



## Protocolo de investigación

**Ensayo Clínico: Evaluación de eficacia de la Ivermectina como tratamiento alternativo de SARS-COV2 en humanos, en el departamento de Oruro, mayo – junio de 2020.  
Estudio fase 4 del medicamento**

**Elaborado:**

Departamento de Investigación Médica  
Carrera Medicina  
Facultad Ciencias de la Salud  
Universidad Técnica de Oruro

**Fecha de entrega:**

18 de mayo de 2020

**Dirección: Av. Del Minero Barrio San José Edificio San Agustín  
Teléfonos 5246192 – FAX. 5247110**

**Web: [www.fcs.edu.bo](http://www.fcs.edu.bo) / Correo: [medicina@fcs.edu.bo](mailto:medicina@fcs.edu.bo)**



### Colaboradores:

Dr. Waldo Rene Nina Calizaya  
Director Carrera Medicina,  
Docente Titular de Farmacología, FCS - UTO

Dr. Richard Henry Chiara Miranda  
Jefe del Departamento de Investigación Medica,  
Docente Titular Medicina Social III, FCS - UTO

Dr. Jesús Chungara Condori  
Médico Internista,  
Docente Carrera Medicina FCS- UTO

Dra. Velka Suaznabar Torrico  
Médico Internista  
Docente Bioquímica FCS – UTO

Dr. Mauricio Flores Morales  
Medico Intensivista  
Docente Titular Endocrinología FCS- UTO

PhD. Miguel Arturo López  
ACRA - Bolivia



**Protocolo: Ensayo Clínico de evaluación de la eficacia de la Ivermectina como tratamiento alternativo de SARS-COV2 en humanos, en el departamento de Oruro, mayo – junio de 2020. Estudio fase 4 del medicamento**

**RESUMEN**

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia de la Ivermectina como tratamiento alternativo de SARS-COV2 en humanos, en el departamento de Oruro, mayo – junio de 2020.

Es un estudio tipo Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, con Diseño de Bloques Completos y Aleatorizados, bajo consentimiento informado, con una población de estimada de 150 pacientes y muestra de 64 pacientes grupo objetivo y 64 pacientes grupo control (Alpha 0.05, Sigma 1 y 2 igual a 1, Poder estadístico de la muestra 0.8), duración 15 días, pacientes voluntarios enfermos de COVID 19 mayores de 18 años internados en el Centro de Aislamiento del Departamento de Oruro. Se administrara vía oral, tratamiento convencional de SARS-Cov2 al grupo control y de Ivermectina (12 mg a 36 mg en dos días) al grupo objetivo, evaluándose la eficacia a las 24 Hrs, 48 Hrs, 72 Hrs y a la semana, pudiendo interrumpirse por cuestiones médicas, personales o reacción adversa al medicamento, bajo internación y monitoreo permanente por personal de salud especializado. Análisis estadístico paramétrico de datos ANOVA, ANCOVA, Regresión de COX.

Se espera obtener resultados de eficacia y superioridad del medicamento en comparación con el tratamiento convencional de COVID 19,

**Palabras Clave:** SARS-Cov2, COVID 19, Ivermectina, Ensayo Clínico.

**SUMMARY**

The objective of this study is to evaluate the efficacy of Ivermectin as an alternative treatment for SARS-COV2 in humans, in the department of Oruro, May - June 2020.

This is a randomized Controlled Clinical Trial, with a Complete and Randomized Block Design, under informed consent, with a population of 150 patients and a sample of 64 patients in the target group and 64 patients in the control group (Alpha 0.05, Sigma 1 and 2 equal to 1, Statistical Power of the sample 0.8), duration 15 days, volunteer patients sick with COVID 19 over 18 years admitted to the Isolation Center of the Department of Oruro. It will be administered orally, conventional treatment of SARS-Cov2 to the control group and Ivermectin (12 mg to 36 mg in two days) to the target group, evaluating the efficacy at 24 Hrs, 48 Hrs, 72 Hrs and at one week, and it can be interrupted. for medical or personal reasons or adverse reaction to the medication, under hospitalization and permanent monitoring by specialized health personnel. Parametric statistical analysis of ANOVA, ANCOVA, COX Regression data.

