



Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud.

Estudio IVERCAR01

Versión 1.0

Fecha de versión: 20 de Mayo de 2020



DISEÑO CIENTÍFICO DEL PROTOCOLO

Carvallo Héctor

Investigador Principal

Médico Endocrinólogo

Ex Prof. Adjunto Medicina Interna, U.B.A.; Prof. Asoc. Med. Interna U.A.I. y U.M.

Hirsch, Roberto

Subinvestigador

Médico Infectólogo

Director Carrera Especialista en Infectología, U.B.A.; Jefe Depto. Enfermedades Infecciosas, Htal. Muñiz; Ex Prof. Titular Infectología, U.B.A.

Nacucchio, Marcelo

Subinvestigador

Prof. Titular, Depto. Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, U.B.A.

Cassará, María L

Subinvestigadora

Farmacéutica, Fundación Pablo Cassará

Ghirardi, Patricio

Subinvestigador

Prof. Reg. Adjunto, Facultad de Ciencias Veterinarias, U.B.A.

SINOPSIS DEL ESTUDIO

Código de protocolo	IVERCAR01
Centro Monitor:	Hospital Interzonal Universitario Dr. Alberto Eurnekian, EZEIZA.
Título del estudio:	Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de Ivermectina asociada a iota-Carragenina aplicada localmente en la cavidad bucal, en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud.
Nro. y fecha de versión	V. 1.0 – 20 Mayo de 2020
Tipo de estudio:	Ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, comparativo contra el cuidado estándar.
Justificación:	<p>La emergencia del COVID-19 requiere el desarrollo urgente de estrategias para evitar el impacto de la enfermedad en nuestra población, la saturación del sistema sanitario y que nos permita realizar tratamientos adecuados para reducir la mortalidad de la enfermedad.</p> <p>La infección del tracto respiratorio superior tiene un impacto importante en la transmisión y patogénesis del SARSCoV2. Cada vez se conoce con mayor profundidad el rol de la saliva y las glándulas salivales en la primera etapa de la infección viral. Toda medida localizada en la cavidad oral para reducir la carga viral, reducirá el nivel de contagio en el entorno social de cada persona. Dado que el test de diagnóstico de detección de ARN viral no es inmediato y que se hace imprescindible el control del contagio durante los primeros días del desarrollo de la enfermedad, este tratamiento aun en casos sospechosos de COVID-19, contribuye al control del contagio en la primera fase de la infección, incluso cuando no exista ningún síntoma de la enfermedad.</p> <p>Proponemos el uso de Ivermectina asociada a carragenina aplicada sobre mucosa oral de acción localizada sobre saliva y glándulas salivales.</p>
Hipótesis de trabajo:	El personal de salud tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad. El inicio de la misma se asocia con una rápida multiplicación del virus en la cavidad orofaríngea. El tratamiento con un ivermectina asociada a iota-Carragenina (asociación antiviral) aplicada localmente en la cavidad bucal disminuiría la probabilidad de aparición o progreso de manifestaciones clínicas y de aparición de enfermedad severa, y disminuiría la carga viral y el tiempo de diseminación de virus.

Objetivo principal:	Evaluar el efecto del uso de Ivermectina asociada a iota-carragenina en dosis repetidas en la cavidad oral, sobre la aparición y eventual progresión de enfermedad CoVid-19 en una población de individuos sanos que se encuentra expuesto y con mayor riesgo de contagio de SARSCov2 (personal de salud), comparado contra el cuidado estándar (práctica habitual).
VARIABLES DE ESTUDIO:	<p>Comparación entre ambos grupos de tratamiento de las siguientes variables:</p> <p>Primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de aparición de síntomas relacionados con infección por CoVid-19 • Tiempo de duración de los síntomas secundarios a infección por Covid -19 • Incidencia de progresión a enfermedad severa • Incidencia de caída o recaída clínica luego del alta, en los casos que contraigan CoVid-19 • Incidencia de eventos adversos reportados <p>Secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de detección de CoVid-19 • Tiempo de persistencia del virus
Población:	Se incluirán un total de 180 individuos asintomáticos que formen parte del personal de salud del centro asistencial: profesionales médicos/as, enfermeros/as, camilleros/as, asistentes administrativos, personal de limpieza, personal de cocina.
Criterios de elegibilidad:	<p>Inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mayores de 18 años de cualquier sexo 2. Personal de salud del Hospital Interzonal Universitario Dr. Alberto Eurnekian o de otro centro asistencial comunitario. 3. Que no tengan síntomas relacionados a la enfermedad COVID-19. 4. Capaces de entender y otorgar un consentimiento informado por escrito <p>Exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipersensibilidad o alergia conocida a cualquier componente del producto en evaluación 2. Ser portador de cualquier enfermedad crónica que pudiera interferir en la puntuación de síntomas (rinitis o rinosinusitis alérgica o crónica u otras causas de obstrucción nasal crónica (desviación septal, etc); tabaquismo, asma, EPOC. 3. Edad menor de 18 años

