



Ivermectina para el tratamiento de la infección COVID-19

PUNTOS CLAVE

- No existe ningún tratamiento antiviral efectivo para COVID-19
- Ivermectina ha demostrado efectividad contra SARS-CoV y otros virus en modelos *in vitro*.
- Ivermectina ha demostrado inhibir el virus SARS-CoV-2 en un modelo *in vitro*.
- Existen hasta la fecha aproximadamente 4 estudios clínicos en ejecución para evaluar la eficacia y seguridad de la ivermectina para el tratamiento de COVID-19.
- Se debe evitar la automedicación de ivermectina en presentaciones farmacológicas de uso veterinario y humano.

ANTECEDENTES

Los coronavirus emergentes (CoV) como el SARS-CoV-2 causan enfermedades graves en humanos y hasta la fecha no existe ningún tratamiento aprobado disponible para su uso¹.

En los últimos meses desde la declaratoria de pandemia por el SARS-CoV-2 a nivel mundial han existido muchas iniciativas para evaluar la capacidad de diversos fármacos en contra del SARS-CoV-2, además de las investigaciones actuales para desarrollar una vacuna eficaz².

La ivermectina es un fármaco antiparasitario de amplio espectro y está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS³. En los últimos años esta droga ha sido evaluada por su actividad antiviral en estudios *in vitro*⁴; por ejemplo, para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1), en los que se ha demostrado que la ivermectina inhibe la interacción entre la proteína integrasa y el virus, bloqueando la importación nuclear de la proteína integrasa y así la replicación del VIH⁵. Se ha estudiado *in vitro* con resultados exitosos para virus DENV 1-4, virus del Oeste del Nilo, virus de encefalitis equina venezolana (EEVE), fiebre amarilla, influenza entre otros^{6 7}.

El papel de la ivermectina en contra del SARS-CoV, se ha evidenciado *in vitro* y se sugiere que la podría tener efecto en contra de SARS-CoV-2.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

PREGUNTA

¿Cuál es la eficacia de la Ivermectina para el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y ClinicalTrials.gov. A través de la siguiente estrategia de búsqueda ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus" [MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT])) AND ("ivermectin" [MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields])

RESULTADOS

In vitro

El agente causante de COVID-19 es el SARS-CoV-2, un virus de ARN que está muy relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). El estudio de Kosyna, et al⁵ ha demostrado que la ivermectina tiene un efecto en contra de SAR-CoV *in vitro*, ya que disminuye la unión de los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF-1 α) al hemerodímero α/β de la importina y además inhibe la actividad de transcripción de los HIF, mecanismos de los que la mayoría de virus de ARN dependen y que generan hipoxia a nivel molecular, lo cuál sugieren que la actividad de la ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2.

En el estudio de Caly, et al⁶ para probar la actividad antiviral de la ivermectina en contra de SARS-CoV2, se infectó células Vero/hSLAM a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 durante 2 horas, seguido por la administración de 5 μ M de ivermectina, se realizó un análisis con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para

la replicación de ARN del SARS-CoV-2 los días 0 y 3, se encontró que a las 24 horas hubo una reducción del 93% de ARN viral y a las 48 horas se reportó una reducción de hasta 5000 veces en el ARN viral, por lo que la ivermectina, demuestra efectividad *in vitro*.

Un estudio observacional multicéntrico de casos y controles (N: 704 casos y N:704 controles), realizado entre el 1 de enero y 31 de marzo de 2020, incluyó pacientes diagnosticados con COVID-19 confirmados por laboratorio, la comparación fue 150 mcg/Kg de ivermectina más la terapia médica de soporte versus la terapia médica sin ivermectina, el resultado principal fue la medición de supervivencia, con los siguientes resultados de los pacientes que requirieron ventilación mecánica, la mortalidad fue menor en el grupo de ivermectina (7,3% versus 21,3%) y las tasas de mortalidad global fueron más bajas con ivermectina ((1.4% versus 8.5%; HR 0.20 IC 95% 0.11-0.37, p <0.0001)⁸, se necesitan realizar ensayos clínicos fase 3 para comprobar estos hallazgos.

En relación a la seguridad de la ivermectina, este fármaco está aprobado para uso humano por la FDA para varias infecciones parasitarias y de la piel, se ha propuesto en simulaciones de farmacocinética que para un posible manejo de pacientes con COVID-19 las dosis deben ser altas⁹, hay varios estudios en los que se ha demostrado que las dosis altas de ivermectina tiene seguridad comparable con las dosis estándar¹⁰, sin embargo no se ha establecido la seguridad de ningún esquema como tratamiento en humanos con COVID-19.

