

<b>Título</b>	Resumen de evidencia: Uso ivermectina en pacientes con enfermedad COVID 19
<b>Código de Identificación</b>	04102020IHJA
<b>Área Solicitante</b>	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
<b>Nombre</b>	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
<b>Fecha de Respuesta</b>	10 04 2020
<b>Actualización</b>	18 05 2020

**Preguntas:**

1. ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de ivermectina en pacientes con COVID 19?
2. ¿Cuál es la evidencia del efecto de la ivermectina sobre el virus SARS-CoV-2?

**Metodología:**

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

**Términos de Búsqueda:** COVID 19, Coronavirus, Ivermectin, SARS-CoV-2.

**Tipos de estudio:** Recomendaciones de sociedades científicas y organismos referentes en salud nacionales e internacionales, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

**Fuentes de Información:** Pubmed, Google Scholar.

**Antecedentes:** en las noticias se difundió que el virus SARS-CoV-2 se podía combatir vía ivermectina

De acuerdo con Chosidow y Gendrel (2016) "La ivermectina es un medicamento antiparasitario, un derivado de las avermectinas y un producto de la fermentación de un actinomiceto, *Streptomyces avermitilis*. Su estructura asocia dos avermectinas. La ivermectina actúa sobre los canales dependientes del cloro tanto del glutamato como del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, interrumpiendo la neurotransmisión en los invertebrados. En los seres humanos existen varios mecanismos de protección cerebral para los efectos potencialmente tóxicos de ivermectina, entre ellos la glicoproteína P, presente en la cara apical de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y codificada por el gen MDR1. La ivermectina se utiliza actualmente en el tratamiento masivo de la oncocercosis, otras filariasis, algunas infecciones de nematodos intestinales, pero también en la sarna, y más raramente en los piojos resistentes."

Hace unos pocos días se publicó el trabajo de Caly et al. (2020) en el que señala que la Ivermectina "Identificada originalmente como un inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa (IN) del virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) y el heterodímero importador (IMP)  $\alpha/\beta$ 1 responsable de la importación nuclear IN6, se ha confirmado desde entonces que la ivermectina inhibe la importación nuclear IN y la replicación del VIH-15. Se ha informado de otras acciones de la ivermectina, pero se ha demostrado que la ivermectina inhibe la importación nuclear de proteínas del huésped (por ejemplo, 8, 9) y de proteínas virales, entre ellas el antígeno tumoral grande SV40 del virus de los simios (T-ag) y la proteína no estructural del virus del dengue (DENV) 55, 6. Es importante señalar que se ha demostrado que limita la infección por virus de ARN como el DENV 1-44, el virus del Nilo Occidental<sup>10</sup>, el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV)<sup>3</sup> y la gripe<sup>2</sup>, y se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en  $IMP\alpha/\beta$ 1 durante la

infección. La ivermectina también ha demostrado ser eficaz contra el virus de la pseudorabia del ADN (VPR) tanto in vitro como in vivo, y el tratamiento con ivermectina ha demostrado aumentar la supervivencia de los ratones infectados con el VPR13. No se observó eficacia de la ivermectina contra el virus Zika (ZIKV) en ratones, pero los autores reconocieron que las limitaciones del estudio justificaban la reevaluación de la actividad de la ivermectina contra el ZIKV”

#### Hallazgos / Respuestas a Interrogantes

1. A la pregunta 1. ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de ivermectina en pacientes con COVID 19? Sí se encontró evidencia publicada del uso de la ivermectina en pacientes con COVID 19, hay dos publicaciones de estudios observacionales del mismo autor principal Patel que fueron clasificados por la PAHO como de sesgo moderado a alto, y calidad de evidencia baja (PAHO, 2020). Existen aproximaciones teóricas que suponen un efecto sinérgico entre ivermectina e hidroxicloroquina (Patri, Fabbrocini 2020).

En el primer estudio observacional de ivermectina (150 mcg/Kg una vez después de la iniciación de la ventilación mecánica) vs SoC (sin ivermectina) Se informó un beneficio de supervivencia para la ivermectina (tasa de mortalidad 18,6% vs 7,7%; CRI 0,18, IC del 95% (0,07-0,48), rango logarítmico (MantelCox)  $p < 0,001$ ; duración de la estancia hospitalaria 10,9 +/- 6,1 días vs 15,7 +/- 8,1 días y la estancia en la UCI fue de 6,0 +/- 3,9 días vs 8,2 +/- 6,2 días, ambas  $p < 0,001$ . (Patel 2020)

Se encontró una segunda publicación de Patel et al. (2020), aun no avalada por una revisión de pares, de un estudio multicéntrico observacional de casos y controles, en el cual se evaluaron 704 pacientes tratados con ivermectina (dosis media 150mcg/kg) a discreción de sus médicos tratantes, y se compararon con un número similar de pacientes hospitalizados no tratados con ivermectina, emparejados por medio de un puntaje de propensidad de acuerdo a edad, sexo, raza, comorbilidades, índice de severidad qSOFA y uso de otros medicamentos. En los pacientes que necesitaron ventilación mecánica, un menor número de pacientes murieron en el grupo de ivermectina (7,3% frente al 21,3% del grupo control) y las tasas de mortalidad general fueron menores con la ivermectina (1,4% vs 8,5%) con un HR de 0,20 (IC 95% 0,11-0,37). (Patel 2020). El estudio podría dar una señal de beneficio de la ivermectina en pacientes con COVID 19, pero los datos no son conclusivos debido a que el diseño del estudio no permite excluir el sesgo por potenciales confusores, y para dar soporte a una hipótesis de beneficio se requeriría un estudio clínico aleatorizado.