	<ol style="list-style-type: none"> 4. Uso de inmunodepresores (incluidos los corticosteroides sistémicos) en los últimos 30 días. 5. Embarazadas o lactantes. 6. Pacientes con otras enfermedades infecciosas agudas. 7. Pacientes con enfermedad autoinmune y / o enfermedades crónicas descompensadas. 8. Que no puedan cumplir con las tareas administrativas que propone el estudio. 9. Pacientes infectados por SARSCoV-2 confirmados por PCR o test rápido autorizado por ANMAT. <p>Discontinuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Serán discontinuados todos aquellos sujetos que utilicen cualquier otra medicación tópica nasal o bucal durante el tiempo del estudio (sprays o nebulizaciones con descongestivos, corticoides, antibióticos, etc). 2. Desarrollo de alguna reacción adversa medicamentosa seria o severa que a criterio del investigador, ponga en riesgo al sujeto en estudio
<p>Tratamiento a utilizar:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ivermectina gotas (6 mg/ml), Cert. Nº 58.382, ANMAT Composición: cada 100 ml, 0,6 g de ivermectina. - Carragenina spray, Cert. n° Nº 57.232, ANMAT Composición: cada 100 ml, 0,9 g de cloruro de sodio y 0,17 g de carragenano. <p><i>Esquema posológico:</i> un disparo del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 disparos del spray en la cavidad bucal. Luego aplicar 1 gota de Ivermectina solución oral sobre la lengua. <i>Observación:</i> Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento.</p> <p>Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema.</p>
<p>Diseño del estudio:</p>	<p>El estudio constará de un total de 5 visitas presenciales (a realizarse en la institución de salud o en el domicilio del sujeto) y/o de controles diarios a distancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita 1 = Día 0: proceso de consentimiento informado, criterios de

	<p>elegibilidad, examen físico, aleatorización, cuestionario de síntomas, explicación del seguimiento a distancia, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido), entrega de medicación.</p> <p>Durante los días 1 a 6 el individuo registrará el cuestionario de síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita 2 = Día 7: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19. <p>Durante los días 8 a 14 el individuo registrará el cuestionario de síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita 3 = Día 14: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas, toma de muestra de secreciones nasofaríngeas para detección de CoVid-19 (PCR o test rápido). <p>Fin del tratamiento. Ambos grupos continúan con cuidados estándares para la prevención del contagio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visita 4 = Día 21: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas. • Visita 5 = Día 28: examen físico, registro de eventos adversos, cuestionario de síntomas. Fin del estudio
<p>Análisis estadístico:</p>	<p>Se presentará una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para comparar las variables continuas se utilizará una prueba t o prueba de Wilcoxon, mientras que, para las variables no continuas o categóricas, se utilizará un test de chi-cuadrado o de Fisher.</p> <p>Para el análisis de seguridad se presentará la tasa de incidencia de los EA reportados describiendo su severidad y su relación con el tratamiento en estudio.</p>



TRATAMIENTO

Composición

El Spray de carragenina a utilizar en el estudio (Nasitral, Cert. n° N° 57.232, ANMAT) contiene: cloruro de sodio y carragenano (+ agua purificada c.s.p. 100 ml).

La solución de ivermectina (Ivercass solución oral, Cert. N° 58.382, ANMAT) contiene 0.6 g de Ivermectina, sacarina sódica 0.1 g, esencia de menta 0.2 g, esencia de vainilla 0.2 g, gpropilenglicol 80 g, sorbitol 70% c.s.p. 100 ml.

Presentación

- Nasitral x 10 ml. Cada pulverización emite una dosis de 100 ul, por lo tanto cada envase del producto equivale a 100 dosis.
- Ivercass x 20 ml. Cada mililitro de solución equivale a 30 gotas.

Dosis a utilizar

El tratamiento propuesto de profilaxis consiste en la aplicación de ivermectina sobre una solución de carragenina, 5 veces por día, durante un período de 14 días.

Se detalla el procedimiento:

1. Aplicar una pulverización del spray de iota-carragenina en cada fosa nasal y 4 pulverizaciones del spray en la cavidad bucal (debajo de la lengua, una en cada lateral y una en la zona orofaríngea)
2. Aplicar 1 gota de Ivermectina solución oral sobre la lengua.
3. Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior. Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior a cada tratamiento.
4. Realizar el tratamiento completo durante 14 días.
5. Realizar al mismo tiempo la práctica habitual de cuidado estándar.

<p>ESQUEMA POSOLÓGICO</p>	<p>Procedimiento:</p> <p>Carragenina: 1 pulverización en cada fosa nasal (2 puff totales en fosa nasal) y 4 pulverizaciones en la cavidad oral (debajo de la lengua, una en cada lateral y una en la zona orofaríngea.</p> <p>Ivermectina: colocar 1 gota sobre la lengua.</p> <p><i>Observación: Evitar la ingesta de alimentos y líquidos 1 hora previa y 1 hora posterior al tratamiento.</i></p>
<p>Posología diaria</p>	<p>Realizar este esquema posológico 5 veces al día, repitiendo el esquema cada 4 horas. El último esquema posológico del día deberá realizarse previo al descanso nocturno, en este caso no deberá aguardar el período de 4 horas respecto a la dosis anterior.</p>
<p>Número de visitas al centro de salud</p>	<p>5</p>
<p>Otras consideraciones</p>	<p>Realizar el cuidado estándar respecto a la higiene y medidas de prevención del contagio para personal sanitario</p>

Tratamiento comparador

Como comparador se utilizará una rama de voluntarios sanos que no reciban ninguna medicación de profilaxis. Únicamente realizarán cuidados estándares.



