

Uso de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19

Isaías Puente Saucedo¹, Paula Guadalupe Zavala Sabanero¹, Mario Alberto Quintero Rendón¹, Xóchitl Sofía Ramírez Gómez² y Yolanda Alcaraz Contreras¹.

¹Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

²Departamento de Enfermería Clínica, División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato.

Resumen

La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, que tuvo sus primeros casos en China en diciembre de 2019, presentó una nueva oportunidad para probar fármacos ya existentes (en el tratamiento de otras patologías) frente a la COVID-19, por lo que mediante ensayos clínicos controlados se está evaluando el uso de la ivermectina (IVM), un fármaco antiparasitario que por sus características y mecanismos de acción presenta una alternativa de tratamiento prometedora, ya que se tienen antecedentes de que presenta una potencial actividad antiviral contra ciertos virus, como el de zika y el dengue. La ivermectina junto con otros fármacos está contemplada en el esquema de tratamiento farmacológico para COVID-19 en algunos lugares de nuestro país, por lo que es necesario realizar una revisión sistemática de las evidencias documentadas en artículos científicos, así como sobre el registro de ensayos clínicos en donde se está evaluando como antiviral. En las bases de datos consultadas (Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) y Clinical Trials), y hasta el 12 de julio del 2021, se encontraron un total de 75 ensayos clínicos donde se está evaluando a la ivermectina como posible tratamiento para COVID-19 de los cuales 5 se están realizando en México. Son mínimos los ensayos clínicos completos y con resultados preliminares, por lo tanto, es necesario esperar los resultados del resto de ensayos clínicos que están evaluando a la ivermectina para se genere la evidencia sólida y poder establecer la eficacia y seguridad de este fármaco.

Palabras clave: Ivermectina; COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Ensayos clínicos.

Introducción

En diciembre del 2019 se identificó un brote de neumonía de causa desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China, lo que llamó la atención y provocó que las autoridades sanitarias se dedicaran a la investigación de la enfermedad con el objetivo de identificar su origen. El centro chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) logró caracterizar el agente causal, un nuevo virus perteneciente a la familia de coronavirus, el cual se denominó Coronavirus 2 de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), y que produce la enfermedad de COVID-19 [1]. En general, los coronavirus reciben su nombre por el aspecto que presentan, semejante a una corona debido a las proyecciones en su superficie que forman parte de su estructura. Si bien fue inesperada la aparición y esparcimiento de esta nueva enfermedad, no es la primera vez que nos enfrentamos a un coronavirus. En el 2002, en la provincia de Guangdong del sudeste de China, surgió un brote del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) que se extendió a Hong Kong, Vietnam, Toronto (Canadá) y a otras ciudades [2]. Con 8000 sujetos infectados y 784 muertes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) motivó la introducción de medidas de contención para evitar la diseminación del virus, medidas que fueron de ayuda para establecer las acciones que

actualmente se han tomado para tratar de disminuir las cifras de individuos infectados por el reciente brote de SARS-CoV-2 [2].

Los coronavirus son viriones con envoltura lipídica y poseen el genoma más largo de ARN. A diferencia de la mayoría de los virus con cubierta, las proyecciones que poseen los coronavirus (compuestas de glicoproteínas) le permiten soportar las condiciones del tubo digestivo y diseminarse por vía oral-fecal. Se ha comprobado que la mayoría de las infecciones por coronavirus se encuentran localizadas en vías respiratorias superiores, específicamente en células epiteliales, debido a las condiciones óptimas para su proliferación, como temperatura de entre 33°C a 35°C. El virus se transmite por gotas aerosolizadas o de mayor tamaño, como sucede con el estornudo [2].

La familia de los coronavirus son la segunda causa más frecuente del resfriado común, por detrás de los rinovirus, provocan aproximadamente entre 10% y 15% de las infecciones de las vías respiratorias y neumonías en el ser humano. El método diagnóstico de elección para cualquier coronavirus es la detección del genoma vírico por el método de biología molecular llamado Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) [2]. Las muestras clínicas útiles para el diagnóstico del SARS-CoV-2 son el esputo nasal, secreciones obtenidas mediante hisopado nasofaríngeo y de garganta además de líquido de lavado bronqueoalveolar. Sin embargo, se ha demostrado que la mejor muestra para la detección clínica del COVID-19 ha sido el esputo [3,5].

