

DOI: 10.26820/reciamuc/5.(1).ene.2021.110-121

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/599>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de Revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 110-121



Recomendaciones sobre uso de la ivermectina

Recommendations on the use of ivermectin

Recomendações sobre o uso de ivermectina

José Alejandro Villao Macias¹; Ana Karen Bermudez Rojas²; Fátima Carolina Valdivieso Álava³

RECIBIDO: 10/11/2020 **ACEPTADO:** 29/11/2020 **PUBLICADO:** 31/01/2021

1. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; alejandro.f.50@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0001-5109-2265>
2. Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; anitabermudez_0506@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0001-6369-9953>
3. Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; dracarolinavaldivieso@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0001-9729-046X>

CORRESPONDENCIA

José Alejandro Villao Macias
geovanny_gc@yahoo.es

Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

La Ivermectina, conocida por ser una de las más exitosas drogas antiparasitarias, ha sido usada en tratamientos de casi todas las enfermedades parasitarias dermatológicas. Hoy en día, ante la pandemia mundial COVID 19, se plantea su aplicabilidad, en efecto, su uso en humanos aún sigue siendo investigado y desarrollado en nuevas indicaciones para múltiples enfermedades. El presente documento investiga sobre los diversos usos de la Ivermectina, ahonda sobre el uso en la actualidad de esta vieja droga, las diversas posturas a su aplicabilidad en el tratamiento de la pandemia, recomendando como criterio concluyente que sólo HCQ y CQ muestran, por ahora, datos clínicos en pacientes con COVID-19, aunque con resultados también controversiales hasta el momento.

Palabras clave: Ivermectina, Fármacos, Medicamentos, Covid19, Parásitos.

ABSTRACT

Ivermectin, known to be one of the most successful antiparasitic drugs, has been used in the treatment of almost all dermatological parasitic diseases. Today, in the face of the global COVID 19 pandemic, its applicability is being considered, indeed, its use in humans is still being investigated and developed into new indications for multiple diseases. The present documentary research on the various uses of Ivermectin, delves into the current use of this old drug, the various positions on its applicability in the treatment of the pandemic, recommending as a conclusive criterion that only HCQ and CQ show, for now, clinical data in patients with COVID-19, although with also controversial results so far.

KeyWords: Ivermectin, Drugs, Medicines, Covid19, Parasites

RESUMO

O Ivermectin, conhecido por ser um dos medicamentos antiparasitários de maior sucesso, tem sido utilizado no tratamento de quase todas as doenças parasitárias dermatológicas. Actualmente, face à pandemia global COVID 19, a sua aplicabilidade está a ser considerada, de facto, a sua utilização em seres humanos ainda está a ser investigada e desenvolvida em novas indicações para doenças múltiplas. A presente investigação documental sobre os vários usos da Ivermectina, aprofunda o uso actual deste antigo medicamento, as várias posições sobre a sua aplicabilidade no tratamento da pandemia, recomendando como critério conclusivo que apenas o HCQ e o CQ mostram, por agora, dados clínicos em doentes com COVID-19, embora também com resultados controversos até agora.

Palavras-chave: Ivermectina, Drogas, Medicamentos, COVID19, Parasitas.

Introducción

La Ivermectina es conocida por ser uno de los tratamientos más aplicados a pacientes con VIH, por su alcance en la erradicación de la oncocercosis, y es que en efecto a partir de los 80 se posiciona como parte fundamental en el tratamiento de esta filariosis que produce “la ceguera del río”, extendida en África Subsahariana, Yemen y en países de latinoamericanos como México, Guatemala, Venezuela, Colombia y Ecuador.

Su descubrimiento significó un importante avance en los tratamientos de diversas enfermedades tropicales específicamente las ocasionadas por parásitos. Su origen data de 1973 y desde entonces la OMS, la Fundación Bill Gates y la Fundación Carter (2009) la declaran como “la historia del triunfo de la humanidad sobre la adversidad”. Efectivamente, es reconocida por (Trouiller, Rey, & Bouscharain, 2000) como “una de las más exitosas drogas antiparasitarias del mundo en medicina veterinaria y humana”.

Es de destacar en los 80`s la inversión en torno a innovación y desarrollo de nuevos fármaco para enfermedades tropicales era conservadora, de hecho, Victoria (2010) refiere que de las “ 1.061 nuevas drogas desarrolladas en el periodo de 20 años desde 1975 a 1994 menos del 2,7% de ellas fueron para el manejo de enfermedades tropicales” (Victoria, 2010); a lo que el autor atribuye que se debió a razones económicas dado que no cuenta con un amplio mercado de expansión de estos fármacos en los países desarrollados.