PROTOCOLO IVER.CAR (de profilaxis)

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Héctor E. Carvallo

COINVESTIGADORA: Dra. Verónica Contreras

POBLACIÓN: Total de Personal de Salud: **229** (doscientas veintinueve)

- Con IVERCAR: **131** (ciento treinta y uno)
- Grupo control **98** (noventa y ocho): cuidado estándar

Ambos grupos coincidieron en: iguales Equipos de Protección Personal; iguales características etarias; iguales áreas de trabajo; igual ámbito laboral; iguales tiempos de exposición.

MÉTODO:

Recibieron INVERMECTINA + NASITRAL desde 15/6/2020 hasta 7/7/2020 completando profilaxis según protocolo de 21 días.

Criterio de inclusión: Hisopado –

Criterio de exclusión: embarazo

RESULTADOS:

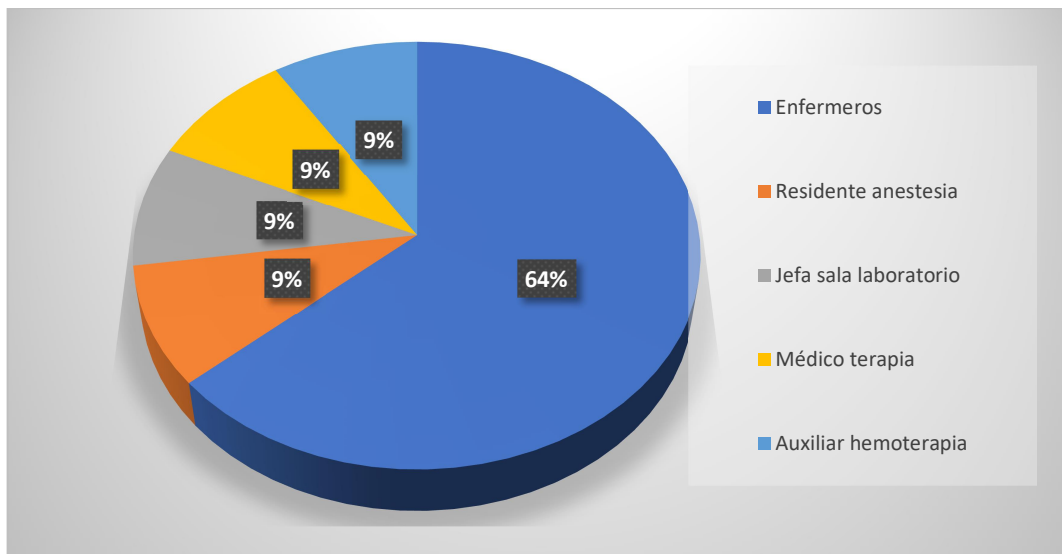
GRUPO CON IVERCAR: **0 hisopados +** en los controles (2° y 3° semanas)

GRUPO SIN IVERCAR: **7 hisopados +** en los controles (igual lapso); **7,14 %** de este grupo.

Valor de p por prueba de chi cuadrado = <0,0001

Entre los 11 positivos (GRUPO CONTROL):

Enfermeros	7	63,6
Residente anestesia	1	9,1
Jefa sala laboratorio	1	9,1
Médico terapia	1	9,1
Auxiliar hemoterapia	1	9,1
	11	100%





OPTIMIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE PROFILAXIS

(A partir de Julio 2020)

Se abre a **TODOS** los Agentes de Salud del Hospital.

El spray nasal se aplicará en ambas narinas y en ambos carrillos, **CUATRO** veces por día.

La ivermectina se tomará a razón de **12 mg** (2 comprimidos ó 60 gotas) **una sola vez por semana**, y se repetirá **hasta 10 semanas**.

TRATAMIENTO de PROFILAXIS con IVERMECTINA Y el “EFECTO VACUNA”

Si el período de incubación del COVID 19 es de 5 a 6 días, y el efecto de una monodosis de Ivermectina se mantiene por 3 a 4 días (lo que implica una reducción del inóculo al 5 % del original, demasiado escaso para producir enfermedad pero suficiente para desarrollar inmunidad por generación de anticuerpos), la repetición de la monodosis en períodos secuenciales adecuados y por tiempo limitado pre establecido, conferiría al huésped un nivel de inmunidad aceptable frente a la infección, generando así un “efecto vacuna”.

ANEXO I – GENERALIDADES DE IVERMECTINA

IVERMECTINA: antecedentes de usos y mecanismo de acción

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es un virus de ARN monocatenario que causa un síndrome respiratorio agudo severo.

Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial para $IMP\alpha / \beta 1$ durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV, que puede afectar la división celular del huésped. La predilección y competitividad del virus sobre los receptores de células ACE2 ya se ha demostrado, y también se confirma su posterior necesidad de la importina descrita anteriormente. Este receptor funcional se encuentra en múltiples tejidos, incluido el epitelio alveolar del pulmón, el endotelio arterial y venoso, el músculo liso, el epitelio tubular renal, la mucosa orofaríngea y el epitelio del intestino delgado, lo que explica en gran medida la presentación clínica de pacientes con COVID-19 (1)

