



## ACTUALIZACIÓN DEL USO DE IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19.

Br. Santiago Cabral

Ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B<sub>1a</sub> y B<sub>1b</sub>, que son lactonas monocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis*. Es un fármaco utilizado en el tratamiento de enfermedades parasitarias en el humano y otros animales causadas por la infección de nemátodos transmitidos en forma de larva a los vertebrados por un artrópodo (antifilárico). También ha demostrado ser un efectivo escabicida y pediculicida <sup>(1)</sup>. Ivermectina activa canales de cloruro activados por glutamato que se encuentran solo en invertebrados. La activación de estos canales aumenta la concentración intracelular de Cl<sup>-</sup> causando hiperpolarización de las células nerviosas y/o musculares del parásito; todo lo anterior determina la parálisis del parásito, que finalmente muere. Las avermectinas también interactúan con los receptores GABA en el cerebro de mamíferos, aunque con una afinidad 100 veces menor <sup>(1)</sup>.

Las principales agencias reguladoras de medicamentos han aprobado el uso de ivermectina como tratamiento de la oncocercosis, estrongiloidosis, escabiosis, lesiones inflamatorias de la rosácea y pediculosis <sup>(2-3)</sup>. La dosis e intervalo interdosis utilizados dependerá de la patología a tratar, el peso del paciente y de su evolución clínica.

En la mayoría de los pacientes, ivermectina es bien tolerada, particularmente en dosis única. Sin embargo puede ocasionar prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias, mialgias, hipotensión ortostática y malestar gastrointestinal inespecífico. También puede ocasionar una respuesta inflamatoria a la muerte de las microfilarias (reacción tipo Mazzotti). Pueden presentarse reacciones oftalmológicas en pacientes tratados por oncocercosis. Dentro de las reacciones más graves reportadas en estudios de farmacovigilancia (fase IV) se han reportado: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exacerbación de asma, fiebre y convulsiones <sup>(1-3)</sup>.

Este fármaco estaba en estudio antes de declararse la pandemia, como un posible antiviral de amplio espectro con posible utilidad en el tratamiento de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), zika, dengue, entre otros, por lo que la hipótesis de su posible uso como tratamiento de la COVID-19 no tardó en llegar. En marzo de 2020 Caly *et al.* publicaron un estudio *in vitro* en donde concluyen que ivermectina tiene actividad antiviral contra SARS-CoV-2, siendo necesaria una sola dosis para controlar la replicación viral sistémica en 24-48 horas. Además sugieren que este efecto se debe a la inhibición del ingreso al núcleo mediado por el heterodímero importina  $\alpha/\beta$ 1<sup>(4)</sup>. Este estudio fue criticado debido al uso de concentraciones de ivermectina potencialmente tóxicas en humanos y porque los hallazgos *in vitro* no necesariamente tienen implicancia clínica.



A partir de la publicación del trabajo de Caly *et al.* se han presentado varios estudios que pretenden evaluar la efectividad de ivermectina en el tratamiento de la COVID-19, aunque en su gran mayoría han sido cuestionados por sus problemas metodológicos.

En marzo de 2021 López-Medina y cols. publicaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de ivermectina, para acelerar la recuperación de paciente con COVID-19 al administrarse en los primeros días de infección. Se incluyeron 398 pacientes >18 años con COVID-19 leve-moderada que cursaron la enfermedad en su casa u hospital pero sin requerir oxigenoterapia ni apoyo ventilatorio, y cuyos síntomas comenzaron en los 7 días previos a su inclusión en el estudio. Fueron aleatorizados 1:1 para recibir ivermectina 300 ug/kg/día por vía oral o el mismo volumen de placebo, por 5 días. Se realizó seguimiento telefónico en los días 2 a 5, 8, 11, 15 y 21 mediante una entrevista estructurada. La variable primaria fue el tiempo desde la aleatorización hasta recuperación completa dentro de los 21 días de seguimiento, definida como un puntaje 0 en el *score National Early Warning Score 2*, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La edad media de los pacientes fue de 37 años, con un 80% sin comorbilidades confirmadas; la media del *score* al inicio fue de 3, con 58% transitando la infección en su casa sin impedimento para realizar las tareas diarias. El tiempo a la resolución de los síntomas en pacientes tratados con ivermectina *versus* placebo no fue significativo (media 10 días *versus* 12 días, HR 1.07 [95% IC 0.87-1.32],  $p=0.53$ )<sup>(5)</sup>.

Autores independientes han realizado sus propias revisiones de la literatura respecto a este tema, destacándose dos metaanálisis de enero 2021 con opiniones encontradas que dificultan aún más la posibilidad de conclusiones sólidas. Lawrie *et al.* analizaron 27 estudios que incluyen ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Estos estudios son pequeños, no tuvieron revisión por pares y algunos son publicaciones informales, sin embargo concluyen que ivermectina reduce la morbi-mortalidad por COVID-19<sup>(6)</sup>. Por otro lado, Castaneda *et al.* analizó 12 estudios, que incluyen series de casos, estudios de cohorte retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados, todos con alto riesgo de sesgo y baja evidencia. Estos autores reportan que no hay reducción de la mortalidad<sup>(7)</sup>

La revisión de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) *Ongoing living update of COVID-19 therapeutic options*, publicada en enero 2021, continúa desaconsejando el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. Esta recomendación surge luego del análisis de 22 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, que incluyeron un total de 2944 pacientes, donde solo 7 estudios reportaron sobre desenlaces clínicamente importantes. Los resultados combinados de estos estudios sugieren una reducción en la mortalidad con ivermectina, pero la evidencia que sustenta este hallazgo es clasificada como muy baja, debido a limitaciones metodológicas<sup>(8)</sup>.



