de citoquinas ²¹. En la actualidad la mayoría de los pacientes tienen un curso leve o moderado; hasta un 5 a 10% pueden tener un desenlace mortal, por lo que existe una necesidad urgente de medicamentos efectivos, sobre todo en pacientes estables y que no requieran ventilación mecánica ya que el tratamiento de sostén en esa etapa es más importante ²². De este modo las múltiples combinaciones, buscan disminuir la mortalidad, progresión del cuadro, tiempo de recuperación, el uso de oxígeno, la tormenta de citoquinas y la carga viral; desde otro orden de cosas, la gran mayoría de los pacientes responden bien sin ninguna terapia, por lo que, no hay necesidad de usar antivirales; sin embargo, esperar hasta que los pacientes estén gravemente

enfermos, podría causarnos perder una ventana de tratamiento temprano
7, 11- 13, 22 .

La historia de las pandemias está llena de intervenciones, como la implementación de vacunas, que toma entre 12 a 18 meses; desarrollar un nuevo medicamento, pero llevaría varios años; finalmente probar drogas existentes contra el COVID-19 (23). En ese marco, el uso de la ivermectina, ampliamente disponible, con bajo porcentaje de complicaciones, bajo costo, debe usarse en ensayos clínicos validados, con características homogéneas, tanto en pacientes, dosis y combinaciones; desde otro punto de vista la anticoagulación es una opción, sobre todo si tomamos en cuenta a la trombo inflamación como causa de la evolución tórpida.

Material y métodos

Este es un estudio experimental, del tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado, simple ciego y multicentrico, en el Hospital del Sud y el Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud (CNS), en Cochabamba ? Bolivia, en el periodo de julio del 2020 hasta enero del 2021; todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes mayores a 18 años, con necesidad hospitalización en sala general o la Unidad de Terapia Intensiva (UTI); con diagnóstico de COVID-19 con prueba molecular (RT PCR) positiva; con demanda de oxígeno (Puntas nasales, máscara facial, ventilación mecánica no invasiva, cánula nasal de alto flujo), asociado a una $FiO_2 > 35 \%$, $FR > 20/\text{min}$, $SatO_2 < 90 \%$, sin requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, pacientes bajo anticoagulación en forma profiláctica o terapéutica (Enoxaparina de 0,5 a 1 mg/k o HNF 5000 U cada 12 u 8 horas). Se excluyeron a los pacientes que no se encontraron en la UTI o sala general de COVID-19; que requieran asistencia respiratoria mecánica; con importante compromiso de la perfusión tisular (ritmo urinario $< 0.5 \text{ ml/k/hora}$, mala perfusión periférica y soporte vasopresor con noradrenalina $> 0,15 \text{ ug/K/min}$); Plaquetopenia $< 50,000 \text{ 109/L}$; además pacientes con trauma de cráneo severo que requieran sedación profunda; embarazadas, lactancia y pacientes que tomaron la ivermectina previamente.

El enmascaramiento fue únicamente para los pacientes; tomando en cuenta la cantidad de pacientes hospitalizados, de cercado entre 18 a 80 años, en los meses de abril, mayo y junio del 2020, en el hospital del sud y el Hospital Obrero Nro. 2, se obtuvo un promedio de 514 pacientes como universo y según el cálculo del tamaño de muestra, con un margen de error máximo admitido del 10%, se debería obtener 81 pacientes como tamaño de la población, con un nivel de confianza de 95%; sin embargo, según el cálculo de error muestral para poblaciones finitas, con un tamaño de la población de 81 pacientes, se obtuvo 44 pacientes, con un error máximo admitido de 10,05% y un intervalo de confianza de 95%.

La técnica de muestreo fue probabilístico, aleatorio simple; que consistió en la separación de los grupos del 1 al 81, donde los pares se

designaron para el grupo de ivermectina más anticoagulación e impares para el grupo de anticoagulación sin ivermectina y sobre la base de un software (n + p), se obtuvo una lista de números que se asignaron para la creación de sobres manilas numerados y rotulados con el título del trabajo de investigación, el mismo contenía la hoja de recolección de datos, el consentimiento informado y una hoja de observaciones; finalmente los sobres se distribuyeron a los centros en mención; fueron manejados por un equipo de médicos generales, intensivistas y residentes (medicina interna y terapia intensiva), con previa capacitación; se obtuvieron 3 mediciones de la clínica, los signos vitales y algunos laboratorios, al ingreso, al 3er día y a los 7 días. En relación con las dosis de la ivermectina, la misma fue de 0,2 mg/k/día o 200 ug/k/día, utilizando la presentación habitual de 6 mg (laboratorio ifa, como ifamina®), siendo subvencionada por el mismo familiar o pacientes, gracias a su costo accesible; la dosis oscilo entre 12 a 18 mg/día, que se administró el 1er, 2do y 7mo día, asociado a leche una vez al día²⁴. En relación con la anticoagulación se aplicó la recomendación de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia²⁵. Al momento de la finalización el sobre fue cerrado herméticamente para luego ser entregado al investigador responsable.

Los datos obtenidos, fueron codificados y tabulados en el programa SPSS versión 24, Microsoft Excel y el software estadístico R versión 3.0.1 (R Project, 2013)²⁶⁻²⁹. Inicialmente se aplicó un análisis exploratorio de datos; para la validación estadística los resultados descriptivos fueron reportados como números y porcentajes, además se emplearon pruebas no paramétricas como el valor de P para chi2, U de Mann Whitney, coeficiente de correlación Rho Spearman en los efectos adversos y evolución laboratorial; el análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, funciones de supervivencia mediante el método de Log-Rank para evaluar si existe diferencia entre tratamientos; para la validación clínica en los efectos del medicamento, necesidad de intubación orotraqueal y complicaciones relacionadas al empleo de ivermectina+ANCO versus ANCO en el manejo de COVID-19 en pacientes críticos no ventilados se empleó el riesgo relativo (RR) (IC 95%) $a/(a+b)/c/(c+d)$, la reducción relativa del riesgo (RRR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT). Este estudio consiguió la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Mayor de San Simón (UMSS), el Hospital Obrero Nro.2 de la CNS y el Hospital del Sud. (Figura 1).

