

# **REPORTE BREVE N° 17**

## **Version 2**

### **USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19**

*Última actualización: 08 de mayo de 2020*

## REPORTE BREVE N° 17 versión 2:

## USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

**ACTUALIZACIÓN AL 08 DE MAYO DE 2020.**

Desde la declaración de la pandemia por COVID-19, se han propuesto diversos medicamentos para tratar esta enfermedad. Uno de estos medicamentos es ivermectina, un antiparasitario que ha mostrado efectos positivos *in vitro* y que durante las últimas semanas ha vuelto a recibir la atención de diversos profesionales de la salud como posible tratamiento para pacientes con COVID-19. El 9 de abril, el IETSI publicó un reporte breve en el cual concluía que, hasta ese momento, la evidencia se limitaba a un efecto *in vitro* sobre la replicación del virus. Al faltar más estudios antes de ser evaluada en humanos, no era posible realizar una recomendación a favor del uso de ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Debido al nuevo interés en utilizar ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19, se realizó la actualización del presente reporte breve. Para esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los *Centers for Disease Control and Prevention* (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (<https://www.fda.gov/>). Finalmente, se buscaron resultados de estudios que no hayan sido publicados aún en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv ([medrxiv.org](https://www.medrxiv.org)) y bioRxiv ([bioRxiv.org](https://www.biorxiv.org)). La fecha de búsqueda fue el 08 de mayo de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (ivermectina[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019' OR (novel AND coronavirus) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19') AND ('ivermectin'/exp OR ivermectin). Finalmente, la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó los términos: (ivermectina) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron dos estudios sobre la farmacocinética de ivermectina, un estudio observacional y siete ensayos clínicos sobre el uso de ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, registrados en la página web del *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)) y dos comunicados realizados por la FDA. Esta evidencia se describe a continuación.

**REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.****Estudios sobre la farmacocinética de ivermectina.**

**Momekov G. y Momekova, D. (2020).** “Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view”. Publicado el 17 de abril de 2020 (pre-impresión) (Momekov y Momekova 2020).

Este estudio tiene como objetivo analizar los regímenes de dosificación de ivermectina y los niveles de máxima concentración plasmática disponible para, con ello, valorar su efecto inhibitorio sobre el SARS-CoV-2. Para este fin, se realizó una búsqueda de la literatura publicada sobre los regímenes de dosificación de ivermectina y la exposición humana a ivermectina a dosis clínicamente relevantes (150-80 µg/Kg) o dosis excesivas (hasta 2000 µg/Kg). La información sobre la farmacocinética de ivermectina se obtuvo agrupando los datos de pacientes con infección parasitaria y voluntarios sanos.

**Resultados**

Los regímenes de dosificación de ivermectina dependen de la condición a tratar. Así, se utiliza ivermectina a dosis de 150 µg/Kg anualmente para el tratamiento de oncocercosis, 200 µg/Kg monodosis para el tratamiento de estrongiloidiasis, 150-200 µg/Kg dos veces al año o 300-400 µg/Kg una vez al año para el tratamiento de filariosis y 200 µg/Kg junto con terapia tópica para el tratamiento de la hiperqueratosis. La dosis más alta publicada, con información farmacocinética, en voluntarios sanos es de 2000 µg/Kg. La concentración *in vitro*, necesaria para producir un efecto inhibitorio sobre SARS-CoV-2, según lo reportado por Caly et al. (Caly et al. 2020) es entre 25.5 a 55 veces mayor a los niveles plasmáticos producidos por los regímenes de dosificación clínicamente relevantes y es entre 9.9 a 17.7 veces mayor a los niveles plasmáticos producidos por los regímenes de dosificación a dosis excesiva.

**Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL. (2020).** “The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19”. Publicado el 26 de abril de 2020 (pre-impresión) (Schmith, Zhou, y Lohmer 2020).

