



**Comité de Emergencia y Gestión Sanitaria  
COVID-19**

## **Consideraciones Científicas Sobre el Uso de Ivermectina en la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)**

Revisión: Dr. Robert Paulino-Ramírez- Director Científico CEGES

Dirigido a: Miembros del Comité de Emergencia y Gestión Sanitaria-COVID-19

**07 de Junio de 2020  
Santo Domingo, República Dominicana**

## Introducción

En diciembre de 2019, se identificaron pacientes con neumonía secundaria a un nuevo subtipo de coronavirus (COVID-19) en China. En pocas semanas el virus causante de la COVID-19 el SARS-CoV-2 se propagó y los casos reportados prácticamente en todo el mundo. En febrero de 2020, la OMS declaró una pandemia. Se han encontrado síntomas graves en pacientes principalmente con comorbilidades y mayores de 50 años. En la República Dominicana se reportó de manera oficial el primer caso confirmado el 29 de febrero de 2020, y hasta la fecha 19,600 casos positivos han sido reportados, con una disminución de la mortalidad a 2.7% y una tasa de positividad de 18% estable en las últimas tres semanas epidemiológicas.

En este momento no existe una alternativa terapéutica comprobada. Los estudios *in vitro* y las experiencias de observación mostraron que los medicamentos antipalúdicos (cloroquina e hidroxiclороquina) tenían actividad antiviral y un mayor aclaramiento viral. La ivermectina, por otro lado, ha demostrado *in vitro* que reduce la replicación viral y, en una cohorte de observación, mayor eliminación viral con resultados clínicos prometedores. Hasta ahora no existe un estándar de tratamiento y se necesitan ensayos clínicos para encontrar alternativas de tratamiento efectivas.

Ante el crecido interés de la comunidad científica en tener evidencia sobre moléculas farmacológicas capaces de inhibir la replicación del SARS-CoV-2 o reducir su tasa de mortalidad se ha despertado un interés en el uso de ivermectina y algunos equipos han estado utilizándolos en diferentes escenarios de la infección. Este informe reporta los hallazgos publicados en revistas indexadas por revisión por pares y en aquellos que han sido publicados en revistas de rápida publicación se hace una acotación al respecto.

### Evidencia de Uso de Ivermectina en infección por SARS-CoV-2 (actualizada al 07 de Junio de 2020)

- a) Caly et al, informaron que la ivermectina inhibió el SARS-CoV-2 *in vitro* por hasta 48 h usando ivermectina a 5  $\mu\text{M}$ <sup>1</sup>. La concentración que resultó en una inhibición del 50% (IC<sub>50</sub>, 2  $\mu\text{M}$ ) fue > 35 veces mayor que la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) después de la administración oral de la dosis aprobada de ivermectina cuando se administra en ayunas en humanos.
- b) Previas publicaciones han identificado la molécula de ivermectina como un inhibidor de la entrada nuclear de la integrasa del VIH-1, y posteriormente que podría inhibir la importación nuclear de NS5 del Dengue (DENV), así como limitar la infección por virus como el VIH-1 y el DENV. Mostramos aquí que la actividad antiviral de amplio espectro de la ivermectina se relaciona con su capacidad para apuntar a las proteínas de transporte nuclear  $\alpha/\beta$ 1 de la importina (IMP) del huésped responsables de la entrada nuclear de cargas como la integrasa y NS5. Yang et al<sup>2</sup>, establecen por primera vez que la ivermectina puede disociar

---

<sup>1</sup> Caly, L., Druce, J., Catton, M., Jans, D. & Wagstaff, K. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the

<sup>2</sup> Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$ 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

el heterodímero IMP $\alpha$ / $\beta$ 1 preformado, así como evitar su formación, mediante la unión al dominio de repetición IMP $\alpha$  (ARM) para impactar la estabilidad térmica de IMP $\alpha$  y la helicidad  $\alpha$ . Mostrando que la ivermectina inhibe la interacción NS5-IMP $\alpha$  en un contexto celular utilizando la complementación cuantitativa de fluorescencia bimolecular. Finalmente, la ivermectina puede limitar la infección por el virus del Nilo Occidental relacionado con DENV en concentraciones bajas ( $\mu$ M). **Como está aprobado por la FDA para indicaciones parasitarias, la ivermectina merece una consideración más cercana como un antiviral de amplio espectro de interés.**