De hecho, el descubrimiento de la Ivermectina, se genera a raíz de una investigación llevada a cabo en la búsqueda de drogas para la salud animal, por parte de Satoshi Omura, del Instituto Kitasato en Japón, y los laboratorios de investigación de Merck Sharp & Dohme (MSD) de América; lo cual llevaría aproximadamente 15 años hasta que en 1987, una vez culminada la fase de experimentación clínica, es indicada para el uso humano.

En el siglo XXI su uso en humano aún sigue siendo investigado y desarrollado en nuevas indicaciones para múltiples enfermedades, lo cual era advertido por (Dourmishev, Dourmishev, & Schwartz, 2005): “El uso de Ivermectina en humanos data desde comienzos de los años 80, ya casi completa 30 años de su uso y aún se siguen descubriendo indicaciones para su uso en múltiples enfermedades en humanos, incluyendo, por supuesto, las parasitosis cutáneas.”

Con la propagación de la pandemia COVID-19 a partir de diciembre de 2019, que ha generado un gran reto para la medicina y todo el sector de salud mundial, diversos fármacos han sido analizados y propuestos como parte del tratamiento, dado su potencial, medicamentos que generalmente eran usado para el tratamiento de otras patologías, la Ivermectina forma parte de estas drogas que han sido, si se quiere, tempranamente, recomendadas.

Tal es el caso del Ministerio de Salud, del Peru, “Dada la crisis de salud pública que trajo consigo la COVID-19, el MINSA recomendó tempranamente el uso de Hidroxicloroquina e Ivermectina” (Chirinos, y otros, 2020).

Sin embargo, hay versiones encontradas en torno a la efectividad de estos medicamentos y su eficacia ante el Coronavirus, en tal sentido se ha debatido si fue temprana la recomendación del uso de estos fármacos, dado que no se ha logrado una demostración en ensayos clínicos que avalen su empleo de manera específica. No obstante, su uso se ha hecho frecuente en países de América Latina, lo cual, de acuerdo a Chirinos y otros (2020) “ha impactado en el costo de los mismos y su disponibilidad”.

En tal sentido, el presente artículo de revisión documental ahondará sobre los diversos usos de la Ivermectina, su seguridad, su toxicidad, para pasearse sobre el uso en la actualidad de esta vieja droga, que ha sido usada en tratamientos de casi todas las enfermedades parasitarias dermatoló-

gicas, pero que hoy ante la pandemia se plantea su aplicabilidad. De tal forma, que se analizará las diversas posturas sobre la aplicación potencial para el abordaje terapéutico del COVID-19.

Método

Se realiza esta investigación documental basada en información obtenida de diferentes fuentes bibliográficas, investigación en literatura científica en las principales bases de datos digitales, diversos artículos científicos actualizados, a nivel internacional y revisión de documentos emitidos por las autoridades sanitarias, entre las cuales la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Comunidad Europea respecto al uso de Ivermectina en el tratamiento de la COVID-19. Se realizaron búsquedas simultáneas en las bases de datos del Registro Peruano de Ensayos Clínicos, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Por lo tanto, se realizó una búsqueda selectiva por calidad de información y/o actualizada, en diferentes buscadores o de fuente directa en los sitios web. De dicha literatura se seleccionaron las ideas y criterios comúnmente aprobados descartando la información redundante, no relevante y no comprobada, arrojando principalmente fuentes primarias en las que se fundamenta el presente artículo.

Resultados

El origen de la Ivermectina

A través de una asociación entre laboratorios, y en búsqueda de avances en drogas para animales con enfermedades parasitarias, Satoshi Omura logra detectar compuestos bio activos producidos por microorganismos; los laboratorios de MSD prueban estos compuestos promisorios en modelos animales, en experimentos confidenciales que arrojarían al evaluar en 1975 diferentes muestras de tierra enviadas por el Ins-

tituto Kitasato de Japón (específicamente de campos de golf), en busca de posibles agentes de valor terapéutico en animales, las avermectinas resultaron ser sorprendentemente eficaces contra los parásitos.

De acuerdo a (Victoria , 2010) “Las cepas de la bacteria *Streptomyces avermectinius* de las muestras demuestran tener fuerte actividad contra varios parásitos intestinales en modelos de ratones. El compuesto responsable de esa actividad es llamado avermectina.”