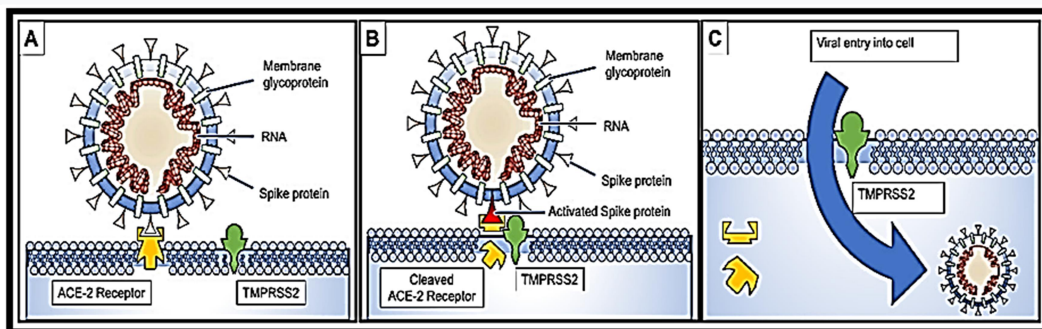


FIG. 1: COVID 19 AND ACE2 RECEPTORS. SOURCE: Firas A. Rabi et al.: SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens 2020, 9 (3), 231; <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>

La ivermectina se ha utilizado durante varios años para tratar muchas enfermedades infecciosas en mamíferos. Tiene un buen perfil de seguridad con bajos efectos adversos cuando se prescribe por vía oral. La ivermectina se identificó a fines de la década de 1970 y se aprobó por primera vez para uso en animales en 1981. Su uso potencial en humanos se confirmó unos años más tarde. Posteriormente, William C. Campbell y Satoshi Ōmura, quienes descubrieron y desarrollaron este medicamento, recibieron el Premio Nobel 2015 en Fisiología o Medicina.



La ivermectina es utilizada ampliamente en humanos, con millones de dosis administradas anualmente a través de programas de distribución masiva de medicamentos organizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS - 2016). Desde 1980, Ivermectina se ha incluido en la Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS - 2019). Este medicamento se administra por vía oral y generalmente se usa para el tratamiento contra nematodos y ectoparásitos, por lo que este medicamento es el medicamento de primera elección para oncocercosis, filariasis linfática, picazón y estrongilaidosis. La ivermectina es un antiparasitario (endodecticida) es decir con propiedades nematocidas y ectoparasiticidas. El efecto de la ivermectina en oncocercosis se produce a los pocos días y dura entre 6 y 12 meses, cuando debe repetirse la dosis. Ha sido usada en niños de 6 a 14 años en el manejo de oncocercosis. Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hemato-encefálica.

La dosis recomendada es de 200 µg/kg y tiene un amplio margen de seguridad. El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no es alterada por la ivermectina.

Se han informado otras acciones de la ivermectina, pero se ha demostrado que la ivermectina inhibe la importación nuclear de proteínas del huésped y virales. Identificada originalmente como un inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el heterodímero importina (IMP) 1 responsable de la importación nuclear de la proteína integrasa, desde entonces se ha confirmado que la ivermectina inhibe la importación nuclear de la proteína integrasa y el VIH- 1.

Se ha demostrado también que limita la infección por algunos virus de ARN, incluidos los virus de la influenza, el dengue y el Nilo Occidental. La ivermectina es eficaz contra el virus de la seudorrabia del virus del ADN (PRV) tanto in vitro como in vivo, y el tratamiento con ivermectina aumenta la supervivencia en ratones infectados con PRV. La ivermectina fue el foco de un ensayo clínico de fase III en Tailandia en 2014-2017, contra la infección por el virus del dengue, en el que se observó que una dosis oral diaria única era segura y resultó en una reducción significativa en los niveles séricos de proteína NS1 viral, pero no se observaron cambios en la viremia o el beneficio clínico (2).

Basados en la experiencia anterior con ivermectina sobre su acción sobre diversos virus, Caly y cols. en 2020 (3), estudiaron la respuesta frente al SARSCoV-2 en un estudio in vitro sobre células Vero-hSLAM. Descubrieron que la ivermectina es un



inhibidor del SARS-CoV-2, con una IC_{50} de 2.5 μ M (IC_{50} representa la cantidad de fármaco que se necesita para inhibir al virus en un 50%). La Ivermectina fue capaz de efectuar una reducción de \sim 5000 veces en el virus ARN a las 48 hs. La concentración de ivermectina equivalente es de 2,1 μ g/ml.

Varios virus de ARN dependen de $Imp\alpha / \beta 1$ durante el proceso de infección. El SARS-CoV-2, es un virus de ARN, se espera que muestre un mecanismo de acción similar. La acción propuesta anti-SARS-CoV-2 de la ivermectina implica la unión de la ivermectina al heterodímero $Imp\alpha / \beta 1$, lo que lleva a su desestabilización y prevención de la unión de $Imp\alpha / \beta 1$ a las proteínas virales. Esto evita que las proteínas virales ingresen al núcleo, lo que reduce la inhibición de las respuestas antivirales y conduce a una respuesta antiviral eficiente (4).

Tomados en conjunto, estos informes sugieren que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2.

La ivermectina, debido a su actividad antiviral, puede desempeñar un papel fundamental como un candidato potencial en el tratamiento de diferentes tipos de virus, incluido COVID-19.

Hasta la fecha, se están realizando muchos otros ensayos clínicos en todo el mundo para evaluar la actividad antiviral en el tratamiento de COVID-19. La base de datos de la Biblioteca Nacional de EE. UU. - Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., muestra más de 30 estudios clínicos sobre las búsquedas de Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV con ivermectina en COVID, incluyendo tratamiento y profilaxis (<https://clinicaltrials.gov/ivermectina & COVID>).

