

# 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

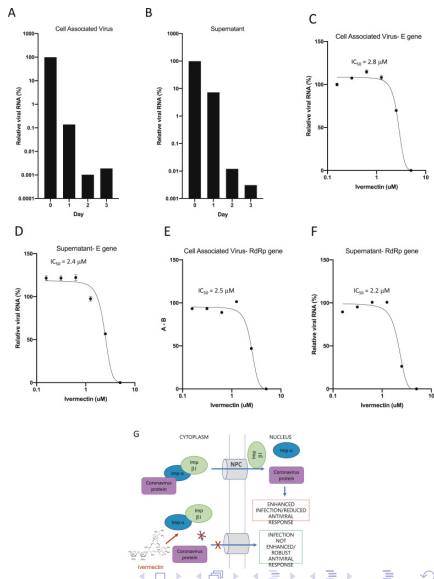
No es factible la utilización de la ivermectina en el tratamiento del COVID-19 aunque exista evidencia anecdótica, testimonios, o estudios observacionales que muestren una utilidad.

- 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 ENFERMEADES

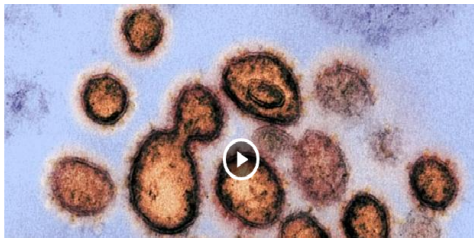
España ▼ Internacional Economía ▼ Sociedad Madrid ▼ Familia ▼ Opinión ▼ Deportes ▼ Gente ▼ Cultura ▼ Ciencia Historia Viajar ▼ Play

ABC SALUD ENFERMEADES 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



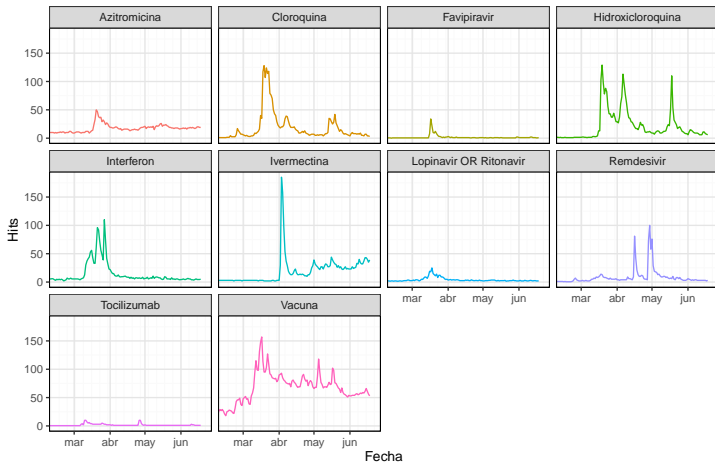
Publicidad

# 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

- 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  $875.1 \text{ g/mol}$ ).
- Una dosis habitual es  $0.15 \text{ mg/kg}$  ( $10.5 \text{ mg}$  en individuo de  $70 \text{ kg}$ ) 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].

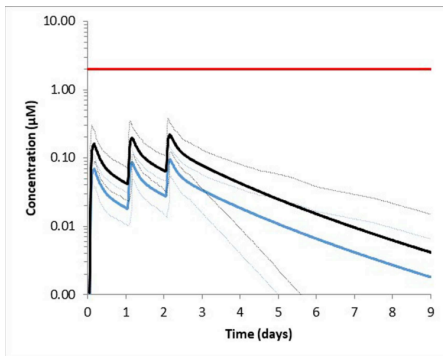


fig. 1. Simulated mean concentration-time profile of ivermectin in plasma (black line) and lung tissue (blue line) following 600 μg/kg dose daily for 3 days. The 5th and 95th percentiles are also shown. The red-line is the IC<sub>50</sub> (2μM) against SARS-CoV-2 determined *in vitro* by [Caly et al.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

