

Ivermectina en el tratamiento de infección por SARS-CoV-2

Simulación PKPD-VK

Daniel S. Parra G.

12 de julio de 2020

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Farmacocinética
- 3 Farmacodinamia
- 4 Cinética viral
- 5 Seguridad

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Farmacocinética
- 3 Farmacodinamia
- 4 Cinética viral
- 5 Seguridad

No es factible la utilización de la ivermectina en el tratamiento del COVID-19 aunque exista evidencia anecdótica, testimonios, o estudios observacionales que muestren una utilidad.

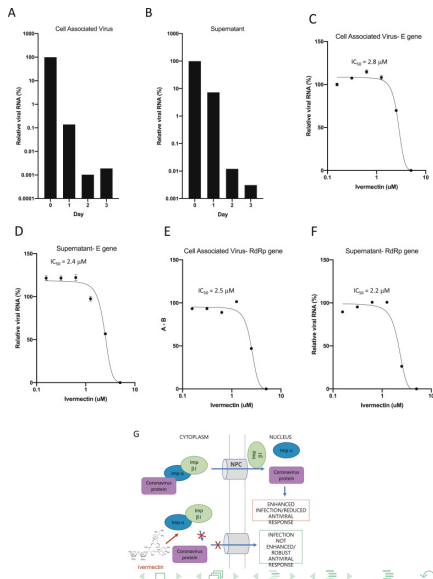
Introducción

- En marzo de 2020 se publicó un estudio que mostraba actividad *in vitro* de ivermectina frente al SARS-CoV-2 (*Caly et al* [1]).
- En el resumen del estudio se mostraba una reducción de 5000 veces en RNA viral de SARS-CoV-2 con ivermectina en 48 horas, por lo cual los autores decían que esto merecía una mejor investigación por posibles beneficios en seres humanos.
- Según los autores el efecto podría deberse a la inhibición en la unión de una proteína del SARS-Cov-2 con el complejo de proteínas de importe $IMP-\alpha/\beta_1$. Lo que resultaba en una disminución del transporte nuclear de la proteína de SARS-CoV-2, y esto podría permitir una mejor respuesta intracelular del hospedero.

Introducción

A la derecha, se muestra una figura del estudio [1], según la cual se muestra una “potente” actividad de la ivermectina.

Tomado de: Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020; 104787.



Introducción

De inmediato, se despertó un gran interés mediático por un tratarse de un posible “tratamiento”. Con titulares mostrando sus “beneficios en menos de 72 horas”, y esto claramente despertó el interés del público:

ABC ENFERMEDADES

España ▾ Internacional Economía ▾ Sociedad Madrid ▾ Familia ▾ Opinión ▾ Deportes ▾ Gente ▾ Cultura ▾ Ciencia Historia Viajar ▾ Play

ABC SALUD ▾ **ENFERMEDADES** Salud Bucodental Vídeos Salud al día

Publicidad

Descubren que un antiparasitario puede matar al coronavirus en 48 horas en pruebas «in vitro»

- Las pruebas se han realizado en cultivos celulares y aún es necesario realizar ensayos en personas



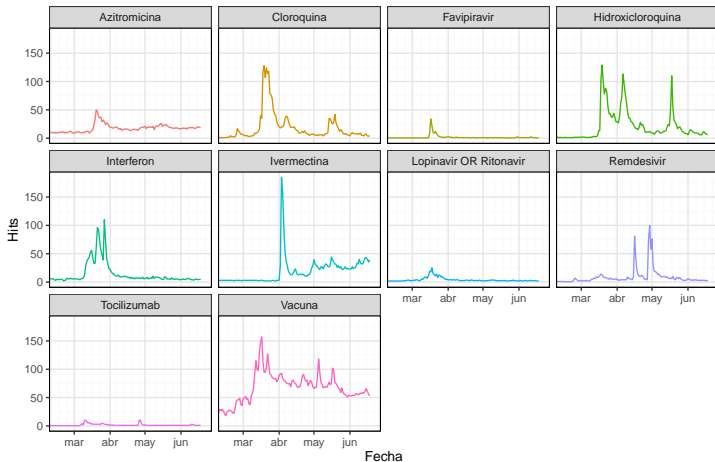
Publicidad

Resultados Búsquedas en Google

El interés de público se puede medir de forma aproximada con la cantidad de búsquedas del término en buscadores web.