FARMACOCINÉTICA Y SEGURIDAD de IVERMECTINA oral

FARMACOCINÉTICA

Una vez que la ivermectina se ha absorbido después de la administración oral o sistémica, generalmente se transporta rápidamente al hígado. El hígado y el tejido adiposo pueden almacenar el medicamento y liberarlo lentamente para producir un efecto sostenido. La dosis de la tableta tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente el 60%. La ivermectina se metaboliza en el hígado, y la ivermectina y / o sus metabolitos se excretan casi exclusivamente en las heces durante un período estimado de 12 días, con menos del 1% de la dosis administrada excretada en la orina.

La seguridad y las propiedades farmacocinéticas de la ivermectina se evaluaron adicionalmente en un estudio farmacocinético clínico de dosis múltiples en el que participaron voluntarios sanos (5). Los sujetos recibieron dosis orales de 30 a 120 mg (333 a 2000 mcg / kg) de ivermectina en ayunas o 30 mg (333 a 600 mcg / kg) de ivermectina después de una comida estándar alta en grasas (48,6 g de grasa). La administración de 30 mg de ivermectina después de una comida rica en grasas dio como resultado un aumento aproximado de 2.5 veces en la biodisponibilidad en relación con la administración de 30 mg de ivermectina en ayunas.

La ivermectina se metaboliza ampliamente por los microsomas hepáticos humanos en al menos 10 metabolitos, y muchos de ellos están hidroxilados y desmetilados. La droga permanece sin cambios en la orina. Se demostró que el citocromo P4503A4 es la enzima responsable del metabolismo de la ivermectina.

La ivermectina mostró un efecto inhibitorio sobre CYP3A4, por ser la enzima principal de su metabolismo. Esto provocó la preocupación de que la administración repetida de ivermectina podría causar una marcada acumulación de drogas. Sin embargo, los resultados en estudios de toxicología oral crónica (un estudio de toxicidad oral de 27 semanas en ratas y un estudio de toxicidad oral de 39 semanas en perros) mostraron que la acumulación del fármaco no fue muy significativa, especialmente a dosis más altas. La acumulación de drogas observada en el estudio de toxicidad cutánea crónica en minipigs podría deberse en parte al hecho de que la piel tiene un efecto reservorio para la ivermectina. Además, los resultados del estudio de inducción CYP in vitro demostraron que el tratamiento con Ivermectina (IND SOOLANTRA) en concentraciones de hasta 0.4 μ M [es decir 87 veces mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ (4.02 ng / ml correspondiente a 4.6 nM) en sujetos con rosácea en condiciones de uso clínico máximo] no afectó la actividad de CYP3A4 en microsomas aislados de hepatocitos cultivados. Por lo tanto, es poco probable que ocurra un impacto clínico de esta inhibición enzimática en condiciones de uso clínico (6).

Guzzo y col. (5) estudiaron la farmacocinética del medicamento con diferentes dosis sistemáticas orales con la estandarización del consumo de agua de los pacientes en ayunas y el consumo de alimentos de los pacientes que tomaron Ivermectina después de la ingestión.

Aquí se tabulan las concentraciones plasmáticas máximas encontradas expresadas en ng / ml. El t_{max} es entre 4 y 5 horas (en niños alrededor de 6 a 7 horas) después de tomar el medicamento:

C_{max} (ng / ml):

Dosis	Guzzo 2002 $C_{max}(ng/ml)$	Baraka 1996 $C_{max}(ng/ml)$	Schulz 2019 $C_{max}(ng/ml)$	Schulz 2018 $C_{max}(ng/ml)$
150 μg / kg (ayunas) ¹	—	aprox. 55	—	—
600 μg / kg (niños, alimentado) ²	—	—	66,1	—
200 μg / kg (alimentado) ³	—	—	—	40,1
30 mg (alimentado)	260,5	—	—	—
30 mg (ayunas)	84,8 – 84,7	—	—	—
60 mg (ayunas)	165,2 – 186,2	—	—	—
90 mg (ayunas)	158,1	—	—	—
120 mg (ayunas)	247,8	—	—	—

Se puede observar que la administración de 30 mg de Ivermectina con una ingesta previa rica en grasas, alcanza una C_{max} similar a la administración de 120 mg en ayunas. Esto se justifica por su alta lipofilia, lo que dificulta su disolución en el sistema digestivo y, por lo tanto, la Ivermectina soluble disponible para ser absorbida es relativamente baja.

Muñoz y col. realizó un estudio de seguridad y farmacocinético de un régimen de dosificación alternativo para Ivermectina (7). Este estudio proporciona los primeros datos farmacocinéticos y de seguridad de una formulación de Ivermectina en tabletas de 18 mg, que agrega ventajas logísticas adicionales para la dosis fija de 18 y 36 mg como se propone en este estudio. Los datos de seguridad fueron consistentes con estudios previos con respecto a la falta de eventos adversos significativos, incluso con

¹ Para un adulto de 70 kg corresponde a una dosis oral total de 10,5 mg.

² La ingesta fue pescado graso con pan.

³ Para un adulto de 70 kg corresponde a una dosis oral total de 14 mg. La comida fue pescado graso con pan.

las dosis más altas utilizadas en este estudio (36 mg) que en el grupo de peso más bajo (51 a 65 kg) que proporciona dosis de hasta 700 mcg / kg (8,9).

