

Fórum

Ivermectina: un fármaco exitoso en el tratamiento de enfermedades tropicales

Ivermectin: the success of a drug in the treatment of tropical diseases

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e5.612.001>

Lester Wong Vázquez^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0001-6054-1958>

Carlos Gonzalo Acosta Mayorga¹

<https://orcid.org/0000-0001-8919-8815>

Rosita Elizabeth Olivo Torres¹

<https://orcid.org/0000-0002-6474-141X>

Kenia Mariela Peñafiel Jaramillo¹

<https://orcid.org/0000-0002-0023-5331>

Recibido: 23/01/2021

Aceptado: 25/03/2021

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas son una importante causa de morbimortalidad a nivel global. Dichos indicadores son más altos en los países menos desarrollados, donde es más frecuente la afectación de enfermedades tropicales. La ivermectina, un medicamento efectivo ante la Oncosarcosis, entre otras, surgió de una colaboración internacional única entre el sector público y privado, ha llegado a ser la base de uno de los programas de salud pública más exitosos de la era moderna y uno de los medicamentos terapéuticos más eficaz en medicina veterinaria. Su proceso de desarrollo también incorporó el primer y más grande programa de donación de medicamentos del mundo e involucró una asociación única entre gobiernos, organizaciones no gubernamentales e industria. El fármaco se utiliza ahora, de forma gratuita, en dos programas mundiales de eliminación de enfermedades que están beneficiando a millones de las personas más pobres del mundo.

Palabras claves: Ivermectina, Oncosarcosis, Filariasis linfática, Salud pública.

ABSTRACT

Infectious diseases are a major cause of mortality and morbidity globally. These indicators are higher in less developed countries, where tropical diseases are more frequent. Ivermectin, an effective drug against Oncosarcosis and lymphatic filariasis, among others, emerged from a unique international collaboration between the public and private sectors; it has become the basis of one of the most successful public health programs of the modern era and one of the most successful therapeutic drugs in veterinary medicine. Its development process also incorporated the world's first and largest drug donation program and involved a unique partnership between governments, non-governmental organizations, and industry. The drug is now used, free of charge, in two global disease elimination programs that are benefiting millions of the world's poorest people.

Key words: Ivermectin, Onchosarcosis, Lymphatic filariasis, Public health.

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Ecuador

*Autor de Correspondencia: ua.lesterwong@uniandes.edu.ec

Introducción

En los momentos actuales de en los momentos actuales de la humanidad, las enfermedades infecciosas son una importante causa de mortalidad y morbilidad a nivel global. Dichos indicadores son más altos en los países menos desarrollados, donde es más frecuente la afectación de enfermedades tropicales. Pese a ello, de 1.061 nuevas drogas desarrolladas en el periodo de dos décadas (desde 1975 a 1994) menos del 2,7% de ellas fueron para el manejo de enfermedades tropicales (Victoria, 2010). En este documento, se detalla como la ivermectina rompió estos paradigmas, naciendo de una colaboración internacional única entre el sector público y privado llegando la base de uno de los programas de salud pública más exitosos de la era moderna y uno de los medicamentos terapéuticos más exitosos en medicina veterinaria. En su proceso de desarrollo se debe resaltar que la ivermectina se posicionó como el primer fármaco en integrar el programa de donación de medicamentos mas grande del mundo contemporáneo, involucrando instituciones gubernamentales, organizaciones no gubernamentales y la industria. El fármaco se utiliza ahora, de forma gratuita, en dos programas mundiales de eliminación de enfermedades que están beneficiando a millones de las personas más pobres del mundo (Ômura & Crump, 2004).