Tendencias Mundial Google

Medicamentos 'candidatos' en tratamiento de COVID-19



Fuente: <https://trends.google.com/trends/?geo=US2020-06-21>.
Hecho por: Daniel Parra

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Farmacocinética**
- 3 Farmacodinamia
- 4 Cinética viral
- 5 Seguridad

- El argumento farmacocinético respecto a la factibilidad de su uso es importante, y puede ser uno de los principales causantes para que gran parte de la comunidad científica no haya explorado su uso aplicado en seres humanos con esta indicación.
- En el estudio se reporta el valor de IC_{50} en el orden de $2 \mu M$, que es una concentración muy alta (si tenemos en cuenta una masa molecular de 875.1 g/mol).
- Una dosis habitual es 0.15 mg/kg (10.5 mg en individuo de 70 kg) cada **12 meses** en oncocercosis (ceguera del río).

Farmacocinética

En respuesta al reporte de *Caly et al.* se escribió correspondencia mostrando que es imposible alcanzar las concentraciones de IVM *in vitro* en seres humanos con los regímenes de dosificación conocidos [2].

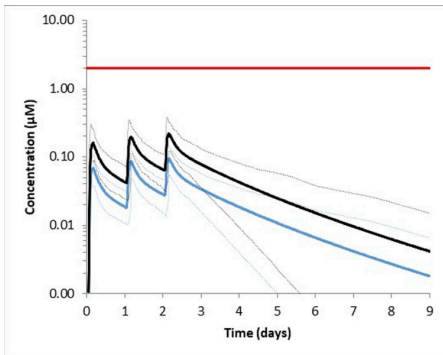


fig. 1. Simulated mean concentration-time profile of ivermectin in plasma (black line) and lung tissue (blue line) following 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dose daily for 3 days. The 5th and 95th percentiles are also shown. The red-line is the IC_{50} (2 μM) against SARS-CoV-2 determined *in vitro* by [Caly et al. \(2020\)](#).

Experimento mental

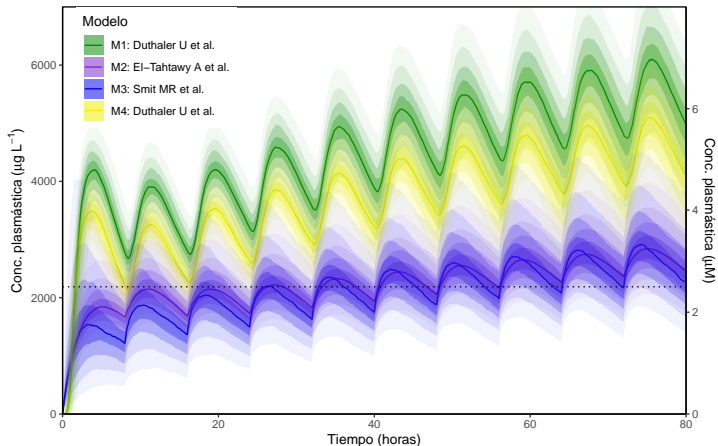
Que tal si simulamos una **dosis** que alcance ese valor para inhibir la replicación del virus. Se propone un régimen con algunos modelos de farmacocinética poblacional reportados en literatura:

- ① Duthaler U, Suenderhauf C, Karlsson MO, et al. Population pharmacokinetics of oral ivermectin in venous plasma and dried blood spots in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 626–633. [3]
- ② El-Tahtawy A, Glue P, Andrews EN, et al. The effect of azithromycin on ivermectin pharmacokinetics - A population pharmacokinetic model analysis. *PLoS Negl Trop Dis*; 2. [4]
- ③ Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 388–401. [5]
- ④ Duthaler U, Leisegang R, Karlsson MO, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ivermectin. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 438–440. [6]

