



Fecha de presentación: enero, 2022

Fecha de aceptación: marzo, 2022

Fecha de publicación: abril, 2022

EFFECTOS ADVERSOS

DE LA IVERMECTINA EN PACIENTES CON SARS-COV-2

ADVERSE EFFECTS OF IVERMECTIN IN SARS-COV-2 PATIENTS

Francisco Xavier Poveda Paredes¹

E-mail: ua.franciscopoveda@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2009-3502>

Kristten Jhamilet Toctaquiza Cumbicos¹

E-mail: ma.kristtenjtc90@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1110-3705>

María José Goyes Baca¹

E-mail: ma.mariajgb07@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4042>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Poveda Paredes, F. X., Toctaquiza Cumbicos, K. J., & Goyes Baca, M. J. (2022). Efectos adversos de la ivermectina en pacientes con Sars-Cov-2. *Revista Universidad y Sociedad*, 14(S2), 479-487.

RESUMEN

Mediante una revisión bibliográfica en revistas de alto impacto se determinó que la ivermectina, además de ser un fármaco ampliamente reconocido por su capacidad de tratar y controlar infecciones parasitarias, posee diversas acciones clínicas relevantes, como la posibilidad de erradicar la oncocercosis o “ceguera del río”, considerando este hecho como un triunfo de la humanidad por la OMS en 2009. Se plantea el potencial antiviral de amplio espectro de este medicamento contra una variedad de virus de ARN, debido a su capacidad para inhibir específicamente el transporte nuclear mediado por α / β importina, capaz de bloquear el tráfico nuclear de proteínas virales. La acción anti-SARS-CoV-2 de la ivermectina que se propone implica su unión al heterodímero IMP α / β 1 que se enlazarán a la proteína de carga del coronavirus provocando que la carga viral reduzca la respuesta antiviral de la célula huésped, mejorando las condiciones clínicas del paciente. Varios ensayos clínicos del uso de la ivermectina en relación con el COVID-19 han demostrado que este fármaco podría producir una leve mejora en su sintomatología, por lo que esta revisión bibliográfica tiene como finalidad determinar la farmacocinética y efectos adversos de la ivermectina, como posible tratamiento del SARS-CoV-2.

Palabras claves: “Ivermectina” “SARS-COV-2” “Automedicación”.

ABSTRACT

Through a literature review in high impact journals, it was determined that ivermectin, besides being a drug widely recognized for its ability to treat and control parasitic infections, has several relevant clinical actions, such as the possibility of eradicating onchocerciasis or “river blindness”, considering this fact as a triumph of humanity by the WHO in 2009. The broad-spectrum antiviral potential of this drug against a variety of RNA viruses is raised, due to its ability to specifically inhibit nuclear transport mediated by α / β importin, capable of blocking nuclear trafficking of viral proteins. The proposed anti-SARS-CoV-2 action of ivermectin involves its binding to the IMP α / β 1 heterodimer that will bind to the coronavirus cargo protein causing the viral load to reduce the antiviral response of the host cell, improving the clinical conditions of the patient. Several clinical trials of the use of ivermectin in relation to COVID-19 have shown that this drug could produce a slight improvement in its symptomatology, so this literature review aims to determine the pharmacokinetics and adverse effects of ivermectin, as a possible treatment of SARS-CoV-2.

Key words: “Ivermectin” “SARS-COV-2” “Automedication”.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergen-tes son desafíos continuos para la salud pública mundial (Zhu et al. 2020). La pandemia de SARS-CoV-2 ha ocasionado graves daños en la población, especialmente en los grupos más vulnerables de la sociedad como los ancianos, las personas con comorbilidades crónicas, mujeres embarazadas, entre otros. El brote de SARS-CoV-2 expuso un hecho inquietante sobre la ciencia y la salubridad, el sistema de comunicación académica y el actual sistema de salud, no pueden satisfacer las necesidades de la ciencia y la sociedad.

Desde el siglo XIX, los brotes virales patógenos y la interacción de estos con humanos y animales dieron lugar a la transmisión de diferentes virus, amenazando la salud y la seguridad humana (Jean & Hsueh, 2020). En las últimas dos décadas, ha existido un incremento en los distintos tipos de coronavirus identificados, como el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en Arabia Saudita, virus de la fiebre hemorrágica (Lassa, Ébola) en África occidental y nuevos coronavirus, incluidos el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). (Urzúa et al. 2020)

La característica patológica de COVID-19 es la rápida replicación del SARS-CoV-2, que puede desencadenar una respuesta inmunitaria exacerbada, lo que da sitio a una tormenta de citocinas que a menudo provoca reacciones pulmonares inflamatorias graves. La progresión de la enfermedad puede provocar daño alveolar que conduce a insuficiencia respiratoria progresiva y posiblemente a la muerte. Además, el seguimiento de la carga viral del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior y del líquido de lavado broncoalveolar (BALF) en pacientes gravemente enfermos ha demostrado que la carga es mayor y la persistencia del virus es mayor. (Formiga et al. 2021)