En el ciclo de replicación viral es necesario el uso de elementos celulares como proteínas, por lo cual este ente biológico infeccioso debe de internalizar su material genético en el núcleo celular, proceso que sucede con la interacción entre las proyecciones de superficie viral, denominadas proteínas S (Spike), y cierto tipo de receptor celular, los receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (ACE2). En las vías respiratorias, específicamente en pulmones, las células epiteliales alveolares tipo II contienen en su superficie una considerable cantidad de receptores tipo ACE2, por lo que el SARS-CoV-2 infecta preferentemente estas células, sin embargo, el mismo receptor está presente en diferentes tejidos y órganos, por ejemplo, en riñones, intestino, hígado, entre otros, por lo cual pueden presentarse complicaciones y falla multiorgánica durante la enfermedad, además de otros factores influyentes como lo son las comorbilidades (diabetes, hipertensión, etc.) [4,5]. Finalmente, para poder liberarse e infectar otras células, el virus induce a la apoptosis celular (también conocida como muerte celular), un rompimiento de la membrana y liberación de su contenido, que en este caso implica también al coronavirus.

En México, al 12 de julio del 2021, se han notificado un total de 2,590,500 casos acumulados de COVID-19, 60,008 casos activos y 234,969 defunciones, encontrándose en la Ciudad de México la mayor incidencia de la enfermedad, con 709,145 casos confirmados acumulados y 20,800 casos activos. Por otro lado, el menor número de casos acumulados y casos activos corresponden al estado de Colima (12,655) y Tlaxcala (73) respectivamente. Al corte de esta misma fecha, Guanajuato se encuentra en el tercer lugar de contagios con 133,733 casos acumulados (5.16% del total nacional) y teniendo 551 casos activos (0.97% del total nacional) [8].

Ante el reducido número de tratamientos terapéuticos comprobados, se han evaluado medicamentos ya conocidos mediante ensayos clínicos por las características y los mecanismos de acción que presentan, tal es el caso de la ivermectina (IVM), un fármaco antiparasitario que se está investigando como posible tratamiento para COVID-19.

La IVM fue descubierta y desarrollada a través de una colaboración internacional entre los sectores públicos y privados, mediante la asociación entre Satoshi Omura, del Instituto Kitasato en Japón, y los laboratorios de investigación de Merck Sharp & Dohme (MSD) en América, con el fin de producir nuevos medicamentos para uso animal. En 1974, el profesor Omura y su equipo aislaron un organismo del suelo de un campo de golf cerca de la ciudad de Ito y enviaron las muestras a los laboratorios MSD. William Campbell, investigador de la División de Sanidad Animal de Merck & Co, al evaluar las muestras en busca de posibles agentes de valor terapéutico detectó cepas de la bacteria *Streptomyces avermitilis* de las cuales logró aislar las avermectinas que demostraron tener una importante actividad contra parásitos en modelos animales.

En 1982 se logró comprobar que la ivermectina era segura y eficaz, Merck & Co en conjunto con la OMS comenzaron un programa para realizar la medicación en humanos; en 1987, con la etapa de experimentación clínica terminada, la ivermectina fue aprobada para su uso en humanos vía oral en forma de tabletas de 6 mg, comenzando así el El Programa Africano de Lucha contra la Oncocercosis (APOC), llegando a extenderse a países de Centroamérica. Es así como en 1997, después de una década del programa, más de 18 millones de personas estaban siendo tratadas anualmente con ivermectina [6].

Además de su uso en contra de las parasitosis, se ha demostrado que también tiene una potencial actividad frente a infecciones de origen viral como zika y dengue, lo que despertó el interés por evaluar este fármaco como un posible tratamiento de la COVID-19, recurriendo a diversas metodologías de investigación como son los ensayos clínicos.

Un ensayo clínico se refiere a la investigación controlada en humanos, con carácter legal y ético, cuya finalidad es obtener información acerca de la eficacia y seguridad de un fármaco. Este debe estar bien planteado y planificado de tal modo que sea reproducible y se obtengan resultados objetivos, permitiendo emitir una opinión válida sobre el uso de un fármaco.

En todo ensayo es prioridad establecer claramente la interrogante a la cual se desea dar respuesta, lo que lleva a la identificación de objetivos comprensibles, puntuales y medibles, sin llegar a formular un exceso de estos, pues, de otro modo, sería complicado diseñar el estudio [10].

Existen 4 fases bien delimitadas dentro de un ensayo clínico [10]:

Fase I: Abarca las primeras pruebas en humanos después de haber realizado pruebas en animales. Corresponde fundamentalmente a estudios de farmacocinética y farmacodinamia, normalmente en pacientes sanos. Proporcionan datos que permiten obtener un perfil aproximado de seguridad y

tolerancia del fármaco, además de orientar a la pauta de administración del mismo para ensayos posteriores.