El hallazgo de un tesoro microbiológico

En el año de 1974, los científicos del Instituto Kitasato en Japón, encabezados por Satoshi Ômura, recolectaron una muestra del suelo en la costa de Honshu, aislando una bacteria gram positiva, que fue descrita como una especie

desconocida de *Streptomyces*, la cual fue enviada a William Campbell de la farmacéutica estadounidense Merk (MSD), donde se descubrió que esta nueva bacteria producía una sustancia química completamente nueva que era eficaz contra la mayoría de las lombrices intestinales, parásitos y muchos artrópodos parásitos, denominando el compuesto activo como ivermectina y detallando su composición. Al modificar estas sustancias utilizando diferentes reacciones químicas, retocando de manera sutil sus estructuras moleculares, se logró una mezcla 25 veces más potente que los tratamientos de la época contra gusanos parásitos, y que, al mismo tiempo, era más segura para los animales; bautizando a la pareja de moléculas resultante como ivermectina (22, 23 – dihidroivermectina B1a). Las implicaciones científicas y clínicas junto al éxito comercial surgidos de estos descubrimientos fueron muy notorios, derivando en múltiples hallazgos científicos, avances prácticos en humanos y en medicina veterinaria, y programas corporativos para descubrir y desarrollar productos adicionales del mismo químico clase (lactonas macrocíclicas) (Campbell, 1983, 1985, 1991, 2012). En 1981 ya se había iniciado su distribución farmacológica de la ivermectina con fines veterinarios, especialmente en el control y tratamiento de las infecciones causadas por nematodos y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que afectan al ganado y a animales domésticos (Campbell, 2012); y en la actualidad, es utilizada universalmente en varias especies animales gracias a su efectividad, practicidad y bajo costo, ofreciendo además diversas alternativas para su aplicación, ya que puede administrarse oral, subcutánea o tópicamente.

La eficacia de la ivermectina contra las microfilarias de *Onchocerca cervicalis* en caballos observada en 1978, motivaron el estudio del tratamiento con ivermectina contra *Onchocerca gutturosa* en ganado, comunicando la efectividad en todas las dosis de tratamiento a inicios del siguiente año en la conferencia de la Organización Mundial de la Salud OMS en Ginebra, Suiza. Con la evidencia de eficacia en dos especies de *Onchocerca* en dos especies de mamíferos, MSD con la aprobación y apoyo de la OMS, inició en Dakar, Senegal el estudio del tratamiento de la oncocercosis en 32 personas y cuyo seguimiento 7 meses más tarde sugirió un efecto positivo duradero, y planteó la posibilidad adicional de que el tratamiento periódico con ivermectina pudiera interrumpir la transmisión de su causante, *Onchocerca volvulus* (Aziz *et al.*, 1982).

El parásito que cegaba dos continentes

Para los momentos en que Aziz *et al.* (1982) publicaban sus hallazgos, la oncocercosis o ceguera de los ríos era considerado por las autoridades sanitarias como una importante morbilidad que afectaba a los continentes de África y América y además de zonas localizadas en el Yemen, estando ya en marcha desde 1974 el Programa de Lucha contra la Oncocercosis (PLO) en África Occidental con el copatrocinio de entidades como el PNUD, la FAO, el Banco Mundial y la OMS (OMS, 1994). En América, Estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud OPS en la década de 1980, contaban alrededor de 500.000 personas en Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, México y Venezuela que estaban en riesgo de sufrir esta enfermedad (OPS, 2018).

La Oncocercosis es el resultado de una infección con *Onchocerca volvulus*, que es un gusano parásito nematodo que vive en el cuerpo humano, transmitido por la picadura de las hembras de la mosca negra (*Simulium spp*) parasitadas, que se alimentan de sangre, pasando de las formas larvianas inmaduras de los gusanos al hospedador a través de la herida. Las larvas ingresan al tejido subcutáneo, donde migran, se agregan en nódulos y maduran hasta convertirse en gusanos adultos, pudiendo vivir hasta 15 años. Luego de aparearse, los huevos de los gusanos hembras se convierten en larvas inmaduras (microfilarias). Cada gusano es capaz de producir 1000 microfilarias por día que migran en el tejido subcutáneo. Cuando mueren, provocan erupciones cutáneas, lesiones, picor intenso y despigmentación de la piel. Las microfilarias también migran al ojo y pueden causar discapacidad visual y ceguera. Cuando el huésped infectado es picado por otra mosca hembra, las microfilarias pasan al vector, donde se convierten en larvas infecciosas, y el ciclo de vida continúa (Ōmura & Crump, 2004).