El *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos publicó el 14 de enero de 2021 una declaración sobre el uso de ivermectina como estrategia terapéutica de la COVID-19. En este comunicado en su página de internet, el NIH determinó que no existe suficiente evidencia como para promover o desaconsejar el uso de ivermectina como tratamiento de la COVID-19. Se basa en que la mayoría de los estudios tienen información incompleta y limitaciones metodológicas que hacen difícil su interpretación: tamaño de muestra pequeño, la dosis de ivermectina varía entre estudios, siendo en la mayoría de los estudios menores a las requeridas para alcanzar los niveles plasmáticos (que no reflejan las concentraciones que permitieron la actividad antiviral in vitro reportada por Caly *et al.*), muchos estudios fueron abiertos, muchos estudios administraron otros fármacos concomitantemente, por lo que no es posible un análisis de eficacia y seguridad de ivermectina fiable y la severidad de la COVID-19 no se especificó con criterios similares entre estudios o tenían severidad desconocida<sup>(9)</sup>.

La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publicó su última actualización "Guía de tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19" en marzo de este año. Luego de la revisión de 7 ensayos clínicos controlados con placebo con limitaciones metodológicas; el grupo recomienda no utilizar ivermectina en pacientes con COVID-19 ambulatorios u hospitalizados, salvo en el contexto de un ensayo clínico, debido a muy bajo nivel de evidencia<sup>(10)</sup>.

La revista francesa *Prescrire*, publicó el 13 de febrero una síntesis cualitativa de la evidencia que realizaron en base a ensayos clínicos publicados en la páginas de internet ClinicalTrials.gov, EudraCT y la ICTRP. En esta publicación se evidenció un posible sesgo de publicación a favor del uso de ivermectina como tratamiento para la COVID-19 dado por la publicación de menos de 40% de los estudios finalizados; la evidencia obtenida es muy débil ya que se basa en que los pacientes que reciben ivermectina parecen tener reducida mortalidad pero la diferencia con el comparador no es significativa; y además, la amplia mayoría de los ensayos publicados no reporta datos sobre efectos adversos<sup>(11)</sup>.

En suma, la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados de calidad adecuada determina que no sea posible hacer recomendaciones sobre el uso de ivermectina como tratamiento de la COVID-19. En caso de uso *off label* de este fármaco se debe pedir consentimiento informado y registro en la historia clínica del paciente. Idealmente su uso debería efectuarse en el marco de un ensayo clínico de fase III que permita contribuir a establecer su eficacia y seguridad.

En el país, la División de Evaluación Sanitaria del Ministerio de Salud Pública el 22 de enero de 2021<sup>(12)</sup> recomendó no utilizar ivermectina ni para la prevención ni para el tratamiento de la COVID-19, hasta que se disponga de evidencia de buena calidad.



## Bibliografía

1. Keiser J. McCarthy J. Hotez P. Tratamientos farmacológicos de las helmintosis. En: Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, 13era. McGraw Hill Education. Ciudad de México 2019.
2. Ficha Técnica STROMECTOL® FDA. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050742s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050742s022lbl.pdf)
3. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos. Ficha Técnica RACIM: Ivermectina. Versión 3. 01 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/racim-ivermectina-en-covid19-actualizacion-48807>
4. Caly, L., Druce, J.D., et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral Research, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
5. López-Medina E. López P. Hurtado I. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Mar 4, Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
6. Lawrie TA. Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Informe técnico. Reino Unido: Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd.; 2021 enero. DOI:10.13140/RG.2.2.27751.88486
7. Castaneda-Sabogal A, Chambergó-Michilot D, Toro-Huamanchumo CJ, Silva-Rengifo C, Gonzales-Zamora J, Barboza JJ. Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021 ene 27. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250420>
8. Organización Panamericana de la Salud. Recomendación sobre uso de ivermectina en el tratamiento de COVID-19 [Internet]. Washington DC (EE UU): OPS; 2020 junio 22. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1100598/ops-tratamiento-ivermectina-junio-22-2020.pdf>
9. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Ivermectin for the Treatment of COVID-19 [Internet]. Bethesda, MD (EE UU): NIH [actualizado: 14/01/2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>
10. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
11. Prescrire in English. Covid-19 and ivermectin: many trials, few results, no proven efficacy. 13 de febrero de 2021. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/81/168/60816/0/NewsDetails.aspx>
12. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. Comunicado 22 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/ivermectina%2022-01-2021.pdf>

Volumen 12, No. 1

**Abril 2021**



# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"