

IVERMECTINA

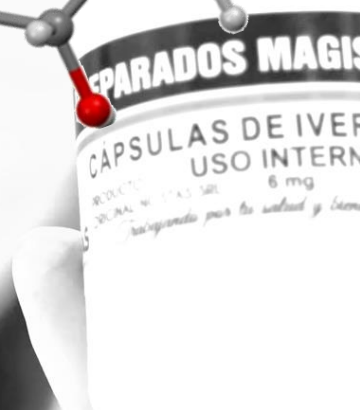
DE LA CLARIDAD DEL AMANECER A LAS TINIEBLAS DE LA NOCHE



Judith González
Christen

Facultad de
Farmacia.
Laboratorio de
Inmunidad Innata.
**Universidad
Autónoma del
Estado de Morelos.**

judith.gonzalez@uaem.mx



Cite este artículo así: APA: González-Christen, J. (2023). IVERMECTINA De la claridad del amanecer a las tinieblas de la noche. Quimiofilia, 28, 13-16 ACS: González-Christen, J. IVERMECTINA De la claridad del amanecer a las tinieblas de la noche Quimiofilia, 2023 28, 13-16. DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla202328PANDEMIA2.0.1316>
Recibido: diciembre 27, 2022. **Aceptado:** diciembre 29, 2022. **Publicado:** enero 30, 2023.
www.quimiofilia.com ISSN: 2683-2364 Registro IMPI: 2052060 QUIMIOFILIA Reserva de derechos al uso exclusivo 2022: 04-2019-062013201300-203

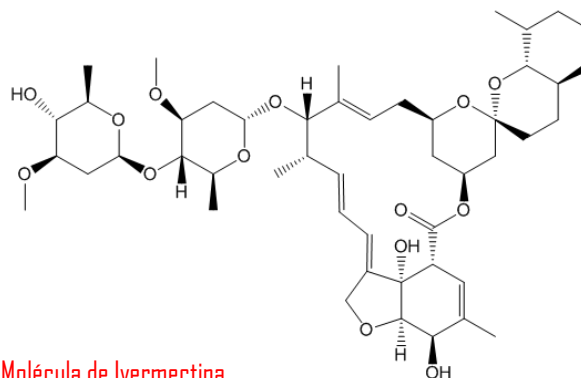
RESUMEN: Actualmente la Ivermectina es uno de los fármacos antiparasitarios de mayor uso en el mundo, tanto en humanos como en veterinaria. Los investigadores que la desarrollaron recibieron el premio Nobel de medicina en 2015, por su contribución a la salud mundial. También se ha aprobado para el tratamiento de la rosácea, y se han propuesto otros usos. Sin embargo, en el 2019 se generó una controversia, pues algunos grupos médicos propusieron su uso para el tratamiento del COVID-19, sin que existiera una base científica. En esta revisión se presenta el origen de la ivermectina, su eficacia demostrada, otros posibles usos y sus limitaciones.

Palabras Clave: Ivermectina; antiparasitario; antiviral; COVID-19.

La ivermectina es una lactona macrocíclica generada por semisíntesis, derivada de las avermectinas, las cuales son producidas por la bacteria *Streptomyces avermitilis*, en particular se genera por la hidrogenación de las avermectinas B1a y B1b. Se descubrió en 1974, a través de una colaboración entre el profesor Satoshi Omura, del instituto Kitasato en Japón, y un grupo de científicos de la compañía farmacéutica Merck, particularmente el Dr. William C. Campell quien demostró su amplio potencial antiparasitario. Ambos investigadores recibieron el premio Nobel de medicina en el 2015. Este reconocimiento se dio en base al gran beneficio que representó esta molécula para el tratamiento de la oncocercosis y la filariasis en humanos. En palabras de Omura "La ivermectina se encuentra dentro de ese pequeño grupo de compuestos, como la penicilina y la aspirina, señaladas como "fármacos maravillosos", todos ellos originados de productos naturales. Es principalmente un fármaco para los pobres".¹

De esta colaboración, durante 1972 a 1980 se desarrollaron pruebas para el tratamiento de diferentes enfermedades parasitarias, buscando moléculas de origen natural a partir de bacterias aisladas del suelo en Japón, que fueron analizadas en pruebas *in vitro*, de las cuales se seleccionaron las más prometedoras para estudiarlas en Estados Unidos en ensayos *in vivo*, usando ratones para conocer su potencial antiparasitario.¹ De entre las diferentes moléculas aisladas se describieron las avermectinas, y particularmente la mezcla de compuestos que posteriormente se denominará ivermectina. En 1982 se aprobó su uso en veterinaria, convirtiéndose rápidamente en éxito sanitario y comercial, alcanzando ventas anuales por

más de mil millones de dólares. Actualmente es utilizada para el tratamiento de ganado y mascotas para combatir nematodos como *Ascaris sp*, el gusano del corazón y una gran variedad de ectoparásitos como son garrapatas, ácaros, la mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*) y la escabiosis (sarna). Para finales de los 80's la ivermectina era el producto farmacéutico veterinario de mayor venta.²