Tres grupos de 18 voluntarios sanos con diferentes pesos participaron en este ensayo. Todos los participantes en cada grupo recibieron tres tratamientos secuenciales con 240 ml de agua mineral. Los sujetos en el Grupo 1, con un peso de 51 a 65 kg, en el Grupo 2, con un peso de 66 a 79 kg y en el Grupo 3, con un peso > 80 kg recibieron: i) una tableta de IVM 18 mg (FD18), ii) dos tabletas de IVM 18 mg, 36 mg en total (FD36) y iii) Ivermectina 200 µg / kg en tabletas de 6 mg (tratamiento de referencia de peso ajustado: WA-ref) usando la siguiente escala deslizante: 50 a 64.9 kg 2 comprimidos, 65 a 79.9 kg 2 ½ comprimidos, 80 a 94.9 kg 3 comprimidos, 95 a 109.9 kg 3 ½ comprimidos y 110 a 115 kg 4 comprimidos. Se usó un período de lavado de catorce días entre cada dosificación (7).

Aunque la Ivermectina fue muy bien tolerado, 14 participantes recibieron tratamiento para controlar los eventos adversos que fueron principalmente para mejorar el dolor de cabeza leve, común en los participantes de los ensayos de fase I después de la privación de cafeína y otras sustancias. Al mismo tiempo que las dosis fijas y más altas de Ivermectina demostraron tener un excelente perfil de seguridad, se logró una exposición sistémica más alta (AUC_0^t aumentó aproximadamente 65% para FD36) de Ivermectina en plasma en general entre los participantes del estudio.

Como se esperaba, se encontraron niveles más altos de AUC_0^t y C_{max} en los participantes del Grupo 1 en comparación con el grupo más pesado de participantes en el Grupo 3 (FD36). Estas diferencias en la exposición sistémica entre los participantes que tienen diferentes pesos podrían tener implicaciones en la eficacia de la ivermectina, logrando potencialmente tasas de curación más altas en aquellos pacientes con menor peso. Los valores de AUC_0^t y C_{max} a las tres dosis estudiadas fueron consistentes con el comportamiento lineal previamente informado por Guzzo et al. con dosis únicas de hasta 120 mg. El parámetro de absorción t_{max} es comparable al informado en otros estudios en voluntarios sanos. En particular, la vida media de eliminación fue lo suficientemente larga como para ser detectable a niveles significativos (5% de la C_{max}) después del período de lavado de 14 días en 5 casos, que aunque demostró no afectar el análisis, destaca la persistencia de Ivermectina en plasma en algunos participantes.

La vida media de eliminación varió entre 60 y 100 horas en los diferentes grupos de peso, con valores crecientes en los individuos con IMC y peso más altos que probablemente reflejen la alta liposolubilidad de Ivermectina con tiempos de retención más largos proporcionales a la presencia de más tejido adiposo. En este estudio, los hallazgos revelan vidas medias más largas de Ivermectina que otros estudios que informan valores de 12 a 28 h en voluntarios sanos. Sin embargo, esto

podría explicarse debido al hecho de que otros autores informaron estudios con períodos de seguimiento más cortos y niveles de Ivermectina detectables en los últimos puntos de tiempo (56 y 60 horas) (10,11).

La distribución de [3 H] -ivermectina mostró una alta unión a proteínas plasmáticas in vitro (99.9% en el rango de 5 a 500 ng / ml) en ratones, ratas, conejos, perros, cerdos y humanos. Se observaron altos valores de volumen de distribución (1.7-6.0 l / kg) en el ratón, rata, perro o cerdos después de una dosis intravenosa única, lo que indica una distribución tisular extensa. Después de una administración IV única de [3 H] -ivermectina a ratas SD, se detectaron las concentraciones más altas de radioactividad en el riñón, el hígado, el pulmón, el miocardio y la glándula tiroides. En todos los animales, no se detectó radioactividad en el cerebro, lo que indica una penetración nula o limitada de la barrera hematoencefálica.

La concentración real en el pulmón humano no se puede medir. En experimentos con ganado, se demostró que una dosis única produce niveles pulmonares casi tres veces más altos que el nivel plasmático total (12). Además, los niveles de ivermectina se mantuvieron estables en los pulmones del ganado durante ocho días y luego disminuyeron lentamente durante 30 días. Por otro lado, Lespine y colaboradores estudiaron la distribución de Ivermectina en cabras después de la administración subcutánea, encontraron una $C_{máx}$ en el pulmón 4 veces mayor que la $C_{máx}$ en plasma (13).

SEGURIDAD

La ivermectina se encuentra autorizada por FDA (Food and Drug Administration), autoridades sanitarias de alta vigilancia sanitaria y ANMAT, para absorción sistémica en las formas farmacéuticas comprimidos y solución oral, y para administración tópica como crema al 0.5% y 1% para pediculosis y Rosácea respectivamente.

La dosis recomendada tiene un amplio margen de seguridad en animales.

El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no se ve alterado por la ivermectina.

La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos, donde GABA funciona como neurotransmisor; de ahí su relativa seguridad para uso humano.

