

Uso de Ivermectina en Dermatología

Jairo Victoria, MD, MSc

Jairovic@telmex.net.co

Profesor Asistente

Dermatología Pediátrica

Universidad Libre Seccional Cali

Colombia

La Ivermectina fue descubierta a finales de los años 70 y desde los 80 ha sido parte fundamental en la erradicación de la oncocercosis, filariasis que produce “la ceguera del río” y es endémica en África Subsahariana, Yemen y algunos países americanos como México, Guatemala, Venezuela, Colombia y Ecuador.

El uso de Ivermectina en humanos data desde comienzos de los años 80, ya casi completa 30 años de su uso y aún se siguen descubriendo indicaciones para su uso en múltiples enfermedades en humanos incluyendo por supuesto, la dermatología. (1)

Química

La ivermectina es un agente semisintético derivado de las avermectinas con actividad contra helmintos y ectoparasitos. Las avermectinas son lactonas macrocíclicas aisladas de los productos de fermentación del *Streptomyces* y son similares a los de los antimicrobianos macrólidos pero no poseen actividad antibacteriana. La ivermectina es un polvo cristalino blanco a blanco amarillento insoluble en agua pero soluble en metanol y etanol al 95%. (2)

Farmacocinética

Absorción

El pico de las concentraciones plasmáticas de la ivermectina que son proporcionales a la dosis se alcanzan después de 4 horas de su administración oral pues es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal

Distribución

El 93% de la ivermectina se une a las proteínas del plasma, principalmente albúmina. La ivermectina se concentra en el hígado

y en el tejido adiposo. El sistema de transporte de la glicoproteína-p parece limitar el ingreso de la ivermectina al cerebro de los humanos. La ivermectina no atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. La ivermectina es distribuida en la leche en bajas concentraciones. (3)

Eliminación

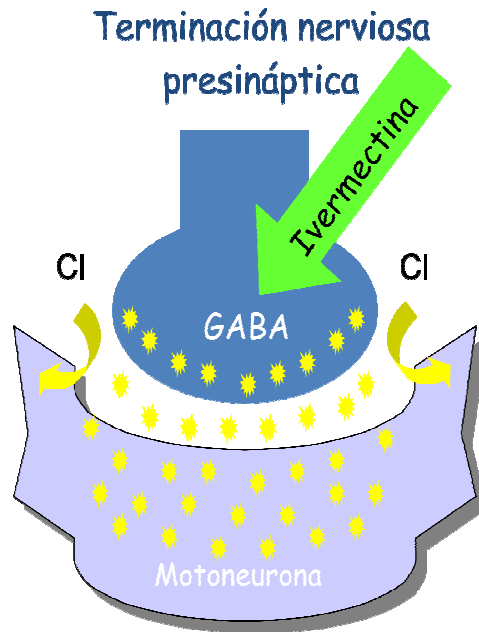
Después de su administración oral, la ivermectina tiene una vida media de eliminación de 18 horas. La ivermectina es metabolizada en el hígado, principalmente por el citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4. La ivermectina parece ser un sustrato del sistema de transporte de la glicoproteína-p. La ivermectina y/o sus metabolitos son excretados principalmente en las heces en 12 días, con menos del 1% que es excretado por la orina. (4)

Mecanismo de of Acción

El mecanismo de acción de la Ivermectina contra los nematodos susceptibles depende de su efecto sobre los canales de iones en la membrana celular. La Ivermectina se une selectivamente y con gran afinidad por los canales regulados por glutamato del ion cloro en las células nerviosas y musculares de invertebrados, produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro con hiperpolarización de la célula causando parálisis y muerte del parásito.

Se cree también que la Ivermectina interfiere con la función gastrointestinal de los parásitos susceptibles, produciendo inanición del parásito. Adicionalmente la Ivermectina interactúa con otros canales de cloro regulados por ligandos tales como aquellos regulados por el ácido gama amino butírico (GABA). (5)

Gráfica No. 1. Mecanismo de acción



La ivermectina se une a los canales del cloro regulados por glutamato y por el GABA en la membrana celular de las células nerviosa y muscular, la hiperpolariza y causa parálisis y muerte por inanición del parásito.

Precauciones y reacciones adversas

La ivermectina por lo general es bien tolerada y las reacciones adversas son generalmente menores y raras. La mayoría de las reacciones adversas han sido asociadas al tratamiento de las filarosis que podrían ser relacionadas a una reacción inmunológica debida a la muerte de los parásitos como sucede con la reacción de Mazzotti en oncocercosis.