2. A la pregunta 2 ¿Cuál es la evidencia del efecto de la ivermectina sobre el virus SARS-CoV-2? Hay evidencia in vitro que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina puede ser eficaz contra el SARS-CoV-2 (2), hay clara evidencia in vitro que la ivermectina afecta la replicación del SARS-Cov-2.

En el artículo de Caly et al. (2020) se afirma que “Para probar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, infectamos las células Vero/hSLAM con el aislado del SARS-CoV-2 Australia/VIC01/2020 a un MOI de 0,1 durante 2 h, seguido de la adición de 5  $\mu$ M ivermectina. El sobrenadante y los gránulos de células se recogieron los días 0 a 3 y se analizaron mediante RT-PCR para la replicación del ARN del SARS-CoV-2 (Fig. 1 A/B). A las 24 h, hubo una reducción del 93% del ARN viral presente en el sobrenadante (indicativo de viriones liberados) de las muestras tratadas con ivermectina en comparación con el vehículo DMSO. De forma similar, se observó una reducción del 99,8% del ARN viral asociado a las células (indicativo de viriones no liberados y no empaquetados) con el tratamiento con ivermectina. En 48 h este efecto aumentó a

una reducción de ~5000 veces el ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina en comparación con las muestras de control, lo que indica que el tratamiento con ivermectina dio lugar a la pérdida efectiva de esencialmente todo el material viral en 48 h.”

Como bien nos recuerda Bray et al. las posibilidades de uso de la ivermectina y otros medicamentos similares son amplias puesto que “el blanco directo clave de la ivermectina en las células de mamíferos no es un componente viral, sino una proteína del huésped importante en el transporte intracelular (Yang et al., 2020); el hecho de que sea un agente dirigido por el huésped (HDA) es casi con toda certeza la base de su actividad de amplio espectro contra varios virus de ARN diferentes in vitro (Tay et al., 2013; Yang et al., 2020). La forma en que un HDA puede reducir la carga viral es inhibiendo un proceso celular clave que el virus secuestra para potenciar la infección suprimiendo la respuesta antiviral del huésped. La reducción de la carga viral, incluso en una cantidad modesta, mediante el uso de una HDA en dosis bajas en las primeras etapas de la infección puede ser la clave para que el sistema inmunológico del cuerpo comience a montar la respuesta antiviral completa antes de que la infección tome el control.” (Bray et al. 2020).

Las concentraciones de ivermectina en el estudio de Caly et al. que logran la inhibición del SARS-CoV-2 en el plasma son 35 veces más altas que las que se pueden alcanzar con la dosis usual de ivermectina cuando se administra en ayunas (Schmith et al. 2020). Por lo anterior es limitada la posibilidad de que se pueda obtener con la ivermectina efectos terapéuticos medibles en el tratamiento del SARS-CoV-2.

### **Interacciones Farmacológicas**

- La ivermectinas se excreta casi exclusivamente por las heces, menos del 1% en orina. De ahí su escasa capacidad de interacción. (AEPED, 2020)
- Se ha documentado un aumento del efecto anticoagulante si administración concomitante con warfarina. Monitorizar INR si uso concomitante con anticoagulantes orales. (AEPED, 2020)
- Disminución del efecto terapéutico de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) y la vacuna de fiebre tifoidea viva atenuada (Ty21a), por lo que conviene evitar la administración simultánea. (AEPED, 2020)

Otras consideraciones que deben tenerse en cuenta en relación al uso de la ivermectina son señaladas por Chaccour et al. “ En primer lugar, la ivermectina, que se dirige a los canales de cloro de glutamato en los invertebrados, puede atravesar los canales de cloro de GABA presentes en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos y causar neurotoxicidad, lo que normalmente se evita con una barrera hematoencefálica intacta, pero en los pacientes en estado hiperinflamatorio, la permeabilidad endotelial de la barrera hematoencefálica puede aumentar y causar fugas de medicamentos en el SNC, lo que podría causar daños.