El efecto de la ivermectina en la oncocercosis ocurre en unos pocos días y dura entre 6 y 12 meses, cuando la dosis debe repetirse. Los estudios han demostrado la efectividad de la ivermectina oral para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos. Hay informes de su manejo en sarna, miasis, oncocercosis, larvas de migraña de la piel e incluso pediculosis, hasta el punto de que hoy es el fármaco de elección para el tratamiento y control de la oncocercosis humana. Se ha utilizado en niños de 6 a 14 años en el tratamiento de la oncocercosis. Los efectos secundarios informados son fiebre, dolor de cabeza, prurito, edema, mialgia y artralgia en el 64% de ellos con la primera dosis, y el 50% con la segunda, pero de intensidad leve a moderada, que cedió fácilmente con aspirina y / o antihistamínicos. , concluyendo así que el medicamento es bien tolerado en niños mayores de 5 años. Administrado por vía oral, no cruza la barrera hematoencefálica. Está contraindicado en el embarazo, aunque se han informado estudios en los que se administró inadvertidamente a mujeres en el primer trimestre del embarazo sin encontrar efectos teratogénicos. Se debe evitar su uso concomitante con medicamentos que actúan sobre los receptores GABA, los barbitúricos y las benzodiazepinas. Se han reportado fiebre, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, hipotensión, etc.

Los artículos de Alleman, Brown y Colatrella que documentan los resultados de la evaluación del Programa de Donación de Mectizan (nombre francés para Stromectol) brindan detalles tranquilizadores sobre la gran cantidad de sujetos tratados con ivermectina oral. En 2008, 530 y 160 millones de personas habían sido tratadas con ivermectina oral por oncocercosis y filariasis, respectivamente. Además, el artículo de Brown hace referencia a algunos datos científicos nuevos y tranquilizadores sobre el "descubrimiento de la presencia de un componente protector de la proteína de barrera hematoencefálica (glucoproteína P) que ayuda a detener Mectizan cruzando la placenta y cruzando la barrera hematoencefálica en la mayoría de las especies animales, incluidos los humanos". No se obtuvieron resultados de laboratorio de estos estudios (en la mayoría de los casos no se realizaron), pero en general estos artículos respaldan la seguridad de la ivermectina utilizada por vía oral, incluso en niños.

La Ivermectina en crema al 1% para el tratamiento de Rosácea se comercializa en nuestro país hace varios años.

La absorción de ivermectina a través de la piel, se evaluó en un ensayo clínico en pacientes con rosácea papulopustular severa, aplicando 1 g de crema de Ivermectina 1% una vez al día (10 mg/día). En el estado estacionario (después de 2 semanas de tratamiento), la concentración plasmática media más alta alcanzó su punto máximo (Tmax) a las 10 ± 8 horas después de la dosis, la concentración máxima (Cmax) fue de 2.10 ± 1.04 ng / mL (rango: 0.69 - 4.02 ng / mL) y el área bajo la curva de concentración

(AUCO-24hr) fue 36.14 ± 15.56 ng.hr/mL (rango: 13.69-75.16 ng.hr/mL). Además, la evaluación de la exposición sistémica en el tratamiento de mayor duración (Estudios de Fase III) mostró que no hubo acumulación de ivermectina en plasma durante el período de tratamiento de 52 semanas (6).

En resumen, las concentraciones alcanzadas luego de la administración tópica cutánea de 10 mg de ivermectina, fueron del orden de 2 ng/ml. El volumen aparente de distribución de la ivermectina es de 47 L y no hubo evidencia de acumulación plasmática en un tratamiento prolongado de 52 semanas (6).

Merck ha investigado el uso de Stromectol para los piojos de la cabeza bajo la norma IND 57420. Según la IND 57420 un total de 315 niños de 2 a 12 años fueron tratados con ivermectina oral durante el programa de piojos de la cabeza de Merck. Los dos eventos adversos graves observados fueron uno probablemente no relacionado y un caso de sobredosis de ivermectina que no produjo efectos secundarios. El porcentaje de sujetos con EA varió del 10 al 22% y muchos de los eventos fueron síntomas que podrían representar infecciones como tos y malestar gastrointestinal. El informe del estudio archivado en DARRTS no contenía suficientes detalles para comparar eventos en el grupo tratado con eventos en el grupo control, por lo que no es posible determinar la causalidad. Estos resultados sugieren un perfil de eventos adversos bastante benigno para el tratamiento oral con dos o tres dosis de Ivermectina oral 200-400 mcg / kg (14).

En relación con las anomalías hepáticas: Merck revisó su base de datos en abril de 2001 (200 millones de exposiciones a ivermectina) e identificó 12 informes de anomalías de las enzimas hepáticas o disfunción hepática, 8 de los cuales estaban relacionados con la exposición a formulaciones veterinarias. Esto no indica un problema significativo con hepatotoxicidad con el uso aprobado de ivermectina oral (15). La ivermectina oral (Stromectol) tiene una categoría de embarazo C. Se ha demostrado que la ivermectina es teratogénica en ratones, ratas y conejos cuando se administra en dosis repetidas de 0.2, 8.1 , y 4,5 veces la dosis humana máxima recomendada, respectivamente (en mg / m² / día). La teratogenicidad se caracterizó en las tres especies probadas por paladar hendido; También se observaron patas delanteras aporreadas en conejos. Estos efectos sobre el desarrollo se encontraron solo a dosis cercanas a las que fueron maternotóxicas para la mujer embarazada. Por lo tanto, la ivermectina no parece ser selectivamente fetotóxica para el feto en desarrollo. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ivermectina no debe usarse durante el embarazo ya que no se ha establecido la seguridad en el embarazo. En madres lactantes la ivermectina se excreta en la leche humana en bajas concentraciones.