Simulación PK de ivermectina

Simulación farmacocinética Ivermectina

Ivermectina PO Dosis inicial 800 mg + 400mg q8h



Marc Lavielle (2019). mlxR: Simulation of Longitudinal Data. R package version 4.1.0. <https://CRAN.R-project.org/package=mlxR>
[M1] Duthaler U, et al. Population pharmacokinetics of oral ivermectin in venous plasma and dried blood spots in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2019; 85(3):626–33. [M2] El-Tahtawy A et al. The effect of azithromycin on ivermectin pharmacokinetics – A population pharmacokinetic model analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2008; 2 (5) [M3] Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, Kwambai TK, Abong'o BO, Bousema T, et al. Pharmacokinetics – Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin–Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). Clin Pharmacol Ther. 2019;105(2):388–401. [M4] Duthaler U, Leisegang R, Karlsson MO, Krähenbühl S, Hammann F. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ivermectin. J Antimicrob Chemother. 2020;75(2):438–40.

Simulación PK de IVM

Se tendría un régimen de 800mg (dosis de carga) + 400mg q8h, y esto está muy encima de lo recomendado en seres humanos. Si tomamos una solución peroral de IVM de 6mg/mL en frasco por 30mL, esto equivaldría a 6.66 frascos diarios!!!, algo así como 200mL diarios de solución.

Supuesto: la farmacocinética sigue siendo lineal con estas dosis (improbable), se da la posibilidad que estas concentraciones no puedan ser alcanzadas *in vivo*.

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Farmacocinética
- 3 Farmacodinamia**
- 4 Cinética viral
- 5 Seguridad

Experimento mental

Farmacodinamia

Que tal si evaluamos la farmacodinamia, ya con el efecto que tendrían estas concentraciones. Podemos utilizar el modelo PK de Duthaler et al [3].

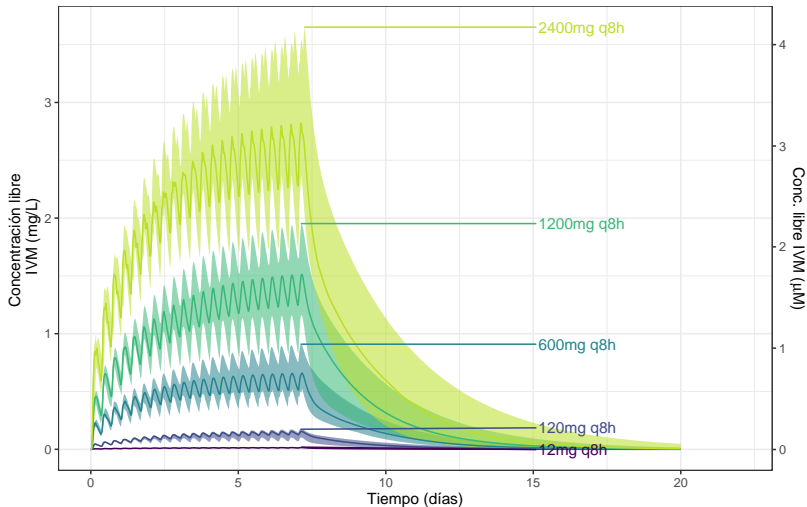
Si consideramos una dosis base de 12mg q8h por 7 días (que ya es bastante alta p.ej. en escabiosis (piojos) se utilizan dos dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ separadas por una semana), y la multiplicamos por 10, 50, 100, y 200 veces se tienen los perfiles PK mostrados en la diapositiva siguiente.

Ahora tenemos que tener en cuenta la fracción libre ($\simeq 7\%$) que se considera como farmacológicamente activa.

Farmacocinética

Farmacocinética de Ivermectina

Esquemas de tratamiento de 7 días



PK: Duthaler U, Suenderhauf C, Karlsson MO, Hussner J, Meyer zu Schwabedissen H, Krähenbühl S, et al. Population pharmacokinetics of oral ivermectin in venous plasma and dried blood spots in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):626–33.

Modelo PK-PD

Si ahora consideramos un modelo PK-PD con unión directa y una ecuación de unión (entre el efecto y la concentración) de tipo Hill:

$$E = 1 - \left(\frac{R_0 \times C_P^\gamma}{C_P^\gamma + IC_{50}} \right) \quad (1)$$

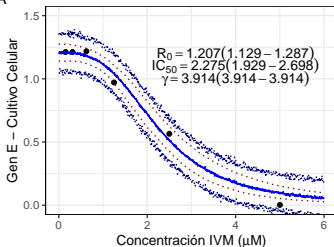
Para obtener una estimación de los parámetros, se tomaron los datos reportados en el artículo de Caly et al [1] y se utilizó un algoritmo bayesiano (debido a que son muy pocos datos).

