















Seguridad y eficacia de un programa MEURI para el uso de dosis altas de ivermectina en pacientes con COVID-19

 Marcos Alejandro Mayer ^{1,2,3*†},  Alejandro Krolewiecki ^{3,4†},  Alejandro Ferrero ¹,  Marcelo Bocchio ¹,  Juan Barbero ¹,  Marcos Miguel ¹,  Ariel Paladini ¹,  Carlos Delgado ¹,  Juan Ramón Ojeda ¹,  Claudia Elorza ¹,  Ana Bertone ¹,  Pedro Emanuel Fleitas ^{3,4},  Gustavo Vera ¹ y  Mario Rubén Kohan ¹

¹ Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa, Santa Rosa, Argentina

² Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas, Santa Rosa, Argentina

³ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina

⁴ Instituto de Investigaciones de Enfermedades Tropicales, Universidad Nacional de Salta, Sede Regional Orán, Salta, Argentina

Antecedentes: en ausencia de alternativas antivirales, las intervenciones bajo investigación para COVID-19 podrían ofrecerse siguiendo las pautas de la OMS para el uso de emergencia monitoreado de intervenciones experimentales y no registradas (MEURI). La ivermectina se encuentra entre varios medicamentos explorados por su papel contra el SARS-CoV-2, con un perfil de seguridad bien conocido pero datos contradictorios con respecto a la utilidad clínica para COVID-19. El objetivo de este informe es informar sobre los resultados de un Programa MEURI de ivermectina en dosis altas en COVID-19 realizado por el Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa, Argentina.

Métodos: Se invitó a los sujetos con COVID-19, dentro de los 5 días del inicio de los síntomas, a participar en el programa, que consistió en la administración de ivermectina 0,6 mg/kg/día durante 5 días más el estándar de atención. Se realizó farmacovigilancia activa durante 21 días y se realizaron evaluaciones de laboratorio hepáticas en un subconjunto de pacientes. Se comparó la frecuencia de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mortalidad

relacionada con COVID-19 de los sujetos del grupo por intención de tratar de ivermectina con la observada en habitantes de la misma provincia durante el mismo período que no participaban en el programa.

Resultados: De 21.232 sujetos con COVID-19, a 3.266 se les ofreció y aceptaron participar en el programa de ivermectina y 17.966 no lo hicieron y se consideraron controles. Un total de 567 participantes informaron 819 eventos adversos (AA); El 3,13% suspendió la ivermectina por eventos adversos. El ingreso en la UCI fue significativamente menor en el grupo de ivermectina en comparación con los controles entre los participantes ≥ 40 años (1,2 frente a 2,0 %, razón de probabilidad 0,608; $p = 0,024$). Del mismo modo, la mortalidad fue menor en el grupo de ivermectina en el análisis de grupo completo (1,5 vs. 2,1 %, odds ratio 0,720; $p = 0,029$), así como en sujetos ≥ 40 años (2,7 vs. 4,1 %, odds ratio 0,655). ; $p = 0,005$).

Conclusiones: este informe destaca la seguridad y la posible eficacia de las dosis altas de ivermectina como una intervención potencialmente útil que merece consideración basada en la salud pública para los pacientes con COVID-19.

Introducción

La COVID-19 constituye una emergencia de salud pública a escala mundial desde su aparición en Wuhan, China, en diciembre de 2019 (1). Para fines de enero de 2022, se habían notificado más de 360 millones de casos y 5,5 millones de muertes en todo el mundo (2). Las campañas de lanzamiento de vacunas, que actualmente ofrecen las mejores esperanzas para el control de la pandemia, son una intervención farmacológica específica clave para contener la propagación de la enfermedad y el impacto en la incidencia de casos graves (3 , 4).