It is expected to obtain results of efficacy and superiority of the drug compared to the conventional treatment of COVID 19,

**Key Words:** SARS-Cov2, COVID 19, Ivermectin, Clinical Trial.



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE ORURO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

Av. Del Minero Edificio San Agustín II (Ex Almacenes COMIBOL) Teléfonos: 5237317- Fax 5247110 - 71848651



**Capítulo I. INFORMACIÓN GENERAL**

<b>1.1 Título del ensayo clínico:</b>	Estudio fase 4 del medicamento. Evaluación de la eficacia de Ivermectina como tratamiento alternativo de SARS-COV2 en humanos, en el departamento de Oruro, mayo – junio de 2020.
<b>1.2 Unidad Coordinadora:</b>	DICyT GADOR
<b>1.3 Centro Promotor:</b>	Universidad Técnica de Oruro. Dirección Departamental de Salud de Oruro, Colegio Médico de Oruro.
<b>1.4 Elaboración del protocolo:</b>	Departamento de Investigación Médica de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Oruro
<b>1.5 Investigador Principal:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• UTO:</li><li>• Colegio médico:</li><li>• Sedes:</li></ul> (Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece)
<b>1.6 Investigadores en las instituciones participantes:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Centro de Aislamiento Oruro:</li><li>• Colegio Médico:</li><li>• Sedes:</li><li>• UTO:</li></ul> (Formación profesional o especialidad, grado científico e institución a la que pertenece)
<b>1.7 Monitor:</b>	PhD. Dr. Ernesto Vicente, Epidemiólogo GADOR.
<b>1.8 Gerente de Proyecto:</b>	PhD. Lic. Braulio Ramos Menar, Director DICyT UTO.
<b>1.9 Asistente de Investigación Clínica:</b>	SEDES, CNS (personal especializado en contacto con el paciente): <ul style="list-style-type: none"><li>• 1</li><li>• 2</li><li>• 3</li><li>• 4</li><li>• 5</li></ul> (formación profesional o especialidad y grado científico)
<b>1.10 Responsable del Manejo de Datos:</b>	Centro de Aislamiento Oruro: (formación profesional o especialidad y grado científico)
<b>1.11 Responsable del Análisis Estadístico</b>	MSc. Dr. Richard Henry Chiara Miranda, Jefe Departamento de Investigación Médica FCS UTO, Especialista en Métodos Avanzados de Estadística Aplicada.
<b>1.12 Responsable de Insumo y presupuesto:</b>	GADOR: SEDES:
<b>1.13 Comité de Revisión y Ética:</b>	COMITÉ: <ul style="list-style-type: none"><li>• 1. Dr. Waldo Rene Nina Calizaya</li><li>• 2. Dr. Richard Henry Chiara Miranda</li><li>• 3. Lic. Virginia Herbas Pacheco</li><li>• 4. Lic. Braulio Ramos Menar</li><li>• 5. Área Legal GADOR</li><li>• 6. Área Farmacéutica SSU</li><li>• 7. Área Farmacéutica SEDES</li></ul>



## Capítulo II. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Datos fundamentales del problema en cuestión y su contexto

- Inicio Pandemia de COVID 19 en el departamento de Oruro mes de abril de 2020.
- Incremento del número de casos en el departamento de Oruro, 138 a la fecha de 16/05/2020.
- Curva epidemiológica para mes de junio prevé el incremento de casos hasta 500 en el departamento de Oruro, al igual que en el mes de julio, llegando a más de 10000 para fin de año.
- Tasa de letalidad de la patología entre 2% a 9%.
- Alta capacidad de infectividad y transmisión aérea o por fomites con COVID 19.
- Ausencia de tratamiento estandarizado, verificado científicamente.

### 2.2 Justificación del estudio propuesto

- Necesidad de contar con tratamiento estandarizado y verificado científicamente para COVID 19 que reduzca la morbilidad y mortalidad por esta patología.