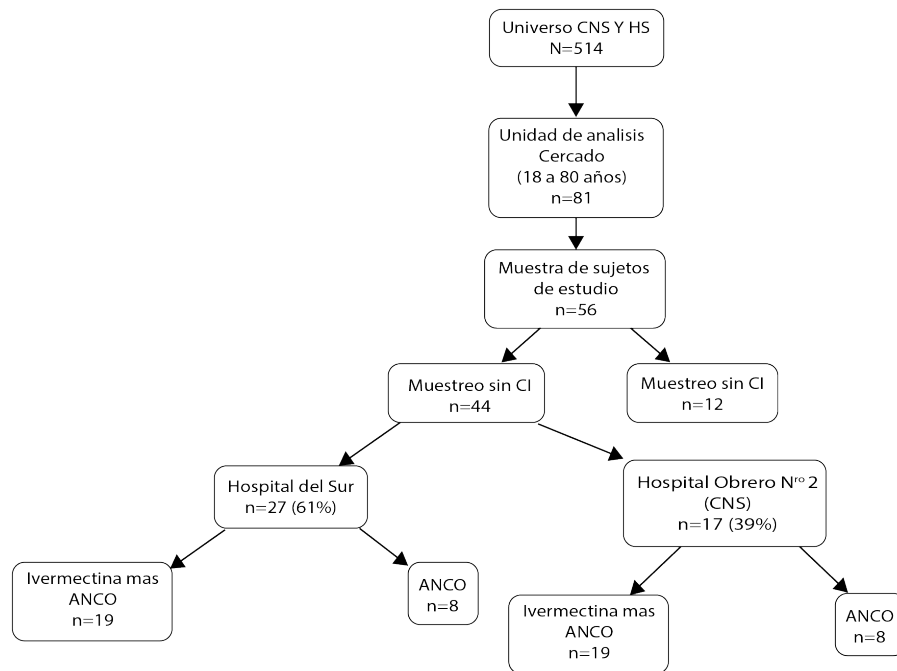


Figura 1
Flujograma del ensayo clínico

Resultados

El Hospital del Sud presento 61% y el Hospital Obrero Nro. 2 de la Caja Nacional de Salud el 39% de pacientes; 34 pacientes provinieron de Cercado-Cochabamba, el resto con 2 pacientes cada uno, de Colcapirhua, Sacaba, Quillacollo y Punata respectivamente; referente a la inclusión de pacientes, un 30% se randomizó en el mes de agosto del 2020 y un 18% en enero del 2021; por otro lado, de los 44 pacientes, se ha dividido, el 64% al grupo de ivermectina + ANCO y el 20% al grupo de ANCO (1:0,75); 57% pertenecieron al sexo masculino, de los cuales > del 50%, pertenecieron al grupo etario entre 41 a 65 años; la media de edad fue de 57,3 años ($\pm 14,74$); tomando en cuenta sus actividades, 41% fueron jubilados, 30% aun empleados y 23% pertenecieron a labores de casa. En relación con los factores de riesgo, tenemos a la obesidad con el 40%; los signos y síntomas más habituales fueron la disnea, fiebre y cefalea; más del 64% ingresaron a Terapia Intensiva, tanto en la CNS como en el Hospital del Sud; considerando la interface utilizada, se percató que el 48% uso una máscara de alto flujo tipo snorkel en el Hospital Sud y en la CNS el 18% uso una máscara facial de alto flujo adaptada con dos tubuladuras, bolsa con reservorio, válvula de PEEP y filtros humidificadores, ambos con una función similar a una cánula nasal de alto flujo; el resto usaron mascarar faciales y ventilación mecánica no invasiva. Desde otra perspectiva, al final requirió intubación oro traqueal el 27% en el grupo de ivermectina + ANCO y 21% en el grupo de ANCO; en relación con los días de hospitalización más del 80% se hospitalizo por > de 5 días, 46% en el grupo de ivermectina y 32% en el grupo de ANCO ($P < 0,05$); por

ultimo del 43% que falleció, un 27% perteneció al grupo de ivermectina + ANCO y 10% al grupo de ANCO. (Tabla 1)

Tabla 1

Datos demográficos de los pacientes con ivermectina+ANCO y solo ANCO

Características	Valor (%)	ANCO+Ive rmetina	ANCO	Valor de P*
Nro.	44 (100%)	28 (64%)	16 (20%)	
Hombre	25 (57%)	16 (36%)	9 (21%)	0,9
Mujer	19 (43%)	12 (27%)	7 (16%)	
H. Sud	27 (61%)	19 (43%)	8 (18%)	0,24
CNS	17 (39%)	9 (21%)	8 (18%)	
Co morbilidades				
Obesidad	20 (46%)	13 (30%)	7 (17%)	0,86
Diabetes M.	6 (14%)	3 (7%)	3 (7%)	0,45
HTA	4 (9%)	4 (9%)	0	0,11
Motivo de consulta				
Tos	35 (80%)	22(50%)	13(30%)	0,83
Disnea	42 (96%)	26 (59%)	16 (36%)	0,27
Fiebre	19 (43%)	12 (27%)	7 (16%)	0,95
Sintomatología				
Fiebre	38 (86%)	26 (59%)	12 (27%)	0,09
Disnea	44 (100%)	28 (64%)	16 (36%)	0,1
Cefalea	26 (59%)	16(36%)	10(23%)	0,72
Astenia	12 (27%)	8 (18%)	4 (9%)	0,79
Mialgias	23 (52%)	16 (36%)	7 (16%)	0,39
Odinofagia	3 (7%)	1 (2%)	2 (5%)	0,25
Tos	24 (55%)	17 (39%)	7 (16%)	0,27
Hiposmia	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0,68
Disgeusia	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0,68
Intubación Oro traqueal				
Con IOT	21 (48%)	12 (27%)	9 (21%)	0,44
Sin IOT	23 (52%)	16 (36%)	7 (16%)	
Días de Hospitalización				
< de 5 días	7 (16%)	5 (11%)	2 (5)	0,77**
5 a 10 días	13 (30%)	8 (12%)	5 (11%)	
> de 10 días	24 (55%)	15 (34%)	9 (21%)	
Vivo	25 (57%)	16 (36%)	9 (21%)	0,95
Fallecido	19 (43%)	12 (27%)	7 (10%)	