Este estudio tuvo como objetivo evaluar cuáles deberían ser las dosis de tratamiento con ivermectina en humanos, para lograr las concentraciones pulmonares adecuadas para diseñar ensayos clínicos con ivermectina en el tratamiento de COVID-19. Con este fin se realizaron 100 simulaciones utilizando el modelo farmacocinético reportado por Duthaler (Duthaler et al. 2019). Brevemente, este es un modelo de dos compartimentos con un modelo de absorción de tránsito, eliminación de primer orden y que utiliza el peso como covariable en el volumen central de distribución y depuración. Los perfiles de concentración plasmática total (ligada y no ligada)-tiempo fueron simulados para predecir exposiciones para las dosis aprobadas de ivermectina. Adicionalmente, se hicieron simulaciones para predecir concentraciones plasmáticas utilizando dosis semanales. Adicionalmente, los pesos corporales se obtuvieron de la cartilla de peso

**REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

del *Center for Disease Control*, asumiendo que la población son adultos de 20 años con ratio varones:mujeres de 1:1. El modelo farmacocinético también fue corregido para predecir las concentraciones plasmáticas de ivermectina cuando esta es administrada en ayunas. Los valores de concentración plasmática total fueron multiplicados por el ratio pulmón:plasma (2.27:1), a cada dosis, para estimar los valores de Cmax para las concentraciones pulmonares totales.

**Resultados**

Las concentraciones plasmáticas totales de ivermectina (ligadas y no ligadas) y las concentraciones no ligadas no logran alcanzar la IC50 reportada por Caly (Caly et al. 2020); incluso para dosis que son 10 veces mayores a la dosis aprobada. La concentración plasmática tampoco incrementa luego de repetir la dosis semanalmente o tres veces por semana. Para alcanzar la IC<sub>50</sub> en los pulmones se tendrían que utilizar más de 25 veces la dosis aprobada semanalmente, más de 2.5 veces la dosis de 2000 µg/Kg semanalmente o más de 5 veces la dosis de 60mg cada 72 horas. La dosis aprobada actualmente, administrada tres veces por semana produciría concentraciones pulmonares equivalentes a una décima parte del IC<sub>50</sub>. Si la dosis aprobada actualmente se utilizara diariamente, produciría concentraciones pulmonares equivalentes a una cuarta parte del IC<sub>50</sub>.

***Estudios Observacionales***

**Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. (2020). “Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness”. Publicado el 19 de abril de 2020 (pre-impresión) (Patel et al. 2020).**

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de ivermectina en pacientes con COVID-19 que se encuentran hospitalizados. Este es un estudio observacional, pareado por puntajes de propensión.

**Métodos**

Se incluyeron pacientes diagnosticados con COVID-19 entre el 01 de enero y el 31 de marzo del 2020. Los diagnósticos fueron realizados mediante secuenciación de alto rendimiento o reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) de hisopados nasales o faríngeos.

El desenlace primario es la mortalidad. Adicionalmente, si se requirió el uso de ventilación mecánica, la mortalidad se evaluó en este grupo, de forma separada.

Primero se identificaron a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y que recibieron ivermectina. Por cada paciente tratado con ivermectina se identificó un par (no tratado) según edad, sexo, raza, presencia de comorbilidades que incluyen enfermedad

**REPORTE BREVE N° 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

pulmonar obstructiva crónica, antecedente de fumador, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, otras enfermedades cardíacas, evaluación rápida de falla orgánica relacionada a sepsis (qSOFA, por sus siglas en inglés) y medicación utilizada (Hidroxicloroquina, Azitromicina y corticoides). Todos los datos fueron obtenidos de los registros del *Surgical Outcomes Collaborative*; el cual cumple con la guía de la FDA sobre Evidencia del Mundo Real (RWE, por sus siglas en inglés).

El puntaje de propensión se realizó mediante un modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de morir. El pareamiento se realizó utilizando este puntaje de propensión. Todas las características demográficas y comorbilidades fueron utilizadas como variables explicativas. Los puntajes de propensión entre los pares debían estar dentro del rango de 0.01 desviaciones estándar.

El análisis de sobrevida se realizó en dos subgrupos, según el requerimiento de ventilación mecánica.

### Resultados

Se evaluaron a 1408 pacientes (la mitad recibieron ivermectina) de 169 hospitales ubicados en América del Norte, Europa y Asia. La dosis promedio de ivermectina fue 150 µg/Kg a discreción del médico tratante. En la evaluación basal, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de enfermedad coronaria ( $p=0.034$ ) entre los pacientes que recibieron ivermectina (12.9%) y lo que no recibieron ivermectina (9.4%). También se reporta una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) en el uso de ventilación mecánica entre quienes recibieron ivermectina (9.7%) y quienes no recibieron ivermectina (3.1%). La mortalidad global fue menor en los pacientes que recibieron ivermectina (1.4% versus 8.5%). El HR de esta comparación fue 0.2, IC95%: 0.11-0.37 ( $p<0.0001$ )

### Análisis

Este estudio pre-print no se encuentra en los repositorios utilizados para este reporte breve y no forma parte de las listas de referencia de las publicaciones relacionadas al uso de ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19. Pero al tomar conocimiento de su existencia se incluyó en el presente reporte breve. El estudio se encuentra en la base de datos SSRN desde el 19 de abril de 2020 y actualmente se encuentra bajo revisión de SSRN.

