Informe Técnico-Científico

USO DE IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19:

Revisión de la Evidencia

Abril 2020

Elaborado por:
Catalina Orozco González
MSc Epidemiología
Analista Gestión del Conocimiento

Revisado por:
Natalia Duque Zapata
MSc Epidemiología
Coordinadora Gestión del Conocimiento

Medicarte
gestión farmacoterapéutica avanzada

TABLA DE CONTENIDO

Introducción 3
Contenido 4
Objetivo 4
Metodología 4
Resultados 4
Conclusiones 7
Referencias Bibliográficas 9

Introducción

Con el advenimiento de la pandemia causada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2/COVID-19), se ha dado una creciente comprensión del SARS-CoV-2/COVID-19 en las estrategias de virología, epidemiología y manejo clínico, sin embargo, no se ha aprobado oficialmente ningún medicamento o vacuna anti-SARS-CoV-2 debido a la ausencia de evidencia adecuada. Los científicos están corriendo hacia el desarrollo del tratamiento para COVID-19, aunque ahora se están realizando varios ensayos clínicos para evaluar posibles terapias, la respuesta mundial al brote de COVID-19 se ha limitado en gran medida al monitoreo / contención. Estudios recientes han revelado muchas opciones atractivas, una de las más recientes es la Ivermectina, un antiparasitario aprobado por la agencia para alimentos y medicamentos americana (Food and Drugs Administration - FDA), que en los últimos años ha mostrado un amplio espectro antiviral en estudios in vitro y recientemente se encontró que inhibe la replicación viral del SARS-CoV-2 in vitro.

Contenido

Objetivo

Revisar la evidencia científica disponible con respecto al manejo de la infección por SARS-CoV-2 con ivermectina.

Metodología

Se realizó una revisión descriptiva de la literatura relacionada con base en la nueva aprobación de la FDA a la ivermectina como inhibidor de la replicación de SARS-CoV-2 in vitro en la base de datos electrónica PubMed y de literatura gris en Google. Los términos MeSH utilizados en PubMed fueron: "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields]); pharmacokinetics[Title] AND interactions[Title] AND ivermectin[Title] AND humans--a[Title] AND mini-review[Title]; Safety[Title] AND high-dose[Title] AND ivermectin[Title] AND systematic[Title] AND review[Title] AND meta-analysis[Title]. Se establecieron como límites de búsqueda artículos en los últimos 5 años, en idioma español e inglés.

Resultados

La ivermectina, es un antiparasitario antihelmíntico con amplio espectro de actividad aprobado por la FDA para su uso en humanos en varios países (Australia, Francia, Japón, Países Bajos, EE. UU., Etc.), en el manejo de enfermedades tropicales como oncocercosis y la filariasis linfática; y en otras parasitosis como escabiosis y estrongiloidiasis; con alta eficacia y un amplio margen de seguridad. Desde 1987, este compuesto tiene un uso generalizado en medicina veterinaria y su uso se ha extendido en humanos. La ivermectina es un derivado semisintético de la avermectina B1 y consiste en una mezcla 80:20 del homólogo equipotente dehidro B1a y B1b (1).

La ivermectina es excepcionalmente potente, con niveles de dosificación efectivos que son inusualmente bajos. En el tratamiento de la oncocercosis, la dosis óptima

de ivermectina es de 150 µg/kg, pero la frecuencia de administración sigue siendo controvertida, y varía de 150 µg/kg una vez a tres veces al año. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Es eficaz en la mayoría de los pacientes con escabiosis después de una dosis oral única de 200 µg/kg, pero a menudo el régimen involucra dos o tres dosis repetidas, separadas por intervalos de 1 o 2 semanas (1).

Los virus siguen siendo los patógenos humanos menos conocidos, la patente falta de conocimiento con respecto a los mecanismos patogénicos y las interacciones entre el huésped y el parásito se destacan por la falta general de medicamentos efectivos contra los virus y el éxito limitado en el desarrollo de vacunas. Los problemas con respecto a la terapéutica antiviral incluyen un alto costo de producción, limitaciones en la disponibilidad y una alta prevalencia de resistencia, por ejemplo entre pacientes que reciben medicamentos antirretrovirales (2).

La infección por virus de RNA como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) -1, la influenza y el virus del dengue (DENV) representan una carga importante para la salud humana en todo el mundo. Aunque los virus de RNA se replican en el citoplasma de la célula huésped infectada, el núcleo es central en las etapas clave del ciclo infeccioso del VIH-1 y la Influenza, y un objetivo importante de la proteína no estructural DENV 5 (NS5) para limitar la respuesta antiviral del huésped. La actividad antiviral de amplio espectro de la ivermectina se relaciona con su capacidad para apuntar a las proteínas de transporte nuclear α/β1 de importina (IMP) del huésped, responsables de la entrada nuclear de cargas como la integrasa y NS5, demostrando que en general la ivermectina parece inhibir las interacciones IMPα/β1 en general, en lugar de ser específica para una proteína viral particular, con lo cual se ha planteado la hipótesis de que la ivermectina puede atacar al heterodímero IMPα/β1 que ha servido de base para el estudio en múltiples virus incluido VIH, dengue, influenza y Zika (2,3).