# Experimento mental

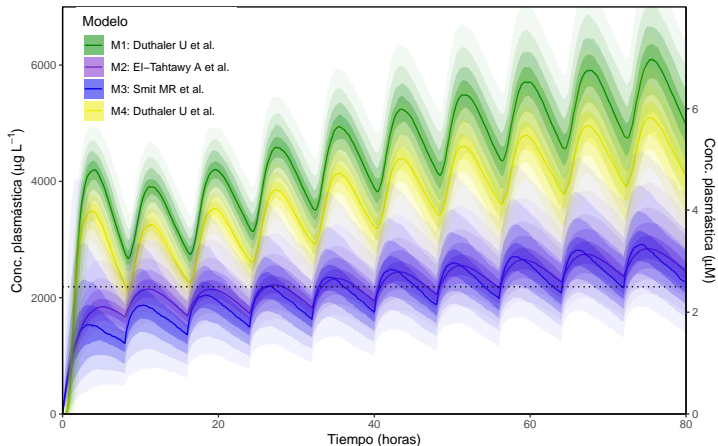
Que tal si simulamos una **dosis** que alcance ese valor para inhibir la replicación del virus. Se propone un régimen con algunos modelos de farmacocinética poblacional reportados en literatura:

- 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–Piperazine 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*.

# Experimento mental

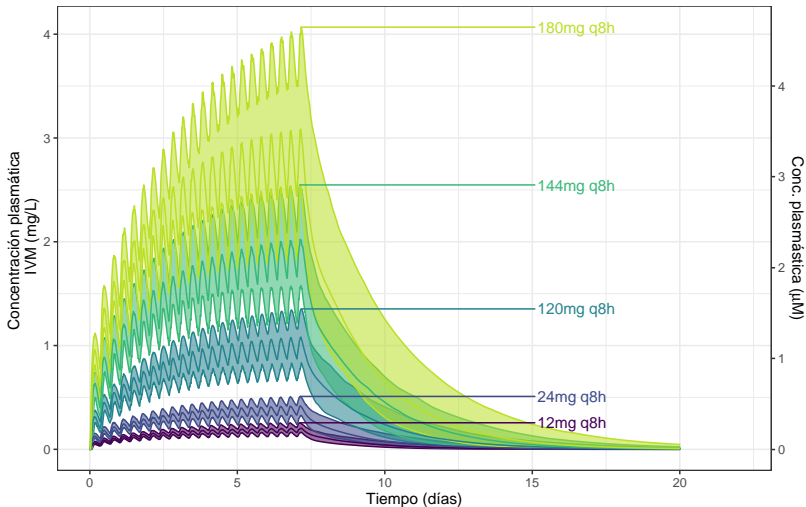
## Farmacodinamia

Que tal si evaluamos la farmacodinamia, ya con el efecto que tendrían estas concentraciones.

Si consideramos una dosis base de 12mg q8h (que ya es bastante alta p.ej. en escabiosis (piojos) se utilizan dos dosis de 200  $\mu\text{g/kg}$ /dosis separadas por una semana), y la multiplicamos por 2, 5, 10, y 15 veces se tienen los perfiles PK mostrados en la diapositiva siguiente.

# Farmacocinética

Farmacocinética de ivermectina; tratamiento por 7 días



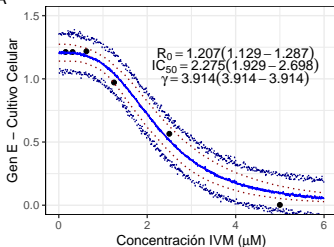
PK: Duthaler U, Suenderhauf C, Karlsson MO, Hussner J, Meyer zu Schwabedissen H, Krähenbühl S, et al. Population pharmacokinetics of oral ivermectin in venous plasma and dried blood spots in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(3):626–33.