Molécula de Ivermectina

Posteriormente, se iniciaron pruebas para demostrar su potencial uso en humanos, cuando se pudo comprobar que la ivermectina era segura y eficaz, se aprobó su comercialización para humanos en 1987. Así mismo, la compañía Merck, junto con la OMS, establecieron en 1988 un programa mundial para su uso en la erradicación de la oncocercosis, o la ceguera de los ríos. Esto se logró porque el instituto Kitasato renunció a la patente y la compañía farmacéutica Merck se comprometió a donar, sin ningún costo y durante el tiempo que sea necesario, toda la ivermectina que se requiriera hasta lograr la erradicación de esta parasitosis. El programa se inició en África, donde tuvo

un rotundo éxito, y posteriormente se implementó en América, lo que permitió la erradicación de esta enfermedad en varios países endémicos, como es México. Actualmente, además de la oncocercosis y la miasis cutánea, también se usa sola o en combinación con el albendazol, para el tratamiento de la es-trongiloidiasis, de infecciones por tricocéfalos, y para controlar la filariasis linfática (elefantiasis). A veces se utiliza como opción contra las infecciones por *Ascaris* o por anquilostomas, aunque ahora hay otras alternativas.^{1,2} Desde inicios de 1990 hasta la fecha, se han aplicado miles de millones de dosis, con esquemas mensuales o anuales, para la prevención de estas enfermedades.

Por otro lado, se demostró que puede ser utilizado para combatir a los piojos tanto de la cabeza como del cuerpo. Se han aprobado formulaciones en forma de jabones o lociones, pero también por vía oral, siendo el único pediculicida que tiene esta propiedad.³ También se utiliza para el tratamiento de la escabiosis (sarna), tanto tópicamente (crema o loción) como oral. Sin embargo, la ivermectina solamente afecta al ácaro adulto y no al huevo, por lo que continuamente hay que dar tratamiento; puesto que existe otras opciones, como la permetrina que tiene mayor eficacia, su uso ya no es tan extendido para este padecimiento.⁴

El otro uso de la ivermectina es el tratamiento de una afección inflamatoria crónica de la piel, la rosácea, que puede estar asociada a un ácaro. El tratamiento tópico con 1% de ivermectina parece eficiente, aunque no es permanente y existen recaídas que requieren tratamientos frecuentes.⁵ Interesantemente su eficacia no depende únicamente del efecto antiparasitario, sino que puede tener un efecto potencial antiinflamatorio.⁶

En general los diferentes estudios realizados para comprobar la toxicidad de este fármaco han mostrado que es bien tolerado, con efectos adversos menores como son náuseas, mareos, erupciones. Sin embargo, existen organismos, tanto ciertos grupos étnicos humanos como animales domésticos y de ganado, que no lo toleran bien, y puede provocar afecciones neurológicas graves en humanos, particularmente si están infectados con el parásito *Loa Loa*, o puede provocar la muerte en las especies sensibles como en ciertas razas de perros.^{7,8}

Pero entonces ¿por qué si es un fármaco generalmente seguro y eficiente, en el 2020 se generaron tantas alertas contra su uso, incluso dando la información incorrecta de que no era apropiado para humanos?

Esto proviene de dos hechos diferentes. Primero, en el 2011, Wagstaff et al., usando estudios dirigidos de alto rendimiento para identificar moléculas que pudieran ser utilizadas para tratar el HIV, encontraron que la ivermectina pudiera ser un candidato para impedir que ciertas proteínas del virus entraran al núcleo.⁹ Posteriormente esto fue comprobado *in vitro*, y otros grupos de investigación demostraron, también *in vitro* el efecto inhibitor de la replicación para dengue, la encefalitis japonesa, Chikungunya, entre otros virus. Estos estudios han mostrado una interacción entre la ivermectina y las proteínas que importan las moléculas al núcleo, lo que puede explicar el amplio espectro de acción.¹⁰ El segundo hecho ocurrió en el 2019, con el inicio de la expansión de la infección por el virus SARS-COV2, causando rápidamente una gran tasa infección, morbilidad y mortalidad. Al ser un nuevo virus, de una familia diferente para la que ya existen tratamientos, se requirió encontrar rápidamente opciones terapéuticas. Dado los antecedentes de la ivermectina con otros virus, se propuso su uso en esta infección. El problema surgió porque se empezó a utilizar sin tener ninguna prueba experimental o clínica de su eficacia en la prevención o tratamiento del COVID-19.