* Chi2 de Pearson ** U de Mann Whitney
CNS: Caja Nacional de Salud

IOT: Intubación oro traqueal
ANCO: Anticoagulación

En lo que respecta a la parte descriptiva, se realizaron dos mediciones, donde la SatO₂, en el grupo de ivermectina+ANCO, en una medida inicial presentó una mediana de 79% ±1,4 (IC 75,68-81,61); en el grupo

de ANCO 75% \pm 2 (IC 70,92-79,58); en una medición final 86% \pm 1,7 (IC 82,83-89,67) y 84% \pm 3,2 (IC 76,95-90,68), respectivamente. En suma, la PaO₂/FiO₂ en el grupo de ivermectina+ANCO, en una medida inicial presentó una mediana de 60 \pm 5,5 (IC 48,86-71,38); en el grupo de ANCO 55 \pm 5,1 (IC 44,35-66,15); en una medición final 138 \pm 15,6 (IC 106,22-170,13) y 120 \pm 19,8 (IC 78,02-162,78), respectivamente. Con respecto a la frecuencia respiratoria (FR) en el grupo de ivermectina +ANCO, en una medida inicial presentó una mediana de 34/min \pm 1,2 (IC 31,82-36,97); el grupo de ANCO 38/min \pm 2,2 (IC 44,35-66,15); en una medición final 27/min \pm 1,7 (IC 23,57-30,72) y 31/min \pm 2,1 (IC 26,12-35,25), respectivamente. (Figura 2)

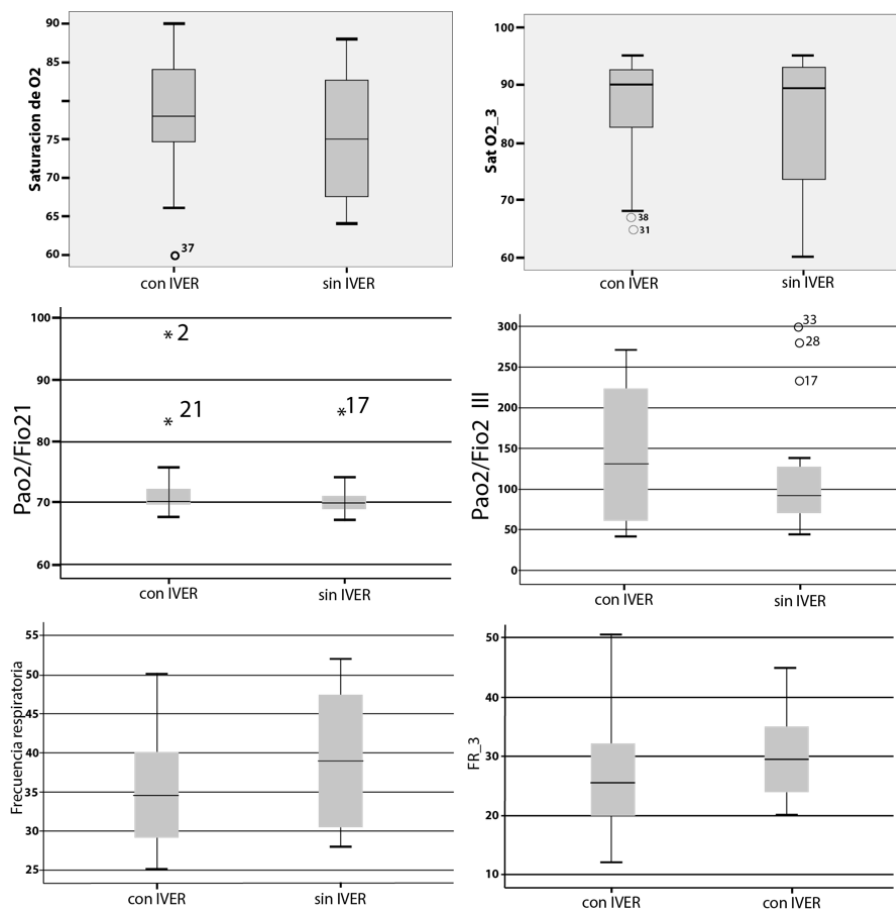


Figura 2

Medición inicial y final de la Saturación de Oxígeno, las PaO₂/FiO₂ y la frecuencia respiratoria en ambas ramas Ivermectina +ANCO (con iver) y solo ANCO (sin iver). En la Figura 2a vemos la medición inicial de la SatO₂ y en la Figura 2b su medición final. En la Figura 2c observamos la medición inicial de la PaO₂/FiO₂ y en la 2d su medición final. En la Figura 2e vemos la medición inicial de la frecuencia respiratoria y en la Figura 2f su medición final.