Se han probado varios medicamentos reutilizables con efectos antivirales fuera del alcance del uso médico inicialmente aprobado, como lopinavir / ritonavir, hidroxicloroquina o azitromicina. Investigadores en Australia han demostrado que la ivermectina (IVM) es activa contra el SARS-CoV-2 en cultivo celular al reducir significativamente el ARN viral en 48 horas. La concentración probada en estos análisis in vitro es equivalente a más de 50 veces la concentración máxima normal alcanzada por una dosis única estándar de IVM de 200 µg / kg, lo que ha hecho que la gente piense en la dosis efectiva de IVM para el tratamiento del SARS. CoV-2 en humanos Tolerada. (Campubí et al. 2020).

Una sociedad automedicada que desconoce la composición del fármaco considera irrelevantes los efectos adversos que las drogas traen consigo, esto conlleva riesgos potenciales para el individuo y la comunidad, en forma de varios efectos secundarios graves y contraindicaciones (Wu & Mc Googan, 2020). Por lo tanto, es esencial estudiar la utilización de fármacos en los países en desarrollo, para entender como la necesidad de una respuesta inmediata a una enfermedad inquietante, provoca que muchos pacientes duden del sistema de salud, recurriendo a la homeopatía, la automedicación o la fitoterapia auto prescrita, percibidas como soluciones rápidas y económicas, que no implica ningún riesgo. (Wu & Mc Googan, 2020).

Sin embargo, actualmente no existe un tratamiento aceptado por la EMA, FDA y OMS, para los pacientes que aún no están hospitalizados. Tratar a los pacientes antes de que necesiten ser admitidos, quizás incluso profilácticamente, podría reducir en gran medida la carga en los hospitales, proteger a los profesionales de la salud y reducir la propagación del SARS-CoV-2. (Hellwing & Maia, 2021).

A pesar de los esfuerzos científicos actuales, no existe un medicamento de elección seguro para tratar el COVID-19, pero se han examinado diversos medicamentos con la finalidad de comprobar su eficacia, este es el caso de la ivermectina, un fármaco introducido comercialmente por primera vez en 1981 como conservante en la producción de alimentos y en medicina veterinaria. (Chaccour et al. 2020).

La ivermectina es un fármaco con una amplia gama de actividades biológicas. Se considera como un posible fármaco diana para el SARS CoV-2 y se encuentra bajo una extensa investigación. En ensayos clínicos (Ahmed et al. 2021). Este medicamento antiparasitario de elevada eficacia y alto margen de seguridad, es reconocido por su amplia gama de actividades, actuando como ectoparasiticida, antiviral e incluso anticancerígeno, pues según la investigación realizada por Lu Jiang, apoyada por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, varios datos revelaron que la Ivermectina puede tener un posible papel en la inhibición de la proliferación de las células cancerosas, reconociendo que ciertos efectos pueden ser secundarios a los efectos tóxicos en las células. (Raiter et al. 2021).

Para la Administración Federal de Drogas de EE. UU. Su uso en humanos solo está aprobado para el tratamiento de la flora intestinal y la oncocercosis, incluidos los medicamentos recetados tópicos para tratar parásitos externos (como los piojos) y afecciones de la piel (como la rosácea). El medicamento ha despertado interés en el sitio web médico y veterinario, que describió

incorrectamente el medicamento como un tratamiento o cura para Covid-19. Estas declaraciones inapropiadas llevaron a la FDA a advertir que la ivermectina en productos veterinarios no debe usarse para tratamiento humano. (Esquén & Hashimoto, 2020).

La Universidad de Navarra el 14 de Mayo del año 2020 inicio un estudio basado en la eficacia de la ivermectina para la reducción del transporte viral nasal a los siete días después del tratamiento en pacientes infectados con SARS-CoV-2. (Chaccour et al. 2021).

Un estudio observacional en el cual los pacientes fueron tratados con una dosis única de ivermectina y múltiples dosis de doxiciclina para el tratamiento de COVID-19 arrojó mejoras considerables en los síntomas y la respuesta viral. Un estudio retrospectivo reciente encontró que los pacientes hospitalizados que recibieron ivermectina con otros tratamientos (p. Ej., Azitromicina e hidroxicloroquina) tuvieron una mortalidad más baja que aquellos que no recibieron ivermectina. (Alam et al. 2020).