Precauciones pediátricas

La mayoría de los estudios recomiendan no usar ivermectina en niños que pesen menos de 15 kilos o que sean menores de 2 años de edad, dado que la barrera hematoencefálica puede estar menos desarrollada que en niños de más edad. Sin embargo en otros estudios la ivermectina ha sido usada desde el año de edad o en niños de más de 10 kilos de peso sin tener efectos colaterales significativos. Muchos estudios han demostrado que la seguridad y eficacia de la administración de ivermectina en niños es similar a la observada en adultos. (6)

Precauciones geriátricas

No hay muchos estudios que incluyan pacientes mayores de 65 años, sin embargo cuando se tratan pacientes con escabiosis en ancianos que fueron tratados con terapias tópicas convencionales sin mejoría, se pudo usar ivermectina oral con éxito y con mínimos efectos colaterales que pudieran adjudicarse al uso de la medicación. No ha sido demostrado aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos que estén recibiendo tratamiento con ivermectina oral.

Dosis

La dosis validada por innumerable cantidad de estudios es de 200 microgramos/kg. La ivermectina viene en tabletas de 6 mg. El Mectizan® es el nombre que Merck & Co dio como donación a la OMS para los programas de erradicación de la oncocercosis. En USA existe una ivermectina con el nombre de Stromectol®, aprobada por la FDA para oncocercosis y estrogiloidiasis en pacientes inmunocomprometidos. En Colombia existen varias presentaciones en gotas con dosificación de 1 gota por kilo de peso. Cada gota contiene 200 microgramos de ivermectina. La droga original aprobada por el INVIMA (Oficina gubernamental colombiana) es Quanox®.

Espectro de acción

Endoparásitos: La Ivermectina inicialmente fue indicada, por su actividad contra varios ciclos de vida de nematodos patogénicos para los humanos, para tratar las microfilarias tisulares de *Onchocerca volvulus* y los parásitos intestinales de *Strongyloides stercoralis*. La Ivermectina también tiene actividad contra microfilarias de *Ancylostoma braziliense*, *A. caninum*, *Brugia malayi*, *Gnathostoma spinigerum*, *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*, *M. ozzardi*, y *Wuchereria bancrofti*, los parásitos intestinales de *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*. La actividad de la droga contra *Trichuris trichiura* es menor que contra otros nematodos. La Ivermectina tiene poca o ninguna actividad contra *Ancylostoma duodenale*, *Mansonella perstans*, *Necator americanus*, *Toxocara canis*, y *T. cati*.

Ectoparásitos:

La Ivermectina tiene actividad contra algunos ectoparásitos que incluyen *Pediculus humanus*, *P. capitis*, y *Phthirus pubis* y los ácaros *Sarcoptes scabiei* y *Demodex* y larvas de *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax* y *Hypoderma lineatum*.

Resistencia

Ha sido reportada resistencia a la Ivermectina en algunos nematodos de animales como caballos, ovejas y cabras después de su uso extensivo. A la fecha no ha sido reportada resistencia de nematodos en humanos.

Algunos casos anecdóticos han sido reportados de resistencia en pocos pacientes que recibieron múltiples dosis de Ivermectina para escabiosis recurrente (al menos 30 dosis), pero realmente se cree que pueden ser secundarias a dosis inadecuadas de ivermectina. Ha sido sugerido que la resistencia a ivermectina puede ocurrir a través de mutaciones de los genes que codifican la glicoproteína-p y/o alteraciones de las subunidades de los canales de cloro regulados por glutamato.

Usos

Filariasis

Oncocercosis

La ivermectina es la droga de elección para el tratamiento de la oncocercosis, filariasis causada por *Onchocerca volvulus*. La oncocercosis es mejor conocida como “la ceguera del río”, que ocurre cuando las larvas de *O. volvulus* son transmitidas por la picadura de la mosca negra una especie de *simulium*. Estas moscas se reproducen en riachuelos y ríos de África ecuatorial, países americanos como México, Guatemala, el norte de Suramérica y Yemen. (7)

Las personas infectadas presentan nódulos subcutáneos que contienen formas adultas que se desarrollan en 6 a 12 meses siguiendo la infección inicial. Estas formas adultas producen microfilarias que migran hacia los tejidos, vasos linfáticos y estructuras oculares. Las microfilarias tienen una vida media de 2 años y son las causantes de las manifestaciones clínicas, generalmente después de su muerte tales como dermatitis crónica pruriginosa, fotofobia, atrofia cutánea, linfadenitis y fibrosis e inflamación ocular que puede llevar a la ceguera. (8)

Aunque la ivermectina no elimina las formas adultas de *O. volvulus*, sí es efectiva contra las microfilarias de la mayoría de los pacientes con oncocercosis por 6 a 12 meses luego de una única dosis. Estas han sido las razones para su uso en tratamientos masivos de los programas de erradicación de la enfermedad.