La denominación común de la enfermedad como ceguera de los ríos, es entendida en la preferencia de las moscas negras por los ríos rápidos y arroyos cerca de aldeas remotas con tierras fértiles donde la población depende de la agricultura, y en la cifra de 1,15 millones de personas que habían sufrido pérdida de visión a nivel mundial hasta 2017 como consecuencia de la infección por *O. volvulus*, además de un total de 21 millones de casos prevalentes (OMS, 2019).

Una asociación sin precedentes, una decisión en pro de la humanidad

Posterior al estudio de Aziz *et al.* (1982), MSD unió sus esfuerzos con la OMS, el Programa Especial para la Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (TDR) y el Programa de Control de la Oncocercosis en África Occidental (OCP) para investigar el impacto de la Ivermectina sobre la oncocercosis humana; llevando a cabo ensayos de campo a gran escala durante cuatro años con la participación de cientos de miles de personas en Guatemala y varios países africanos (Ōmura & Crump, 2004), donde se evidenció que las respuestas inflamatorias locales en el tejido inocular fueron menos severas con ivermectina que con dietilcarbamazina, medicamento anteriormente planteado, evitando así la acumulación de material parasitario muerto que puede inducir ceguera. Los resultados mostraron que una sola dosis anual de 200 µg por kg de peso corporal erradicaron los gusanos microfilariales del ojo y

la piel después de un mes, y los pacientes permanecieron libres de gusanos hasta 12 meses después del tratamiento (White *et al.*, 1987 & Greene *et al.*, 1987).

En 1987, comprobadas la seguridad y eficacia de la ivermectina, y una vez finalizada la etapa de experimentación clínica, el medicamento fue indicado para uso humano vía oral en forma de tabletas de 6 mg (6.000 µg) (Victoria, 2010) siendo el gobierno francés el primero en aprobarlo. En aquel entonces, se hacía evidente la preocupación por la baja capacidad adquisitiva de las poblaciones en los países endémicos dificultando así su compra y alejando los beneficios de un tratamiento exitoso. Ante tal panorama, el Instituto Kitasato renunció a las posibles regalías de la comercialización del medicamento, y en un evento sin precedentes, el MSD Se comprometió a “donar la ivermectina bajo el nombre Mectizan, tanto como sea necesario [y] durante el tiempo que sea necesario, con el objetivo de ayudar a controlar la ceguera de los ríos”, estableciendo el Programa de Donaciones Mectizan (MDP) y creando una asociación público-privada dedicada a coordinar las actividades técnicas y operativas entre la OMS y sus oficinas regionales, organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, comunidades locales, donantes, instituciones de investigación, el mundo académico y el sector privado. Anualmente, El programa MDP llega a más de 300 millones de personas en 33 países (Figura 1), habiendo donado más de 2700 millones de tratamientos desde su creación en 1987.

La influencia de esta múltiple asociación permitió el desarrollo de un nuevo sector de la salud mundial para abordar las “enfermedades tropicales desatendidas” (ETD). Durante la primera década del programa MDP, se desarrolló una estrategia de tratamiento dirigida por la comunidad utilizada para distribuir Mectizan (Tratamiento dirigido por la comunidad con ivermectina CTDI), que fortalece la atención primaria de salud mediante la capacitación de distribuidores dirigidos por la comunidad y posibilitando la prestación de otros servicios de salud en las comunidades rurales donde se encuentran la ceguera de los ríos y la filariasis linfática (conocida también como elefantiasis). En 1998, GlaxoSmithKline (GSK) se unió a MSD en la distribución de albendazol y Mectizan, respectivamente, en el tratamiento conjunto de esta última enfermedad.