Considerando que no existe medicamento para curar el COVID 19 y sus afecciones, esta investigación tiene como objetivo describir los aspectos farmacológicos relevantes de la ivermectina como tratamiento del SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Utilizando las palabras claves "Ivermectin", "SARS-CoV-2", "effects", "automedicación", "tratamiento." Se realizó una revisión bibliográfica durante mayo del año 2021 de 45 artículos científicos de los cuales se seleccionaron 30, descartando los que no cumplían con lineamientos éticos, carecían de sustento científico o no poseían relevancia clínica. Los estudios que se mencionan en la presente investigación fueron seleccionados en base a su título, resumen, metodología, conclusiones y número de referencias bibliográficas, las cuales debían contener información sobre la ivermectina, sus efectos, mecanismo de acción y la ivermectina como tratamiento para SARS-CoV-2, además los estudios se publicaron entre el año 2017 al año 2021 en revistas de alto impacto: Pubmed, Sciencedirect, Google Académico, Scielo, ClinicalTrial, Medline, Nature, medRXiv. Correlacionando los hechos más relevantes de cada artículo publicado se determinó que existía información relevante y científica sobre el uso clínico y efectos de la ivermectina, que se relacionaba con un posible tratamiento para el SARS-CoV-2.

RESULTADOS

En 1974 el equipo de Omura aísla un organismo del suelo de un campo de golf cerca de la ciudad de Ito y envía las muestras a los laboratorios de investigación de Merck

Sharp & Dohme (MSD) en América. William Campbell, médico veterinario, en busca de posibles agentes de valor terapéutico en animales, aisló de una muestra de tierra las avermectinas, que resultaron ser sorprendentemente poderosas contra parásitos. 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. (Chaccour et al. 2020).

Mecanismo de acción

La ivermectina, un antiparasitario de amplio espectro aprobado por la FDA que por lo general se administra con una dosis única de 150 µg / kg oralmente, es un análogo semisintético de la avermectina B1a (insecticida obtenido para usos agrícolas) que actúa mediante la interacción con un canal para el cloro en las membranas de las células nerviosas y musculares, lo que conduce a la hiperpolarización de las células afectadas, con la consiguiente parálisis y muerte de los parásitos. (Chaccour et al. 2020).

La ivermectina se usa ampliamente para erradicar y resistir muchos tipos diferentes de infecciones. causadas por nematodos parásitos (vermes redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que infestan ganado y animales domésticos. El medicamento también inhibe la función reproductiva de la hembra adulta de *O. volvulus* y altera la capacidad de las microfilarias de esta especie de eludir el sistema inmunitario del hospedador. (Jiang et al. 2019).

Aunque la ivermectina se usa principalmente para controlar las infecciones intestinales del ganado y los animales domésticos, su utilización en el ser humano data desde comienzos de los años 80, ya que en 1996 la FDA en Estados Unidos aprobó el uso de ivermectina en humanos para tratar la oncocercosis, la filariasis que causa la ceguera de los ríos y también para tratar la estrongiloidosis intestinal. Además, se han obtenido buenos resultados contra la escabiosis y los piojos de la cabeza de seres humanos. (Chaccour et al. 2020).

Los estudios de eficacia in vivo de la ivermectina han demostrado que tiene un efecto sobre los parvovirus en los modelos de cangrejo de río de agua dulce, lo que demuestra su potencial antiviral. Posteriormente, este fármaco demostró actividad antiviral con algunos virus del ácido desoxirribonucleico (ADN), sin embargo, se ha informado el potencial antiviral in vivo de la ivermectina solamente contra el virus de la seudorrabia y los parvovirus. (Caly et al. 2020).

La ivermectina ha exhibido además potentes efectos antivirales contra varios virus del ácido ribonucleico (ARN),

como el virus Zika, el virus de la gripe A, el virus de la encefalitis equina venezolana, el virus del Nilo Occidental, virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino, el virus de la enfermedad de Newcastle, virus chikungunya, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus de la encefalitis japonesa y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Este fármaco tiene además un potencial antiviral de amplio espectro contra una variedad de virus de ARN, debido a su capacidad para inhibir específicamente el transporte nuclear mediado por $\text{p}62/\text{importina}$, que bloquea el tráfico nuclear de proteínas virales. (Heidary & Gharebaghi, 2020).

La hipótesis sobre el mecanismo de acción frente a SARS-CoV-2 de la ivermectina implica la unión de la ivermectina a $\text{Imp} / 1$, lo que lleva a la desestabilización del heterodímero, evitando que ingrese al núcleo y previniendo su unión a las proteínas virales. $\text{Imp} / 1$ se une a la proteína de carga del Covid-19 en el citoplasma y la transloca al núcleo por medio del complejo de poros nucleares que se desmoronará causando que la carga viral sea capaz de reducir la respuesta antiviral de la célula huésped, produciendo una infección mejorada. (Caly et al. 2020).

A pesar de que la ivermectina evita que las proteínas virales ingresen al núcleo, reduciendo la inhibición de las reacciones antivirales y conduciendo a reacciones antivirales efectivas, su aplicación se ve obstaculizada principalmente por problemas farmacocinéticos tales como alta citotoxicidad y baja solubilidad.