#### Interacción de la ivermectina en humanos

En 1973 se realizó el descubrimiento de la Ivermectina como un antiparasitario de amplio espectro, mismo fue introducido al mercado de la salud animal en 1981 (Omura & Crump, 2014). Se aprobó el uso de la ivermectina en humanos en 1987 para el tratamiento de la oncocercosis (Lindley, 1987). La eficacia y seguridad del medicamento ha sido establecido y aprobado para tratar diferentes enfermedades parasitarias (Canga et al., 2008). Su amplio espectro, ha sido investigado para diferentes enfermedades como malaria (Takken & Knols, 2009); adicionalmente, se ha demostrado la eficacia in vitro contra enfermedades como el VIH y el dengue (Wagstaff et al., 2012).

Las infecciones por virus de gripe han arrasado al mundo entero con diferentes epidemias; en diciembre de 2019 se propagó el virus SARS-CoV-2, comenzando por China pero extendiéndose al resto del mundo. Desde entonces muchos medicamentos se están investigando para su tratamiento, varios en pruebas clínicas (Dong et al., 2020). Según un estudio realizado, se determinó que la Ivermectina disminuye la carga viral de las células con una dosis única en un periodo de 48 horas (Caly et al., 2020). Este proceso se realiza debido a que inhibe la carga viral a través del Importin  $\alpha/\beta 1$ , donde la respuesta autoinmune de la célula no es alterada por la presencia del virus (Yang et al., 2020).

#### Dosis segura de ivermectina

La dosificación de la ivermectina está relacionada con el peso del paciente (Muñoz et al., 2018), sin embargo se ha probado la seguridad del fármaco en tratamientos de tres días con dosis diarias de 400 $\mu$ g/kg según el peso del paciente (Yamasmith et al., 2018), empero, todos estos estudios mencionados para uso humano han sido desarrollados en presentación de comprimidos. Durante un estudio de interacción del compuesto en humanos se realizó la administración de dosis subcutáneas de 500 $\mu$ g/kg (Canga et al., 2008)



## **Capítulo III. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo General**

Evaluar la eficacia de Ivermectina como tratamiento alternativo de SARS-COV2 en humanos frente a tratamiento convencional, en el departamento de Oruro, mayo – junio de 2020. Estudio fase IV del medicamento.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Estimar la diferencia de efecto de Ivermectina y tratamiento convencional de SAR-Cov2.
- Identificar la eficiencia de dosis respuesta con Ivermectina.
- Describir los efectos del tratamiento con Ivermectina por sexo, grupo étnico y comorbilidad.

### **3.3 Hipótesis de Trabajo**

La Ivermectina es eficaz en el 95% como tratamiento alternativo de SARS-COV2 en humanos frente a tratamiento convencional, en el departamento de Oruro, mayo – junio de 2020. Estudio fase IV del medicamento.

## **Capítulo IV. ASPECTOS ÉTICOS**

### **4.1 Consideraciones éticas generales de la investigación**

Protocolo de estudio fase IV del medicamento, Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado con voluntarios enfermos bajo firma de consentimiento informado, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Departamento de Oruro. El Balance de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen los sujetos es conocido puesto que se trata de un medicamento aprobado para su uso en humanos desde 1982, inicialmente como antiparasitario, el impacto esperado a nivel de la sociedad y los beneficios potenciales derivados del ensayo para las poblaciones portadoras de SARS-Cov2 es importante en cuanto a la pronta recuperación de la capacidad funcional de los individuos y la reducción de la tasa de letalidad.