En segundo lugar, los antirretrovirales potenciados como el lopinavir/ritonavir y el darunavir/cobicistat, que se han utilizado ampliamente contra el SARS-CoV-2 sobre la base de pruebas limitadas, y varios otros medicamentos, son potentes inhibidores del citocromo P450 3A4, la principal vía metabólica de la ivermectina. El uso simultáneo de estas drogas dará lugar a una mayor exposición sistémica a la ivermectina. Además, el ritonavir y el cobicistat pueden inhibir fácilmente una de las principales bombas de efluentes de la BBB, la glicoproteína P, favoreciendo aún más la neurotoxicidad. Sin embargo, es alentador que un análisis reciente de los acontecimientos adversos neurotóxicos relacionados con la ivermectina notificado al Programa de la OMS para la Vigilancia Internacional de los Medicamentos haya encontrado sólo un caso de 1.668 informes en los que el uso concomitante de antivirales se asoció con la neurotoxicidad.

En tercer lugar, al igual que antes, las pruebas disponibles sugieren que los niveles de ivermectina con actividad significativa contra el SARS-CoV-2 no se lograría sin una

extraordinaria, potencialmente incrementos tóxicos en los niveles de dosificación de ivermectina en los humanos. Sin embargo, la evidencia de los modelos animales que muestran hasta tres veces niveles más altos en el tejido pulmonar que en el plasma 1 semana después La dosificación oral deja la puerta abierta a nuevas investigaciones, en particular para el tratamiento de los virus respiratorios.” (Chaccour et al. 2020)

### Conclusiones / Recomendaciones generales:

1. Sí hay evidencia con alto riesgo de sesgo y muy baja calidad para considerar que la ivermectina tiene potencial como tratamiento en pacientes hospitalizados con COVID 19.
2. No hay evidencia para considerar a la ivermectina como nociva en el tratamiento del COVID 19, a las dosis establecidas como seguras en el manejo de las parasitosis, esto es una dosis única de 0.15-0.2mg/kg por vía oral.
3. Hay evidencia de actividad antiviral in vitro de la ivermectina contra el SARS CoV-2, pero no hay estudios in vivo en modelos animales, los estudios en humanos son observacionales.
4. El tratamiento del COVID 19 está en evolución en la medida que se adquieren nuevas evidencias, y por lo tanto se sugiere estar en proceso de permanente actualización.

### Recomendaciones para los profesionales de la salud:

1. El uso de la ivermectina en el manejo del COVID 19 no tiene evidencia de calidad suficiente que permita recomendar su uso.
2. Se debe observar el cuidado de las interacciones medicamentosas de la ivermectina.

### Recomendaciones para comunidad:

1. La ivermectina es un medicamento con un riesgo de toxicidad, y sólo puede usarse bajo indicación médica estricta.

### Búsqueda

Search: **ivermectin and covid-19** Filters: **in the last 10 years**

```
((("ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields] OR "ivermectine"[All Fields]) OR "ivermectins"[All Fields] OR "ivermectins"[All Fields]) AND ((((((("covid 19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "2019ncov"[All Fields] OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication])))
```

### Translations

**ivermectin:** "ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields] OR "ivermectine"[All Fields] OR "ivermectin's"[All Fields] OR "ivermectins"[All Fields]

**covid-19:** "COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))

## Bibliografía:

1. Asociación Española de Pediatría (AEPED). (2020). Ivermectina. Consultado el 28 de abril de 2020 en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ivermectina>
2. Bray, M., Rayner, C., Noël, F., Jans, D., & Wagstaff, K. (2020). Ivermectin and COVID-19: a report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral research*, 104805. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805>
3. 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*, 104787. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
4. Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 10.4269/ajtmh.20-0271. Advance online publication. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>
5. Chosidow, A., & Gendrel, D. (2016). Tolérance de l'ivermectine orale chez l'enfant [Safety of oral ivermectin in children]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 23(2), 204–209. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.11.002>
6. Choudhary, R., Sharma, A. K., & Choudhary, R. (2020). Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New microbes and new infections*, 100684. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>
7. Panamerican Health Organization. (2020). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews. Consultado el 28 de abril de 2020 en [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52025/PAHOIMSCovid19200008\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52025/PAHOIMSCovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
8. Patel et al. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City, UT; HCA Research Institute, Florida (2020). Corresponding Author: Amit N. Patel - amit.patel@hsc.utah.edu or Mandeep R. Mehra, 75 Francis Street, Boston, MA 02115 or at MMEHRA@BWH.HARVARD.EDU, Fax: 617-264-5265; Tel: 617-732-8534; Twitter Handle: @MRMehraMD.
9. Patel, Amit and Desai, Sapan, Ivermectin in COVID-19 Related Critical Illness (April 6, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3570270> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3570270>.

10. Patel, Amit, Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3580524>
11. Patri, A., & Fabbrocini, G. (2020). Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment?. *Journal of the American Academy of Dermatology*, S0190-9622(20)30557-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.017>
12. Schmith, V. D., Zhou, J. J., & Lohmer, L. R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 10.1002/cpt.1889. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
13. Şimşek Yavuz, S., & Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 611–619. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-145>
14. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA, 2013. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013 Sep;99(3):301-6. doi: 10.1016/j.
15. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA, 2020. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$  heterodimer. *Antiviral Res.* 2020 Mar 2:104760.