

IVERMECTINA

NUEVOS USOS DE UNA VIEJA DROGA

REVISION

Jairo Victoria Ch.

RESUMEN

Se hace una revisión completa de la ivermectina, una lactona macrocíclica del grupo de las avermectinas derivada del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*. Se destacan su composición química, metabolismo, farmacocinética, mecanismo de acción, efectos colaterales y usos clínicos.

INTRODUCCION

Las drogas antiparasitarias deben ser conducidas al parásito por el huésped y por eso están sujetas a procesos fisiológicos y bioquímicos del huésped. Generalmente la eficacia de una droga antiparasitaria dependerá de la concentración tóxica a la que está siendo presentada al parásito, por tiempo suficiente para producirle un daño irreversible. Puesto que muchas drogas son en parte absorbidas y transportadas al sitio donde está el parásito por el sistema circulatorio, la concentración plasmática del área puede reflejar la disponibilidad de la droga en el parásito, y de allí su eficacia. Un número de factores fisiológicos del huésped afectan la curva de concentración plasmática del área (AUC). Muchos antihelmínticos son dados tanto en forma oral como sólida. Ciertos estados de enfermedad, incluyendo parasitismo gastrointestinal, pueden causar elevación del pH gástrico, que reduce la solubilidad y absorción, resultando una tasa de excreción más rápida, particularmente cuando es acompañada por diarrea y una curva de concentración plasmática del área reducida.

Una vez el antihelmíntico ha sido absorbido, después de su administración oral o sistémica, es generalmente transportado rápidamente al hígado. El hígado y el tejido adiposo pueden almacenar la droga, liberándola lentamente para producir un efecto sostenido, o pueden metabolizarla rápidamente. Sin embargo, más frecuentemente el hígado está comprometido en procesos de oxidación o reducción, seguido por la conjugación con sulfato, glucorónido o glutatión para volver la droga más polar, aumentar su peso

molecular, inactivarla y facilitar su excreción. La tasa de metabolismo varía considerablemente entre las especies, y de ese modo diferentes dosis y tratamientos son requeridos a menudo para conseguir una actividad antiparasitaria adecuada. Alterando la absorción y el metabolismo de los antihelmínticos por el huésped, puede conducir a mejorar la eficacia y confiabilidad de la actividad antiparasitaria, sin tener necesariamente que aumentar la dosis del antihelmíntico.

HISTORIA

La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, con propiedades vermícidas y ectoparasiticidas de las cuales viene su nombre. Fue descubierta a mediados de la década de los setenta. Es una lactona macrocíclica que se deriva de las avermectinas, grupo de agentes antiparasitarios de amplio espectro y sumamente activas, aisladas por fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis*.¹ Fue descubierta en Merck Research Laboratories por Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, y comercializada para uso animal con el nombre de Ivomec a comienzos de los ochenta. Sólo en 1985 los franceses demostraron su utilidad en oncocercosis en el África, razón que llevó a Merck Sharp & Dome (MSD) a donarla a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre de 1987 con el nombre de Mectizan, en tabletas de 6 mg (6000 g), para ser utilizada gubernamentalmente en los diferentes programas de los países endémicos en forma gratuita, no encontrándose disponible en el comercio

Aprobada en 1997 por la FDA para estrogilidiasis en dosis única de 200 g/kg y en escabiosis costrosa (Sarna Noruega) en pacientes afectados de SIDA en dosis de 200 g/kg, cada semana por 2 semanas. La ivermectina tiene las marcas registradas de Mectizan y Stromectol. Está siendo usada en 90 países, y aprobada para su uso en 11 especies animales; es efectiva contra 183 especies de nemátodos y 129 especies de insectos y acáridos.

TIPOS DE AVERMECTINAS

1. Ivermectina
2. Abamectina
3. Doramectina
4. Moxidectina

Jairo Victoria Ch., Médico Dermatólogo, Coordinador de Dermatología Pediátrica, Departamento de Dermatología Universidad del Valle, Cali, Colombia.