Supuesto: las concentraciones alcanzadas en el pulmón son similares a las alcanzadas en plasma, y no existen demoras temporales en la presentación del efecto.

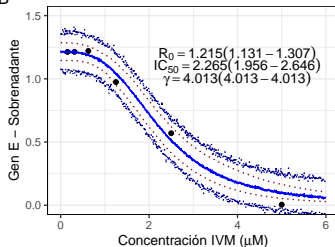
Modelamiento PD ivermectina

Inhibición replicación SARS-II COVID-19
Estimación bayesiana algoritmo NUTS – Ivermectina

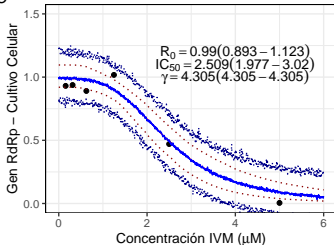
A



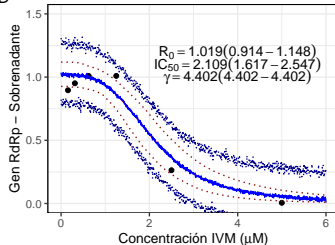
B



C

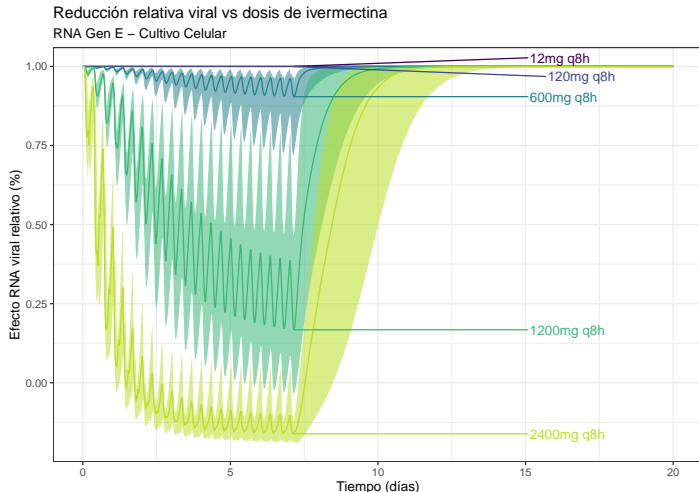


D



Farmacodinámica

Si se realiza un vínculo directo entre las observaciones PK, y el efecto relativo en el Gen E - Cultivo Celular (panel A) en los modelos se puede tener una descripción del efecto vs el tiempo, para diferentes regímenes de dosificación:



PD: Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;104787

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Farmacocinética
- 3 Farmacodinamia
- 4 Cinética viral**
- 5 Seguridad

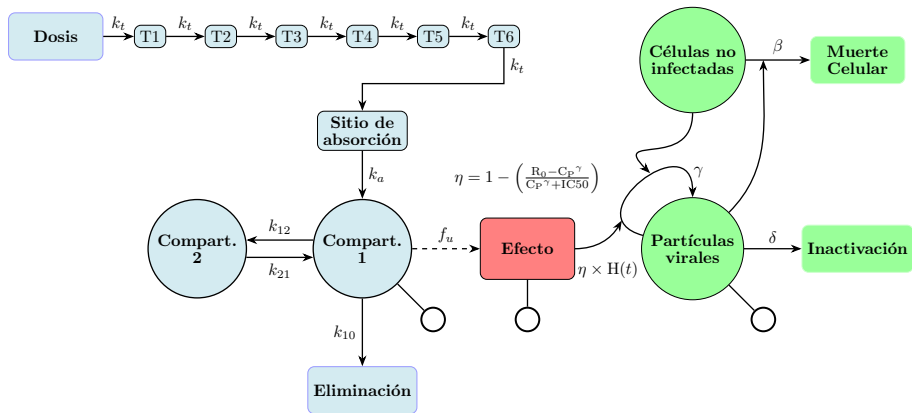
Cinética viral

Por último, se debe considerar la cinética de crecimiento viral del SARS-CoV-2. Para esto se puede utilizar un modelo de cinética viral (VK) simple, en ausencia de modelos de farmacología de sistemas más complejos.