La investigación publicada por Caly y colaboradores en junio del 2020 informó una reducción notoria en los niveles de ARN del SARS-CoV-2, en comparación con los de los controles, luego de que las células Vero / hSLAM infectadas se incubaran con ivermectina $5 \mu\text{M}$ durante 48 horas (Caly et al. 2020). Para el virus, la ivermectina IC_{50} se calculó a $2.5 \mu\text{M}$ aproximadamente, con cantidades de 50 a 100 veces la concentración máxima alcanzada en plasma después de la dosis única de $200 \mu\text{g} / \text{kg}$ utilizado normalmente como tratamiento de la oncocerciasis. Los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos han sugerido que dosis únicas de hasta 120 mg de ivermectina pueden ser seguras y bien toleradas, por lo que se analiza la posibilidad de que el tratamiento con ivermectina podría relacionarse con una tasa de mortalidad más baja y un uso reducido de recursos de atención médica. (Bryant et al. 2021).

Efectos adversos

Gracias a un programa realizado por la OMS y distintas organizaciones no gubernamentales, ministerios de

sanidad y bajo el auspicio del Banco Mundial (Acuña & Monteza, 2021), la ivermectina cuenta con aproximadamente 30 años en tratamientos aplicados en humanos, su utilización en endoparasitosis y ectoparasitosis ha sido comprobada en diversos estudios clínicos, demostrando su eficacia, seguridad y mínimos efectos colaterales, los mismos que dependerán de la dosificación y la razón de empleo de la misma. En la escabiosis humana, por ejemplo, una investigación realizada por el departamento de dermatología del Hospital Rey Juan Carlos en España determinó que la ivermectina oral es una alternativa terapéutica en el tratamiento de esta patología gracias a su perfil de seguridad y fácil administración, a pesar de que algunos pacientes presentaron eccema subagudo tras la administración de ivermectina. (Sanz-Navarro & Dauden, 2017).

La crema de ivermectina posee un perfil relativamente bajo de efectos secundarios, destacándose sensaciones de ardor, irritación y sequedad en la piel, prurito e hinchazón de la cara; mientras que la presentación de ivermectina por vía oral posee varios efectos adversos pero que se presentan infrecuentemente, como mareos, visión borrosa y dolor en abdomen, diarrea, cefalea, fiebre, hipotensión, insomnio, conjuntivitis, reacción de Mazzotti y alteraciones en el electrocardiograma, mialgias, linfadenopatías, edemas en extremidades y cara, y también trastornos dérmicos como xerosis, sensación de ardor, eritema, prurito, sequedad y dermatitis de contacto. (Esquén & Hashimoto, 2020).

Como medicamento antiparasitario, no ha registrado casos de letalidad incluso a su dosis máxima de 24 mg/kg peso, pero si presenta efectos adversos transitorio como diarrea a corta duración y mareo. Generalmente utilizado como desparasitante puede provocar los síntomas antes descritos, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, malestar estomacal acompañado de estreñimiento, debilidad y somnolencia (Chaccour et al. 2020), pero a pesar de que en la mayoría de los casos los efectos secundarios son rápidos y transitorios, estos pueden volverse severos, como lo demostró un tratamiento masivo con ivermectina para el control de la oncocercosis realizado en la República Democrática del Congo, que fue interrumpido por efectos adversos graves presentados principalmente en hombres mayores de 18 años que además de consumir alcohol y cáñamo, poseían loiasis, demostrando que la co-endemicidad de loiasis y oncocercosis es uno de los factores clave responsables de la aparición de EAG.

Las reacciones adversas se observaron inicialmente en campañas para tratar *O. volvulus* en países africanos y se encontró que la coinfección con *L. loa* es un factor de riesgo para el desarrollo de estas reacciones al igual que

la intoxicación accidental con formulaciones veterinarias de ivermectina. Las reacciones no neurológicas se relacionaron con dolores de cabeza severos, migraña y artralgia; y los eventos neurológicos graves como coma, déficit motor y hemorragias subconjuntivales palpebrales (Raiter et al. 2021), presentados posteriores al uso de ivermectina no fueron claros debido a que en la investigación citada se usó el antiparasitario en conjunto con otros medicamentos que podrían haber provocado tales efectos.

En 2019, Foy B. describió la eficacia y los riesgos de administrarse ivermectina donde el 13% de los participantes sufrió una RAM leve, el 40% una RAM grave y solamente el 2% sufrió RAM potencialmente mortal. Y en el año 2020, Galindo M. y Polanco J. estudiaron 1.668 notificaciones de ivermectina descritas por Chandler R. en el 2018, advirtiendo que otras reacciones poco frecuentes iban relacionadas a trastornos neurológicos. Este estudio además determinó que los eventos adversos presentados con mayor frecuencia eran prurito con 25,3%, dolor de cabeza con 13,9% y mareos con 7,5% (29).

