

Ivermectina: Efectos en su uso como tratamiento de pacientes con Covid-19

Introducción

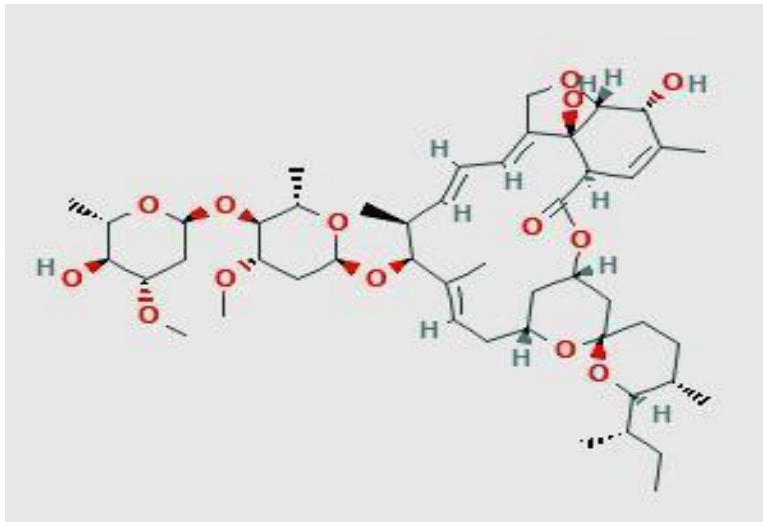
La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro con propiedades vermícidas y ectoparasiticidas de las cuales viene su nombre. Fue descubierta a mediados de la década de los setenta.

Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios de amplio espectro y sumamente activos, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*.

Aprobada en 1997 por la FDA para estrogiloidiasis en dosis única de 200 µg/kg y en escabiosis costrosa (Sarna Noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 µg/kg, cada semana por 2 semanas.

Actualmente, está siendo usada en 90 países, y aprobada para su uso en 11 especies animales; es efectiva contra 183 especies de nematodos y 129 especies de insectos y acáridos.¹

Estructura Química



Farmacocinética Ivermectina

La ivermectina es un fármaco que paraliza nematodos y artrópodos debido a la estimulación de la conductancia del ion cloro que es mediada por el GABA, esto puede producirse porque:

- (a) actúa como agonista del GABA,
- (b) estimula la liberación pre sináptica del GABA, o
- (c) potencia la unión del GABA a su receptor; de todas formas, el resultado final es el bloqueo de la transmisión post sináptica de los impulsos nerviosos.

La ivermectina no actúa contra parásitos que no tienen GABA como transmisor de impulsos nerviosos y la dosis recomendada tiene un amplio margen de seguridad en animales.

El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no es alterado por la ivermectina ya que ésta no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos donde el GABA funciona como neurotransmisor; de allí su relativa seguridad para uso humano.

El efecto de la ivermectina en oncocercosis se produce a los pocos días y dura entre 6 y 12 meses, cuando debe repetirse la dosis. Mientras la parálisis de los parásitos es el efecto más importante de la ivermectina, la supresión del proceso de reproducción es también muy significativo.¹

Absorción

La concentración plasmática máxima media del principal componente (H2B1a) observado aproximadamente 4 horas después de la administración oral de una dosis única de 12 mg de ivermectina en comprimidos es de 46,6 (\pm 21,9) ng/ml.

Distribución

Generalmente la concentración plasmática aumenta de manera proporcional con el aumento de las dosis.

Eliminación

La ivermectina se absorbe y se metaboliza en el cuerpo humano. La ivermectina o sus metabolitos se excretan casi de manera exclusiva en las heces, mientras que menos del 1 % de la dosis administrada se excreta en la orina. Un estudio in vitro llevado a cabo en microsomas hepáticos humanos sugiere que el citocromo P450 3A4 es la principal iso forma implicada en el metabolismo hepático de la ivermectina. En humanos, la semivida plasmática de la ivermectina es de aproximadamente 12 horas y la de los metabolitos es de unos 3 días.