El diseño del ensayo por bloques completos y aleatorizados, que incluyen al grupo objetivo y grupo control, se justifica en si por el tiempo y eficiencia del mismo estudio, en el grupo control se implementara el tratamiento convencional, no existiendo placebos en el tratamiento, el cegamiento será doble para mejorar la validez interna del estudio. Las revisiones y aprobaciones del protocolo del ensayo se harán por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Departamento de Oruro, aprobado por la legislación nacional y el Ministerio de Salud del Estado Plurinacional de Bolivia. El personal de salud relacionado con el proyecto tendrá completo conocimiento del presente protocolo bajo compromiso firmado de participación responsable desde el inicio hasta la conclusión del estudio, en observancia estricta de normas y protocolos de bioseguridad y tratamiento experimental que corresponde a estudios fase IV del medicamento y a las características propias de la patología en estudio, los cuales serán monitoreados permanentemente y deberán reportar diariamente sus actividades en el diario de campo del proyecto.



### **Responsabilidad ética de los participantes en la investigación:**

- Investigadores: Adherencia a los procedimientos que establece el protocolo e informar y solicitar el consentimiento de los sujetos.
- Unidad coordinadora: Asegurar el mantenimiento de las facilidades y su utilización adecuada por parte del investigador.
- Equipo de investigación: Garantizar el cumplimiento de las responsabilidades asignadas en el protocolo.
- Promotores: Garantizar la calidad del fármaco en estudio, garantizar y comprobar la calidad de la ejecución del protocolo.
- Comité Ético de Investigación Clínica: Revisar y aprobar el protocolo del ensayo y verificar el progreso del estudio.
- SEDES: Salvaguardar la integridad de los sujetos a través de la revisión, aprobación y seguimiento del ensayo.

Cada una de las partes antes mencionadas velará por la seguridad y la confidencialidad de la identidad de los sujetos de investigación. Se establecerá la magnitud del efecto terapéutico esperado pudiendo estar expresado en porcentaje o la magnitud de la diferencia esperada en cuanto a efecto terapéutico entre el grupo tratado con el fármaco en estudio y el grupo tratado con el tratamiento convencional.

#### **4.2 Información a los sujetos**

La forma en que se informará a los sujetos las características del ensayo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de participación de los sujetos será a través de Consentimiento Informado por Escrito.

Se especificará que se informará a los sujetos sobre la confidencialidad de la información y datos de su identidad y ésta información sólo podrá ser revisada por el personal autorizado durante las visitas de chequeo y de control de la calidad o en caso de reacción adversa grave inesperada.

### **Capítulo V. CONCEPCIÓN GENERAL**

#### **5.1 Diseño del ensayo**

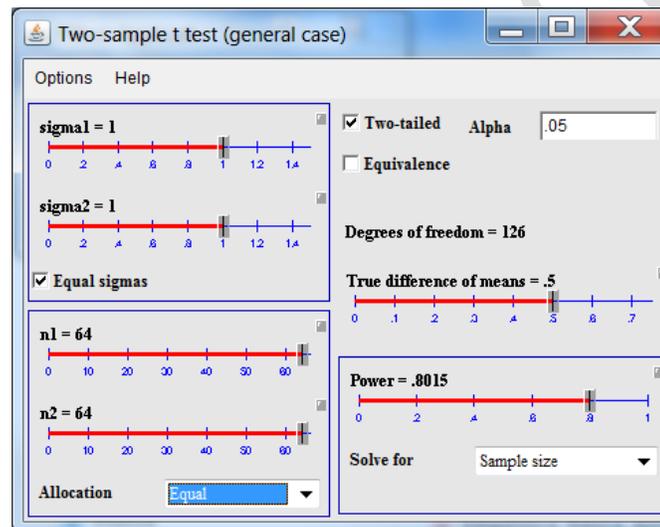
- Estudio fase IV del medicamento, ampliación del espectro de tratamiento inicial.
- Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, Diseño de Bloques Completos Aleatorizados.
- Estudio unicéntrico departamental.
- Grupo objetivo de 64 pacientes con tratamiento alternativo de Ivermectina a dosis de 12 a 36 mg por dos días.
- Grupo control de 64 pacientes con tratamiento convencional antiviral, antiinflamatorio, antitrombótico.
- Pacientes internados por 14 días en Centro de Aislamiento bajo estrictas medidas de bioseguridad.
- Asignación del tratamiento aleatorizado.
- Enmascaramiento doble.