A pesar de tener un curso asintomático o leve en la mayoría de los casos, COVID-19 constituye una carga significativa para los sistemas de salud que no están preparados para hacer frente a los brotes que requieren, entre otras cosas, capacidad de prueba masiva para la detección y aislamiento rápidos de casos, expansión de la unidad de cuidados intensivos (UCI) pautas de capacidad y manejo de casos para un patógeno previamente desconocido. Esta crisis de salud pública ha sido, y sigue siendo, más profunda en países con sistemas de salud más débiles (5).

El progreso sin precedentes en el desarrollo de vacunas no ha sido igualado por el desarrollo de moléculas antivirales, ya sean nuevas o reutilizadas, que podrían contribuir al tratamiento o la prevención de la COVID-19. Con plasma de convaleciente, anticuerpos monoclonales, hidroxicloroquina y antirretrovirales entre muchas moléculas probadas *in vitro* y en ensayos observacionales y clínicos, las diferentes guías de tratamiento solo coinciden en el uso de corticoides, tromboprolifaxis y soporte respiratorio en sus recomendaciones (6 , 7). En términos de antivirales, remdesivir se ha incorporado en algunas pautas de tratamiento y, más recientemente, algunos han incorporado medicamentos antivirales recientemente desarrollados como nirmatrelvir potenciado con ritonavir, sotrovimab y molnupiravir como alternativas de tratamiento para pacientes no hospitalizados de alto riesgo según los resultados de ensayos clínicos (8).

La ivermectina (IVM) es un fármaco endectocida ampliamente utilizado para el tratamiento y control de la oncocercosis y la filariasis linfática a través de programas de administración masiva de fármacos, que presenta un amplio índice terapéutico y un perfil de seguridad benigno en las dosis actualmente aprobadas de 150-400 µg/kg mayoritariamente en regímenes de dosis única (9 , 10). Además de sus usos conocidos, ha sido evaluado como antiviral, demostrando actividad *in vitro* contra zika, rabia y dengue entre otros virus (11). En el caso del dengue, un ensayo clínico aleatorizado recientemente publicado en Tailandia mostró resultados positivos aunque no concluyentes (12). Para el SARS-CoV-2, al principio de la pandemia, el informe de la actividad antiviral de IVM en cultivos de células Vero despertó un interés generalizado en la utilidad potencial de este fármaco oral, seguro y asequible contra la COVID-19 (13). Sin embargo, después de más de un año de varias publicaciones que abordan esta cuestión, falta evidencia clara a favor o en contra del uso de IVM en pacientes con COVID-19 (6 , 14). Con al menos dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) doble ciego completados que no muestran ningún efecto en los criterios de valoración clínicos, otros ensayos aleatorizados más pequeños que utilizaron dosis más altas identificaron efectos antivirales significativos (15 - 19) o una reducción de los signos clínicos, incluida la anosmia (20). Ese panorama indefinido se resume en las Directrices de tratamiento actuales de NIH COVID-19 que indican que no hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de IVM en pacientes con COVID-19 (6).

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió la Guía para el manejo de problemas éticos en brotes de enfermedades infecciosas, con el objetivo de complementar la guía existente sobre ética en salud pública en situaciones de gran incertidumbre e incluir recomendaciones para el uso de intervenciones no probadas

fuera de la clínica. Los ensayos, que se basan en una respuesta de la OMS desarrollada en el contexto del brote de la enfermedad por el virus del Ébola en África Occidental en 2014, se denominan “uso de emergencia monitoreado de intervenciones experimentales y no registradas” (MEURI) (21). Estas intervenciones se aplican cuando no existen tratamientos efectivos comprobados, no es posible iniciar ensayos clínicos de inmediato, los datos preliminares existentes respaldan la intervención, las autoridades reguladoras, éticas y científicas pertinentes aprueban dicho uso, los recursos están disponibles para minimizar los riesgos y se obtiene el consentimiento informado del paciente. . El monitoreo adecuado y el intercambio oportuno de los resultados con la comunidad médica y científica más amplia también son requisitos para las actividades de MEURI.