Se podría tomar la aproximación a la VK de: Kim KS, Ejima K, Ito Y, et al. Modelling SARS-CoV-2 Dynamics: Implications for Therapy. medRxiv 2020; 2020.03.23.20040493.

Este modelo tiene en cuenta la fracción de células no infectadas en el pulmón (T/T_0) y la concentración de partículas virales en hisopado de garganta y aspirado de nasofarínge esputo o traqueal.

Modelo combinado



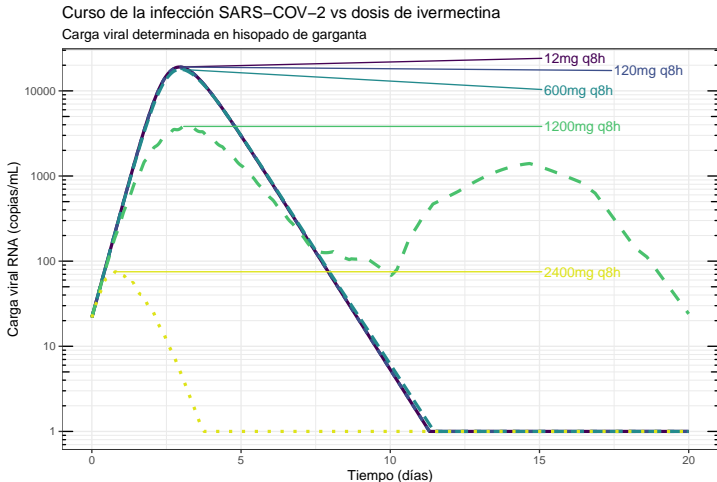
Modelo PK: Duthaler U, Suenderhauf C, Karlsson MO, et al. Population pharmacokinetics of oral ivermectin in venous plasma and dried blood spots in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2019; 85: 626–633.

Modelo PD: Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 2020; 104787.

Modelo VK: Kim KS, Ejima K, Ito Y, et al. Modelling SARS-CoV-2 Dynamics: Implications for Therapy. medRxiv 2020; 2020.03.23.20040493.

Cinética Viral (1)

En este caso se tiene que una dosis de 2400mg de IVM sería capaz de disminuir hasta 2 logs al pico máximo de la carga viral. Por otra parte, un dosis de 1200mg q8h sería capaz de disminuir la concentración pero habría una recaída a los 10 días de tratamiento.



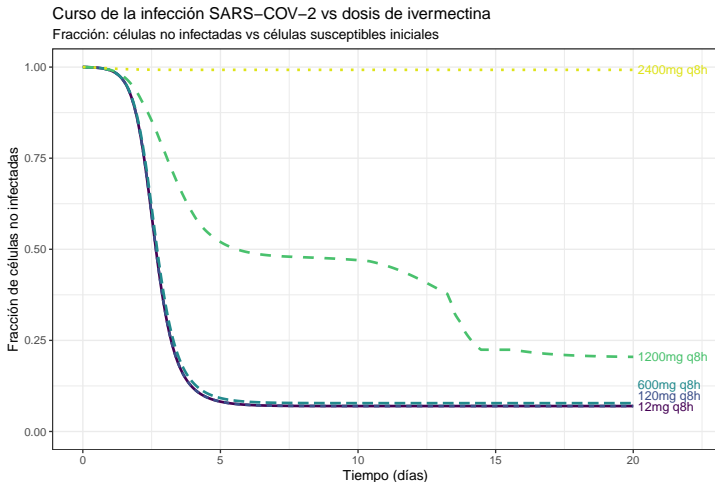
Farmacodinamia: Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;104787.

Cinética viral: Kim KS, Filima K, Ito Y, Iwanami S, Ohashi H, Koizumi Y, et al. Modelling SARS-CoV-2

Experimento mental

Cinética Viral (2)

Sólo una dosis de 2400mg sería capaz de evitar el daño pulmonar por Covid-19.