5. Emamectina
6. Nemalectina
7. Eprinomectina

COMPOSICION QUIMICA

La ivermectina es una lactona macrocíclica, producto de la fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, que posee un espectro amplio de potente actividad contra varias especies de nemátodos, arácnidos e insectos que parasitan los animales domésticos.² Es una mezcla de aproximadamente el 80% del componente B1a y el 20% del componente B1b, y constituida por la hidrogenación catalítica selectiva de la avermectina B1. La ivermectina (22,23 dehidro avermectina B1) es una droga de uso animal altamente antiparasitaria usada en una variedad de formulaciones inyectables, orales y tópicas. Fue descubierta a finales de los 70³ y de inmediato se investigó su metabolismo por el hígado.⁴ Los residuos de esta droga pueden alcanzar el medio ambiente a través de desechos manufactureros y animales que pueden potencialmente tener efectos sobre los organismos terrestres y acuáticos. La ivermectina se une estrechamente a la tierra y está sujeta a fotodegradación y biotransformación a compuestos menos activos. Por el contrario, la ivermectina es altamente tóxica a ciertos organismos acuáticos. La abamectina (avermectina B1) y la ivermectina (22,23-dehidroavermectina B1) son compuestos hidrofóbicos de alto peso molecular, activos contra una variedad amplia de parásitos e insectos de los animales.^{5,6}

METABOLISMO

Las avermectinas son una nueva clase de agentes antiparasitarios, lactonas macrocíclicas disacáridas derivadas del *Streptomyces avermitilis*. Incubando la avermectina-H2B1a y la avermectina-H2B1b con microsomas de hígado de cerdo, se generaron 2 metabolitos mayores como productos de la O-demetilación: 3"-O-desmethyl-H2B1a y 3"-O-desmethyl-H2B1b.⁷

Una vez la ivermectina ha sido absorbida después de la administración oral o sistémica, es generalmente transportada rápidamente al hígado. El hígado y el tejido adiposo pueden almacenar la droga, liberándola lentamente para producir un efecto sostenido.⁸ Tiene un tiempo máximo de concentración de 2.7 a 4.3 horas y una vida media de eliminación de 28±10 horas. Cuando es comparada con una solución oral, la

dosis en forma de tableta tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente el 60%. No se conoce mucho sobre su metabolismo en humanos y la droga sin cambios no es detectada en la orina. La ivermectina es ampliamente metabolizada por los microsomas del hígado humano en por lo menos 10 metabolitos, y muchos de ellos son hidroxilados y demetilados. Fue demostrado que el citocromo P4503A4 es la enzima responsable del metabolismo de la ivermectina.⁹

MECANISMO DE ACCION

La ivermectina estimula la descarga del ácido gamma aminobutírico (GABA) en las terminaciones nerviosas de los endoparásitos (nemátodos), y aumenta la fijación del GABA en los receptores especiales de las uniones nerviosas, siendo así interrumpidos los impulsos nerviosos, con lo cual paraliza y mata los parásitos.¹⁰ Dos de los tres principales tipos de antihelmínticos, las avermectinas y los agonistas del ácido nicotínico, ejercen su efecto terapéutico por una acción sobre los canales de iones de la membrana de los nemátodos. La ivermectina abre los canales cloruro glucamato que han sido encontrados sólo en preparaciones de invertebrados.¹¹

El GABA es cuantitativamente uno de los más importantes transmisores inhibitorios en el SNC, y media la transmisión de interneuronas a motoneuronas en nemátodos y de motoneuronas a células musculares en artrópodos. El aumento del efecto del GABA en los artrópodos (ectoparásitos) se asemeja al de los endoparásitos, excepto que los impulsos nerviosos son interrumpidos entre las terminaciones nerviosas y las células musculares. Aumenta el flujo del cloro en gusanos hiperpolarizados, produce parálisis tónica de la musculatura, aumenta la actividad de la transmisión neuronal del GABA, potencia y/o activa directamente los canales del cloro de los puentes de glutamato encontrados solamente en invertebrados, y probablemente actúa también en aquellos canales en insectos y crustáceos.

FARMACOCINETICA

La ivermectina paraliza nemátodos y artrópodos, estimulando la conductancia del ion cloro que es mediada por el GABA, y no se sabe si lo hace porque: (a) actúa como agonista del GABA, (b) estimula la liberación presináptica del GABA, o (c)

potencia la unión del GABA a su receptor; de todas formas, el resultado final es el bloqueo de la transmisión postsináptica de los impulsos nerviosos. La ivermectina no actúa contra parásitos que no tienen GABA como transmisor de los impulsos nerviosos. La dosis recomendada tiene un amplio margen de seguridad en animales. El principal neurotransmisor periférico en el hombre, la acetilcolina, no es alterada por la ivermectina. La ivermectina no penetra fácilmente en el sistema nervioso central de los mamíferos donde el GABA funciona como neurotransmisor; de allí su relativa seguridad para uso humano. 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. Mientras la parálisis de los parásitos es el efecto más importante de la ivermectina, la supresión del proceso de reproducción es también muy significativo.