El objetivo de este informe es informar sobre los resultados satisfactorios de seguridad y eficacia de un Programa MEURI para el uso de MIV en dosis altas en pacientes con COVID-19, llevado a cabo por el Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa, en la región patagónica. de Argentina

Métodos

Programa MEURI para el uso de IVM de alta dosis en pacientes con COVID-19

A fines de enero de 2021, el Ministerio de Salud de la Provincia de La Pampa (Argentina) autorizó la implementación de un programa MEURI basado en el uso de MIV en dosis altas (600 µg/kg durante 5 días) en pacientes adultos con COVID-19 (mayores de 18 años). Para poder participar, los sujetos debían poder dar su consentimiento informado por escrito, tener un diagnóstico confirmado de infección por COVID-19 (mediante RT-PCR o prueba de antígeno) y el inicio de los síntomas dentro de los 5 días anteriores al ingreso al programa. Los criterios de exclusión incluyeron embarazo, lactancia, hipersensibilidad a IVM o estados alérgicos agudos y uso activo de warfarina. Las mujeres en edad fértil eran elegibles si estaban tomando medidas anticonceptivas efectivas antes de ingresar al programa y aceptaban continuar con estas medidas durante al menos 30 días después de recibir la última dosis de IVM. Mientras tanto, se permitió la participación de sujetos ambulatorios y pacientes hospitalizados (siempre que cumplieran con todos los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión), la admisión a la UCI se consideró un criterio de exclusión. Se instruyó a todo el personal de salud de la Provincia de La Pampa a invitar a participar en el programa a todo paciente de COVID-19 identificado dentro de los primeros 5 días del inicio de los

síntomas. Sin embargo, la participación en el programa era voluntaria y los médicos podían decidir no incluir sujetos en el programa en función de su criterio médico. Se instruyó a todo el personal de salud de la Provincia de La Pampa a invitar a participar en el programa a todo paciente de COVID-19 identificado dentro de los primeros 5 días del inicio de los síntomas. Sin embargo, la participación en el programa era voluntaria y los médicos podían decidir no incluir sujetos en el programa en función de su criterio médico. Se instruyó a todo el personal de salud de la Provincia de La Pampa a invitar a participar en el programa a todo paciente de COVID-19 identificado dentro de los primeros 5 días del inicio de los síntomas. Sin embargo, la participación en el programa era voluntaria y los médicos podían decidir no incluir sujetos en el programa en función de su criterio médico.

Se obtuvo la aprobación ética del Comité Provincial de Ética de La Pampa y los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El protocolo de estudio se encuentra registrado en el registro nacional de Argentina (RENIS), con el número de registro IS003403.

Intervención

Los participantes fueron evaluados al ingresar al programa con un historial médico completo y un breve examen físico. Al comienzo del programa, las evaluaciones de laboratorio de seguridad antes y al final del tratamiento eran obligatorias. Sin embargo, luego de un análisis preliminar de seguridad que desencadenó una modificación aprobada por el Comité de Ética, estas evaluaciones dejaron de ser obligatorias y podían realizarse o no, según criterio médico.

Los pacientes recibieron tratamiento oral con IVM durante 5 días consecutivos dentro de los 30 min posteriores a la ingestión de alimentos, preferentemente de alto contenido graso, a intervalos de ~24 h. Se utilizaron comprimidos de IVM de 6, 9 y 18 mg, combinados en todos los casos a una dosis de 0,6 mg/kg/día según el peso inicial redondeado a la dosis completa más baja (6 mg). No hubo pautas específicas sobre el manejo médico de la infección por COVID-19 para los participantes del programa IVM, que fue el mismo que para el resto de la población. El estándar de atención en la Provincia de La Pampa en ese momento incluía ningún otro antiviral y el uso de corticosteroides sistémicos y profilaxis de trombosis venosa profunda para casos hospitalizados que requerían suplementos de oxígeno para mantener la saturación de oxígeno $\geq 94\%$; para los casos ambulatorios, no se incluyeron intervenciones específicas de la enfermedad en el estándar de atención.