Con fines de representación, se han dividido las matrices de correlación en dos grupos de variables el primero (FR, FC, PA, PaO₂/FiO₂, SatO₂, FiO₂) y el segundo (EB, HCO₃, PCO₂, pH, ferritina, Dimero D, TL, perfil renal, hepático y hemograma), finalmente se practicaron tres evaluaciones; por otro lado, asumimos una relación elevada cuando Rho de Spearman \geq (\pm 0,7). En la primera evaluación la mejor correlación para

el primer grupo se presenta entre la SatO₂ y la FR (Rho=-0,7). Para el segundo grupo de comparación, no hay relación entre las variables de interés. En una segunda evaluación las correlaciones para el primer grupo de variables son bajas en todos los casos (Rho<0,5); para el segundo grupo de comparaciones, se tiene una elevada correlación para PO₂ y HCO₃ (Rho=0,7, p<0,05). En la tercera evaluación, para el primer grupo de variables, se presenta una elevada correlación entre la SatO₂ y FC (Rho=-0,7) y moderada entre la SatO₂ y FR (Rho=-0,6); en el segundo grupo los valores de pH presentan elevada correlación con la PO₂, SatO₂, FiO₂ y PaO₂/FiO₂ (0,8, -0,6, 0,7 y 0,7, respectivamente). Con las ramas del ensayo clínico, en la primera evaluación la correlación es ligeramente inferior para el caso del tratamiento con Ivermectina (Rho -0,67), en ambos casos se presenta una relación inversa (SatO₂ y FR). En la segunda evaluación, el tratamiento con Ivermectina muestra una relación inferior en comparación con el tratamiento sin Ivermectina (PO₂ y HCO₃). En la tercera evaluación el pH y la FiO₂ están mejor relacionados para el tratamiento con Ivermectina; en el último caso, la relación del tratamiento sin Ivermectina es inferior en comparación con el otro tratamiento (-0,3 vs. -0,7), en el resto, el pH tiene una correlación similar con la PaO₂/FiO₂, PO₂ y SatO₂ entre ambas ramas del ensayo (Figura 3)

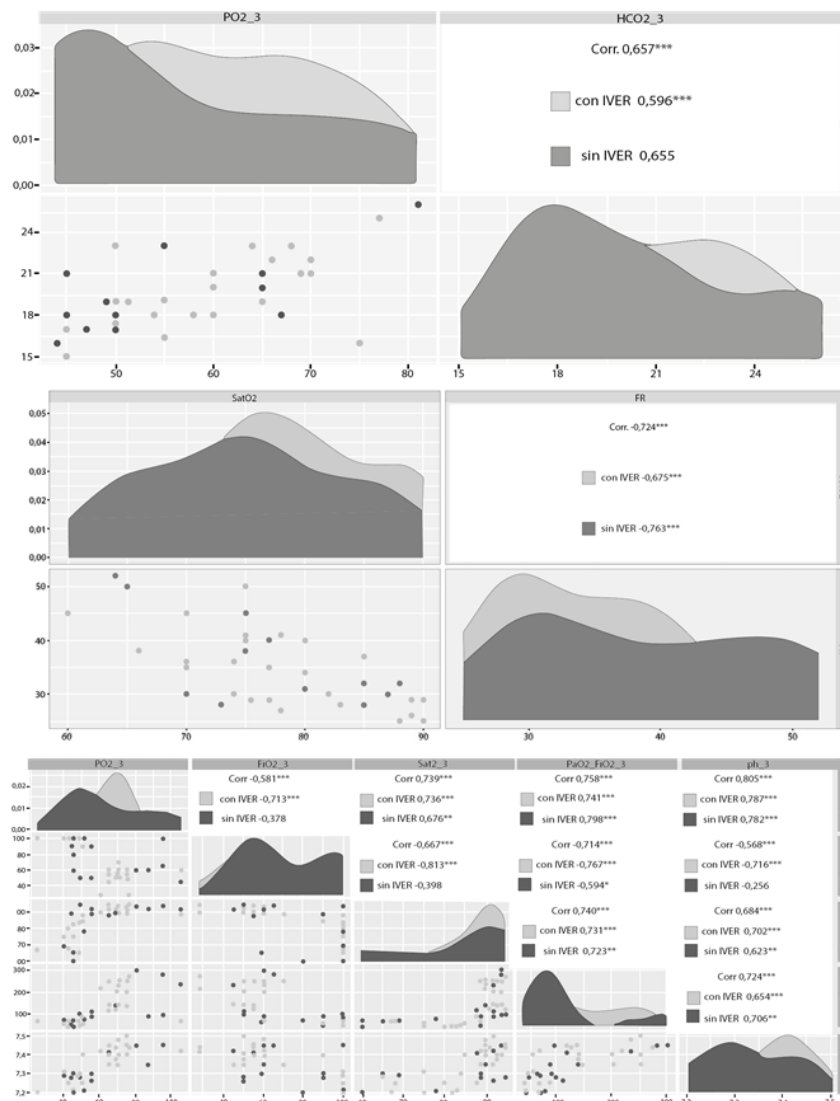


Figura 3

Funciones de densidad y relación entre las diferentes mediciones de las variables más destacadas. 3a. SatO2 y FR para la primera evaluación; 3b. PO2 y HCO3 para segunda evaluación; 3c. entre pH y variables de interés para la tercera evaluación.

Desde otra óptica, los resultados de acuerdo con la prueba de U de Mann-Whitney, muestran que sólo existe una diferencia significativa para la FiO2 en la segunda evaluación, donde en el tratamiento sin Ivermectina, era mayor al tratamiento con Ivermectina ($93 \pm 9\%$ vs. $82 \pm 18\%$); para el tratamiento sin Ivermectina, la FR fue mayor al tratamiento con ivermectina (34 ± 7 ; 30 ± 7).

En el análisis de riesgo, se tomó en cuenta la intubación oro traqueal, el estado del paciente al final del seguimiento y las complicaciones; su evolución se calculó para 3 momentos, a los 10, 20 y 27 días de hospitalización; para este análisis se consideró sólo el estado del alta al día de evaluación, siendo el estado favorable como vivo (paciente recuperado y dado de alta); el estado de alta (vivo) de los pacientes en los 10, 20 y 27 días, para el grupo de ivermectina + ANCO fue de 6,12 y 13; en el grupo de ANCO fue de 2,9 y 9 respectivamente. La mediana de

sobrevida para el total de pacientes fue de 26 días (IC 95%: 19,4-32); la curva de Kaplan-Meier para la función de supervivencia, uso el método de Log-Rank o contraste de hipótesis para cotejar las curvas entre las dos ramas de tratamiento, puede apreciarse que los intervalos de confianza se sobreponen entre sí, entre las funciones de supervivencia de ambos tratamientos (Figura 4).