La información sobre la metodología utilizada es insuficiente. Por ejemplo, no se reportan los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra estudiada; por lo tanto, no puede establecerse cuál es la población para la que el estudio sostiene la hipótesis que podría beneficiarse con el tratamiento. El estudio tampoco reporta el tiempo de seguimiento; lo cual genera incertidumbre si el tiempo de seguimiento fue suficiente para observar el desenlace o si este fue similar en ambos grupos de

**REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

comparación, dado que solo hay 19 días de diferencia entre el periodo de diagnóstico de COVID-19 y la publicación del estudio. El análisis de sobrevida incluyó la estimación de *hazard ratio* de mortalidad y la prueba estadística *log-rank*; pero no reporta el método utilizado para el cálculo del *hazard ratio* ni reporta si se ha considerado el efecto del pareamiento sobre el análisis estadístico. Sobre el pareamiento, la publicación reporta que se calculó un puntaje de propensión basado en la probabilidad de morir; cuando los puntajes de propensión se calculan en base a la probabilidad de recibir la exposición (en este caso la ivermectina) (Austin 2014; Brooks y Ohsfeldt 2013; Garrido et al. 2014). Sobre ello, es de tener en consideración que este esfuerzo de hacer comparables los grupos estudiados, no alcanza a balancear fuentes de sesgo de selección relacionadas a los criterios por los que el médico decide usar ivermectina en algunos pacientes y no en otros. Por ejemplo, si el médico decidió usar ivermectina en pacientes menos graves o con alguna característica clínica en particular y preferir no usarla en pacientes que se encuentran más graves o sin dicha característica, los resultados pueden ser más un reflejo de dicha tendencia en el proceso de toma de decisiones del clínico que un reflejo del efecto del medicamento. De hecho, la inclusión del qSOFA como indicador de severidad de la enfermedad es cuestionable; dado que ha mostrado baja sensibilidad para el diagnóstico de sepsis y baja capacidad para predecir mortalidad (Williams et al. 2017; Probst et al. 2019). Así, es menester desarrollar ensayos clínicos aleatorizados, que justamente es un diseño que logra balancear de manera objetiva los grupos a comparar por potenciales factores de confusión, tanto medidos como no medidos en el estudio y de esta manera poder identificar el efecto causalmente atribuible a la ivermectina.

Los resultados reportados no son claros y presentan inconsistencias. La variable que genera más confusión es el uso de ventilación mecánica. La sección de métodos no deja en claro si la ventilación mecánica es una característica de la evaluación basal o es un desenlace. Si fuese una característica basal, habría un desbalance en el pareamiento, el cual explicaría la mayor mortalidad en el grupo que no recibió ivermectina. Por otro lado, si fuese un desenlace, no queda claro la finalidad de evaluar la mortalidad condicional a un desenlace previo. Sobre la mortalidad, en el texto se reporta que la mortalidad en los que recibieron ivermectina y los que no, fue 8.5% y 1.4% respectivamente; pero en la tabla de resultados, estos fueron 10.2% y 1.8%. Estas diferencias en los resultados son pequeñas, pero sugieren una falta de rigurosidad en el análisis y/o en la elaboración del manuscrito.

Las limitaciones aquí presentadas sugieren que los resultados publicados en el estudio pueden estar sujetos a sesgos de selección e información; por lo que los resultados deben ser tomados con cautela. Por otro lado, los resultados sí justifican la realización de ensayos clínicos con diseño apropiado para establecer si ivermectina proporciona un beneficio neto para pacientes COVID-19, así como el tipo de pacientes que podrían beneficiarse.

## REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:

### USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

#### Ensayos clínicos registrados

En la página web [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) del NIH se identificaron siete estudios registrados (National Institutes of Health 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de ivermectina (sola o en combinación con otros medicamentos) en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Código de registro	Estado	Grupos de intervención	Diseño de estudio	País
NCT04360356	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ivermectina + Nitazoxanida</li> <li>Cuidados estándar</li> </ul>	Fase 2 Fase 3	Egipto
NCT04374279	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bicalutamida 150 Mg</li> <li>Ivermectina 3 µg</li> </ul>	Fase 2	Estados Unidos
NCT04343092	Reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ivermectina</li> <li>Hidroxicloroquina</li> <li>Azitromicina 500 mg</li> <li>Placebo</li> </ul>	Fase 1	Irak
NCT04351347	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cloroquina</li> <li>Nitazoxanida</li> <li>Ivermectina</li> </ul>	Fase 2 Fase 3	Egipto
NCT04373824	Reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ivermectina</li> </ul>	Estudio piloto	India
NCT04374019	Reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina</li> <li>Hidroxicloroquina + Azitromicina</li> <li>Hidroxicloroquina + Ivermectina</li> <li>Mesilato de camostato</li> </ul>	Fase 2	Estados Unidos
NCT04345419	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cloroquina</li> <li>Favipiravir</li> <li>Nitazoxanida</li> <li>Ivermectina</li> <li>Niclosamida</li> <li>Otros medicamentos</li> </ul>	Fase 2 Fase 3	Egipto

#### Otras publicaciones

**U.S. Food & Drug Administration. (2020). “FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans”. Publicado el 10 de abril de 2020.** (U.S. Food & Drug Administration 2020a).

Ante el renovado interés en el uso de ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19; debido a los resultados del estudio publicado por Caly et al (Caly et al. 2020), la FDA publicó esta carta en cual resalta que ivermectina (en tabletas) está aprobada para el tratamiento de personas con determinadas parasitosis por lombrices intestinales

**REPORTE BREVE N° 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

(estrongiloidiasis y oncocercosis). Las formulaciones tópicas están aprobadas para el tratamiento de parasitosis externas y algunas condiciones de la piel, como la rosácea.

Adicionalmente, la FDA expresa su preocupación ante la posibilidad que la población general se auto-medique utilizando ivermectina elaborada para su uso en animales; asumiendo que estas formulaciones pueden sustituir las formulaciones elaboradas para humanos. Por todo esto, la FDA declara que los humanos no deben consumir medicamentos elaborados para uso en animales porque estos pueden causar daños serios en la salud. Además, nadie debe usar ivermectina a menos que esta haya sido prescrita por un profesional de la salud autorizado y haya sido obtenida a través de fuentes legitimadas.

**U.S. Food & Drug Administration. (2020). “Ivermectin Intended for Animals: Letter to Stakeholders - Do Not Use in Humans as a Treatment for COVID-19”. Publicado el 10 de abril de 2020.** (U.S. Food & Drug Administration 2020b).

Ante el interés de utilizar ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19, FDA emitió este comunicado dirigido a consumidores, profesionales de la salud, farmacéuticos y veterinarios; en el cual, brinda las siguientes recomendaciones:

- Las personas no deben consumir medicamentos para animales; dado que la FDA solo ha evaluado su eficacia y seguridad en las especies animales para las cuales ha sido aprobada. Estos medicamentos pueden ser dañinos para los seres humanos.
- Las personas no deben consumir ivermectina (en cualquiera de sus presentaciones) a menos que hayan sido prescritas por un profesional autorizado y obtenido de una fuente legítima.

**ANALISIS.**

Desde la última actualización, el 09 de abril, a la fecha, 08 de mayo, solo se identificaron tres nuevas publicaciones (en pre-impresión): dos estudios farmacocinéticos y un estudio observacional en humanos. Los dos estudios farmacocinéticos tenían como objetivo estimar las dosis de ivermectina a utilizar en humanos; de manera que se alcance el  $IC_{50}$  necesario para observar el efecto inhibitorio sobre SARS-CoV-2, según lo publicado por Caly et al (Caly et al. 2020). Ambos estudios reportaron, que de acuerdo a la información farmacocinética disponible, las dosis de ivermectina autorizadas actualmente producirían valores de  $IC_{50}$  muy por debajo del  $IC_{50}$  requerido para observar el efecto inhibitorio reportado por Caly et al (Caly et al. 2020). En otras palabras, utilizando las dosis de ivermectina autorizadas actualmente no se observaría resultado alguno en los pacientes con COVID-19. Una alternativa a este problema sería aumentar la dosis de ivermectina; sin embargo, el tratamiento de pacientes con COVID-