Otras asociaciones importantes que desencadearon grandes programas en la lucha contra la ceguera de los ríos fueron el Programa de Eliminación de Oncocercosis para las Américas (OEPA), lanzado en 1992 y formado por la River Blindness Foundation y patrocinado por The Carter Center , para coordinar la eliminación en los 6 países endémicos de las Américas: Brasil, Colombia, Ecuador, Guatemala, México y Venezuela; y la posterior unión de la OMS y el Banco Mundial que permitieron en 1995 la creación del Programa Africano para el Control de la Oncocercosis (APOC), proporcionando apoyo financiero y coordinación de los esfuerzos de control de enfermedades en 20 países africanos.

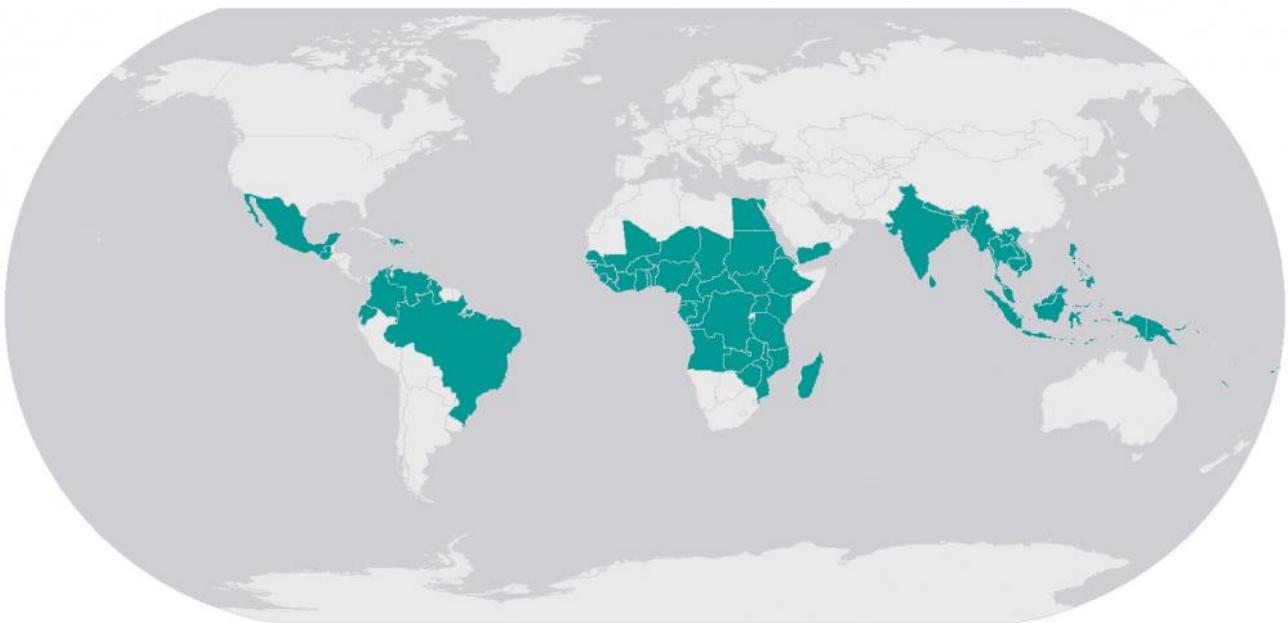


Figura 1. Países afectados por oncocercosis y filariasis linfática que han recibido ivermectina a través del programa de donaciones de Mectizan

Tres décadas de vigencia, y contando

En el año 2006 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica un manual titulado: Quimioterapia preventiva para las helmintiasis humanas, uso coordinado de medicamentos antihelmínticos en intervenciones de

control: manual para profesionales de la salud y gerentes de programa, donde en su página número 15 describe en un cuadro los medicamentos antihelmínticos recomendados para uso en quimioterapia preventiva, encontrándose entre ellos la ivermectina, haciendo también énfasis en los beneficios y ventajas adicionales de las quimioterapia preventiva para filariasis linfática, oncocercosis, esquistosomiasis y helmintiasis transmitida por el contacto con el suelo, tales como la reducción de la morbilidad causada por estas enfermedades (OMS, 2006).