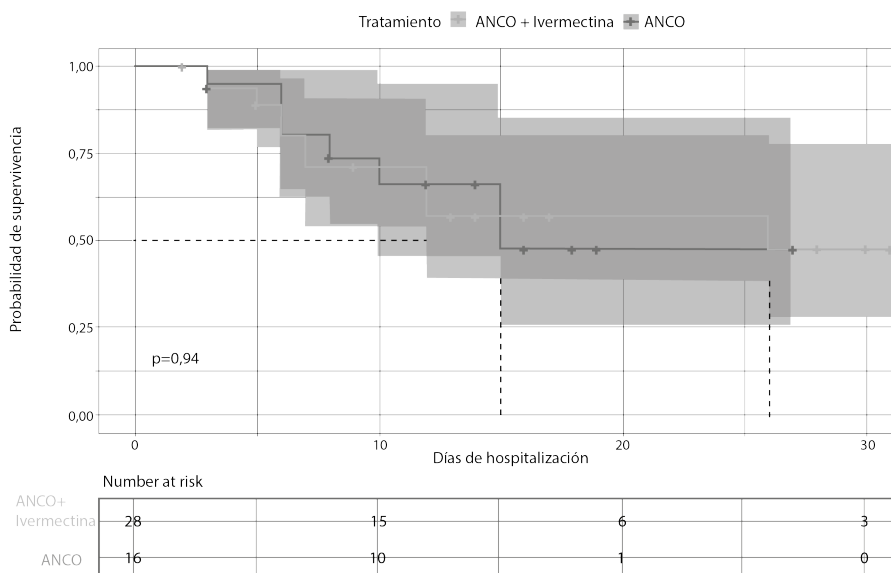


Figura 4

Curvas de Kaplan-Meier para ambos tratamientos evaluados.

En el análisis de riesgo de la tabla 2, tomando en cuenta la posibilidad de intubación oro traqueal, fallecimiento o complicaciones, se aprecia el resultado para el uso de Ivermectina + ANCO; la prueba de independencia no demuestra una relación significativa entre el tratamiento y las variables de salida ensayadas ($p > 0,05$), este resultado se ve reflejado en el IC 95% para el RR, en el que para todos los casos la unidad se encuentra dentro del intervalo; por otro lado el RA en este mismo grupo, es cercana a 50%, lo que indica niveles de azar elevados. Los resultados de evolución del riesgo de recuperación para el tratamiento con Ivermectina + ANCO, demuestran que tienen un resultado favorable sólo hasta los primeros 10 días, mientras que para el grupo de ANCO solo para los días 20 y 27, la evidencia demuestra que el tratamiento con ANCO produce mejores indicadores de recuperación. (Tabla 2 y 3)

Tabla 2
Principales indicadores de riesgo para el uso de Ivermectina + ANCO.

Para el uso de ivermectina +ANCO	Necesidad de intubación (intubado)	Complicaciones (Presentes)	Estado de alta (Fallecido)
Chi2 (p valium)	0,732 (p=0,392)	0,16 (p=0,69)	0,003 (p= 0
R, Absoluto (RA)	0,43	0,50	0,43
R, Relativo (RR)	0,76	0,89	0,98
IC 95% para RR	0,42	0,50	0,49
	1,40	1,57	1,98
OR	0,60	0,78	0,96

ANCO: Anticoagulación. OR: Odds ratio. RR: Riesgo relativo
RA: Riesgo absoluto

Tabla 3
Evolución del riesgo de recuperación para el tratamiento con Ivermectina.

	Días		
	10	20	27
Tratamiento	A+I/A	A+I/A	A+I/A
Riesgo relativo (RR)	1,7/0,6	0,8/1,3	0,8/1,2
Reducción relativa del riesgo (RRR)	0,7/-0,4	-0,2/0,3	-0,2/0,2
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	0,1/-0,1	-0,1/0,1	-0,1/0,1
Número necesario tratar (NNT)	11,2/-11,2	-7,5/7,5	-10,2/10,2

A+I: Anticoagulación + ivermectina. A: Anticoagulación

Discusión

Nuestro ensayo clínico, incluyó 44 pacientes, de los cuales el 61% perteneció al Hospital del Sud y 39% a la CNS; el motivo de los grupos heterogéneos fue porque una gran parte vino tomando ivermectina y algunos no firmaron el consentimiento informado; el 64% pertenecieron al grupo de ivermectina + ANCO, con el 36% al sexo masculino, en contraste con el estudio de Chaccour C. et al. con 58% de varones en su grupo de ivermectina³⁰. La media de edad con 57,3 años, semejante al estudio de Bermejo Galan L.E. et al en Brasil con 53,4 años; en relación con los factores de riesgo la obesidad se presentó con un 40%, similar al estudio en mención con 37,5%, la diabetes mellitus con 14% (28,1%) e hipertensión arterial con 9% (43,4%), esta última más frecuente en el estudio brasileño³¹. En relación con la dosis de ivermectina, en el caso nuestro con 0,2 mg/k/peso, en contraposición, el estudio de Krolewiecki et al, en Argentina, con 45 pacientes y uso 0.6 mg/k/peso por cinco días, mostró una reducción de la carga viral >50%, en los pacientes que tenían una concentración de la droga > 160 ng/ml, pero sin diferencia en la evolución clínica³². Otro estudio en España a dosis única con 0.4 mg/k/peso en pacientes asintomáticos también demostró un aclaramiento viral y menos ingreso hospitalario³⁰; un reporte reciente demostró que con una dosis de 0,5 mg/k/peso usado en roedores para disminuir la progresión

de la hepatitis B, dentro la familia del RNA coronavirus se demostró buenos resultados; ante la presencia de dosis heterogéneas no es posible estandarizar la dosis de la ivermectina y menos sin guías que recomienden su uso en pacientes con la enfermedad de COVID-19.