Entre el 2019 y el 2022 se inscribieron 76 proyectos de investigación sobre la efectividad de la ivermectina contra el COVID-19 en la plataforma *Clinical Trials*,¹¹ un organismo donde se registran los diferentes proyectos de investigación clínica para ser seguidos y conocidos por todo el mundo. Desafortunadamente la mayoría no se pudieron concluir, por diversos problemas, como es el tamaño de muestra, por la falta de personas que pudieran participar en los estudios, ya sea porque en los países no desarrollados las personas podían adquirir libremente o eran recetadas con ivermectina, por lo que no se contaba con controles para comparar si hay una mejora con respecto a las personas que no tomaron este fármaco, o porque se iniciaron posterior a la disposición de vacunas, por lo que la población ya estaba protegida. Varios estudios intentaron, al mismo tiempo, comparar varios fármacos o combinaciones, que rápidamente mostraron no ser efectivos e incluso contraproducentes, como la hidroxiclороquina, por lo que tuvieron que suspenderse. Aun así, varios estudios se concluyeron.

ron con resultados parciales. En general, estos estudios no detectaron una mejoría por el uso de ivermectina, ya sea que menos personas requieran atención hospitalaria, o el tiempo de duración de la enfermedad fuese menor. Sin embargo, tampoco pueden ser concluyentes, por las dificultades para poder realizar los estudios clínicos correctamente, como ya se mencionó. Incluso estudios que comparan las publicaciones sobre eficacia de los tratamientos han mostrado discrepancias sobre la efectividad de la ivermectina, uno encontrando que existe una ligera mejora y puede considerarse como opción terapéutica¹² y otro que no hay ningún beneficio.¹³

Otro aspecto importante para limitar el uso de ivermectina contra COVID-19, fue debida a la automedicación con dosis muy altas, ya que en varios países, al estar limitado el acceso a las preparaciones para uso humano, las personas optaron por consumir formulaciones veterinarias, las cuales están destinadas para organismos mucho más masivos, y que además pueden contener excipientes no aptos para humanos, lo que generó que hubiera muchos casos de intoxicación por ivermectina, algunos de los cuales fueron letales.¹⁴ Esto llevó a la necesidad de informar rápidamente que no se recomendaba el uso de este fármaco en contra del COVID-19, por falta de evidencia clínica y posible asociación a eventos adversos por las dosis usadas.

Conclusión

La ivermectina es un fármaco muy barato de uso humano y veterinario para el tratamiento de parasitosis, que ha mostrado un gran potencial terapéutico con efectos adversos limitados, representando millones de dólares en ventas debido a su amplio espectro de acción y su limitada toxicidad. Estudios *in vitro* han mostrado que también pudiera ser un agente antiviral, pero las pruebas preclínicas no han confirmado su eficacia en este tipo de afecciones, por lo que no se puede aprobar aún su uso clínico en este tipo de infecciones.

Bibliografía

1. Omura, S. Splendid Gift from The Earth: The origin and Impact of Avermectins (Noble Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 10190-10205.
2. Laing, R.; Gillan, V.; Devaney, E. Ivermectin—Old Drug, New Tricks? *Trends. Parasitol.* 2017, 33, 463-472.
3. Amanzougaghene, N.; Fenollar, F.; Raoult, D.; Mediannikov, O. Where Are We With Human Lice? A Review of the Current State of Knowledge. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020, 21, 474.
4. Rosumeck, S.; Nast, A.; Dressler, C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 4, CD012994.
5. Ebbelaar, C.; Venema, A.; Van Dijk, M. Topical Ivermectin in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Systematic Review of Evidence and Clinical Guideline Recommendations. *Dermatol Ther. (Heidelb)*. 2018, 8, 379-387.
6. Schaller, M.; Gonser, L.; Belge, K.; Braunsdorf, C.; Nordin, R.; Scheu, A.; Borelli, C. Dual anti-inflammatory and anti-parasitic action of topical ivermectin 1% in papulopustular rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol* 2017, 31, 1907-1911.
7. Navarro, M.; Camprubí, D.; Requena-Méndez, A.; Buonfrate, D.; Giorli, G.; Kamgno, J.; Gardon, J.; Boussinesq, M.; Muñoz, J.; Krolewiecki, A. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020, 75, 827-834.
8. Chandler, R. Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin-Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018, 98, 382-388.
9. Wagstaff, K.M.; Rawlinson, S.M.; Hearps, A.C.; Jans, D.A. An AlphaScreen®-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. *J. Biomol. Screen* 2011, 16, 192-200.
10. Yang, S.; Atkinson, S.; Wang, C.; Lee, A.; Bogoyevitch, M.; Borg, N.; Jans, D. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.* 2020, 177, 104760-104769.
11. Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ivermectin&term=covid&cntry=&state=&city=&dist=> Consultado el 26/11/2022.
12. Cheng, Q.; Chen, J.; Jia, Q.; Fang, Z.; Zhao, G. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging*, 2021, 13, 21866-21902.
13. Kim, M.; An, M.; Kim, W.; Hwang, T. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020, 17, e1003501.
14. Hoang, R.; Temple, C.; Correia, M.; Clemons, J.; Hendrickson, R. Characteristics of ivermectin toxicity in patients taking veterinary and human formulations for the prevention and treatment of COVID-19. *Clin. Toxicol.* 2022, 14, 1-6.