Actualmente, la ivermectina continúa siendo el medicamento de primera elección utilizado para el control colectivo y terapéutico de la oncocercosis, teniendo gran eficacia contra las microfilarias del *O. volvulus* y reduciendo su cantidad, una dosis única elimina rápidamente las microfilarias de la piel y gradualmente elimina las que se encuentran en la córnea y en la cámara anterior del ojo. Su efecto depende de la activación de los canales de cloro sensibles a glutamato que se encuentran en las células musculares y nerviosas de los parásitos, produciendo hiperpolarización en la placa neuromuscular, causando parálisis tónica y muerte del parásito. Se absorbe bien y casi completamente después de su administración oral y alcanza concentraciones terapéuticas entre 3,5 a 5 horas de su administración. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (93%). No atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en bajas concentraciones en la leche materna. Se metaboliza parcialmente en el hígado y se excreta casi exclusivamente en las heces. Su vida media de eliminación es de 16 a 35 horas. Tiene poco efecto sobre los gusanos adultos, pero suprime la liberación de microfilarias por numerosos ciclos, acción que valida su actividad prolongada (Rodríguez Carranza, 2013). Ensayos comunitarios a gran escala en diversas afecciones epidemiológicas, incluidas áreas hiper y mesoendémicas, encontraron que la ivermectina redujo los niveles de microfilarias cutáneas entre un 96% y un 99% durante los primeros meses de tratamiento (Remme *et al.*, 1990).

Además de su efecto sobre *O. volvulus*, es activa contra otras helmintiasis producidas por *Gnathostoma spinigerium*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Mansonella perstans* y *M. ozzardi*; y en infecciones causadas por ectoparásitos como *Sarcoptes scabiei* y *Pediculus humanus*. También es efectiva en infecciones producidas por nematodos intestinales como *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis* y *Trichuris trichuria*, aunque su eficacia es menor. La ivermectina actúa principalmente sobre la etapa larvaria de los parásitos susceptibles (Rodríguez Carranza, 2013).

El éxito, camino colaborativo

Colombia, Ecuador, Guatemala y México, en ese orden, se convirtieron entre 2013 y 2016 en los primeros países validados por la OMS como libres de oncocercosis, librando a sus ciudadanos de este padecimiento. Actualmente, Venezuela y Brasil comparten la lucha en el último foco americano que afecta a la comunidad indígena yanomami, en la profundidad de la selva amazónica cofronteriza. El Programa Brasileño de Eliminación de la Oncocercosis, el Programa para la Eliminación de la Oncocercosis en las Américas (OEPA) del Centro Carter, la Fundación Oswaldo Cruz, la empresa Merck (MSD) y la OPS/OMS, entre otros socios, trabajan en conjunto administrando el tratamiento antiparasitario en 26000 pobladores para erradicar este último bastión de la enfermedad, y así lograr una América sin oncocercosis (OMS, 2018). El proceso hacia esta misma meta está ocurriendo en Yemen y varios países africanos, donde “también veremos la última de enfermedades como la elefantiasis, la ceguera de los ríos y el tracoma cegador, que incapacitan a decenas de millones de personas en países pobres” como lo indicó la carta de la Fundación Bill y Melinda Gates a APOC en 2015 (OMS, 2015).

Tal cambio ha sido posible gracias a la implementación del primer y más grande programa de donación de medicamentos del mundo que inició como acción colaborativa entre un instituto científico y una compañía farmacéutica, involucrando actualmente una asociación sin precedentes integrando gobiernos, organizaciones no gubernamentales junto a la industria farmacéutica, y actualmente involucra una asociación única entre gobiernos, organizaciones no gubernamentales e industria. Son muchos los desafíos aún persistentes para la salud pública que necesitan una solución, una idea, una institución, una persona que se sea pionera y motor en pro de la humanidad.