En relación con los días de hospitalización, nuestro estudio presentó una media de 13 días ± 9 , a diferencia del ensayo clínico de Shahbaznejad L. et al con 8 días, usando la ivermectina, en comparación con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir, mejorando la clínica, como la disnea tos y la linfopenia, aunque de igual manera con grupos pequeños de estudio ³³; el estudio de Ahmed S. et al demostró 9,7 días de hospitalización como promedio ³⁴; es poco probable que la cantidad de días de hospitalización se vea influenciada por la administración de la ivermectina y más aún cuando un promedio en general supera los 7 días; desde otro punto de vista nuestro trabajo demostró en una medición inicial una SatO₂ de 79% como mediana en el grupo de ivermectina y 75% en el grupo sin ivermectina; en una medición final se observó una SatO₂ de 86% en el grupo de ivermectina y 83% en el grupo sin ivermectina, en contraste el estudio de Okumus N. et al reflejó una SatO₂ que mejoró de 90 a 94% en el grupo de ivermectina y de 90 a 93% en el grupo sin ivermectina ($p=0,005$ y $p=0,003$ respectivamente); Vallejos J. et al público una media de SatO₂ de 96%, muy por encima de los valores nuestros ³⁵; en este sentido no hay punto de comparación de este valor en nuestros pacientes; de hecho muchos mostraron varios días de evolución y algunos requirieron dispositivos de oxígeno de alto flujo; en relación con la PaO₂/FiO₂ nuestro estudio, en una medición inicial mostró una mediana de 60 en el grupo de ivermectina y de 55 en el grupo sin ivermectina, siendo valores muy bajos en relación con el estudio de Okumus N. et al que mostró una PaO₂/FiO₂ inicial en pacientes ventilados de 159 en el grupo de ivermectina y en el de control 197; en otro orden de ideas nuestro estudio mostró en una medición final de la PaO₂/FiO₂ un valor de 138 en el grupo de ivermectina y 120 en el grupo sin ivermectina; en el caso de Okumus N. et al la PaO₂/FiO₂ llegó a subir a 236 y 221 respectivamente ³⁶, valores mucho más altos que nuestro estudio; es evidente que la calidad de pacientes son diferentes, aunque en el estudio citado estaban ventilados, es probable que la adaptación a la hipoxemia de nuestros pacientes a 2574 m s.n.m. sea mejor, por otro lado se puede inferir que una gran parte de nuestros pacientes llegan con muchos días de evolución, con una gran cantidad de medicamentos en curso como antibióticos de amplio espectro, corticoides, antivirales y otros, que podrían representar mayor compromiso clínico.

Tomando en cuenta la presentación clínica el 100% de nuestros pacientes presentaron disnea, 86% fiebre y 59% cefalea como predominantes; en suma, el estudio de Okumus N. et al mostro a la disnea con 77%, fiebre 59%, tos 53% y 17% la cefalea, muy diferente al estudio de Samaha A.A. et al con anosmia en un 38%, alteración en el gusto con 30%, fiebre con 24% y tos con 14%; recientemente retractado ³⁷; en nuestro medio la sintomatología preponderante fue la respiratoria, más que los

que comprometen la olfacción y gusto ^{36,38}; por otro lado en el estudio SAINT (The SARS-CoV-2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial) o ensayo clínico de la ivermectina en Navarra publicada en su versión protocolo y artículo original con 24 pacientes mostró una recuperación de la hiposmia, anosmia y no así en el aclaramiento viral ^{8,30}, recientemente en el estudio piloto de Pott-Junior H. et al, la administración de ivermectina fue segura y redujo los síntomas, el aclaramiento viral ³⁹. La evolución del riesgo de recuperación indica que sólo hasta los 10 días el tratamiento con Ivermectina podría ser favorable, hallazgo muy similar al estudio de Mahmud R. et al en Bangladesh donde se combinó la ivermectina más la doxiciclina, en pacientes con cuadros leves a moderados, encontrando una recuperación clínica hasta antes de los 7 días ^{40,41}; en contraposición el tratamiento con ANCO es más favorable a los 20 y 27 días, lo que podría reflejar la importancia de la anticoagulación y además de los corticoides como tratamiento vital para la enfermedad de COVID-19.

En relación con las diferentes correlaciones, las mismas son moderadas o bajas, en general ($Rho < 0,6$); tomando en cuenta la primera evaluación, la correlación más elevada ($Rho = -0,7$) fue la de SatO₂ y FR, reflejando que si la SatO₂ sube la FR tendría que disminuir, como compensación de la administración de oxígeno u otras medidas iniciales más que la toma de la ivermectina. En la segunda evaluación, la mejor correlación se presentó entre PO₂ y HCO₃ ($Rho = 0,7$), pero no es posible contrastarlos. Con la tercera evaluación, se presenta un incremento en los valores de correlación en general, se destaca que los niveles de pH se correlacionaron adecuadamente con las 4 variables de interés (PO₂, SatO₂, FiO₂ y PaO₂/FiO₂), siendo mucho mayor la correlación de FiO₂ y el pH para el grupo de tratamiento con Ivermectina ($Rho -0,7$), con lo que teóricamente al subir o mejorar el nivel de pH la FiO₂ tendría que disminuir, sin embargo, no podemos encontrar utilidad clínica al respecto ya que la disminución o el aumento de la FiO₂ depende del estado clínico del paciente y es poco probable que se deba al uso de la ivermectina.