USOS CLINICOS

En ensayos clínicos realizados en humanos se ha encontrado que es microfilaricida, matando las microfilarias de la *Onchocerca volvulus*, interrumpiendo así su transmisión por el vector de la mosca negra, como sucedió con el primer estudio en humanos en 1981 de 32 adultos hombres senegaleses, afectados de oncocercosis sin compromiso ocular¹², y luego en otro estudio donde se determinó la dosis ideal realizado en Ghana en 1985 cuando se trató la oncocercosis con compromiso ocular (la "ceguera del río")¹³. La densidad dérmica de las microfilarias en los pacientes se reduce a niveles imperceptibles por 6 a 12 meses, después de una dosis única oral de ivermectina 0.2 mg/kg.

En estudios previos se ha demostrado la efectividad de la ivermectina oral para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos. Hay reportes de su manejo en escabiosis^{14,15,16}, miasis¹⁷, oncocercosis^{18,19}, larva *Migrans* cutánea^{20,21}, e incluso en pediculosis humana^{22,23}, a tal punto que hoy en día es el fármaco de elección para el tratamiento y el control de la oncocercosis humana, la filariasis responsable de la "ceguera del río"²⁴.

Actualmente, la ivermectina usada para el tratamiento de la oncocercosis es manejada con 4 dosis anuales (200 g/kg, vía oral cada 3 meses)²⁵. Ha sido usada en niños de 6 a 14 años en el manejo de oncocercosis, encontrándose

efectividad del 99% de los casos sobre microfilarias de la piel. Los efectos colaterales reportados son fiebre, cefalea, prurito, edema, mialgia y artralgias en 64% de ellos con la primera dosis, y de 50% con la segunda, pero de leve a moderada intensidad, que cedieron fácilmente con aspirina y/o antihistamínicos. Los autores concluyen que la droga es bien tolerada en niños mayores de 5 años²⁶.

REACCIONES ADVERSAS

La ivermectina es una droga segura que puede ser usada bajo cualquier condición sin problemas. Es estable al medio ambiente y puede permanecer en nuestro ecosistema por grandes períodos de tiempo. Nunca debe estar en contacto con estanques, ríos o lagos, ya que la ivermectina es altamente tóxica a los peces y crustáceos. Administrada oralmente, no atraviesa la barrera hemato-encefálica. Está contraindicada en el embarazo, aunque han sido reportados estudios donde en forma inadvertida fue dada a mujeres en el primer trimestre del embarazo sin encontrarse efectos teratogénicos²⁷. Se debe evitar su uso concomitante con drogas que actúan sobre los receptores GABA, barbitúricos y benzodiazepinas. Ha sido reportada fiebre, cefalea, mareo, somnolencia, hipotensión, etc.

ACCIONES SOBRE LOS PARASITOS

1. Ovicida.
2. Parasiticida
3. Regulador de la tasa de reproducción del parásito.

VENTAJAS DEL USO DE IVERMECTINA

1. Ovicida, parasiticida y regulador de la tasa de reproducción del parásito.
2. Fácil forma de administración: oral y tópica.
3. Utilidad en endo y ectoparásitos.
4. Prácticamente atóxica.
5. Seguridad en niños desde los 6 meses de edad.
6. Alta tasa de curabilidad.
7. Bajo costo.
8. Sólo una o dos dosis.
9. Efecto residual por varias semanas.
10. Probada en más de 90 países: 2 billones de dosis en animales y 74 millones de dosis en humanos.

SUMMARY

A complete ivermectine review, macrocyclic lactone of the ivermectines, derived from the soil microorganisms *Streptomyces avermitilis* is made. The chemical composition, metabolism, pharmacokinetics, mechanisms of action, side effects, and clinical use are emphasized.