- c) Patel et al, publican el primer estudio realizado en humanos con Ivermectina en COVID-19. Patel et al, estudiaron 1408 pacientes que habían recibido Ivermectina versus tratamiento convencional. Reportan que, en el grupo de Ivermectina hubo disminución de la mortalidad (7.3% vs 21.3%) en aquellos con ventilación mecánica y disminución de la tasa de mortalidad global (1.4% vs 8.5%) vs el grupo control. Concluyen que este fármaco se asocia a menor mortalidad y disminución en la estadía hospitalaria. La dosis administrada fue 150mcg/kg. En los resultados, se observa que la mortalidad fue mayor en el grupo sin Ivermectina, pero también era este el grupo con mayor cantidad de pacientes en ventilación mecánica. Entendemos que, a pesar de ser un avance en este tratamiento, no es evidencia suficiente para recomendar su uso. Resta confirmación con estudios randomizados que demuestren seguridad y eficacia<sup>3</sup>. **Las publicaciones a las que se hace referencia no se encuentran en una revista por revisión de pares, y el autor principal asociado a una universidad en EE.UU. no presenta tampoco sus hallazgos en una pagina oficial. Basada en la dimencion de un hallazgo de este tipo, se entiende que estas conclusiones no tienen el rigor científico correspondiente. Tampoco se demuestra un analisis consiso sobre su impacto en la detección de SARS-CoV-2 en los participantes de los estudios.**
- d) En un estudio de farmacocinética publicado por Schmidt et al, usando modelos farmacocineticos poblacionales disponibles encontraron que las concentraciones plasmáticas de ivermectina de las concentraciones totales (unidas y no unidas) y no unidas no alcanzan la CI50, incluso para un nivel de dosis 10 veces mayor que la dosis aprobada. Incluso con una exposición mayor en los pulmones que en plasma, es poco probable que la ivermectina alcance la CI50 en los pulmones después de la administración oral única de la dosis aprobada (0.0857  $\mu$ M) o en dosis 10 veces más altas que la dosis aprobada administrada por vía oral (0.817  $\mu$ M)<sup>4</sup>

**La probabilidad de un ensayo clínico exitoso con la dosis aprobada de ivermectina es baja. La terapia combinada debe evaluarse in vitro. La reutilización de medicamentos para su uso en el tratamiento con COVID-19 es una estrategia ideal, pero solo es factible cuando se ha establecido la seguridad del producto y los experimentos de medicamentos reutilizados se realizan a concentraciones clínicamente relevantes.**

---

<sup>3</sup> Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. :12. NO INDEXADO.

<sup>4</sup> Virginia D Schmith, Jie Zhou, Lauren RL Lohmer. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. MedRxiv 2020.04.21.20073262.

e) A la fecha (07 de junio de 2020) se han registrado los siguientes estudios que incluyen a la Ivermectina en alguno de sus brazos de intervención:

Titulo de Estudio <sup>5</sup>	Intervenciones	Lugar
Hidrocloroquina e Ivermectina para el Tratamiento de la COVID-19	Hidroxiclороquina 400 mg VO cada 12 horas por un día, luego 200 mg BID por 4 días. Ivermectina 12 mg cada 24 hrs por un día, luego 2 tabletas de placebo 12 horas después de Ivermectina y luego cada 12 horas por 4 días	Jose Manuel Arreola Guerra, Aguascalientes, Mexico
Efecto de la Ivermectina en la replicación de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19	Ivermectina brazo 600 ug/kg una vez al día IV+SoC vs Control solo SoC	Argentina
Terapia de Combinación de Ivermectina y Nitazoxanida para COVID-19	Ivermectina + Nitazoxanida vs SoC	Egipto
Ivermectina para SARS-CoV-2/COVID-19	Ivermectina vs Placebo	España
Estudio para promover la recuperación de COVID-19 con Ivermectina o Terapia Endocrina	Bicalutamida 150 mg Oral/Ivermectina 3 mg Tabs	Johns Hopkins, US
Ivermectina como adyuvante para Hidroxiclороquina y Azitromicina en pacientes con COVID-19	- Ivermectina - Sulfato de Hidroxiclороquina - Placebo - Azitromicina	Iran
Eficacia de Ivermectina y Nitazoxanida en Tratamiento de COVID-19	- Cloroquina - Nitazoxanida - Ivermectina	Egipto
Nuevos Agentes para el tratamiento de pacientes COVID-19 de alto riesgo	- Hidroxiclороquina - Hidroxiclороquina/Azitromicina - Hidroxiclороquina/Ivermectina - Mesilato de Camostat	Universidad de Kentucky, US
Estudio Piloto de Uso Máximo de Ivermectina vs SoC en el tratamiento de COVID-19	Ivermectina	India
Experiencia en Vida Real en pacientes con COVID-19	- Cloroquina - Favipiravir - Nitazoxanida - Ivermectina - Niclosamida - Otras drogas: Oseltamivir, etc	Egipto
<b>* SoC= Atención Estándar</b>		