Ya para 1982 emprenden un programa la OMS conjuntamente con el laboratorio Merc and Co, para experimentar clínicamente dicho medicamento en humanos, siendo efectivo su uso y es indicado el tratamiento de forma oral, principalmente para el uso en el “Programa de Control de Oncocercosis” que se desarrollaba en países de África. La misma era indicada “una vez al año durante 12 años que es el promedio de ciclo de vida de las macro filarias” (Victoria , 2010).

De igual forma, se realiza en otras áreas endémicas en Latinoamérica, específicamente en zonas fronterizas de países como México, Guatemala, Ecuador, Colombia y Venezuela, dando resultados efectivos, bajo un programa realizado por OMS y distintas organizaciones no gubernamentales, ministerios de sanidad y bajo el auspicio del Banco Mundial; señala (Victoria , 2010) “Es así como en 1997, después de la primera década del programa, más de 18 millones de personas estaban siendo tratadas anualmente con Ivermectina” lo que aseguraría el uso de la Ivermectina en seres humanos según la dosis indicadas, “sin que hasta el momento se hayan reportado muertes atribuibles a ella” (Victoria , 2010).

Finalmente a partir de 1982 los investigadores de MSD reportan que la Ivermectina tiene actividad contra el parásito responsable de la ceguera del río en humanos (oncocercosis). Se abre la posibilidad de emplear la Ivermectina en humanos para prevenir la ceguera y la enfermedad cutánea. Además,

empieza a ser usada en combinación con otras drogas en una campaña global para erradicar la filariasis linfática (elefantiasis) en humanos.

Ya para el 2008 se habían administrado más de 1.800 millones de tabletas de Mectizan® en más de 530 millones de tratamientos para oncocercosis dados a más de 68 millones de personas en África, Latinoamérica y Yemen en los diferentes programas que se realizan cada año en 125.000 comunidades de 33 países endémicos. (Colatrella, 2008).

Ivermectina - Química

Es un Agente semi-sintético que deriva de las avermectinas B1a (Abamectina); con actividad contra helmintos y ectoparásitos. Por su parte, las avermectinas son lactonas macro cíclicas aisladas de los productos de fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermectinius*, similares a los de los antimicrobianos macrólidos, pero estos no conservan actividad antibacteriana.

Inicialmente varios derivados de las avermectinas fueron preparados y analizados: Abamectina, Ivermectina y Doramectina, pero luego de la experimentación y evaluación se seleccionó la Ivermectina, dada su seguridad y eficacia en humanos.

La Ivermectina es un polvo cristalino blanco insoluble en agua, pero soluble en metanol y etanol al 95%. Su composición contiene entre 80%-90% de 22,23-dihidroavermectina B1a y 10%-20% de 22,23-dihidroavermectina B1b. Los dos homólogos (B1a y B1b) difieren únicamente por un grupo metilo (CH₂). La Ivermectina es 22,23-dihidroavermectina B1 (Victoria, 2010).

Las Avermectinas, se clasifican en:

- Abamectina.
- Doramectina.
- Ivermectina.
- Moxidectina.

- Emamectina.
- Nemadectina.
- Eprinomectina.
- Selamectina.

Farmacocinética

Absorción

El peak de las concentraciones plasmáticas de la Ivermectina, que son proporcionales a la dosis, se alcanza después de cuatro horas de su administración oral, pues es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal.

Distribución

El 93% de la Ivermectina se une a las proteínas del plasma, principalmente albúmina. La Ivermectina se concentra en el hígado y en el tejido adiposo. El sistema de transporte de la glicoproteína-P parece limitar el ingreso de la Ivermectina al cerebro de los humanos. La Ivermectina no atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. La Ivermectina es distribuida en la leche en bajas concentraciones.

Eliminación

La Ivermectina tiene una vida media de eliminación de 18 horas, luego de ser administrado vía oral. La misma es ampliamente metabolizada por los microsomas hepáticos humanos en al menos 10 metabolitos, la mayoría de ellos hidroxilados y demetilados.

Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ 07065, USA, establece que el citocromo P450 isoenzima 3A4 es el responsable del metabolismo de la Ivermectina, que se conduce como sustrato sin tener efectos inhibidores ni inductores del citocromo P450 que puedan producir hepatotoxicidad.

La Ivermectina parece ser un sustrato del sistema de transporte de la glicoproteína-P. La seguridad de la Ivermectina es tal que es recomendada como el mejor de los trata-

mientos de la escabiosis costrosa o “sarna noruega” en pacientes inmunocomprometidos con SIDA y en tratamiento con terapia HAART.

La Ivermectina es eliminada de forma inalterada y casi totalmente por las heces, proveniente de la bilis en 12 días. La eliminación urinaria es inferior al 1%, en forma conjugada o inalterada.