Los estudios preclínicos sugieren que la ivermectina oral a dosis terapéuticas no inhibe de manera significativa el CYP3A4 (IC50 = 50 μ M) ni otras enzimas CYP (2D6, 2C9, 1A2 y 2E1).²

Indicaciones aprobadas por ANMAT y FDA

ANMAT

- Oncocercosis
- Estrongiloidosis
- Escabiosis
- Lesiones inflamatorias de la rosácea
- Pediculosis

FDA

- Oncocercosis
- Estrongiloidosis
- Lesiones inflamatorias de la rosácea
- Pediculosis

Interacciones medicamentosas

No se recomienda el uso concomitante de GABA agonistas, tales como barbitúricos, benzodiazepinas y ácido valproico, por la potenciación de sus efectos debido a la interacción con receptores GABA del SNC.

Notificaciones de farmacovigilancia (post comercialización) informaron que el uso concomitante con warfarina elevó los valores de INR (*International Normalized Ratio*).

Debido a que ivermectina es un sustrato del sistema transportador glicoproteína-P, asociado a la isoenzima CYP450 3A4, se podrían esperar interacciones potenciales (teóricas). En el caso de los inhibidores o inductores de la isoenzima, se aumentarían o disminuirían las concentraciones de ivermectina, respectivamente según otras prescripciones.

Inhibidores potentes de la isoenzima CYP450 3A4: eritromicina, idelalisib, ketoconazol, posaconazol, ritonavir. Otros inhibidores moderados: aprepitant.

Inductores de la isoenzima CYP450 3A4: mitotane, rifampicina, fenotiazinas, clotrimazol. Otras interacciones: el alcohol aumenta las concentraciones plasmáticas de ivermectina (se desconoce la importancia clínica) y las comidas aumentan su biodisponibilidad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ivermectina o a alguno/s de los componentes de la formulación.

Ivermectina está contraindicada en trastornos asociados a la alteración de la barrera hematoencefálica (como la tripanosomiasis africana y la meningitis).

Precauciones y advertencias

- La seguridad no ha sido evaluada en niños menores de 5 años o peso <15 kg, ni en mujeres embarazadas (Categoría C, según la FDA). Se ha administrado inadvertidamente a mujeres embarazadas durante campañas masivas de tratamiento y control de oncocercosis o filariasis linfática, sin aparición de eventos adversos en el embarazo, malformaciones congénitas, enfermedades o diferencias de desarrollo en los hijos de las mismas.
- Se sugiere utilizar con precaución en adultos mayores debido a la disminución en las funciones renales, hepáticas y/o cardíacas.
- Ivermectina se excreta por leche materna (<1% de la dosis), por lo que se recomienda evitar su uso o evaluar la relación beneficio-riesgo para la mujer durante la lactancia y su hijo debido a que no se dispone de evidencia concluyente respecto al riesgo en este período.
- La presencia de loasis como co-infección en oncocercosis, con valores de microfilaremia de *L. loa* superiores a 30.000 mf/mL, ivermectina puede provocar encefalopatía, coma u otras reacciones neurotóxicas serias.
- Se recomienda a la población no utilizar fármacos veterinarios (zooterápicos) ya que son productos desarrollados para uso exclusivo en animales.

Revisión de 1 ensayo clínico

Ensayo 1

Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial.

Métodos

Para lograr mejores resultados en pacientes con COVID-19 se necesitan enfoques terapéuticos. Se cree que la ivermectina, un fármaco ampliamente utilizado y con un perfil de seguridad favorable, actúa en diferentes sitios de unión a proteínas para reducir la replicación viral.

Debido a la evidencia de actividad contra el SARS-CoV-2 in vitro y en modelos animales, la ivermectina ha atraído el interés de la comunidad científica mundial y entre los responsables políticos.

Varios países han incluido la ivermectina en sus pautas de tratamiento, lo que ha provocado un aumento en la demanda del medicamento por parte de la población general e incluso una supuesta distribución de formulaciones veterinarias. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos para determinar los efectos de la ivermectina en COVID 19 en el ámbito clínico. La replicación viral puede ser particularmente activa al principio del curso de COVID-19 y los estudios experimentales han demostrado la actividad antiviral de la ivermectina en las primeras etapas de otras infecciones.

La hipótesis de este ensayo aleatorizado (ensayo EPIC [Estudio Para Evaluar la Ivermectina en COVID-19]) fue que la ivermectina aceleraría la recuperación en pacientes con COVID-19 cuando se administra durante los primeros días de infección.