Aunque no existen estudios apropiados y controlados en humanos, la FDA ha clasificado a la ivermectina como categoría C para el embarazo, debido a estudios de reproducción en animales que manifestaron efectos adversos en el feto, (Esquén & Hashimoto, 2020) sin embargo, la ivermectina debería usarse durante el embarazo si el posible beneficio para la madre justifica el posible riesgo para el feto (25)"type": "article-journal"}, "uris": [{"http://www.mendeley.com/documents/?uuid=47d2412c-8959-4d79-8110-f7423db6d85b"}, {"http://www.mendeley.com/documents/?uuid=e520eab2-852e-4d2e-a6fa-20c161fc1521"}], "mendeley": {"formattedCitation": "(25, ya que aunque los estudios han mostrado resultados adversos en el embarazo a dosis acumulativas suficientemente altas para ocasionar signos de toxicidad materna en animales, la evidencia posterior demostró que la cepa de ratón utilizada en los estudios iniciales de toxicidad aguda de ivermectina fue inapropiada, pues los ratones CF-1 tienen expresión deficiente de la glucoproteína P, clave de la bomba de flujo para prevenir toxicidad por ivermectina (Chaccour et al. 2020).

Las investigaciones del uso de ivermectina en animales de experimentación establecen riesgo de daño en conejos y porcinos e incluso un efecto hepatotóxico en ratas, sin embargo, las investigaciones en humanos son controversiales. Un reciente estudio sobre el uso de ivermectina contra la malaria señala probable inocuidad en el ser humano mientras que el estudio de Foy B y col., indica que se debe tener cuidado del uso de ivermectina en el tratamiento de la malaria por sus efectos adversos, especialmente en gestantes y niños. Es por ello, que se

recomienda no administrar ivermectina a las gestantes o a aquellas mujeres que sospechen estar embarazadas, hasta que se publiquen nuevos ensayos clínicos que indiquen su inocuidad, ante la posibilidad de aborto, malformaciones congénitas, muerte fetal y reacciones adversas en la gestante (Esquén & Hashimoto, 2020)

Tabla 2. Efectos adversos secundarios del fármaco ivermectina tomados de Medline (Chaccour et al. 2020)

EFECTOS SECUNDARIOS DE IVERMECTINA	
Efectos secundarios generales	Efectos secundarios en tratamiento de oncocercosis
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de hipersensibilidad • Mareos • Pérdida de apetito • Náuseas • Vómitos • Dolor o hinchazón estomacal • Diarrea • Estreñimiento • Debilidad • Somnolencia • Temblor incontrolable de alguna parte del cuerpo • Molestias en el pecho 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinchazón de ojos, cara, brazos, manos, pies, tobillos o pantorrillas • Dolor e inflamación en las articulaciones • Dolor e inflamación de las glándulas del cuello, axilas o entrepierna • Frecuencia cardíaca acelerada • Dolor, enrojecimiento o lagrimeo de ojos • Hinchazón de ojos o párpados

Ivermectina en el sars-cov-2

La ivermectina forma parte de los fármacos analizados y propuestos como parte del tratamiento del SARS-CoV-2, tal es el caso del Ministerio de Salud de Perú, donde el MINSA recomendó tempranamente el uso de Ivermectina a pesar de las dudas sobre la efectividad y eficacia de este medicamento ante el COVID-19 debido a los escasos ensayos clínicos que avalan su empleo. No obstante, su uso es frecuente en países de América Latina, donde la automedicación con esta droga preocupa (Esquén & Hashimoto, 2020), debido a que se está utilizando indiscriminadamente la presentación parenteral elaborada para animales e inexistente para uso en humanos, a pesar de que existen pacientes con patologías tratadas con este antiparasitario que puedan tener por ejemplo comprometida la absorción intestinal, viéndose expuestos a un fracaso terapéutico con la vía oral.

Aunque la administración de 5 µM de ivermectina redujo 5.000 veces los niveles de ARN del SARS-CoV-2 in vitro, demostrando sus propiedades antivirales parciales,

este fármaco recibió una atención temprana limitada en Europa y Estados Unidos debido a la incapacidad de las dosis orales actualmente aprobadas para alcanzar los niveles del tejido pulmonar en las concentraciones antivirales detalladas por Chaccour et al. (2020), pues la concentración inhibitoria máxima media para el SARS-CoV-2 es 35 veces mayor que la concentración plasmática máxima, así que para alcanzar la IC50 a nivel pulmonar, se tendría que utilizar más de 25 veces la dosis aprobada semanalmente (9). A pesar de que otros modelos revisados por pares pronostican una acumulación de hasta 10 veces de ivermectina en el tejido diana, hay razones adicionales para evitar deducciones directas de los resultados de experimentos in vitro o modelos farmacocinéticos, como son el papel potencial de los metabolitos de la ivermectina, el papel inmunomodulador potencial del fármaco y las proporciones virus / célula y la idoneidad de las células Vero. líneas utilizadas en los cultivos.

Para Hellwing & Maia, (2021), el uso de ivermectina sola, sin acompañarla de hidroxiclороquina en Latinoamérica, ha demostrado resultados satisfactorios. Él comparó dos grupos de pacientes hospitalizados: 704 recibieron una dosis de ivermectina de 150 µg/kg que se utiliza clásicamente en diversas parasitosis y 704 utilizaron un placebo, de los participantes que requirieron ventilación mecánica fallecieron 7,3% del grupo control vs 1,3% de los que recibieron el medicamento, con una mortalidad general de 1,4% en los primeros y 8,5% en los segundos. Aun así, aunque la ivermectina es segura y bien tolerada, puede que no sea suficiente para combatir el COVID-19, por lo que se requieren más estudios al respecto.