<b>Grupo de tratamiento (efecto fijo)</b>	Grupo A (placebo)	GA
	Grupo B (Hidroxicloroquina)	GB
	Grupo C (Ivermectina)	GC
<b>Bloque Completo Aleatorizado por grupo de edad (efecto fijo)</b>	Bloque 1 (< 30 años)	B1
	Bloque 2 (30 a 50 años)	B2
	Bloque 3 (> 50 años)	B3
<b>Covariable Tratamiento Complementario (efecto aleatorio)</b>	Covariable 1 (Sin tratamiento complementario)	C1
	Covariable 2 (Con tratamiento complementario)	C2

## Capítulo VI. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

### 6.1 Población y muestra de estudio



### 6.2 Criterios de Diagnóstico

- Caso confirmado por prueba específica de COVID 19 positiva, por laboratorio autorizado, con o sin signos o síntomas de enfermedad viral o infecciosa.

### 6.3 Criterios de Inclusión

Serán incluidos pacientes con las siguientes características:

- Caso confirmado de COVID 19
- Sexo biológico: Masculino o femenino
- Edad: Mayor de 18 años
- Peso: mayor a 50 kg y menor a 120 kg.
- Nuliparidad (Wagstaff et al., 2012)
- Firma voluntaria e informada del consentimiento informado.
- Compromiso firmado de facilitación de procedimientos médicos propios del protocolo.



### 6.4 Criterios de Exclusión

Serán excluidos los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con prueba negativa específica de COVID 19.
- Pacientes con Enfermedad Renal estadios 4 o 5 CKD EPI.
- Pacientes con tratamiento psiquiátrico no controlado.
- Pacientes con alteraciones metabólicas que impidan la absorción, metabolismo, eliminación o efecto del fármaco en estudio;
- Pacientes con tratamiento medicamentoso previo de COVID 19.
- Pacientes con contraindicaciones al tratamiento en estudio o al concurrente (hipersensibilidad o alergia),
- Pacientes con hábitos tóxicos o drogodependientes.
- Pacientes desnutridos
- Mujeres embarazadas, o que estén en etapa de lactancia.

### 6.5 Criterios de Salida

Un paciente podrá salir del estudio por cualquiera de las siguientes causas:

- Por reacción de hipersensibilidad al medicamento.
- Por decisión unilateral del paciente.
- **Por decisión medica asociada a situación clínica agravada (síndrome toxico infeccioso completo) o internación a UTI.**
- Por incumplimiento de protocolo de tratamiento.

## Capítulo VII. TRATAMIENTO

### 7.1 Vía de administración, dosis frecuencia y duración del tratamiento

- Vía oral (dosis kilo peso entre 200 ug hasta 400 ug día)

Estadio COVID 19	Dosificación Ivermectina, Comprimido de 6 mg.
<b>Leve</b>	2 comprimidos dosis única paciente con peso de hasta 80 kg 3 comprimidos dosis única paciente con más de 80 kg
<b>Moderado</b>	2 Comprimidos al día por dos días, paciente con peso de hasta 80 kg. 3 Comprimidos al día, por dos días, paciente con peso mayor a 80 kg.
<b>Severo</b>	Día 1: Dar 4 comprimidos dosis inicial Día 2: Dar 2 comprimidos (<80 kg), o 3 comprimidos (>80 kg.) Día 3: Observación Día 4: En caso de no remisión de cuadro infeccioso repetir dosis de día 2. Día 5: En caso de no remisión de cuadro infeccioso repetir dosis de día 2. Día 6: Observación Día 7: En caso de no remisión de cuadro infeccioso repetir dosis de día 2.

Incremento o disminución según respuesta individual del paciente y valoración medica



## 7.2 Ivermectina

### Antecedentes

Fue descubierta en octubre de 1978 por equipo de investigación de Merck Sharp y Dohme, compuesto por Richard Burg, Ruiko Oiwa y Satochi Omura del instituto de investigación Kitasato de la Universidad Kitasato de Tokio-Japón, presentaron sus hallazgos sobre las avermectinas en Atlanta EEUU, como un agente antihelmíntico prometedor (Campbell, 2012). En 1981 se publicó la actividad sobre endoparásitos y ectoparásitos de la Ivermectina con la incorporación de compuestos pertenecientes a las lactonas macrocíclicas (Botana et al., 2008).