Este ensayo aleatorizado doble ciego de ivermectina versus placebo fue realizado del 15 de julio al 21 de diciembre de 2020 por el Centro de Estudios en Infectología Pediátrica en Cali.

Los posibles participantes del estudio fueron identificados y seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple de la base de datos del estado. Los hombres adultos y las mujeres no embarazadas o en período de lactancia eran elegibles si sus síntomas comenzaron en los 7 días anteriores y tenían una enfermedad leve, definida como ambulatoria u hospitalizados, pero sin recibir oxígeno nasal de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva). Se excluyó a los pacientes si estaban asintomáticos, tenían neumonía grave, habían recibido ivermectina en los 5 días anteriores o tenían disfunción hepática o resultados de las pruebas de función hepática más de 1,5 veces el nivel normal.

Randomización

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir ivermectina oral o placebo en solución durante 5 días. Los pacientes fueron aleatorizados en bloques permutados de 4 en una secuencia de aleatorización preparada por el farmacéutico no cegado, quien proporcionó ivermectina enmascarada o placebo a una enfermera de campo para visitas domiciliarias y hospitalarias. La asignación de las muestras (Ivermectina o placebo) se ocultó a los investigadores y a los pacientes.

Intervención

Los pacientes del estudio recibieron 300 µg / kg de peso corporal por día de ivermectina oral en solución o el mismo volumen de placebo durante 5 días. Se utilizaron en frascos de solución al 0,6% para administración oral.

Resultados

El tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas en los pacientes asignados a ivermectina frente a placebo no fue significativamente diferente (mediana, 10 días frente a 12 días; diferencia, -2 días. 2). En los grupos de ivermectina y placebo, los síntomas se resolvieron en el 82% y el 79% de los pacientes, respectivamente, el día 21.

Resultados secundarios

Pocos pacientes presentaron deterioro clínico de 2 o más puntos en la escala ordinal de 8 puntos. La escala ordinal de 8 categorías utilizada en este ensayo se ha utilizado en diferentes ensayos terapéuticos de COVID-19 y está recomendada por el Plan de I + D de la Organización Mundial de la Salud.

No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que requirieron un aumento de la atención en los 2 grupos de tratamiento (2% con ivermectina, 5% con placebo).

El período de tiempo durante el cual los pacientes requirieron un aumento de la atención en los grupos de ivermectina frente a placebo no fue significativamente diferente (diferencia de mediana, 7 días).

Las proporciones de pacientes que desarrollaron fiebre durante el período de estudio no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos de tratamiento (diferencia absoluta de ivermectina frente a placebo, -2,61, ni la duración de la fiebre (diferencia absoluta de ivermectina frente a placebo, -0,5 días).

Eventos adversos

Un total de 154 pacientes (77%) en el grupo de ivermectina y 161 (81,3%) en el grupo de placebo informaron EA entre la aleatorización y el día 21. Quince pacientes (7,5%) en el grupo de ivermectina frente a 5 pacientes (2,5%) en el grupo de placebo. El grupo placebo interrumpió el tratamiento debido a un EA. Se desarrollaron EA graves en 4 pacientes, 2 en cada grupo, pero los investigadores no consideraron que ninguno estuviera relacionado con la medicación del ensayo.

Discusión

En este ensayo aleatorizado doble ciego de adultos sintomáticos con COVID-19 leve, un ciclo de 5 días de ivermectina versus placebo iniciado en los primeros 7 días después de que la evidencia de infección no logró mejorar significativamente el tiempo hasta la resolución de los síntomas.

El interés en la ivermectina en la terapia COVID-19 comenzó a partir de un estudio in vitro que encontró que el baño de células Vero-hSLAM infectadas con SARS-CoV-2 con ivermectina 5- μ M condujo a una reducción de aproximadamente 5000 veces en el ARN viral. Sin embargo, la farmacocinética de los modelos indicaron que las concentraciones utilizadas en el estudio in vitro son difíciles de alcanzar en pulmones o plasma humanos, y es poco probable que se alcancen concentraciones inhibitorias de ivermectina en humanos a dosis clínicamente seguras. El emparejamiento del puntaje de propensión encontró una asociación entre 200 μ g / kg de ivermectina en una dosis única (el 8% de los pacientes recibió una segunda dosis) y una mejor supervivencia para los pacientes ingresados con COVID-19 grave. El contraste con los hallazgos de este ensayo puede estar relacionado con diferencias en las características de los pacientes, exposiciones y resultados que se midieron, o factores de confusión no medidos en el estudio observacional. Hasta donde sabemos, los informes preliminares de otros ensayos aleatorios de ivermectina como tratamiento para COVID-19 con resultados positivos aún no se han publicado en revistas revisadas por pares.