Conflictos de intereses

Ninguno para declarar.

Agradecimiento

A nuestra alma mater.

Referencias

Aziz M.A., Diallo S., Diop I.M., Larivière M. & Porta, M. (1982). Efficacy and tolerance of ivermectin in human onchocerciasis. *Lancet*. 2(8291):171-173.

- Campbell W.C., Fisher., Stapley., Albers-Schonberg G. & Jacob T.A. (1983). Ivermectina: un nuevo y potente agente antiparasitario. *Science*, 221(4613): 823-828. <https://doi.org/10.1126/science.6308762>.
- Campbell W.C. (1985). Ivermectin: an update. *Parasitology today* (Personal ed.). 1(1):10-16. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(85\)90100-0](https://doi.org/10.1016/0169-4758(85)90100-0).
- Campbell W.C. (1991). Ivermectina como agente antiparasitario para uso en humanos. *Revisión anual de microbiología*. 45 (1):445-474.
- Campbell W.C. (2012). History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Current pharmaceutical biotechnology*. 13(6):853-865. <https://doi.org/10.2174/138920112800399095>.
- Omura S. & Crump A. (2004). The life and times of ivermectin - a success story. *Nature reviews. Microbiology*. 2(12):984-989. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1048>
- Rodriguez Carranza R. (2013). *Vademécum académico de medicamentos*. Sexta ed. Universidad nacional autónoma de México. Editorial McGraw-Hill interamericana editores, S.A. de C. V.
- Victoria J. (2010). Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. *Rev. Chilena Dermatol*. 26(4): 358-368.
- Organización Mundial de la Salud OMS (1994). Lucha contra la oncocercosis mediante la distribución de ivermectina. 47ª Asamblea mundial de la salud. A47/13. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/203589/WHA47_13_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. (Acceso enero 2021).
- Organización Mundial de la Salud OMS (2019). Oncocercosis. Nota Descriptiva. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oncocerciasis>. (Acceso diciembre 2020).
- Organización Panamericana de la Salud OPS (2018). Oncocercosis: el último foco. Nota de Prensa. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14516:oncocercosis-el-ultimo-foco&Itemid=135&lang=es. (Acceso diciembre 2020).
- White A.T., Newland H.S., Taylor H.R., Erttmann K.D., Keyvan-Larijani E., Nara A., Aziz M.A., D'Anna S.A., Williams P.N. & Greene B.M. (1987). Controlled trial and dose-finding study of ivermectin for treatment of infectious diseases. *J. Infect. Dis*. 156:463-470.
- Greene B.M., Newland H.S., Keyvan-Larijani E., Dukuly Z.D., Gallin M.I., Aziz M.A., Williams P.N. & Taylor H.R. (1987). Single dose therapy with ivermectin for onchocerciasis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*;100: 131-138.
- Remme J., De Sole G., Dadzie K.Y., Alley E.S., Baker R.H., Habbema J.D., Plaisier A.P., van Oortmarssen G.J. & Samba E.M. (1990). Large-scale ivermectin distribution and its epidemiological consequences. *Acta Leiden*. 59:177-191.
- Organización Mundial de la Salud OMS (2006). Quimioterapia preventiva para las helmintiasis humanas. Manual. p15. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Helminthiasis-WHO-quimioterapia-Manual-PCT-OMS-Spa.pdf>. (Acceso enero 2021).
- Organización Mundial de la Salud OMS (2015). Declaración de APOC sobre la carta anual de 2015 de la Fundación Bill y Melinda Gates. Disponible en: https://www.who.int/apoc/APOC_Statement_on_annual_letter_of_BMGF.pdf?ua=1. (Acceso enero 2021).