Desde otro punto de vista en el estudio de Bermejo Galan L.E. et al, el uso de la ivermectina no redujo el uso de oxígeno, ingreso a la terapia intensiva ni el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica; en el caso nuestro 27% fueron intubados del grupo de ivermectina + ANCO, 21% en el grupo de ANCO y >60% requirieron ingreso a la UTI ³¹; tomando en cuenta el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, el estudio de Vallejos J. et al, donde se evaluó su efectividad en pacientes con cuadros leves y que no estaban hospitalizados, se demostró que los pacientes que utilizaron ivermectina requirieron ventilación mecánica a los 5 días, mucho más antes que el grupo placebo (OR 1,34 95% IC 0,30? 6,07; $p = 0,7$), sin embargo en el caso nuestro se demostró un RR de 0,76 95% IC (0,42-1,40; $p=0,4$), que refleja una significancia estadística parcial. (35). Por otro lado, en el caso nuestro no vimos correlaciones y menos importancia estadística en el aspecto clínico, con el uso de la ivermectina; si bien existen varios estudios in vitro, algunos in vivo muestran la utilidad de la ivermectina como el de Arebalo A.P. et al que

aplico virus de la hepatitis en un roedor, un coronavirus de ARN de la familia de tipo 2 similar al SARS-CoV-2 disminuyendo la progresión de la enfermedad ⁴². En nuestro ensayo clínico multicéntrico, en pacientes críticos no ventilados, el grupo que recibió Ivermectina, a pesar de tener valores de $RR < 1$, no podría ser considerado como un factor de protección por encontrarse el valor de 1 dentro del IC 95%; el mismo es corroborado por otros estudios como la revisión sistemática y metaanálisis de Mohan Padhy B. et al donde el uso de la ivermectina se inclina a favor de disminuir la mortalidad y mejorar la evolución clínica, aunque con una calidad de evidencia baja ⁴³.

Referente a la sobrevida de los pacientes, de acuerdo con las curvas de Kaplan y Meier, con el método de Log-Rank, puede apreciarse que los intervalos de confianza se superponen entre sí durante todo el tiempo, permitiendo concluir que no existe diferencia entre las funciones de supervivencia de los tratamientos con ivermectina+ANCO y ANCO ($p=0,94$); equivalente al estudio de Brasil con Bermejo Galan L.E. que comparo tres ramas de tratamiento con la cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina ³¹; tomando en cuenta el aclaramiento viral Chaccour C. et al tampoco demostró mayor sobrevida con el uso de ivermectina ³⁰; en contraposición, en nuestro caso, la mortalidad en el grupo de ivermectina fue de 27% y 16% en el de ANCO; en un metaanálisis con 1173 pacientes de Román Y.M. et al, no mostro disminución en la mortalidad con el uso de la ivermectina ⁴⁴, lo cual demuestra más resultados heterogéneos con el uso de ivermectina. Dentro los indicadores de riesgo en este estudio, tomando en cuenta la mortalidad en los pacientes que utilizaron la ivermectina, la mediana de sobrevida para el total de los pacientes fue de 26 (IC 95%= 19.4-32) y el $RR= 0.98$, (IC 95%= 0.49-1.98) sin significancia estadística, en contraposición se reflejó en el cohorte retrospectivo de Cepelowicz Rajter J. et al, una baja mortalidad en el grupo de ivermectina con un OR 0,52, (IC 95%=0,29-0,96, $P=0,03$) y en pacientes con gran compromiso pulmonar un OR 0,15, (IC 95%= 0,05-0,47, $P=0,001$) y no así en el éxito de intubación; luego del ajuste entre grupos y riesgo de mortalidad aun presentaron datos similares ⁴⁵; de igual forma el estudio de Karale S. et que indica el riesgo de mortalidad con un OR 0,39, (IC 95%=0,22-0,70) en pacientes leves a moderados ⁴⁶.

La falta de medicamentos específicos, la gran crisis sanitaria a nivel mundial, las terapias intensivas colapsadas, la escases de oxígeno, permitió el uso indiscriminado de diferentes drogas, como la ivermectina, demostrando lo desprotegido que estamos ante una real pandemia; en varios estados y países fue aprobado y recomendado, como en la República del Perú y la región noreste de Beni de Bolivia, citados por Jans D. et al.; en contraste Rodríguez Mega E. et al hace referencia que pocos países de América Latina utilizaron la ivermectina como un tratamiento de rutina, en el norte Bolivia se administraron 35 0000 dosis a los trabajadores de la salud y en Perú se vendieron alrededor de 20 000 botellas de ivermectina de grado animal en el mercado negro como tratamiento para COVID-19, muy distante de ser una recomendación fuerte ^{47,48}.

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina el 2015, otorgado a William C. Campbell y Satoshi Ōmura por sus aportes que llevaron al descubrimiento de la ivermectina, ha tenido un sin fin de estudios enfocados en otras patologías y sobre todo virales, sin embargo, aun no cumple criterios científicos para recomendarla en la enfermedad de COVID-19 ⁴⁹; por otro lado existen varias combinaciones como en el ensayo clínico no randomizado de Elalfy H. et al, donde demostraron un mejor aclaramiento viral en los pacientes con COVID-19 con la administración de ivermectina, nitazoxanida, ribavirina y zinc ⁵⁰); pero exiguas con anticoagulación y corticoides que evidentemente están recomendados.

La gran cantidad de ensayos clínicos con dosis heterogéneas, hacen imposible estandarizar el uso de ivermectina y menos sin guías que recomienden su aplicación en pacientes con la enfermedad de COVID-19; la presencia de cuadros clínicos variados, la altitud elevada de diferentes regiones, la compensación por la administración de oxígeno como primera medida, los días de evolución, la medicación previa impropia, el uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo desde un principio; permitieron una respuesta favorable en algunos pacientes, pero no así por la ivermectina; desde otra perspectiva debemos tomar en cuenta los factores de riesgo como la obesidad, que revelan mal pronóstico; es evidente que la ivermectina es un medicamento pleiotrópico, pero aun no podemos recomendarlo para el manejo del SARS-CoV-2, no obstante, al ser una droga galardonada necesita más estudios pre-clínicos, como lo indica Kinobe R.T et al ⁵¹, mejor recolección de datos con muestras más grandes, pacientes homogéneos, dosis estándar, pero sobre todo debemos enfocarnos en mejorar nuestra estructura de salud con más centros hospitalarios, más personal de salud idóneo y sobre todo recomendar la vacunación a más del 70% de nuestra población.