La mayor concentración tisular es encontrada en el tejido adiposo. Niveles extremadamente bajos son encontrados en el cerebro, a pesar de la liposolubilidad de la droga. Se sugiere que una bomba de flujo de glicoproteína-P en la barrera hematoencefálica evita que la Ivermectina penetre al sistema nervioso central. Estos datos, sumados a la limitada afinidad por los receptores del SNC, garantizan la escasez de efectos colaterales y la seguridad de la Ivermectina en seres humanos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la Ivermectina contra los nematodos susceptibles depende de su efecto sobre los canales de iones en la membrana celular. La Ivermectina se une selectivamente y con gran afinidad por los canales regulados por glutamato del ion cloro en las células nerviosas y musculares de invertebrados, produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro con hiperpolarización de la célula, causando parálisis y muerte del parásito.

Se cree también que la Ivermectina interfiere con la función gastrointestinal de los parásitos susceptibles, produciendo inanición del parásito. Adicionalmente la Ivermectina interactúa con otros canales de cloro regulados por ligando, tales como aquellos regulados por el ácido gama amino butírico (GABA).

La Ivermectina se une a los canales aniónicos glutamados del calcio del ácido gama amino butírico (GABA) que están presentes

en los nervios y en las células musculares de los invertebrados, causando parálisis muscular y de la faringe y muerte de los parásitos por asfixia e inanición. La Ivermectina tiene actividad selectiva contra parásitos sin efectos sistémicos en mamíferos, puesto que no interfiere con la acetil colina, norpinefrina ni con la serotonina.

La Ivermectina al ser GABAérgica estimula la conductancia del GABA, es decir, estimula el sistema inhibitor de actividades funcionales no vitales, teniendo amplio espectro endo y ectoparasiticida, paralizando nematodos y artrópodos. La falta de receptores con alta afinidad para las avermectinas en cestodos y trematodos puede explicar por qué estos helmintos no son sensibles a la Ivermectina.

La actividad selectiva de los compuestos de esta clase puede ser atribuida a que en los mamíferos los canales iónicos mediados por el GABA sólo están presentes en el cerebro y la Ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica en situaciones normales; además, los nervios y las células musculares de los mamíferos no presentan canales de cloro y calcio controlados por glutamato

La Ivermectina se une a los canales del cloro regulados por glutamato y por el GABA en la membrana celular de las células nerviosa y muscular, las hiperpolariza y causa parálisis y muerte por inanición del parásito. (Victoria , 2010)

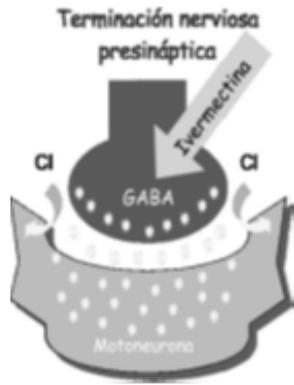


Figura 1. Mecanismo de Acción de la Ivermectina

Fuente: (Victoria, 2010)

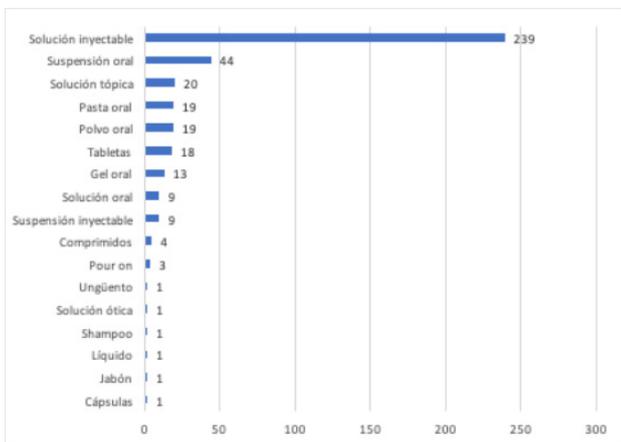


Gráfico 1. Número de productos veterinarios con registro vigente conteniendo Ivermectina

Fuente: (SIGIA)

IVERMECTINA- SUS USOS

La Ivermectina tiene los siguientes usos:

Filariasis y Oncocercosis

La Ivermectina es la droga de elección para el tratamiento de la oncocercosis, filariasis causada por *Onchocerca volvulus*. Es conocida como “la ceguera del río”, se presenta cuando las larvas de *O. volvulus* son transmitidas por la picadura de la mosca negra, una especie de simulium. Estas moscas se reproducen en riachuelos tanto en África Ecuatorial, así como en algunos países de América Latina:

Las personas infectadas presentan nódulos subcutáneos que contienen formas adultas que se desarrollan en 6 a 12 meses siguiendo la infección inicial y es conocida como oncodermatosis o Sowda. Estas formas adultas producen microfilarias que migran hacia los tejidos, vasos linfáticos y estructuras oculares. Las microfilarias tienen una vida media de dos años y son las causantes de las manifestaciones clínicas, generalmente después de su muerte, tales como dermatitis crónica pruriginosa, fotofobia, atrofia cutánea, linfadenitis y fibrosis e inflamación ocular que puede llevar a la ceguera.