Evaluación de la seguridad

Se realizó farmacovigilancia activa durante los primeros 21 días posteriores al inicio del tratamiento mediante la cumplimentación de un cuadro de seguimiento, y la evaluación de la seguridad se basó en todos los sujetos que participaron en el programa en el que se informaron los datos de seguridad del seguimiento.

Evaluación de seguridad hepática

La evaluación de la seguridad hepática se basó en el análisis de exámenes de laboratorio hepáticos realizados antes y después del tratamiento con IVM en un subconjunto de pacientes, y consistió en determinaciones de laboratorio de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y total. niveles de bilirrubina. La lesión hepática inducida por fármacos se definió de acuerdo con la definición de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del hígado, que incluye (i) elevación de ALT ≥ 5 LSN, (ii) elevación de ALP ≥ 2 LSN (en ausencia de patología ósea conocida que provoque el aumento de nivel de ALP), o (iii) ALT ≥ 3 LSN y elevación simultánea de la concentración de bilirrubina total por encima de 2 LSN (22).

Análisis de eficacia

Para estimar la eficacia de la implementación del programa, se comparó la evolución clínica de los sujetos del grupo IVM por intención de tratar (ITT) con la observada en habitantes de la misma provincia durante el mismo período analizado (desde el 20 de enero de 2021 al 20 de mayo de 2021) que no participaron en el programa (grupo control, C). Para identificarlos se utilizó el análisis del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS 2.0), que registra, entre otros eventos, la notificación de casos de COVID-19, sus características clínicas y demográficas y los respectivos estudios de laboratorio, en forma obligatoria, nominal. e inmediata, de acuerdo a una normativa nacional.

Dado que la metodología de registro difiere entre la utilizada en el programa de intervención monitoreada por IVM y la utilizada para el registro de sujetos y eventos en la base de datos SNVS 2.0, se decidió considerar variables independientes del método de registro en el sistema para el análisis de eficacia. . Específicamente, los objetivos primarios de la evaluación fueron el análisis del impacto del programa en la frecuencia

de ingreso en UCI y muerte relacionada con COVID-19. Cabe señalar que tanto el registro de ingreso en UCI como el de defunción se realizan de forma centralizada, por lo que su identificación es independiente del tipo de seguimiento realizado.

Para comparar el curso clínico de ambos grupos, los sujetos menores de 18 años y las mujeres embarazadas fueron excluidos del análisis. Además, como parte de una estrategia de control de sesgos, se realizó un subanálisis después de excluir a los sujetos con enfermedades neoplásicas.

En el análisis de eficacia univariable, se realizó un análisis de subgrupos según el grupo de edad (muestra completa, sujetos entre 18 y 40 años o sujetos ≥ 40 años), estado de inmunización (excluyendo sujetos con al menos una dosis de vacuna) y dosis media prescrita de MIV .

Análisis estadístico

Las características basales de los dos grupos (C y IVM) se compararon mediante la prueba *t* de Student y Chi cuadrado. La evolución clínica se evaluó mediante Test Chi cuadrado y análisis de regresión logística. Siempre que fue posible, se calcularon los valores del número necesario a tratar (NNT) para IVM para los puntos finales de ingreso en la UCI y muerte. Los valores de NNT se estimaron como el inverso de la diferencia en el riesgo absoluto estimado entre los grupos control y IVM. En todos los casos, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con GraphPad Prism versión 9.1.0 para Windows (La Jolla, California).

Resultados

Reclutamiento

Un total de 21 232 adultos no embarazadas fueron identificados como positivos para COVID-19 entre el 20 de enero de 2021 y el 20 de mayo de 2021. De estos, 3266 aceptaron participar en el programa y recibieron al menos una dosis de IVM, y se incluyeron en el análisis ITT grupo. En el grupo C se incluyó un grupo de 17.966 sujetos que no participaron en el programa. Las características descriptivas de la población se presentan en la Tabla 1 .