<sup>5</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=Ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=>

e) El 23 de mayo de 2020 la Organización Panamericana de la Salud emitió un comunicado donde se resumen consideraciones respecto a la seguridad de las personas con COVID-19:

- Los pacientes con COVID19, frecuentemente adultos mayores y con comorbilidades establecidas están recibiendo en varios casos múltiples medicamentos concomitantes, sin considerar los posibles eventos adversos e interacciones.
- El uso de medicamentos como la cloroquina, la hidroxiclороquina (sola o en combinación con azitromicina), la ivermectina, los antivirales y los inmunomoduladores entre otros, debe hacerse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y eficacia de éstos.
- Los países debieran seguir la orientación de la OMS sobre el uso ético de medicamentos en situaciones de emergencia, incluidos el uso en indicaciones no autorizadas y el uso compasivo.
- Resguardar la seguridad de los pacientes con COVID19 requiere de sistemas de información y de vigilancia que incluyan procedimientos normalizados a fin de notificar eventos adversos e interacciones según la normativa local a la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>

## Recomendaciones:

Basado en las publicaciones existentes sobre el rol que podría jugar la ivermectina en su uso humano para la infección por SARS-CoV-2, se concluye:

- 1- La evidencia in-vitro de los estudios publicados sobre el rol inhibitorio viral de la ivermectina sugieren que la molécula podría tener capacidad antiviral y por consiguiente se sugiere una evaluación en escala in-vivo.
- 2- El primer estudio observacional publicado por Patel et al, ha sido retirado del lugar de publicación registrado, los mismos fueron autores de un artículo publicado en The Lancet<sup>7</sup> donde reportaban un aumento de la mortalidad en pacientes que utilizaron Hidroxicloroquina en el manejo de la COVID-19, a partir de datos suministrados por la base de datos Surgisphere, misma de donde se obtuvieron los datos que avalan el uso de Ivermectina en su artículo observacional antes mencionado. De hecho los hallazgos publicados en este artículo no coinciden con la realidad epidemiológica, y un grupo de expertos sometieron una carta de preocupación porque los datos relacionados a HCQ no coincidían con los hallazgos de campo de ellos, por esta razón los artículos fueron retractados y retirados de la revista. En este respecto, la metodología utilizada para avalar el uso de Ivermectina queda en descredito y no debería considerarse, de hecho en su revisión de evidencia de la Organización Mundial de la Salud esta ultima recomendación es baja y de mala calidad científica.
- 3- Dado que la evidencia de su uso en humanos esta siendo considerada y se evalúan varios estudios en humanos de Fase 3 (donde se contempla la dosis aprobada por la FDA, no la dosis veterinaria, no otras presentaciones similares), se podría considerar un diseño randomizado con grupos control de Ivermectina mas el estándar de atención de la Guía de Manejo del Ministerio de Salud Dominicano, versus placebo y el estándar de atención. Esto podría brindar un análisis robusto de la evidencia donde se debe tomar en cuenta de forma estricta la medición de la carga viral del SARS-CoV-2 y la negativización en muestras nasofaríngeas o de saliva. Este modelo de estudio debe ser sometido a consideración por el Comité Nacional de Bioética (CONABIOS), y sus hallazgos preliminares (8 semanas) presentados al Ministerio de Salud Publica, y comunicado en revistas científicas indexadas.

---

<sup>7</sup> <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931324-6>