Alam et al. (2020), evaluó terapéuticamente una combinación de 200 µg/kg en dosis única de ivermectina y doxiciclina de 100 mg c/12h por 10 días, para tratar a 100 pacientes con COVID-19, los mismos que mejoraron significativamente y presentaron ocasionalmente algunos efectos adversos como náusea, mareo y taquicardia transitoria (Galindo & Polaco, 2021). En un estudio similar, Ahmed Sabeena et al., investigó la utilización de la ivermectina sola o en combinación con doxiciclina en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 con sintomatología leve, esperando que en el curso de la infección se disminuyera la carga viral, se aminorara la duración de la enfermedad y se detuviera la transmisión. Con una intervención temprana durante el inicio de la enfermedad se presentó una eliminación viral más rápida por lo que los resultados mostraron un beneficio potencial del fármaco en los participantes, pero el tamaño de la muestra del estudio es insuficiente para sacar conclusiones sólidas. (Hellwing et al. 2020)

Por otro lado, en 2017 Herrick et al., observó eventos adversos causados por la ivermectina como tratamiento del SARS-CoV-2, en este estudio los participantes con RAM padecieron una sola reacción adversa de leve a moderada, siendo el sistema musculoesquelético el más afectado con 15 casos, luego el cardiovascular con 14 casos, el sistema gastrointestinal y neurológico con 13 casos cada uno y el sistema tegumentario con 10 casos. Ramal et al., en el año (2020), demuestra en su estudio realizado en pacientes con COVID-19 en Loreto, Perú, que los participantes que fueron inyectados con ivermectina vía subcutánea en el hombro presentaron un nódulo eritematoso necrótico 5 a 8 días después en la zona de inoculación. En el mismo año, Momekov et al. describió que la aplicación terapéutica de 200 µg/kg en adelante de ivermectina contra el SARS-CoV-2, se relaciona con vómitos, taquicardia y anomalías en el electrocardiograma, fluctuaciones significativas de la presión arterial, somnolencia, ataxia y midriasis; mientras que Schmith et al. en su estudio de administración por vía oral en ayunas de ivermectina en pacientes COVID-19, tratados con una dosis única de 120 mg y posteriormente con 60 mg tres veces por semana cada 72 horas, presentaron dolor de cabeza, náuseas, mareos y erupción cutánea. (Galindo & Polaco, 2021).

Un ensayo clínico aleatorizado, piloto, doble ciego, que comparó una dosis única de ivermectina con placebo en pacientes con COVID-19 no grave y sin factores de riesgo, realizado por Chaccour C. y col (2020), en la Clínica Universidad de Navarra entre el 31 de julio de 2020 y el 11 de septiembre de 2020, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité Ético Nacional de Investigación Farmacéutica y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, fue diseñado para evaluar el uso de ivermectina para reducir la transmisión con el objetivo de generar evidencia sobre la cinética viral, la respuesta de anticuerpos y la eficacia clínica de este fármaco frente al SARS-CoV-2. Todas las inscripciones ocurrieron dentro de las 72 horas del inicio de la fiebre o tos, los pacientes recibieron una dosis única de 400 mcg / kg de ivermectina o placebo, y los resultados se calcularon con una prueba exacta de Fisher para presentarse como un índice de riesgo relativo. Al igual que un modelo de hámster SARS-CoV-2 del Instituto Pasteur que mostró una marcada dicotomía sexual en el efecto de la ivermectina sobre la anosmia e hiposmia, y los ensayos realizados en Bangladesh y Argentina que indicaron un aclaramiento viral más rápido en los participantes tratados, este piloto demostró una tendencia a reducir las cargas virales en el grupo de ivermectina, una tendencia a reducir los títulos de IgG que pueden reflejar una enfermedad más leve y un beneficio clínico en los síntomas cardinales de COVID-19 asociados con daño tisular: anosmia / hiposmia y tos.

Debido a que el ensayo clínico antes descrito cuenta con varias limitaciones y un tamaño de muestra pequeño, no posee el poder estadístico suficiente para detectar diferencias modestas en la carga viral; además, no demostró acortamiento de la duración de los síntomas asociados con la inflamación sistémica como fiebre o malestar, ni tuvo un impacto medible sobre los marcadores inflamatorios sistémicos, pero se insinúa un pequeño efecto cuando la carga viral se determinó directamente por PCR e indirectamente utilizando títulos de IgG como marcadores de gravedad de la enfermedad. Considerando mecanismos de acción alternativos a un efecto antiviral directo, se podría estudiar la modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina causada por la ivermectina que lleva a una regulación a la baja del receptor ACE-2 y la entrada viral en las células del epitelio respiratorio y el bulbo olfatorio; otro mecanismo por el cual la ivermectina podría influir en la reversión de la anosmia es por medio de la inhibición de la activación de vías proinflamatorias en el epitelio olfatorio. (Chaccour et al. 2020).