**REPORTE BREVE N° 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

19 utilizando ivermectina requeriría de dosis que están muy por encima de las autorizadas y de las cuales no se tiene información de seguridad. Estos resultados señalan que se requieren de más estudios, antes que ivermectina pueda ser considerada como una alternativa para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Sobre el único estudio publicado realizado en humanos (Patel et al. 2020), la ausencia de información relevante en la sección de métodos, las limitaciones y la falta de claridad en los resultados reportados obligan a tomar estos resultados con precaución. Actualmente, este estudio sigue en proceso de revisión por SSRN y aún no ha pasado por un proceso de revisión par. En consecuencia, quedamos a la espera de que esta publicación pase, al menos, por un proceso de revisión par. Aún así, al tratarse de un estudio observacional, los resultados deben tomarse con cautela mientras se esperan los resultados de los ensayos clínico en desarrollo y los que están por iniciarse.

Hasta hoy, se han identificado siete estudios registrados en la página web [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) del NIH; los cuales tienen como objetivo evaluar la eficacia de ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados de estos ensayos clínicos nos brindarán información adicional que nos permitirá evaluar si las predicciones de los resultados farmacológicos son correctas o si ivermectina realmente podría ser una alternativa de tratamiento viable.

Por otro lado, ante la posibilidad que la población empiece a utilizar ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19 y ante el riesgo de utilizar formulaciones elaboradas para su uso animales (como sustituto de las formulaciones para humanos), la FDA ha manifestado que los humanos no deben consumir medicamentos elaborados para animales; de lo contrario, se está poniendo en riesgo su salud. Además, ivermectina solo debe ser utilizada para las indicaciones aprobadas, luego de ser prescritas por un profesional autorizado y debe ser obtenida de una fue legitimada.

**CONCLUSION (al 08 de mayo del 2020).**

Debido a la limitada evidencia disponible a la fecha (08 de mayo de 2020), el IETSI mantiene la conclusión expresada en la versión previa de este reporte breve de que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de ivermectina en pacientes con COVID-19. La evidencia disponible a la fecha, sobre la viabilidad de ivermectina como tratamiento del COVID-19, aun se encuentra en etapas tempranas de desarrollo; resaltando que, las predicciones farmacocinéticas son teóricas y la evidencia proveniente de estudios en humanos es escasa. Por todo lo aquí expresado, es recomendable que el uso de ivermectina esté restringido a un uso dentro de ensayos clínicos. Y se debe estar alerta a los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso.

## REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:

## USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Austin, Peter C. 2014. «The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments». *Statistics in Medicine* 33 (7): 1242-58. <https://doi.org/10.1002/sim.5984>.
- Brooks, John M, y Robert L Ohsfeldt. 2013. «Squeezing the Balloon: Propensity Scores and Unmeasured Covariate Balance». *Health Services Research* 48 (4): 1487-1507. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12020>.
- Caly, Leon, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, y Kylie M. Wagstaff. 2020. «The FDA-Approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro». *Antiviral Research* 178 (junio): 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Duthaler, Urs, Claudia Suenderhauf, Mats O. Karlsson, Janine Hussner, Henriette Meyer Zu Schwabedissen, Stephan Krähenbühl, y Felix Hammann. 2019. «Population Pharmacokinetics of Oral Ivermectin in Venous Plasma and Dried Blood Spots in Healthy Volunteers». *British Journal of Clinical Pharmacology* 85 (3): 626-33. <https://doi.org/10.1111/bcp.13840>.
- Garrido, Melissa M, Amy S Kelley, Julia Paris, Katherine Roza, Diane E Meier, R Sean Morrison, y Melissa D Aldridge. 2014. «Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores». *Health Services Research* 49 (5): 1701-20. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12182>.
- Momekov, Georgi, y Denitsa Momekova. 2020. «Ivermectin as a Potential COVID-19 Treatment from the Pharmacokinetic Point of View». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804>.
- National Institutes of Health. 2020. «ClinicalTrials.Gov». 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- Patel, Amit N, SS Desai, DW Grainger, y MR Mehra. 2020. «Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness». SSRN Scholarly Paper ID 3580524. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://papers.ssrn.com/abstract=3580524>.
- Probst, Lucie, Enrico Schalk, Tobias Liebregts, Vanja Zeremski, Asterios Tzalavras, Michael von Bergwelt-Baildon, Nina Hesse, et al. 2019. «Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study». *Journal of Intensive Care* 7 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0396-y>.
- Schmith, Virginia D, Jie Zhou, y Lauren RL Lohmer. 2020. «The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Virginia D Schmith, Jie Zhou, Lauren RL Lohmer». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20073262v1>.
- U.S. Food & Drug Administration. 2020a. «FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans». FDA. FDA. 5 de enero de 2020. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>.
- . 2020b. «Ivermectin Intended for Animals: Letter to Stakeholders - Do Not Use in Humans as a Treatment for COVID-19». FDA. FDA. 4 de octubre de 2020. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/ivermectin-intended-animals-letter-stakeholders-do-not-use-humans-treatment-covid-19>.
- Williams, Julian M., Jaimi H. Greenslade, Juliet V. McKenzie, Kevin Chu, Anthony F. T. Brown, y Jeffrey Lipman. 2017. «Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights

**REPORTE BREVE N° 17 versión 2:  
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

From a Prospective Database of ED Patients With Infection». *Chest* 151 (3): 586-96. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.057>.

**REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.****PUBLICACIÓN AL 9 DE ABRIL.****GENERALIDADES.**

La infección de los virus ARN como el virus de la inmunodeficiencia humana, influenza y dengue representan una alta carga de la salud humana en el mundo. Aunque los virus ARN se replican en el citoplasma de las células del huésped, el núcleo celular cumple un rol central en etapas claves del ciclo infeccioso del HIV-1 e Influenza.

Yang S et al., identificaron previamente que la molécula de ivermectina puede impedir la entrada al núcleo de importantes factores del ciclo de replicación viral; por ejemplo, en el caso del HIV, se observó que la ivermectina inhibe la entrada de la integrasa al núcleo celular y en el dengue, la ivermectina podría inhibir el ingreso de la proteína NS5 del dengue al núcleo del huésped. Subsecuentemente, estos investigadores reportaron el punto preciso de impacto de la ivermectina. Para impedir el paso de la integrasa y NS5 al núcleo celular, la ivermectina se dirigiría a una proteína del huésped, situada en el citoplasma de las células, la proteína IMP $\alpha$ / $\beta$ 1, que es responsable del transporte de estas moléculas hacia el núcleo de la célula del huésped. La ivermectina puede disociar el heterodímero preformado de IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 o impedir su formación.

El agente responsable de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de una cadena de ARN que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Los estudios de las proteínas del SARS-CoV han revelado un rol potencial del IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 durante la infección en el transporte de la proteína de la nucleocapside del SARS-CoV del citoplasma al núcleo y que podría impactar en la división de la célula huésped. Los investigadores encabezados por Caly et al., han tomado estos reportes en conjunto y han sugerido que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de la ivermectina podría ser efectiva contra SARS-CoV-2 y han divulgado los resultados de un estudio in vitro realizado en el laboratorio (Caly, L. et al.,2020).

**MÉTODOS.**

Se realizó una búsqueda de reportes, comunicaciones (pre proof, pre print), noticias acerca del uso ivermectina en el tratamiento del COVID-19 en los siguientes buscadores o páginas de internet:

1. Pubmed
2. EMBASE
3. Scopus
4. Web of Science
5. Cochrane
6. www.medrxiv.org (pre-prints)

## REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:

## USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

7. Google
8. twitter

**RESULTADOS.**

Se identificó una comunicación breve de un estudio *in vitro* realizado en el laboratorio.

**1. Comunicaciones breves**

***Caly, L., M., The FDA approved- Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral Research (Caly, L. et al., 2020).***

En esta comunicación se reportó que el antiparasitario ivermectina tiene actividad antiviral contra el virus SARS-CoV-2, *in vitro*.

Para evaluar la actividad antiviral de ivermectina contra SARS-CoV-2, se infectaron células Vero/hSLAM con un aislado de SARS-CoV-2 (Australia/VIC01/2020) por 2 horas, y luego se agregó 5  $\mu$ M de ivermectina. En los días 0-3 se recolectaron los sobrenadantes y las células para medir la replicación del virus mediante la prueba de RT-PCR.