# Modelamiento PD ivermectina

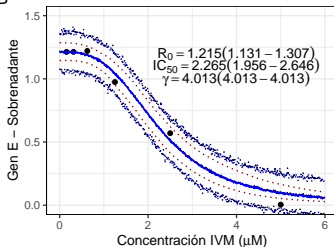
Inhibición replicación SARS-II COVID-19

Estimación bayesiana algoritmo NUTS – Ivermectina

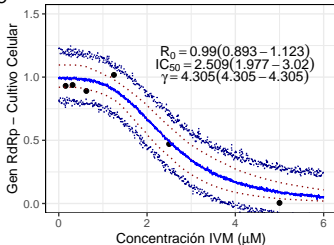
A



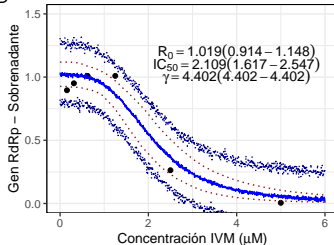
B



C



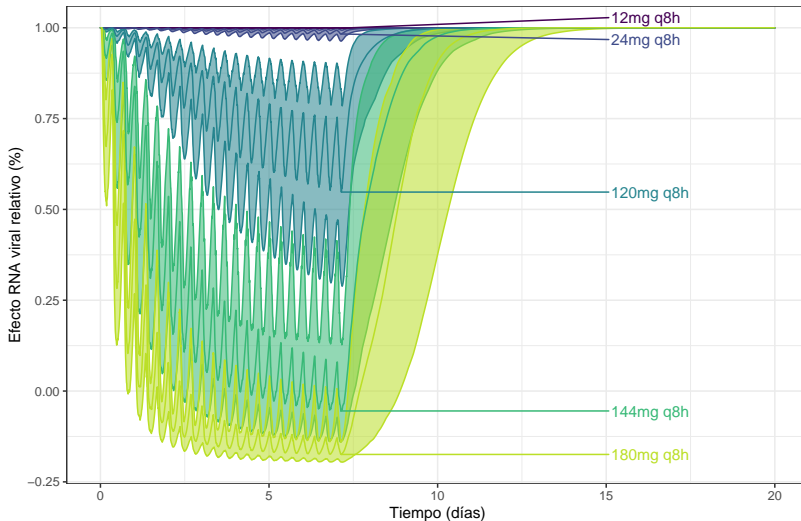
D



# Farmacodinámica

## Reducción relativa viral vs dosis de ivermectina

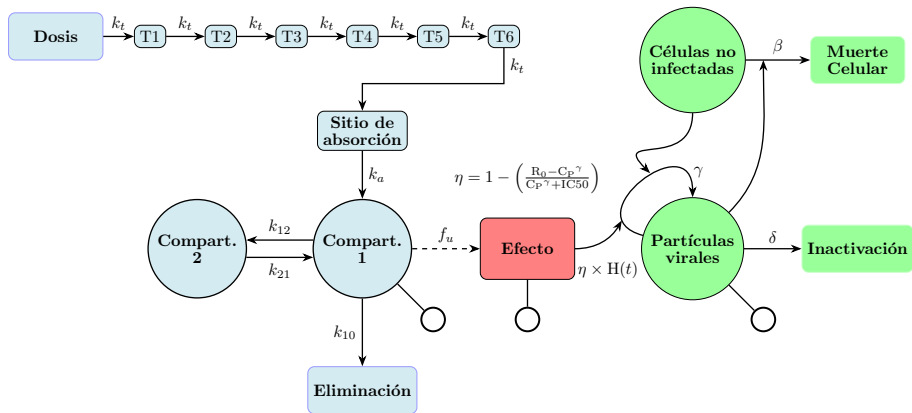
RNA Gen E – Cultivo Celular



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



# 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.

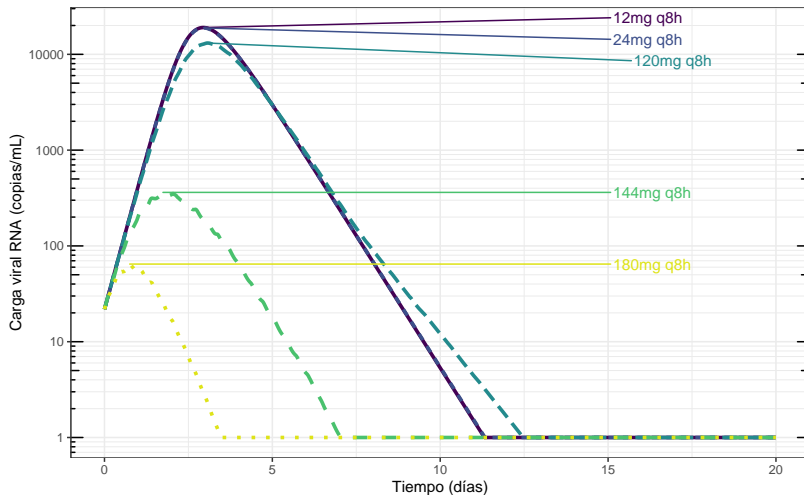
**Modelo PD:** Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 2020; 104787.

**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)

Curso de la infección SARS–COV–2 vs dosis de ivermectina