Es importante señalar que la ivermectina, está incluida en productos de uso veterinario y ante la preocupación de que las personas se automediquen con presentaciones de ivermectina formuladas para animales, después de que se ha difundido el potencial efecto contra el SARS-CoV-2, el 10 de abril de 2020 la FDA emitió una alerta en contra del uso de estos productos como terapia en seres humanos ya que puede causar daños graves¹¹.

Entre los efectos adversos del uso de ivermectina se han notificado reacciones cutáneas, oftálmicas y sistémicas de gravedad variable dependiendo de la vía de administración, dosis y condición para la que fue usado¹².

Ensayos clínicos en curso

Se realizó una búsqueda en la plataforma de registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y encontramos los siguientes ensayos clínicos en curso para probar la eficacia y seguridad de la ivermectina:

Estudio	Etapas	N. de pacientes	Fase	Fecha estimada de finalización	Número de Registro
Clinical Trial Evaluating Safety and Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide Combination as Adjuvant Therapy in COVID-19 Newly Diagnosed Egyptian Patients: A Tanta University Hope	Aún no está reclutando	100	2-3	Diciembre 2020	NCT04360356
Adjuvant Use of Ivermectin To Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With Covid19: A Novel Double Blind Placebo Controlled Pilot	Reclutando	50	1	Agosto 2020	NCT04343092
Clinical Study Evaluating the Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide in COVID-19 Treatment	Aún no está reclutando	60	2-3	Diciembre 2030	NCT04351347
The Results of COVID 19 Treatment: A Real-life Experience on Patients With COVID 19	Aún no está reclutando	100	2-3	Diciembre 2029	NCT04345419

CONCLUSIONES

Hasta la fecha no existe ningún tratamiento eficaz y seguro en contra de SARS-CoV-2 causante de COVID-19.

En un estudio *in vitro* ivermectina ha demostrado actividad antiviral en contra de SARS-CoV-2; sin embargo, aún no hay resultados de estudios clínicos en humanos que avalen su uso.

El uso de ivermectina en el tratamiento de enfermedad por COVID-19 debe ser considerado experimental, bajo investigación clínica cumpliendo las normas bioéticas establecidas y no como protocolo estandarizado de manejo.

REFERENCIAS

1. BMJ Best Practice. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Symptoms, diagnosis and treatment*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>. Published 2020. Accessed April 12, 2020.
2. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. *Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance*. *New Microbes New Infect.* 2020;(January):100684. doi:10.1016/j.nmni.2020.100684
3. OMS. Organización Mundial de la Salud. *Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de La OMS.*; 2007. http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf.
4. Götz V, Magar L, Dornfeld D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep.* 2016;6(1):23138. doi:10.1038/srep23138
5. Kosyna FK, Nagel M, Kluxen L, Kraushaar K, Depping R. *The importin α/β -specific inhibitor Ivermectin affects HIF-dependent hypoxia response pathways*. *Biol Chem.* 2015;396(12):1357-1367. doi:10.1515/hsz-2015-0171
6. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. *The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro*. *Antiviral Res.* 2020;178(January):104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
7. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. *Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency*. *Am J Trop Med Hyg.* April 2020. doi:10.4269/ajtmh.20-0271
8. Patel AN, Mba SSD, Grainger DW. *Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness*. Pre-print.
9. Schmith VG. *The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19* Authors: Virginia D. Schmith, PhD. 2020;(1):1-12.

10. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, et al. *Efficacy and Safety of Single and Double Doses of Ivermectin versus 7-Day High Dose Albendazole for Chronic Strongyloidiasis*. Siddiqui AA, ed. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(5):e1044. doi:10.1371/journal.pntd.0001044

11. U.S. Food and Drug Administration. FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Chloroquine Phosphate Intended for Fish as Treatment for COVID-19 in Humans. March 27, 2020. 2020:1-2. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-chloroquine-phosphate-intended-fish-treatment-covid-19-humans>.

12. Lexicomp. *Ivermectin (systemic): Drug information en UpToDate*. UpToDate Inc. 2020. <https://www.uptodate.com> (Accedido el abril 26, 2020.)

ELABORACIÓN

Dra. Ruth Jimbo, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento, Dr. Xavier Sánchez, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento.

REVISIÓN

Dra. Ana María Gómez, Especialista en Medicina Interna, Máster en Infectología y Docencia Universitaria, Dr. Felipe Moreno-Piedrahita. Especialista en Medicina Familiar.

CONTACTO

Dra. Ruth Jimbo
rejimbo@puce.edu.ec