Una investigación realizada en pacientes COVID-19 de boticas de la urbanización Los Ficus en el distrito de Santa Anita, de entre 18 y 73 años tuvo como resultados que el 70.41% de los participantes evidenciaron RAM: el 28.40 tuvo una, el 36.69% dos y el 5.33% más de dos reacciones adversas al consumir ivermectina. El 15.38% presentó afectaciones a la piel y anexos, el 16.57% vio afectado su sistema muscular, el 5.33% experimentó daño en el sistema hepático y biliar, 30.18% sufrió afectación en otro órgano o sistema, el 2.96% tuvo daño en más de un órgano o sistema y 29.59%. no presentó daño alguno. (Galindo & Polanco, 2021).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia de la ivermectina como posible tratamiento del SARS-CoV-2, por lo que se estimó la frecuencia de efectos adversos del fármaco relacionándolos con los factores que provocan su aparición. Por ejemplo, su utilización en endoparasitosis y ectoparasitosis ha comprobado su eficacia, seguridad y alta tolerancia en numerosos estudios clínicos (Chiarvetto & Ejarque, 2020), demostrando que las reacciones secundarias obtenidas no solo dependen de la dosis sino también de la patología que presente el paciente y de la interacción de la ivermectina con otro medicamento; como se observó también en el tratamiento masivo realizado con este fármaco para el control de la oncocercosis en la República Democrática del Congo, en el cual solamente los participantes que consumían alcohol y cáñamo y que además padecían una co-endemicidad

de loiasis y oncocercosis presentaron efectos adversos graves. (Galindo & Polanco, 2021).

Es importante recalcar que pese a la necesidad urgente de medicamentos efectivos para tratar o aminorar la carga viral del SARS-CoV-2, no existe ningún tratamiento antiviral específico. Aun así diversos estudios han demostrado los efectos antivirales de la ivermectina contra varios virus de ARN, por lo que la acción propuesta anti-SARS-CoV-2 con este medicamento se centraría en que el tratamiento con este fármaco podría relacionarse con una disminución en tasa de mortalidad, debido a que los resultados obtenidos en los estudios farmacocinéticos han demostrado que incluso una dosis única de 200 µg/kg de ivermectina en pacientes con COVID-19, puede producir una mejoría notoria presentando ocasionalmente efectos adversos como náusea, mareo y taquicardia transitoria (Galindo & Polanco, 2021), demostrando el alto perfil de seguridad de la ivermectina, sin negar que se requieren varios estudios y pruebas adicionales en muestras mucho más significativas, tal y como lo declaró la FDA en el año 2020, manifestando además preocupación por la utilización de ivermectina para animales en humanos, ya que puede ocasionar daños a corto o largo plazo. (Chiarvetto & Ejarque, 2020).

Debido a que la ivermectina parece tener la capacidad de inhibir el transporte nuclear mediado por α / β importina, se plantea que esta podría provocar una mejora en las condiciones clínicas del paciente, al reducir la respuesta antiviral de la célula huésped (Caly et al. 2020). Pero el interés clínico de la ivermectina también se encuentra en que regula la disminución de la expresión de varios genes proinflamatorios, incluidos los de IL-8, TNF- α y catelicidina LL-37, siendo este último particularmente importante, ya que influye directamente en diferentes vías pro y antiinflamatorias, incluida la estimulación de la producción de IL-18 e IL-1 β , además de tener un efecto quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos. Este efecto podría estar mediado por la inhibición de la entrada del receptor de vitamina D (VDR) en el núcleo, un paso decisivo en la expresión mediada por vitamina D del gen hCAMP18, que codifica el precursor LL-37 por lo que es posible que la inhibición de las importinas favorezca al efecto regulador inmunológico de la ivermectina y su influencia en otras vías mediadas por la vitamina D, respaldando la realización de estudios adicionales en esta área (Chaccour et al. 2020).

Si el mecanismo de acción de la ivermectina contra COVID-19 tiene que ver con un efecto nicotínico, las concentraciones inhibitoras de este receptor podrían ser alcanzadas en el tejido pulmonar en un periodo de tiempo corto con la administración oral y durante periodos mucho más largos con terapia nebulizada, aplicando su

influencia en la reversión de la anosmia. Pero antes de considerar la dosis más opima para este caso, es necesario estudiar más a profundidad el potencial de los metabolitos de la ivermectina en cualquier efecto observado (Chaccour et al. 2020).