El tratamiento con ivermectina disminuye la dermatitis, reduce el riesgo de manifestaciones oculares como queratitis punctata o esclerosante, iridociclitis e iritis y puede prevenir la ceguera. Como las formas adultas de *Onchocerca* continúan produciendo microfilarias por 9 a 15 años, el retratamiento con ivermectina es necesario. Ha sido recomendada la escisión quirúrgica de los nódulos subcutáneos para eliminar las formas adultas de *O. volvulus* que producen microfilarias. (9)

Los programas de control de la oncocercosis tratan anualmente más de 68 millones de personas en África, América Latina y Yemen. Se han administrado más de 530 millones de tratamientos para oncocercosis en 125.000 comunidades de 33 países endémicos. En esos programas los pacientes han tomado más de 1800 millones de tabletas de Mectizan® la ivermectina donada por Merck & Co para el control de la filariasis en el mundo sin que se haya presentado un efecto colateral grave. (10)

Larva Migrans Cutánea

La ivermectina es usada para el tratamiento de la larva migrans cutánea causada por *Ancylostoma braziliense* (parásitos de perros y gatos) o *Ancylostoma caninum* (parásito del perro). Aunque la enfermedad es autolimitada y cura en forma espontánea después de varias semanas o meses sin tratamiento, la ivermectina oral es la droga de elección cuando el tratamiento está indicado. (11, 12, 13, 14)

Miasis

La ivermectina ha sido ampliamente usada para el tratamiento de las miasis sea forunculosa o por contaminación de heridas o úlceras. La forma forunculosa puede ser producida por *Dermatobia hominis*, *Cordylobia anthropophaga*, *Cuterebra spp.*, *Wohlfahrtia vigil*, y *W opaca*. La miasis de las heridas son producidas por *Cochliomyia hominivorax*, *Chrysomya bezziana*, y *W magnifica*. (15, 16, 17)

Pediculosis

La ivermectina es usada para el tratamiento de pediculosis capitis, pediculosis pubis y pediculosis corporis. Tiene actividad contra los piojos pero no sobre las liendres o huevos. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan la permetrina tópica al 1% como el

tratamiento de elección para las infestaciones por piojos en USA y el malatión al 0.5% se recomienda cuando se sospecha resistencia a la permetrina, las alternativas son piretrinas tópicas con piperonil butóxido o ivermectina oral. (18)

Aunque ha sido sugerido que la ivermectina oral debe ser reservada para las infestaciones por piojos que no respondan a las terapias tópicas convencionales, dada su eficacia, facilidad de uso y casi ninguna toxicidad debería ser considerada como el tratamiento de primera línea para esta, tan común enfermedad. (19, 20)

La CDC considera que la permetrina tópica al 1% o las piretrinas tópicas con piperonil butóxido son el tratamiento de elección para la pediculosis pubis. Drogas alternativas son el malatión tópico al 0.5% o la ivermectina oral.

En algunos casos las infestaciones con los piojos del cuerpo pueden ser tratados mejorando la higiene personal y descontaminando los vestidos y lavándolos con altas temperaturas que puedan matar los piojos y liendres. Si la infestación es severa, un pediculicida debería ser usado: permetrina tópica, piretrinas tópicas con piperonil butóxido, malatión tópico o ivermectina oral.