La Ivermectina no elimina las formas adultas de *O. volvulus*, sí es efectiva contra las microfilarias de la mayoría de los pacientes con oncocercosis por seis a 12 meses luego de una única dosis. Éstas han sido las razones para su uso en tratamientos masivos de los programas de erradicación de esta enfermedad.

También se atribuye al tratamiento con Ivermectina, que permite:

- Disminuir la dermatitis.
- Reduce el riesgo de manifestaciones oculares como queratitis punctata o esclerosante, iridociclitis e iritis y puede prevenir la ceguera.

Larva Migrans Cutánea

La Ivermectina es usada para el tratamiento de la larva migrans cutánea causada por *Ancylostoma braziliense* (parásitos de perros y gatos) o *Ancylostoma caninum* (parásito del perro). Aunque la enfermedad es autolimitada y cura en forma espontánea después de varias semanas o meses sin tratamiento, la Ivermectina oral es la droga de elección cuando el tratamiento está indicado.

Miasis

La Ivermectina ha sido ampliamente usada para el tratamiento de las miasis, sean

forunculosis o por contaminación de heridas o úlceras. La forma forunculosa puede ser producida por *Dermatobia hominis*, *Cordylobia anthropophaga*, *Cuterebra* spp., *Wohlfahrtia vigil* y *W opaca*.

Las miasis de las heridas son producidas por *Cochliomyia hominivorax*, *Chrysomya bezziana* y *W magnifica*.

Pediculosis

La Ivermectina es usada para el tratamiento de pediculosis capitis, pediculosis pubis y pediculosis corporis. La misma debe ser suministrada oral y está reservada para las infestaciones por piojos que no respondan a las terapias tópicas convencionales, dadas su eficacia, facilidad de uso y casi ninguna toxicidad.

Escabiosis

- La permetrina tópica al 5% es el tratamiento escabicida de elección por su seguridad y eficacia respecto a otros agentes disponibles. El CDC recomienda la Ivermectina como el tratamiento escabicida de elección en adultos.
- La Ivermectina oral es muy útil en infestaciones refractarias, para el control de brotes en instituciones y cuando la aplicación de la terapia tópica sea difícil.
- La Ivermectina oral ha sido usada para el tratamiento de la escabiosis costrosa o sarna noruega, una forma eritodérmica de la infestación, muy contagiosa, con costras de hiperqueratosis craqueladas, placas amarillentas malolientes (olor a "nido de ratones") descamativas, especialmente en manos y pies y pliegues del cuerpo. El paciente puede tener de miles a varios millones de ácaros de *Sarcoptes*.

Ha sido sugerido que la Ivermectina sola o en combinación con otros escabicidas tópicos son el tratamiento de elección en escabiosis costrosa en pacientes inmunocomprometidos y especialmente en aque-

llos que están en tratamiento con terapia HAART.

Otras indicaciones

Demodicidosis

De forma oral es usada en pacientes con rosácea que no responden al tratamiento convencional y se sospecha la presencia del *Demodex folliculorum* o *Demodex brevis*; adicionalmente se usa en las blefaritis causadas por el ácaro.

Tungiasis

La tungiasis es una parasitosis cutánea causada por la *Tunga penetrans*, pulga de la familia Syphonaptera y originaria de América Central, el Caribe y Sudamérica.

Gnatostomiasis

Gnatostomiasis es causada por comer pescado crudo o mal cocinado que contiene el estado larvario terciario de *Gnathostoma spinigerum*. La enfermedad produce signos dermatológicos y/o larva migrans cutánea que puede llegar a ser fatal si compromete el sistema nervioso central. La Ivermectina ha sido reportada como una medicación curativa de la enfermedad.

Leishmaniasis

Los efectos de la infectividad de promastigotos de *Leishmania major* fueron estudiados en hámsteres dorados de Siria. Los resultados mostraron que los hámsteres infectados con promastigotos y que fueron tratados con Ivermectina 100 µg/cc en medio de cultivo no desarrollaron lesiones de piel en el sitio de la infección. Por otro lado, los promastigotos que fueron tratados por dos días con 90 µg/cc de Ivermectina no fueron capaces de desarrollar la enfermedad, ya sea porque los promastigotos murieron o perdieron su capacidad de infectar.