ACCIÓN ANTIVIRAL DE LOS CARRAGENANOS

Los polisacáridos, también conocidos como glicanos, son la forma más abundante de carbohidratos en la naturaleza. Los Carragenanos son polisacáridos sulfatados sintetizados por diversas algas rojas y tienen una estructura lineal que alterna residuos de 3-beta-galactopiranososa y 4-alfa-D-galactopiranososa o 4-3,6-anhidrogalactopiranosas, formando unidades repetidas de disacáridos. La presencia o ausencia de 3,6-anhidrogalactopiranososa, y la proporción y distribución de grupos sulfato define los diferentes tipos de Carragenanos (κ /iota, μ /un y λ)ⁱ. La Carragenina se ha utilizado durante siglos como agente espesante y estabilizador de alimentos. En Europa, el uso de Carragenina comenzó en Irlanda hace más de 600 años, con la utilización de las algas rojas (musgo irlandés) para la elaboración de flanes en el pueblo de Carraghen (de ahí el nombre de Carragenina asignado al extracto obtenido en 1862). El extracto de alga roja fue adoptado por la industria alimentaria desde el siglo XIX. La interrupción de las importaciones de agar durante la Segunda Guerra Mundial condujo al reemplazo de este por Carragenina dando punto de partida a una nueva industria. Del fraccionamiento de los extractos crudos de carragenina en la década de 1950 resultó la caracterización de los diferentes tipos de Carragenanos. En el mismo período, se determinó su estructura molecular. Hoy en día la fabricación industrial de Carragenina parte de numerosas especies de algas rojas (Gigartinales, Rhodophyta, etc); la industria moderna ha aprovechado sus propiedades funcionales físicas (capacidad de gelificación, espesamiento, emulsificación y estabilización) dándole uso para mejorar la textura de quesos, embutidos, budines y postres lácteos. En la industria farmacéutica los Carragenanos son muy utilizados como agentes de suspensión y estabilizadores en lociones y cremas; más del 20% de la producción de Carragenano se utiliza en farmacia y cosmetología i,ii.

La carragenina es un compuesto químico que se encuentra en algunas algas de varias familias de Rhodophyceae. En pacientes tratados con carragenina por vía nasal, para cuadros virales de V.A.S., se observó una reducción significativa en la duración de la enfermedad de casi 2 días ($p < 0.05$), así como significativamente menos recaídas durante 21 días de período de observación ($p < 0.05$).

En estos estudios, se había confirmado la presencia de virus del resfriado común, con tres subtipos de virus principales: rinovirus humano (46%), coronavirus humano (25%) y virus de la influenza A (14%). El aerosol nasal de carragenano mostró una eficacia antiviral significativa en los tres subgrupos de virus. La mayor efectividad se observó en pacientes infectados con el virus corona humano. La duración reducida de la enfermedad fue de 3 días ($p < 0.01$) y el número de recaídas fue tres veces menor (p



<0.01) en los infectados con coronavirus tratados con carragenano, en comparación con los pacientes control.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- (1) Firas A. Rabi et al.: SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 2020, 9 (3), 231; <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- (2) Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Jun 12:1-10. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Online ahead of print. PMID: 32533071
- (3) Caly, L. et al: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro *Antiviral Research ELSEVIER* Volume 178, June 2020, 104787 pags. 1 a 4
- (4) Khan Sharun et al. Ivermectin, a New Candidate Therapeutic Against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 May 30;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w.
- (5) Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(10):1122–33. PMID: 12362927
- (6) NDA 206255 Reviewer: Jianyong Wang- SOOLANTRA (ivermectin 1% cream)
- (7) Muñoz J, Ballester M R, Antonijoan R M, Gich I, Rodríguez M, Colli E, Gold S, Krolewiecki A. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jan; 12(1): e0006020. Published online 2018 . doi: 10.1371/journal.pntd.0006020
- (8) Awadzi K, Attah SK, Addy ET, Opoku NO, Quartey BT. The effects of high-dose ivermectin regimens on *Onchocerca volvulus* in onchocerciasis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999; 93(2):189–94. PMID: 10450448
- (9) Kazura JW. Higher-dose, more frequent treatment of *Wuchereria bancrofti*. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (11):1236–7. <https://doi.org/10.1086/657064> PMID: 21039221



- (10) Krishna DR, Klotz U. Determination of ivermectin in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Arzneimittelforschung*. 1993; 43(5):609–11. PMID: 8329009
- (11) Long QC RB, Li SX, Zeng GX. Human pharmacokinetics of orally taken ivermectin. *Chin J Clin*. 2001; 17:203–6.
- (12) Lifschitz, Virkel, Sallovitz, Sutra, Galtier, Alvinerie, Lanusse. Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. *Veterinary Parasitology* 87 (2000) 327–338 A.
- (13) Lespine A, Alvinerie, Jean-François Sutra, Porsb I, Chartier C. Influence of the route of administration on efficacy and tissue distribution of ivermectin in goat. *Veterinary Parasitology* 128 (2005) 251–260.
- (14) Merck (IND 57-420) Trials for Head Lice Study
<https://www.fda.gov/media/85271/download>
- (15) Merck - FDA - NDA 50742
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/050742ap.pdf

ⁱ Knutsen SH, Myslabodski DE, Larsen B, et al. A Modified System of Nomenclature for Red Algal Galactans. *Bot Mar* 1994; 37: 163–70. doi:10.1515/botm.1994.37.2.163.