Fase II: Un número limitado de individuos forman parte de esta fase, con el diagnóstico de la enfermedad de interés, comenzando así las evaluaciones de eficacia del fármaco. El principal objetivo es determinar el rango de dosificación con el mejor perfil riesgo/beneficio.

Fase III: Esta fase se realiza con un mayor número de individuos (cientos a miles) enfermos con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del fármaco bajo condiciones similares a las que se podrían esperar cuando este se encuentre en el mercado, comparando con otros tratamientos existentes, ya sea aquel que se considere la mejor opción o el empleado con mayor frecuencia. En esta fase también es posible incluir pacientes con otras enfermedades (además de la de interés) y por lo cual necesitan más de un medicamento. La seguridad sigue siendo un criterio importante a observar, describiendo durante el ensayo los efectos secundarios que se presenten, de los cuales algunos son más comunes que otros.

Fase IV: Esta fase comprende el estudio de los medicamentos ya comercializados, basándose en la farmacovigilancia. La farmacovigilancia se refiere al monitoreo de reacciones relacionadas con el medicamento como la aparición de efectos adversos, que incluso después del proceso de investigación en las primeras fases, pueden presentarse efectos no observados anteriormente, por lo que también se toma en cuenta la posibilidad de algún daño o alteración a largo plazo. Además, obteniendo este tipo de información, es posible optimizar el tratamiento y dosis según la respuesta de la población hacia el fármaco.

En la figura 1, se muestra el resumen de las fases que comprende el ensayo clínico para la evaluación de seguridad y eficacia de los fármacos.



Figura 1. Fases del ensayo clínico.

A pesar de que la ivermectina se ha utilizado durante décadas para tratar diversas parasitosis y se ha evaluado su actividad antiviral en diversos estudios preclínicos, se requieren de más datos para respaldar su uso como posible tratamiento para COVID-19 por lo que en este trabajo se analizó diversa información incluyendo la relacionada al registro de ensayos clínicos que están evaluando a la ivermectina con la finalidad de generar suficientes datos que puedan respaldar su uso como antiviral.

Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos científicos relacionados con información de la actividad de la ivermectina como antiparasitario como aquella que propusiera y justificara su uso en infecciones de origen viral, así como específicamente en el tratamiento de la COVID-19. Se consultó la base de datos del Registro Nacional de Ensayos Clínicos (RNEC) de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) así como en la página clinicaltrials.gov (Ensayos clínicos) con la finalidad de conocer los avances que tiene México sobre la investigación del uso de ivermectina en la actual pandemia.

Resultados

Se realizó la búsqueda de información en distintas fuentes bibliográficas, encontrando que la ivermectina se absorbe bien y casi completamente después de su administración oral o sistémica, es transportada rápidamente al hígado y alcanza sus concentraciones terapéuticas máximas dentro de 3.5 a 5 horas después de una dosis de 12 mg. La ivermectina tiene una amplia distribución tisular y un volumen de distribución de aproximadamente 50 L, una dosis en forma de tableta tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente el 60%. La ivermectina es ampliamente metabolizada por los microsomas del hígado en por lo menos 10 metabolitos, el citocromo P4503A4 es responsable de su metabolismo [7,9]. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se excreta casi exclusivamente en las heces, aproximadamente el 1% en orina y una baja concentración por la leche materna. Su vida media de eliminación es de 16 a 35 horas [9].

En cuanto a su potencial uso como antiviral, se ha observado que la ivermectina se ha evaluado sobre algunos tipos de virus, como el Zika y el dengue. En un estudio realizado en el 2019, antes de la aparición del nuevo coronavirus, se evaluaron nanopartículas sintéticas de ivermectina frente al virus del Zika (ZIKV) en células de adenocarcinoma colorrectal de epitelio humano y en ratones Balb/c albino hembra; los resultados indicaron una disminución de la síntesis de la proteína NS1, implicada en el proceso de replicación viral [11]. En otro estudio realizado en Australia, se infectaron células Vero con ZIKV y se trataron con ivermectina, en el análisis de las muestras, 22 horas después, se encontró una disminución de la carga viral [12]. Además, se ha reportado que la ivermectina evaluada en una línea celular de hígado de humano (Huh-7) infectadas con virus dengue, ha reducido la cantidad de

elementos virales importados al núcleo durante la replicación viral, lo que significa menor reproducción e infección del virus [13]. Sin embargo, hasta la fecha no se ha definido un mecanismo de acción específico que explique esta potencial actividad antiviral, hay propuestas como las que ya se han mencionado, pero aún faltan más evidencias, por lo que las investigaciones continúan.