Nuestras limitaciones fueron, lidiar con una estructura de salud paupérrima y sobre todo, no contar con equipos de investigación sólidos que permitan llevar adelante estos proyectos, sin enfocarse únicamente en el manejo asistencial; es necesario crear una reflexión hacia nuestras autoridades para que se dé la importancia necesaria a este rubro, por otro lado advertimos varios artículos que retractaron la información acerca de la ivermectina, siendo promisorios a un principio, empero con baja evidencia científica.

Referencias bibliográficas

1. Ventura-García L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, Aldasoro E, et al. Socio-Cultural Aspects of Chagas Disease: A Systematic Review of Qualitative Research. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9).
2. Goffman E. *Stigma : notes on the management of spoiled identity.* London: Penguin Books;1963. 147 p.
3. Weiss MG. Stigma and the social burden of neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(5).

4. Stangl AL, Earnshaw VA, Logie CH, Van Brakel W, Simbayi LC, Barré I, et al. The Health Stigma and Discrimination Framework: A global, crosscutting framework to inform research, intervention development, and policy on health-related stigmas. *BMC Med.* 2019;17(1):18?23.
5. Hofstraat K, Van Brakel WH. Social stigma towards neglected tropical diseases: A systematic review. *Int Health.* 2015;8(Suppl 1):i53?70.
6. Mwelecele Ntuli M. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021? 2030 (Internet). World Health Organization; 2021.196. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>
7. Gascon J, Bern C, Pinazo M-J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Tropica.* 2010;115(1-2):22?7.
8. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):419? 30.
9. Moriana, S, Ortiz G, Fanjul G. Rompiendo el silencio. Una oportunidad para los pacientes de Chagas [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.coalicionchagas.org/documents/5415804/5524305/Informe+Rompiendo+el+silencio/03be7d65-ff10-4b8d-bd1d-efc3f7673b44>
10. Alonso-Padilla J, Cortés-Serra N, Pinazo MJ, Bottazzi ME, Abril M, Barreira F, et al. Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for Chagas disease patients in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(3):145?57. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1577731>
11. Forsyth C, Meymandi S, Moss I, Cone J, Cohen R, Batista C. Proposed multidimensional framework for understanding Chagas disease healthcare barriers in the United States. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(9):1?23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007447>
12. Pinazo MJ, Pinto J, Ortiz L, Sánchez J, García W, Saravia R, et al. A strategy for scaling up access to comprehensive care in adults with Chagas disease in endemic countries: The Bolivian Chagas Platform. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(8):1?12.
13. Urias E, Vogels F, Yalcin S, Malagrida R, Steinhaus N, Zweekhorst M. A framework for Science Shop processes: Results of a modified Delphi study. *Futures.* 2020 Oct;123(2020):102613.
14. Jimeno I, Mendoza N, Zapana F, de la Torre L, Torrico F, Lozano D, et al. Social determinants in the access to health care for Chagas disease: A qualitative research on family life in the ?Valle Alto? of Cochabamba, Bolivia. *PLOS ONE.* 2021;16(8):e0255226. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0255226>
15. Sanmartino M, Hacer Frente A La Enfermedad De Chagas Partiendo De Las Concepciones De Las Poblaciones Afectadas. *Prax Educ.* 2006; (10):104-105. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=153114357015>
16. Pereira Silva F. Vivendo com Chagas: registro de histórias de vida e atividades de educação não formal com portadores de Doença de Chagas TT - Living

- with Chagas: recording life histories and non-formal education activities with Chagas Disease patients (tesis). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2019;125. Disponible en: https://acervos.icict.fiocruz.br/man/mestrado_bibmang/fernanda_silva_ioc_mest_2019.pdf
17. Oliveira Jr W de. All-around care for patients with Chagas disease: a challenge for the XXI century. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(suppl 1):181-6.
 18. Briceño-León R, Galván JM. The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102(suppl 1):109-12.
 19. Forsyth CJ. ?I Cannot Be Worried?: Living with Chagas Disease in Tropical Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(1):1-14.
 20. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Heal Care.* 2007;19(6):349-57.
 21. Ozaki Y. Quality of life and depressive symptoms in Chagas disease patients. *Qual life Res.* 2011;20:133-8.
 22. Gómez LJ, van Wijk R, van Selm L, Rivera A, Barbosa MC, Parisi S, et al. Stigma, participation restriction and mental distress in patients affected by leprosy, cutaneous leishmaniasis and Chagas disease: a pilot study in two co-endemic regions of eastern Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020;114(7):476-82.
 23. Pinazo M-J. The importance of multidisciplinary approach to deal with the new epidemiological scenario of Chagas disease. *Acta Trop.* 2015;vol 151:pp 16-20.
 24. Sanmartino M, Forsyth CJ, Avaria A, Velarde-Rodríguez M, Gómez I Prat J, Albajar-Viñas P. The multidimensional comprehension of chagas disease. Contributions, approaches, challenges and opportunities from and beyond the information, education and communication field. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2021;116(1).
 25. Pardo Flores EW, Billot C, Mendoza Claire N, Claros Zanabria E, Torrico F, Lozano Beltrán DF. Implementación de un modelo de comunicación en Chagas basado en la estrategia de educación por pares. *Gac Medica Boliv.* 2020;42(2):117-21.
 26. Hasslocher-Moreno AM, Saraiva RM, Sangenis LHC, Xavier SS, de Sousa AS, Costa AR, et al. Benznidazole decreases the risk of chronic Chagas disease progression and cardiovascular events: A long-term follow up study. *E Clinical Medicine.* 2021;31:100694. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100694>
 27. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital trypanosoma cruzi infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J Infect Dis.* 2017;215(9):1452-8.
 28. Pinazo MJ, Pereiro A, Herazo R, Chopita M, Forsyth C, Lenardón M, et al. Interventions to bring comprehensive care to people with Chagas disease: Experiences in Bolivia, Argentina and Colombia. *Acta Trop.* 2020;203(2019): 105290. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acta tropica.2019.105290>

29. Sosa-Estani S, Segura EL. Integrated control of chagas disease for its elimination as a public health problem - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):289-98.