El agente causante de la pandemia actual de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de RNA de sentido positivo monocatenario que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Los estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial

para IMPα/β1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína nucleocápside SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped. Además, se ha demostrado que la proteína accesoria del SARS-CoV ORF6 antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMPα/β1 en la membrana rugosa de retículo endoplasmático/ Golgi, lo que sugiere que la actividad inhibidora del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2 (3).

Para probar la actividad antiviral de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, los investigadores del Monash University's y el Biomedicine Discovery Institute (BDI) en Asutralia, infectaron las células Vero hSLAM con el aislado SARS-CoV-2 Australia/VIC01/ 2020 a un MOI de 0.1 durante 2 horas, seguido de la adición de ivermectina a dosis de 5 µM. El sobrenadante y los sedimentos celulares se cosecharon en los días 0-3 y se analizaron por RT-PCR para la replicación del RNA del SARS-CoV-2. A las 24 horas, hubo una reducción del 93% en el RNA viral presente en el sobrenadante (indicativo de viriones liberados) de muestras tratadas con ivermectina en comparación con el vehículo DMSO. Del mismo modo, se observó una reducción del 99,8% en el RNA viral asociado a células (indicativo de viriones no liberados y no empaquetados) con el tratamiento con ivermectina. A las 48 horas, este efecto aumentó a una reducción de ~ 5000 veces del RNA viral en las muestras tratadas con ivermectina en comparación con las muestras de control, lo que indica que el tratamiento con ivermectina resultó en la pérdida efectiva de esencialmente todo el material viral en 48 horas. No se observó ninguna reducción adicional en el ARN viral a las 72 horas. Como hemos observado anteriormente, no se observó toxicidad de la ivermectina en ninguno de los puntos de tiempo analizados, ni en muestras de fármaco analizadas en paralelo (3).

Estos resultados encontrados por el BDI en Australia, demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra el aislado clínico de SARS-CoV-2 in vitro, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24-48 horas, probablemente mediante la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales

mediada por IMPα/β1, como se muestra para otros virus de RNA; con lo que deriva un nuevo enfoque terapéutico en el caso de SARS-CoV-2 (3).

En última instancia, el desarrollo de un antiviral eficaz para el SARS-CoV-2, si se administra a los pacientes en una etapa temprana de la infección, podría ayudar a limitar la carga viral, prevenir la progresión grave de la enfermedad y limitar la transmisión de persona a persona. Las pruebas de evaluación comparativa de la ivermectina contra otros antivirales potenciales para el SARS-CoV-2 con mecanismos de acción alternativos serían importantes tan pronto como sea posible (3). Es importante destacar que las revisiones recientes y el metaanálisis indican que la dosis alta de ivermectina tiene una seguridad comparable a la del tratamiento estándar de dosis baja, aunque no hay evidencia suficiente para sacar conclusiones sobre el perfil de seguridad en el embarazo. El siguiente paso crítico en una evaluación adicional para un posible beneficio en pacientes con COVID-19 será examinar un régimen de dosificación de adición múltiple que imite el uso actual aprobado de ivermectina en humanos (4).

Como se señaló, la ivermectina fue el foco de un reciente ensayo clínico de fase III en pacientes con dengue en Tailandia, en el que se encontró que una sola dosis diaria era segura pero no producía ningún beneficio clínico. Sin embargo, los investigadores señalaron que podría desarrollarse un régimen de dosificación mejorado, basado en datos farmacocinéticos. Aunque DENV es claramente muy diferente al SARS-CoV-2, este diseño de prueba debería informar el trabajo futuro en el futuro. En conjunto, el informe actual, combinado con un perfil de seguridad conocido, demuestra que la ivermectina es digna de mayor consideración como un posible antiviral SARS-CoV-2 (2,3).

Conclusiones

En los últimos años se han realizado estudios en donde la ivermectina ha demostrado efectividad como antiviral en VIH, dengue, influenza y Zika, con estos hallazgos recientes realizados en Australia, se plantea la posibilidad de que la ivermectina pueda ser un antiviral útil para limitar el SARS-CoV-2, por lo que se

están haciendo avances en los estudios para evaluación en entornos clínicos y con pacientes para evaluar estos resultados in vitro en humanos y continuar en la búsqueda de un medicamento efectivo para el control de SARS-CoV-2 lo más pronto posible.

Referencias Bibliográficas

1. Canga AG, Prieto AMS, Diez Liébana MJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - A mini-review. AAPS J. 2008;10(1):42–6.

2. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral Res. 2020;104760.

3. Caly L, Druce JD, Catton MG. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;

4. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2020;75(4):827–34.

Medicarte

gestión farmacoterapéutica avanzada

© Unidad Gestión del Conocimiento 2020