En este ensayo se utilizaron dosis diarias porque los modelos farmacocinéticos han mostrado concentraciones pulmonares más altas con dosis diarias en lugar de intermitentes, y han demostrado ser bien tolerados.

Este estudio no encontró ningún efecto significativo de la ivermectina sobre otras medidas evaluadas de beneficio clínico para el tratamiento de COVID-19. Aunque una proporción numéricamente menor de pacientes tratados con ivermectina requirió un aumento de la atención (2,0% con ivermectina frente a 5,0% con placebo). Además, la ivermectina no redujo la DE o las consultas telefónicas, lo que respalda aún más la falta de eficacia para estos resultados. Sin embargo, la población de estudio relativamente joven y saludable rara vez desarrolló complicaciones, lo que hizo que el estudio no tuviera el poder suficiente para detectar tales efectos. Por lo tanto, la capacidad de la ivermectina para prevenir la progresión del COVID-19 leve a estadios más graves debería evaluarse en ensayos más grandes.

Conclusiones

Entre los adultos con COVID-19 leve, un ciclo de 5 días de ivermectina, en comparación con placebo, no mejoró significativamente el tiempo hasta la resolución de los síntomas. Los hallazgos no apoyan el uso de ivermectina para el tratamiento del COVID-19 leve, aunque pueden ser necesarios ensayos más grandes para comprender los efectos de la ivermectina en otros resultados clínicamente relevantes.

Conclusión del grupo

Podemos concluir luego de la revisión de la información disponible, que actualmente, el uso de ivermectina en COVID-19 debería enmarcarse en estrictos protocolos de investigación de ensayos clínicos de fase III, registrados y avalados por un comité de ética, que permitan establecer claramente su eficacia con resultados clínicos relevantes. Dichos estudios deberían servir para determinar el momento propicio del uso de ivermectina e identificar una dosis con un apropiado balance beneficio/riesgo. Solo así se podrá realizar una recomendación adecuada.

En tanto suceda lo planteado anteriormente el uso de Ivermectina seguirá limitado solo como medicamento en estudio para diferentes ensayos que surgen según los planteamientos de diversos países en la búsqueda de una respuesta para prevenir y/o tratar la enfermedad Covid-19.

Bibliografía

1. Jairo Victoria Ch. Ivermectina-Nuevos usos de una vieja droga. Revista Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica [Internet]. 1999 [Consultado 10 Jun 2021]; Volumen 7 (p. 29-31). Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/742/691>

2. Ficha técnica [Internet]. España: Ministerio de sanidad, política, social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos médicos; 2020 [Consultado 10 Jun 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85728/FT_85728.html

3. Eduardo López-Medina, MD, MSc; Pío López, MD; Isabel C. Hurtado, MD; Diana M Dávalos, MD, MPH, DrPH; Oscar Ramirez, MD, MPhil; Ernesto Martínez, MD; Jesus A. Díazgranados, MD; José M. Oñate, MD; Hector Chavarriaga, MD, MS; Sócrates Herrera, MD; Beatriz Parra, PhD; Gerardo Libreros, PhD; Roberto Jaramillo, MD; Ana C. Avendaño, MD; Dilian F. Toro, MD; Miyerlandi Torres, DrPH; Maria C. Lesmes, MD; Carlos A. Rios, MD; Isabella Caicedo, MD. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. A Randomized Clinical Trial [Internet]. Jama Network. 2021; Volumen 325 (p. 1426-1435). Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389/>

Autores:

Bertoldo, Pamela
Boher, Marcia
Bossio, Agostina
Guevara, Cecilia
Gramajo, Graciela
Roberts, Ramiro
Starikyevich, Alejandra.

Julio 2021