En las bases de datos consultadas (RNEC y Clinical Trials), y hasta la fecha del 12 de julio del 2021, se encontraron un total de 75 ensayos clínicos donde se está evaluando a la ivermectina como posible tratamiento para COVID-19. Del total de ensayos clínicos registrados hay 5 que se están realizando en México (uno de ellos ya cuenta con resultados). La información general de estos ensayos se muestra en la tabla 1, donde vemos que la mayoría se encuentran reclutando participantes, es decir, aún no inician con el protocolo para la administración y evaluación de ivermectina [14,15].

Tabla 1. Ensayos clínicos en México registrados al 12 de julio de 2021.

Identificador de protocolo	Localización	Fecha de registro	Estatus	Fase	Participantes
NCT04391127 ^a	Aguascalientes	18/MAY/2020	Completo	3	108 individuos de 16 a 90 años
NCT04407507 ^a	Jalisco	17/DIC/2020	Completo, tiene resultados	2	66 adultos mayores de 18 años
NCT04673214 ^a	Ciudad de México	22/MAY/2020	En reclutamiento	2	62 adultos mayores de 18 años
NCT04399746 ^a	Ciudad de México	29/MAY/2020	En reclutamiento	No aplica	30 adultos de 18 a 90 años
203300410A0135 ^b	Ciudad de México	28/SEP/2020	No indica	No indica	306 adultos mayores de 18 años.

^a Identificador encontrado en Clinical Trials.

^b Identificador encontrado en RNEC.

En el protocolo con identificador NCT04391127 tanto los participantes como los investigadores desconocen el tratamiento asignado para cada individuo (diseño doble ciego). Para este ensayo el régimen de tratamiento incluye la administración de hidroxiclороquina 400 mg cada 12 horas el primer día y posteriormente 200 mg cada 12 horas por 4 días más; la ivermectina se administra en dosis única de 12 mg o 18 mg (dependiendo del peso) y posteriormente placebo cada 12 horas durante 4 días; El grupo control recibió placebo cada 12 horas durante 5 días [14].

En el protocolo con identificador NCT04673214 se utilizará un diseño de ciego simple, es decir, solamente los participantes desconocerán si se les asignará al grupo de

tratamiento con ivermectina o placebo. El esquema de tratamiento consiste en paracetamol 500 mg por vía oral cada 8 horas durante 3 días en caso de fiebre igual o superior a 38.3 ° C; azitromicina 500 mg dosis única el primer día y luego medio comprimido (250 mg) por vía oral cada 24 horas por 4 días, ivermectina de 200 µg (microgramos) por kg de peso corporal que se calcularán en función de su peso y dosis, serán cada 24 horas durante 2 días; rivaroxabán 10 mg cada 24 horas durante 10 días. El grupo control no recibirá ivermectina [14].

En el protocolo con identificador NCT04399746 se plantea un tratamiento de ivermectina 6 mg una vez al día en los días 0, 1, 7 y 8; azitromicina 500 mg una vez al día durante 4 días; colecalciferol (Vitamina D) 400 UI dos veces al día durante 30 días [14].

El protocolo con identificador 203300410A0135 no especifica el esquema de tratamiento, solamente indica el uso de ivermectina y azitromicina [15].

Estos ensayos clínicos poseen objetivos en común que consiste en el tratamiento sobre la progresión de la enfermedad, por ejemplo, medir la carga viral, la sintomatología presente, los días que tarda en mejorar la condición del paciente, los niveles de saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria. Ningún estudio acepta la participación de voluntarios sanos.

En el ensayo clínico que ya reporta resultados (protocolo NCT04407507), inicialmente se seleccionaron 47 mujeres y 19 hombres, con una edad promedio de 38 años. De estos, solo 56 participaron debido a que en 9 de ellos el resultado de la prueba para SARS-CoV-2 resultó negativa y un individuo más decidió no participar. Uno de los criterios de aceptación fue considerar la gravedad de la enfermedad, por lo que al ser un estudio clínico se intervinieron solo a los participantes con COVID-19 leve. Se aleatorizaron en 2 grupos, el grupo 1 fue tratado con ivermectina y a los participantes del grupo 2 se les administró placebo. En el esquema de tratamiento para ambos grupos se administró la ivermectina o el placebo durante 3 días en etapas tempranas del diagnóstico, en combinación con paracetamol 500 mg durante 14 días. En el caso de ivermectina la dosis fue de 12 mg, con lo que se observó un efecto positivo y mayor recuperación dentro de los primeros 5 días de iniciado el tratamiento en relación al grupo que recibió placebo [15].