BIBLIOGRAFIA

1. Dunne-CL, Malone CJ, Whitworth JA. A field study of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:550-551.
2. Campbell WC. Efficacy of the avermectins against filarial parasites: a short review. *Vet Res Commun* 1982; 5:251-262
3. Barth D, Brokken ES. The activity of 22, 23-dihydroavermectin B1 against the pig louse, *Haematopinus suis*. Ivermectin, 22,23-dihydroavermectin B1 (Merck MK-933), injected intramuscularly *Vet Rec* 1980; 106:388.
4. Miwa GT, Walsh JS, VandenHeuvel WJ et al. The metabolism of avermectins B1a, H2B1a, and H2B1b by liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1982; 10:268-274.
5. Schroder J, Swan GE. Ivermectin as an antiparasitic agent in horses. *J S Afr Vet Assoc* 1982; 53:127-128.
6. Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO et al. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 1983; 221:823-828.
7. Chiu SH, Sestokas E, Taub R, Smith JL et al. The metabolism of avermectin-H2B1a and -H2B1b by pig liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1984; 12:464-469.
8. Prichard RK. Interaction of host physiology and efficacy of antiparasitic drugs. *Vet Parasitol* 1985; 18:103-110.
9. Zeng Z, Andrew NW, Arison BH et al. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica* 1998; 28:313-321. Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ 07065, USA.
10. Olsen R.W, Snowman AM. Avermectin B1a modulation of gamma aminobutyric acid/benzodiazepine receptor binding in mammalian brain. *J Neurochem* 1985; 44 1074-1082.
11. Martin RJ, Murray I, Robertson AP et al. Anthelmintics and ion-channels: after a puncture, use a patch. *Int J Parasitol* 1998; 28:849-862.
12. Diallo S, Lariviere M, Diop Mar I et al. Management in Senegal of the 1st efficacy and tolerability studies of ivermectin (MK 933) in human onchocerciasis. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1984; 77:196-205.
13. Awadzi K, Dadzie KY, Shulz-Key H et al. The chemotherapy of onchocerciasis X. An assessment of four single dose treatment regimes of MK-933 (ivermectin) in human onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79:63-78.
14. Currie-BJ, Maguire GP, Wood YK. Ivermectin and crusted (Norwegian) scabies [letter]. *Med J Aust*. 1995; 163: 559-560.
15. Meinking-TL, Taplin-D; Hermida-JL et al. The treatment of scabies with ivermectin. *N Engl J Med* 1995; 333:26-30.
16. Yeruham I, Hadani A. Control of human scabies by topical application of ivermectin. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92:627-629.
17. Jelinek T, Nothdurft HD, Rieder N et al. Cutaneous myiasis: review of 13 cases in travelers returning from tropical countries. *Int J Dermatol* 1995; 34:624-626.
18. Okello DO, Ovuga EB, Ogwal-Okeng JW. Dermatological problems of onchocerciasis in Nebbi District, Uganda. *East Afr Med J*. 1995; 72:295-298.
19. Baraka OZ, Mahmoud BM, Ali MM et al. Ivermectin treatment in severe asymmetric reactive onchodermatitis (sowda) in Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:312-315.
20. Caumes E, Datry A, Mayorga R, et al. Efficacy of ivermectin in the therapy of larva currens [letter]. *Arch Dermatol*. 1994; 130:932.
21. Caumes E, Gentilini M. Traitement de la larva migrans cutanee ankylostomienne. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:571-573.
22. Youssef MY, Sadaka HA, Eissa MM, et al. Topical application of ivermectin for human ectoparasites. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53:652-653.
23. Glaziou P, Nyguyen LN, Moulia-Pelat, JP et al.: Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (*Pediculus capitis*). *Trop Med Parasitol* 1994; 45:253-254.
24. Maso MJ, Kapila R, Schwartz RA et al. Cutaneous onchocerciasis. *Int J Dermatol* 1987; 26:593-596.
25. Newell ED. Effect of mass treatments with ivermectin, with only partial compliance, on prevalence and intensity of *O. volvulus* infection in adults and in untreated 4 and 5 year-old children in Burundi. *Trop Med Int Health* 1997;2:912-916
26. Pacque M, Munoz B, Poetschke G et al. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990; 336:486-1489.
27. Lariviere M, Beauvais B, Aziz M et al. A study in the Ivory Coast (1985-1987) of the efficacy and tolerance of ivermectin (Mectizan) in human onchocerciasis. III. The tolerance and efficacy of a single oral dose of 150 g/kg in children. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1989; 82:58-64.