Cisticercosis

La neurocisticercosis ha sido manejada con Ivermectina oral en 4 pacientes luego

de repetidos tratamientos con albendazole y/o prazicuantel sin mejoría clínica ni radiológica. Cada paciente recibió 10 mg/día de Ivermectina oral por 15 y 30 días consecutivos, lográndose excelente mejoría clínica y radiológica.

Acción antiviral in vitro de la ivermectina

- En investigación realizada por Caly et al. (2020) se plantea que la Ivermectina inhibe la replicación viral de SARS-CoV-2, destacando que se evaluó como tratamiento del Dengue con resultados favorables in Vitro, no obstante, los mismos no pudieron ser replicados in vivo; en tal sentido, indican que se requieren estudios clínicos controlados en humanos para evaluar el uso efectivo y seguro de Ivermectina como parte del tratamiento de COVID-19.
- Por su parte, Chaccour, Hammann, Ramón-García y Rabinobich (2020) señalan que la concentración plasmática de Ivermectina alcanzada en humanos que recibieron 10 veces la dosis aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) es 10 veces inferior a la concentración considerada efectiva en el estudio in vitro de Caly et al. (2020). Además, los resultados de las simulaciones empleando modelos farmacocinéticos realizadas por Schmidt, Zhou y Lohmer (2020) sugieren que es poco probable obtener un ensayo clínico exitoso empleando las dosis actualmente aprobadas de Ivermectina para humanos.

En consecuencia se puede decir que la aplicación clínica de éste fármaco debe ser debatida con cautela, tal como señala Chaccour et al. (2020) “debe ser evaluada en ensayos clínicos controlados bajo extrema cautela debido a potenciales efectos adversos.

Entre los efectos adversos se mencionan:

- a) Neurotoxicidad en pacientes con incre-

mento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica asociada a estado hiperinflamatorio

- b) Exposición incrementada a Ivermectina en pacientes con disminución del citocromo P450 3A4 (principal ruta metabólica de esta droga) debido al uso concurrente de antiretrovirales (lopinavir/ritonavir y darunavir/cobicistat).

En contraparte, Patrì y Fabbrocini (2020) sugieren el potencial farmacológico de Ivermectina para inhibir la replicación de virus RNA (como SARS-CoV-2) pero destacan que no se cuentan con estudios in vivo hasta la fecha.

Por su parte Patel et al. (2020) señalan que sus resultados no deben ser considerados concluyentes sino preliminares.

Ivermectina y COVID-19

De acuerdo, a (Morales A & Rojas M., 2020), se plantea que el ciclo de replicación de muchos de los virus conocidos, es la importación y/o exportación nuclear de proteínas virales en las células infectadas para llevar a cabo actividades críticas de replicación, integración o transcripción de ADN, además de amortiguación de las respuestas inmunitarias de la célula huésped, que permiten la supervivencia del virus. Es por ello que tales proteínas requiere del reconocimiento de señales para la localización nuclear (NLS) en la proteína de carga -por parte de los receptores de importación nuclear-, los cuales son miembros de la familia de proteínas importinas (IMP). Existen múltiples tipos α y β .

Las NLS son comúnmente reconocidos por la subunidad IMP α del heterodímero IMP α/β , mientras que la subunidad IMP β media el acoplamiento y la translocación a través del complejo de poros nucleares (NPC). Wagstaff y otros (2012), identificaron que la Ivermectina es capaz de inhibir la importación nuclear mediada por IMP α/β , en varios virus.

De acuerdo a los autores, dado que los estudios sobre las proteínas de COVID-19 han revelado un papel potencial para IMP α/β 1 durante la infección, en el cierre del núcleo citoplasmático dependiente de la señal en la proteína nucleocápside, que puede afectar la división celular. Además, se ha demostrado que la ORF6 –proteína accesoria de la COVID-19, antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1, al secuestrar IMP α/β 1 en la membrana rugosa del retículo endoplasmático/aparato de Golgi. (Morales A & Rojas M., 2020)

El 8 de mayo del 2020, mediante Resolución Ministerial N° 270-2020, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) aprueba la inclusión Ivermectina (presentación: solución oral en gotas) dentro del protocolo de tratamiento para casos leves, moderados y severos de COVID-19 (Ministerio de Salud del Perú, 2020). Asimismo, dicho documento señala que el protocolo propuesto se basa en las recomendaciones recogidas del informe “Intervenciones Farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)” (Instituto Nacional de Salud, 2020), el cual presenta una revisión rápida de la evidencia científica actualmente disponible sobre drogas que se han postulado como potencialmente efectivas en el tratamiento de casos de COVID-19.