Carga viral determinada en hisopado de garganta



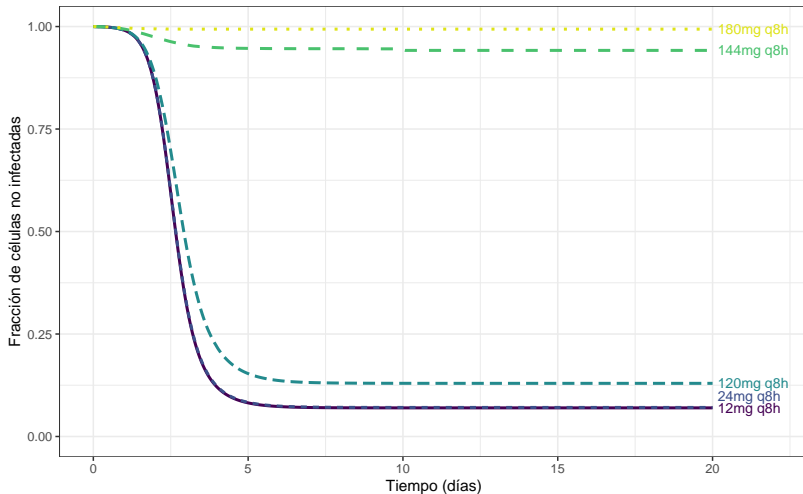
Farmacodinamia: Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;104787.

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

# Cinética viral (2)

## Curso de la infección SARS-COV-2 vs dosis de ivermectina

Fracción: células no infectadas vs células susceptibles iniciales



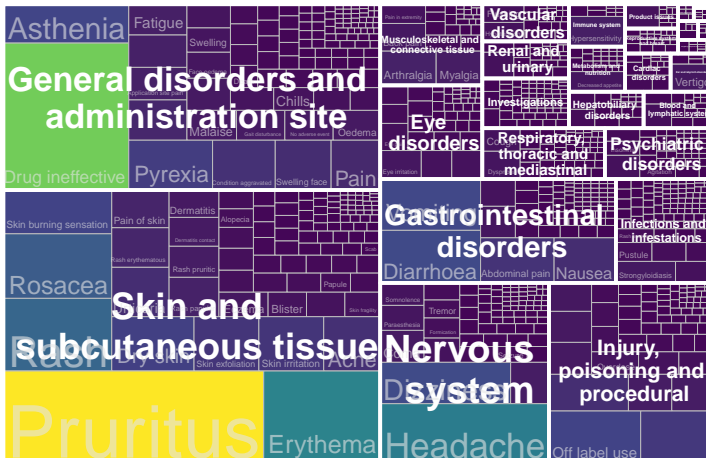
Farmacodinamia: Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;104787.

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

# 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

- [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