Farmacodinamia: Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS–CoV–2 in vitro. Antiviral Res. 2020;104787.
Cinética viral: Kim KS, Ejima K, Ito Y, Iwanami S, Ohashi H, Koizumi Y, et al. Modelling SARS–CoV–2 Dynamics: Implications for Therapy. medRxiv. 2020:2020.03.23.20040493.

Conclusiones

En conclusión, la ivermectina podría tener utilidad contra la infección de manera hipotética con **dosis** hasta 33 veces más alta con las consideraciones farmacocinéticas, y hasta 200 veces más altas con las consideraciones del modelo PKPD-VK.

Por todo esto, no hay factibilidad de su utilización (**es imposible**), y con estas consideraciones no vale la pena realizar ensayos clínicos.

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Farmacocinética
- 3 Farmacodinamia
- 4 Cinética viral
- 5 Seguridad**

Por último, se debe tener en cuenta que no es un fármaco con inocuidad absoluta, en intoxicaciones se ha asociado a casos de neurotoxicidad, alteraciones dermatológicas, y hematológicas.

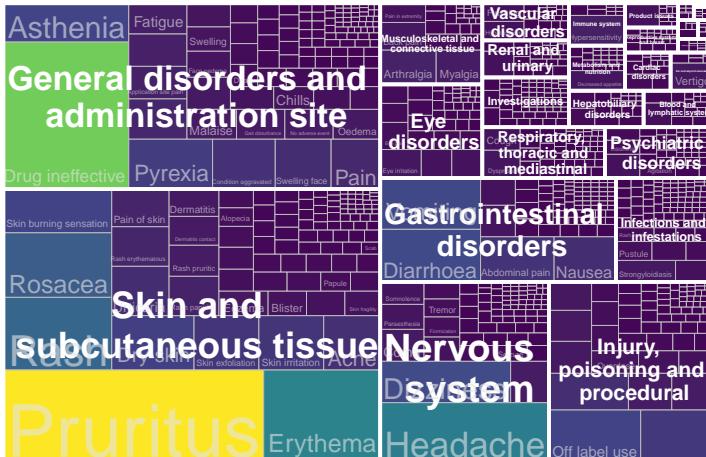
Los casos de intoxicaciones se han reportado en animales [7, 8, 9] y en humanos [10, 11].



Treemap Ivermectina

Treemap of Adverse Drug Reactions (ADR) with Ivermectin

ADR total count: 8613; The area of each square represents the number of reported cases.



Adapted from: Uppsala Monitoring Center. Vigiaccess. Available at: <http://www.vigiaccess.org/> [Accessed: July 2020]
Made by DSPG

Referencias I

- [1] Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020:104787. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- [2] Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020;178(April):1–3.
- [3] Duthaler U, Suenderhauf C, Karlsson MO, Hussner J, Meyer zu Schwabedissen H, Krähenbühl S, et al. Population pharmacokinetics of oral ivermectin in venous plasma and dried blood spots in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(3):626–633.
- [4] El-Tahtawy A, Glue P, Andrews EN, Mardekian J, Amsden GW, Knirsch CA. The effect of azithromycin on ivermectin pharmacokinetics - A population pharmacokinetic model analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(5).
- [5] Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, Kwambai TK, Abong'o BO, Bousema T, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):388–401.
- [6] Duthaler U, Leisegang R, Karlsson MO, Krähenbühl S, Hammann F. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ivermectin. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):438–440.
- [7] Swor TM, Whittenburg JL, Chaffin MK. Ivermectin toxicosis in three adult horses. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235(5):558–562.

Referencias II

- [8] Saqib M, Abbas G, Mughal MN. Successful management of ivermectininduced blindness in an African lion (*Panthera leo*) by intravenous administration of a lipid emulsion. *BMC Vet Res*. 2015;11(1):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0603-6>.
- [9] Sidhu S, Narang A, Dua K, Saini N. Successful management of ivermectin toxicity in a Persian cat. *Indian J Vet Med*. 2019;39(1):59–60.
- [10] Soyuncu S, Oktay C, Berk Y, Eken C. Abamectin intoxication with coma and hypotension. *Clin Toxicol*. 2007;45(3):299–300.
- [11] Chandler RE. Serious neurological adverse events after ivermectin-do they occur beyond the indication of onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(2):382–388.