Dicho informe recopiló información procedente de un total de 15 estudios (6 reportes de caso, 6 series de casos y 3 ensayos clínicos) publicados en el año 2020, donde se evaluaron los siguientes fármacos: Hidroxicloroquina, Favipiravir, Lopinavir/ritonavir, Umifenovir (arbidol o abidol), Lopinavir + interferón, Lopinavir + arbidol e interferón alfa.

Es importante resaltar que en el citado informe no se hace mención alguna sobre Ivermectina y se concluye que hasta la fecha de su publicación no existe tratamiento farmacológico efectivo y seguro contra la COVID-19, tal y como también lo señalaron previamente Bendezú-Quispe, Rodríguez-Zúñiga, Román, Mori-Llontop, Peralta

y Fiestas (2020). A pesar de esto, la RM N°270-2020 no señala que el uso de Ivermectina debe estar enmarcado en un ensayo clínico, con las características que le corresponden (ejm.: firma de consentimiento informado del paciente). Posteriormente, el 10 de mayo del 2020, el Colegio Médico Veterinario del Perú (CMVP) emite el Pronunciamiento titulado “Ivermectina en la salud de humanos, animales y ambiente”. En éste se manifiesta expresamente el apoyo del CMVP a la medida propuesta por el MINSA sobre la inclusión de Ivermectina dentro del protocolo de tratamiento para casos de COVID-19 y posteriormente se solicita la autorización para que Ivermectina de uso veterinario pueda ser empleada en pacientes humanos. (Lescano & Pinto, 2020)

Después de que las recomendaciones fueron formuladas, en el caso de la hidroxyclo-roquina, se han concluido estudios importantes que reportan la falta de efectividad de este medicamento para tratamiento y prevención de la COVID-19 y que por el contrario, sugieren un riesgo de toxicidad en pacientes con esta infección, particularmente toxicidad cardíaca, sobre todo cuando se utiliza simultáneamente con azitromicina (un antibiótico que también es recomendado en los protocolos del MINSA para el tratamiento de la COVID-19).

De tal forma plantea (Chirinos, y otros, 2020) “En el caso de la Ivermectina, también ha quedado claro que los escasos estudios disponibles en los que se basa el entusiasmo por el uso de este medicamento para tratar la COVID-19 tienen severas limitaciones”.

Un artículo de investigación recientemente publicado External Link Disclaimer describe el efecto de la Ivermectina en el SARS-CoV-2 en un laboratorio. Estos tipos de estudios de laboratorio se usan comúnmente en una etapa temprana del desarrollo de fármacos. Se necesitan pruebas adicionales para determinar si la Ivermectina puede ser apropiada para prevenir o tratar el coro-

navirus o el COVID-19. (FDA, 2020)

Conclusiones

La Ivermectina es un medicamento que tiene casi 30 años en tratamientos aplicados en humanos, su uso en endoparasitosis y ectoparasitosis ha sido demostrada en estudios clínicos.

La Ivermectina es un medicamento seguro, eficaz, económico, de fácil administración, con mínimos efectos colaterales, que puede emplearse en niños desde el año de edad, y que para nuestros países en vías de desarrollo se constituye en tratamiento de elección de las infestaciones cutáneas que afectan a nuestras poblaciones.

La IVM es un antiparasitario y antihelmíntico desarrollado por el bioquímico, premio Nobel de Medicina, Ōmura Satoshi.

Este fármaco ha demostrado actividad antiviral in vitro contra distintos virus en estudios pasados: influenza A22, virus de la encefalitis equina venezolana²³, dengue²⁴ y HIV.

Sin embargo a pesar de la existencia de estudios realizados en cultivos celulares infectados con COVID-19 (SARS-CoV-2), donde se demostró una reducción del 93% del ARN viral, a las 24 horas de una única exposición a IVM en comparación con vehículo, con pérdida efectiva del material viral a las 48 horas; estimaron la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀), para este efecto, en aproximadamente 2 micromolar, lo cual supondría no tener la necesidad de emplear dosis de IVM superiores a las ya usadas con otros fines. Estos datos pre-clínicos sugieren una posible utilidad de la IVM en el tratamiento del COVID-19, limitando la carga viral y previniendo la progresión de la enfermedad hacia fases severas, lo cual debe ser confirmado con estudios en humanos.