Escabiosis

La permetrina tópica al 5% es el tratamiento escabicida de elección por su seguridad y eficacia respecto a otros agentes disponibles. La CDC recomienda la ivermectina como el tratamiento escabicida de elección en adultos. La ivermectina oral es muy útil en infestaciones refractarias, para el control de brotes en instituciones y cuando la aplicación de la terapia tópica sea difícil. (21, 22, 23)

La ivermectina oral ha sido usada para el tratamiento de la escabiosis costrosa o sarna noruega, una forma eritrodérmica de la infestación, muy contagiosa con costras hiperqueratosis craqueladas, placas amarillentas malolientes (olor a nido de ratones) descamativas especialmente en manos y pies y pliegues del cuerpo. El paciente puede tener de miles a varios millones de ácaros de *Sarcoptes*. (24)

Ha sido sugerido que la ivermectina sola o en combinación con otros escabicidas tópicos son el tratamiento de elección en escabiosis costrosa en pacientes inmunocomprometidos y

especialmente aquellos que están en tratamiento con terapia HAART para SIDA. (25, 26, 27)

Otras indicaciones

Demodicidosis

La ivermectina oral es usada en pacientes con rosácea que no responden al tratamiento convencional y se sospecha la presencia del *Demodex folliculorum*, o *Demodex brevis*; adicionalmente se usa en las blefaritis causadas por el ácaro. (28, 29, 30)

Tungiasis

La tungiasis es una parasitosis cutánea causada por la *Tunga penetrans*, pulga de la familia *Syphonaptera* y originaria, de América Central, Caribe y Sudamérica.

Un ensayo clínico controlado no pudo demostrar la eficacia de la ivermectina oral (300microgramos/kilo) versus placebo en el tratamiento de tungiasis. (31)

Gnatostomiasis

Gnatostomiasis es causada por comer pescado crudo o mal cocinado que contienen el estado larvario terciario de *Gnathostoma spinigerum*. La enfermedad produce signos dermatológicos y/o larva migrans cutánea que puede llegar a ser fatal si compromete el sistema nervioso central. La ivermectina ha sido reportada como una medicación curativa de la enfermedad. (32, 33, 34, 35)

Cisticercosis

La neurocisticercosis ha sido manejada con ivermectina oral en 4 pacientes luego de repetidos tratamientos con albendazole y/o prazicuantel sin mejoría clínica ni radiológica. Cada paciente recibió 10 mg/día de ivermectina oral por 15 y 30 días consecutivos lográndose excelente mejoría clínica y radiológica. (36)

Conclusiones

La ivermectina es un medicamento con que tiene casi 30 años de uso en humanos, tiene un gran presente y un promisorio futuro. Su utilidad en endoparasitosis y ectoparasitosis ha sido demostrada en estudios clínicos no controlados. Son requeridos estudios clínicos controlados con el mayor rigor científico, para confirmar lo que para muchos de nosotros es una gran verdad: la ivermectina es un

medicamento seguro, eficaz, económico, de fácil administración, con mínimos efectos colaterales, que puede emplearse en niños desde el año de edad, y que para nuestros países en vías de desarrollo se constituye en tratamiento de elección de las infestaciones cutáneas que afectan a nuestras poblaciones.

Referencias

1. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol*. 2005 Dec;44(12):981-8.
2. Pitterna T, Cassayre J, Hüter OF, Jung PM, Maienfisch P, Kessabi FM, Quaranta L, Tobler H. New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorg Med Chem*. 2009 Jun 15;17(12):4085-95
3. Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a,b* P-glycoprotein- and *bcrp*- deficient knockout mice. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009 Feb;32(1):87-96.
4. Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, Orłowski S. Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: the bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. *Curr Drug Metab*. 2009 Mar;10(3):272-88.
5. McCavera S, Rogers AT, Yates DM, Woods DJ, Wolstenholme AJ. An ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *Mol Pharmacol*. 2009 Jun;75(6):1347-55
6. Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Pediatric infestations. *Pediatr Ann*. 2009 Jun;38(6):326-32.
7. Victoria J. Usos Clínicos de la ivermectina: estado actual de su uso en humanos. *Rev. Col. Dermatol*. 1999; 7(1);11-15.
8. Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Dec;19(6):588-93.
9. Taylor MJ, Awadzi K, Basáñez MG, Biritwum N, Boakye D, Boatn B, Bockarie M, Churcher TS, Debrah A, Edwards G,

Hoerauf A, Mand S, Matthews G, Osei-Atweneboana M, Prichard RK, Wanji S, Adjei O. Onchocerciasis Control: Vision for the Future from a Ghanaian perspective. *Parasit Vectors*. 2009 Jan 21;2(1):7.