Los sujetos que recibieron ivermectina presentaron mayor frecuencia de sintomatología para tos, dolor muscular, fatiga, dolor de cabeza, diarrea, expectoraciones, entre otros. De lo anterior mencionado, fatiga y diarrea están reportados como eventos adversos esperados al administrar ivermectina. Se presentaron en total 30 efectos adversos, 17 en el grupo placebo y 13 en el de ivermectina, sin embargo, la mayoría de ellos tiene asociación con la enfermedad de COVID-19 (solo 2 de estos efectos fueron asociados a medicamento) [15].

Conclusiones

El desarrollo de ensayos clínicos cobra importante relevancia en el estudio de nuevas farmacoterapias para enfermedades ya conocidas y nuevas como es el caso de COVID-19

para la cual no se tiene una línea de tratamiento específica, por lo que fármacos ya existentes con propiedades y mecanismos que presenten una nueva alternativa de tratamiento se someten a investigación para conocer el funcionamiento y la efectividad que presentan.

A pesar de que la ivermectina como tratamiento para COVID-19 se utiliza, fuera de etiqueta o de indicación, en algunos servicios de salud del país; en la revisión de las distintas bases de registros de ensayos clínicos realizada en el presente trabajo se encontró que, aunque México presenta registros, están por debajo de los registros que tienen otros países los cuales presentan un mayor número de ensayos clínicos y resultados.

En base a los ensayos clínicos revisados, el uso de ivermectina frente al coronavirus causante de la enfermedad de COVID-19, ha demostrado presentar eficacia y seguridad como un potencial tratamiento en las etapas tempranas de dicha enfermedad ya sea como monoterapia o en combinación con otros fármacos, sin embargo, es necesario esperar los resultados del resto de ensayos clínicos que están evaluando a la ivermectina para se genere la evidencia sólida y poder establecer la eficacia y seguridad de este fármaco.

Bibliografía

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395(10223): 470-3.
2. Murray P. R., Rosenthal K.S., & Pfaller M.A.,(s. f.). *Microbiología Médica* (6.ª ed.). ELSEVIER ESPAÑA.
3. Tahamtan, A., & Ardebili, A. (2020). Real-time RT- in COVID-PCR 19 detection: issues affecting the results. *Expert review of molecular diagnostics*, 453-20(5), 454. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
4. Mason R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *The European respiratory journal*, 55(4), 2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
5. Long, C., Xu, H., Shen, Q., Zhang, X., Fan, B., Wang, C., ... Li, H. (2020). Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*, 126, 108961. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>
6. Ch., J.V. (2010). *Ivermectina: sus múltiple usos, seguridad y toxicidad*.
7. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. *The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review*. *AAPS J*. 2008;10(1):42-6. doi:10.1208/s12248-007-9000-9.
8. Reportes de la secretaría de salud del estado de Guanajuato. Consultado el 28 de junio de 2021. <https://coronavirus.guanajuato.gob.mx/reporte.php>
9. Rosenthal P.J. (2019). Farmacología clínica de los fármacos antihelmínticos. Katzung B.G.(Ed.), *Farmacología básica y clínica*, 14e. McGraw Hill. <https://accessmedicina-mhmedical-com.e-revistas.ugto.mx/content.aspx?bookid=2734§ionid=228228277>
10. J. Pascual, I. de Pablo, M. Á. Gálvez, D. Hernández (2005). *Ensayo clínico (I): Conceptos generales*. Madrid, España. NEFROLOGÍA. Volumen 25. Número 5.
11. Surnar B, Kamran MZ, Shah AS, et al. Orally administrable therapeutic synthetic nanoparticle for Zika virus. *ACS Nano* 2019 ; 13 : 11034-48. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b02807>.
12. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antivir Res*. 2020;177:104760. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760>.

13. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antivir Res.* 2013;99:301-6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>.
14. Base de datos *Clinical trials*. Página web: <https://clinicaltrials.gov/>
15. Base de datos *Registro Nacional de Ensayos Clínicos* (Consulta). web: <http://siipris03.cofepris.gob.mx/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp> Página