CONCLUSIONES

Los resultados positivos obtenidos en los estudios in vitro, en conjunto con diversos ensayos clínicos con ivermectina, proporcionaron esperanza para la utilización de este fármaco en un entorno clínico, proponiendo que este medicamento podría ser potencialmente útil para la terapia del COVID-19; no obstante, con la presente investigación se determinó que además del reconocido perfil de seguridad, fácil administración y evidencia de buena tolerancia, el interés clínico de la ivermectina como posible tratamiento para el SARS-CoV-2, se debe a su capacidad para inhibir el transporte nuclear mediado por / importina por lo que podría provocar una mejora en las condiciones clínicas del paciente, al reducir la respuesta antiviral de la célula huésped, siempre y cuando el fármaco se utilice en una fase temprana de la enfermedad y con una dosificación superior a la máxima recomendada por la FDA, pues los efectos adversos de la ivermectina como náuseas, mareo y taquicardia transitoria, se presentan frecuentemente en pacientes COVID-19 tratados con este medicamento, tomando en cuenta que la gravedad y número de reacciones secundarias obtenidas no solo dependen de la dosis sino también de la patología que se padece, la interacción de la ivermectina con otro medicamento y el sistema inmunológico del paciente.

Los ensayos clínicos realizados demostraron una reducción de la carga viral, una tendencia a reducir los títulos de IgG que pueden reflejar una enfermedad más leve y un beneficio clínico en los síntomas cardinales de COVID-19 asociados con daño tisular: anosmia / hiposmia y tos. Pero debido a que las muestras no fueron significativas, la utilización de la ivermectina a gran escala como tratamiento para el SARS-CoV-2 necesita más estudios que certifiquen su eficacia y seguridad con respecto a esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acuña Choque, R. S., & Monteza Salas, G. D. C. (2021). Estudio de farmacovigilancia preliminar por ivermectina extrahospitalario en adultos entre 18-60 años en el Distrito de la Molina Lima-2020. Universidad Roosevelt.

Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., ... & Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 214-216.

Alam, M. T., Murshed, R., Bhiuyan, E., Saber, S., Alam, R. F., & Robin, R. C. (2020). A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 38, 10-15.

Bryant, A., Lawrie, T. A., Dowswell, T., Fordham, E. J., Mitchell, S., Hill, S. R., & Tham, T. C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *American journal of therapeutics*, 28(4), e434.

Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, 178, 104787.

Camprubí, D., Almuedo-Riera, A., Martí-Soler, H., Soriano, A., Hurtado, J. C., Subirà, C., ... & Muñoz, J. (2020). Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PloS one*, 15(11), e0242184.

Chaccour, C., Casellas, A., Blanco-Di Matteo, A., Pineda, I., Fernandez-Montero, A., Ruiz-Castillo, P., ... & Fernández-Alonso, M. (2021). The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EclinicalMedicine*, 32, 100720.

Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 102(6), 1156.

Chiarvetto, M., & Ejarque, S. A. (2020). Ivermectina y metronidazol en el tratamiento de la rosácea papulopustular (Doctoral dissertation, Universidad Católica de Córdoba).

Esquén Leyva, C., & Hashimoto Pacheco, H. (2020). Pharmacologic safety of oral ivermectin in pregnant women. *Revista SPOG - Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 66(6), 1-5.

- Formiga, F. R., Leblanc, R., de Souza Rebouças, J., Farias, L. P., de Oliveira, R. N., & Pena, L. (2021). Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *Journal of controlled release*, 329, 758-761.
- Galindo Salinas, M. A., & Polanco Yauris, J. (2021). Evaluación de los efectos adversos de la ivermectina en pacientes con covid-19 en boticas de la Urbanización Los Ficus-Distrito de Santa Anita, 2020. Universidad María Auxiliadora.
- Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of antibiotics*, 73(9), 593-602.
- Hellwig, M. D., & Maia, A. (2021). A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *International journal of antimicrobial agents*, 57(1), 106248.
- Jean, S. S., & Hsueh, P. R. (2020). Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(9), 843-847.
- Jiang, L., Wang, P., Sun, Y. J., & Wu, Y. J. (2019). Ivermectin reverses the drug resistance in cancer cells through EGFR/ERK/Akt/NF- κ B pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 1-18.
- Rajter, J. C., Sherman, M. S., Fatteh, N., Vogel, F., Sacks, J., & Rajter, J. J. (2021). Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*, 159(1), 85-92.
- Ramal-Asayag, C., Espinoza-Venegas, L. A., Celis-Salinas, J. C., & Maguiña-Vargas, C. (2020). Úlcera dérmica por ivermectina subcutánea en el tratamiento de COVID-19. *Rev Soc Peru Med Interna*. 33(2), 1-1.
- Sanz-Navarro, J., Feal, C., & Dauden, E. (2017). Treatment of human scabies with oral ivermectin. Eczematous eruptions as a new non-reported adverse event. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 108(7), 643-649.
- Urzúa, A., Vera-Villaruel, P., Caqueo-Urizar, A., & Polanco-Carrasco, R. (2020). La Psicología en la prevención y manejo del COVID-19. Aportes desde la evidencia inicial. *Terapia psicológica*, 38(1), 103-118.
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Charakterystyka i ważne wnioski z epidemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) w Chinach: streszczenie raportu 72 314 przypadków z Chińskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom. *JAMA*, 323(13), 1239-1242.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.