A las 24 horas, comparado con un control (células infectadas sin ivermectina), hubo una reducción del 93% del ARN viral en el sobrenadante (indicador de los viriones liberados) recogidos de las muestras tratadas con ivermectina. Similarmente, se observó una reducción del 99.8% del ARN viral en las células recolectadas (indicador de viriones no liberados o no empaquetados) de las muestras tratadas con ivermectina.

A las 48 horas este efecto se incrementó en un aproximado de ~5000 veces en la reducción del ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina comparado con las de control, indicando que el tratamiento con ivermectina es efectivo esencialmente en la disminución del material viral a las 48 horas. A las 72 horas no se observaron mayores reducciones. El IC50 del tratamiento con ivermectina se determinó en ~2 $\mu$ M bajo estas condiciones y los autores reportaron que no se observó toxicidad con ninguna de las concentraciones evaluadas.

En el citoplasma, el IMP $\alpha/\beta$ 1 se une a una proteína viral y luego ingresa al núcleo por medio de un canal denominado *nuclear pore complex* (NPC). Una vez dentro, el complejo se separa y la proteína viral puede reducir la respuesta antiviral del huésped e intensifica la infección. Los investigadores de este estudio han propuesto la siguiente hipótesis: la ivermectina se una al IMP $\alpha/\beta$ 1 y lo desestabiliza, ello previene su unión a la proteína viral y su posterior ingreso al núcleo. Esto probablemente reduciría la inhibición a la respuesta antiviral del huésped y a una respuesta antiviral más eficiente.

**REPORTE BREVE N° 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.**

Estos resultados han motivado al grupo de investigadores a continuar con la evaluación de la ivermectina con el objetivo de evaluar diferentes dosis, así como otros puntos sobre los cuales la ivermectina tendría un efecto, tanto en el virus como el huésped.

**ANÁLISIS.**

Este breve reporte manifiesta que ivermectina tiene cierta actividad antiviral traducida en una disminución de la replicación viral en el lapso de 48 horas. Sin embargo, esta “acción” se observó *in vitro*, es decir en condiciones de un laboratorio. Los autores señalan que estos resultados muestran que ivermectina tendría una actividad antiviral contra un aislado de SARS-CoV-2 *in vitro*, con una sola dosis. En un lapso de 24-48 se pudo controlar la replicación viral. La hipótesis del probable mecanismo de acción de ivermectina que los autores señalan es que la inhibición del transporte de las proteínas virales hacia el núcleo de la célula del huésped por medio de la inhibición de una proteína presente en el citoplasma, el  $IMP\alpha/\beta 1$ .

No obstante, este hallazgo, proveniente de la investigación de ciencias básicas, provee información para el punto de partida de una extensa investigación científica hasta que se demuestre un beneficio en el escenario clínico. Tras este hallazgo, se requiere la evaluación de múltiples dosis que imiten las dosis aprobadas, además es necesario identificar otros componentes del virus o del huésped hacia donde podría dirigirse la molécula de ivermectina, todos ellos son los objetivos de una futura investigación en el laboratorio.

Tal como lo señalaron los autores de esta investigación, la ivermectina es el foco de interés de un reciente ensayo de fase III en pacientes con dengue en Tailandia, en el que se encontró que una sola dosis diaria es segura pero no produce ningún beneficio clínico, ante este resultado, los investigadores resaltaron que se debe investigar otras dosis en base a los datos de la farmacocinética. Aunque el dengue es diferente al SARS-CoV-2, este diseño debe informar la futura investigación a seguir.

**CONCLUSIONES.**

A la fecha, no se ha encontrado evidencia respecto a algún beneficio clínico en los pacientes afectados con el virus de SARS-CoV-2. La información disponible sobre el efecto de ivermectina reside en las ciencias básicas, en el que se ha observado que *in vitro*, podría reducir la replicación del virus. Por ello, la ivermectina requiere ser investigada, con mayores estudios, antes de ser evaluada en los humanos. Por lo tanto, no se tienen argumentos técnicos que sustenten una recomendación a favor del uso de la ivermectina como tratamiento de pacientes COVID-19. Futuros ensayos clínicos deben ser realizados para evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento en este contexto clínico.

**REPORTE BREVE Nº 17 versión 2:****USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.****REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

Yang, Sundry N Y et al. "The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$ 1 heterodimer." *Antiviral research*, 104760. 2 Mar. 2020, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FDA approved-Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, *Antiviral Research*, [https:// doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787).