Una limitación actual, es la falta de evidencia que sustente el uso de uno o varios medicamentos para tratar COVID-19, y ningún tratamiento ha mostrado claros beneficios y en algunos casos sus costos son muy ele-

vados en América Latina.

Para algunos, el perfil de seguridad de la IVM parece ser aceptable, incluso en dosis múltiple, siendo los efectos adversos más frecuentes, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas y fatiga, no obstante, el verdadero beneficio de estas y otras estrategias conocidas, no ha podido ser demostrado, aún, con el nivel de evidencia que se requiere para poder brindar a los pacientes una terapia segura y costo-efectiva. En el caso de las drogas HCQ y CQ muestran, por ahora, datos clínicos en pacientes con COVID-19, aunque con resultados controversiales hasta el momento.

Por lo cual lejos de conformar una estrategia definitiva, un estudio concluyente, sobre el uso de este fármaco se concluye que tanto la HCQ, CQ, IVM y TCP han demostrado cierta eficacia clínica (las dos primeras) y pre-clínica (las restantes) sobre el COVID-19, pero no existe una posición clara, más bien debatible sobre su uso para tratar específicamente este virus.

En resumen, las alternativas abordadas en este artículo, parecerían ser viables para el abordaje de pacientes con COVID-19, pero requieren de estudios a profundidad para la toma de decisiones terapéuticas ya que, de momento, no se cuenta con evidencia suficiente para sustentar ninguna.

Bibliografía

- Briones-Garduño, A. C., Carrillo-Esper, A., Guerrero-Avenidaño*, A., Meneses-Calderón, D., Pérez-Calatayud,, D. A., Castorena-de Alba, D., . . . Díaz de León-Ponce, A. (2021). Enfermedad causada por COVID-19. *Anestesiología*, 44(1), 70-72. doi:10.35366/97781
- Chirinos, J. A., Corrales-Medina, V. F., Hernandez, A. V., Málaga, G., Mallea, J. M., Miranda, J., . . . Zavaleta, C. (2020). Sobre las recomendaciones del Ministerio de Salud para el tratamiento farmacológico de la COVID-19 en el Perú. *Acta Médica Peruana*, 37(2), 231-5. doi:https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.1030
- Colatrella , B. (Sep de 2008). The Mectizan Donation Program: 20 years of successful collaboration - a

retrospective. *Annals of tropical medicine and parasitology*, 7-11. doi:10.1179/136485908X337418

Dourmishev , A. L., Dourmishev, L. A., & Schwartz, R. A. (Dec de 2005). Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *International Journal of Dermatology*, 44 (12), 981-8. doi:doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02253.x.

FDA. (16 de Dec de 2020). Preguntas más comunes: El COVID-19 y la Ivermectina prevista para animales. Recuperado el 3 de 02 de 2021, de US FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION FDA: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/preguntas-mas-comunes-el-covid-19-y-la-ivermectina-prevista-para-animales>

Gómez Fernández, L. (2020). Efecto placebo en la medicina contemporánea. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 10(3), 406.

Lescano, J., & Pinto, C. (2020). Ivermectina dentro del protocolo de tratamiento para la COVID-19 en Perú: Uso sin evidencia científica. *Salud tecnol. vet.*, 27-34. doi:DOI: <https://doi.org/10.20453/stv.v8i1.3789>

Morales A, P., & Rojas M., G. (2020). La ivermectina como clave para enfrentar la COVID-19. *Publicación cuatrimestral del Hospital Universitario "General Calixto García" |*, 8(2), 120-122. Obtenido de <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/496>

Red de Centro de Información de América Latina y del Caribe. (2020). Tratamiento farmacológico para COVID 19: Actualización de la Evidencia de medicamentos . Red de Centro de Información de América Latina y del Caribe.

SCOLARI , M. (2020). Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxiclороquina cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19. *Rev. OFIL·ILAPHAR*, 30(2), 127-130.

Trouiller , P., Rey, J. L., & Bouscharain, P. (enero de 2000). Pharmaceutical development concerning diseases predominating in tropical regions: the concept of indigent drugs. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 58(1), 43-6.

Victoria , M. (2010). Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. *Rev. Chilena Dermatol.*, 26(4), 358-368.

CITAR ESTE ARTICULO:

Villao Macias, J. A., Bermudez Rojas, A. K., & Valdivieso Álava, F. C. (2021). Recomendaciones sobre uso de la ivermectina. *RECIAMUC*, 5(1), 110-121. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(1\).ene.2021.110-121](https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.(1).ene.2021.110-121)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.