10. Stingl P. Onchocerciasis: developments in diagnosis, treatment and control. *Int J Dermatol*. 2009 Apr;48(4):393-6.
11. Senba Y, Tsuda K, Maruyama H, Kurokawa I, Mizutani H, Taniguchi Y. Case of creeping disease treated with ivermectin. *J Dermatol*. 2009 Feb;36(2):86-9.
12. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis*. 2008 May;8(5):302-9.
13. Jensenius M, Maeland A, Brubakk O. Extensive hookworm-related cutaneous larva migrans in Norwegian travellers to the tropics. *Travel Med Infect Dis*. 2008 Jan-Mar;6(1-2):45-7
14. Puente Puente S, Bru Gorraiz F, Azuara Solís M, Colomo Gómez C, González Lahoz JM. Cutaneous larva migrans: 34 outside cases. *Rev Clin Esp*. 2004 Dec;204(12):636-9.
15. de la Ossa N, Castro LE, Visbal L, Santos AM, Díaz E, Romero-Vivas CM. Cutaneous myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel) (Diptera Calliphoridae) in Hospital Universidad del Norte, Soledad, Atlántico. *Biomedica*. 2009 Mar;29(1):12-7.
16. McGraw TA, Turiansky GW, Cutaneous myiasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:907-26
17. Victoria J, Trujillo R, Barreto M. Myiasis: a successful treatment with topical ivermectin. *Int J Dermatol* 1999;38:142-4.
18. Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Treatment of head lice. *Dermatol Ther*. 2009 Jul-Aug;22(4):273-8.

19. Victoria J. Ahumada N.S., Gonzáles F. Pediculosis capitis: Tratamiento de 100 niños con ivermectina. Act. Terap. Dermatol. 1997;20(2):99-103
20. Victoria J. Ivermectina en pediculosis capitis Act. Terap. Dermatol. 1998;21(6):448-451
21. Hafner C. Scabies. Hautarzt. 2009 Feb;60(2):145-59
22. Hicks MI, Elston DM. Scabies. Dermatol Ther. 2009 Jul-Aug;22(4):279-92.
23. Victoria J, Trujillo R. Topical ivermectin: a new successful treatment for scabies. Pediatric Dermatol.2001; 18(1):63-65.
24. Nofal A. Variable response of crusted scabies to oral ivermectin: report on eight Egyptian patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Jul;23(7):793-7
25. Dourmishev AL, Serafimova DK, Dourmishev LA, et al. Crusted scabies of the scalp in dermatomyositis patient: three cases treated with oral ivermectin. Int J Dermatol 1998; 37:231-234.
26. Jaramillo-Ayerbe F, Berrio-Munoz J. ivermectin for crusted Norwegian scabies Induced by use of topical steroids. Arch Dermatol 1998;134:143-145.
27. Huffam SE. Currie BJ. ivermectin for sarcoptes scabies hyperinfestation. Int J infect Dis 1998; 152-154.
28. Karıncaoglu Y, Miman O, Kalayci B, Aycan OM, Atambay M. A demodicosis case which responded to systemic ivermectin. Eur J Dermatol. 2009 Mar-Apr;19(2):189-90
29. Eismann R, Bramsiepe I, Danz B, Wohlrab J, Ch Marsch W, Fiedler E. Abscessing nodular demodicosis - therapy with ivermectin and permethrin. J Eur Acad Dermatol Venereol.
30. Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. Ann Acad Med Stetin. 2007;53(1):63-7

31. Heukelbach J, Franck S, Feldmeier H. Therapy of tungiasis: a double-blinded randomized controlled trial with oral ivermectin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(8):873-6.
32. Strady C, Dekumyoy P, Clement-Rigolet M, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Long-term follow-up of imported gnathostomiasis shows frequent treatment failure. *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Jan;80(1):33-5.
33. Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jul;22(3):484-92.
34. Herman JS, Wall EC, van-Tulleken C, Godfrey-Faussett P, Bailey RL, Chiodini PL. Gnathostomiasis acquired by British tourists in Botswana. *Emerg Infect Dis*. 2009 Apr;15(4):594-7.
35. Bussaratid V, Desakorn V, Krudsood S, Silachamroon U, Looareesuwan S. Efficacy of ivermectin treatment of cutaneous gnathostomiasis evaluated by placebo-controlled trial. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006 May;37(3):433-40.
36. Diazgranados-Sánchez JA, Barrios-Arrázola G, Costa JL, Burbano-Pabon J, Pinzón-Bedoya J. Ivermectin as a therapeutic alternative in neurocysticercosis that is resistant to conventional pharmacological treatment. *Rev Neurol*. 2008 Jun 1-15;46(11):671-4.