En 1992 luego de comprobar que la Ivermectina era segura y eficaz, Merck & Co en conjunto con la OMS empezaron un programa para usar la medicación en humanos. En 1987 finalizó la etapa de experimentación clínica, concluyéndose en la recomendación del uso humano vía oral en forma de tabletas de 6 mg (6.000 µg), comenzando así el Programa de Control de la Oncocercosis en países africanos, iniciándose la dosificación a las personas afectadas una vez al año durante 12 años que es el promedio de ciclo de vida de las macrofilarias.

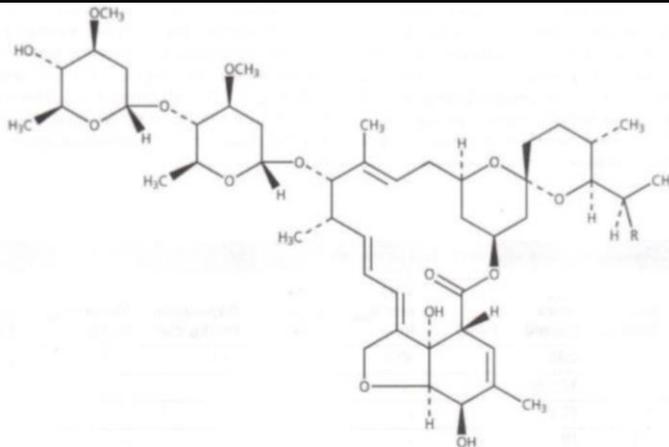
En América en 1993 se inició el programa de desparasitación de áreas endémicas, las zonas fronterizas entre México y Guatemala, Venezuela y entre Colombia y Ecuador. **En 1997, más de 18 millones de personas estaban siendo tratadas anualmente con Ivermectina**, a través de los esfuerzos combinados de la OMS, el Banco Mundial, más de una docena de organizaciones de desarrollo no gubernamentales y numerosos ministerios de sanidad.

Al año 2008 se habían administrado más de 1.800 millones de tabletas de Mectizan® (Ivermectina de 6 mg) en más de 530 millones de tratamientos para oncocercosis dados a más de 68 millones de personas en África, Latinoamérica y Yemen en los diferentes programas que se realizan cada año en 125.000 comunidades de 33 países endémicos.<sup>1</sup>

### Composición

La Ivermectina es un agente semisintético derivado de las avermectinas con actividad contra helmintos y ectoparásitos. Las avermectinas son lactonas macrocíclicas aisladas de los productos de fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermectinius* y son similares a los de los antimicrobianos macrólidos, pero no poseen actividad antibacteriana.

La Ivermectina es un análogo semisintético de la Avermectina B1a (Abamectina). Está compuesta de una mezcla que contiene como mínimo 80%-90% de 22,23-dihidroavermectina B1a y 10%-20% de 22,23-dihidroavermectina B1b. Los dos homólogos (B1a y B1b) difieren únicamente por un grupo metilo (CH<sub>2</sub>) (Susano y Ocampo, 2006).



Ivermectina, 22,23-dihidroavermectina B1.

Estructura básica del anillo lactona macrocíclico de las Ivermectinas

### Farmacocinética

**Absorción.** El pico de concentración plasmática de la Ivermectina, es proporcional a la dosis, se alcanza después de cuatro 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, no atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, es distribuida en la leche en bajas concentraciones<sup>ii</sup>

**Eliminación.** Después de su administración oral, la Ivermectina tiene una vida media de eliminación de 18 horas, es extensamente metabolizada por los microsomas hepáticos humanos en al menos 10 metabolitos, la mayoría de ellos hidroxilados y demetilados, excretado el 99% por vía enteral. Ha sido determinado por Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ 07065, USA, que el citocromo P450 isoenzima 3A4 es el responsable del metabolismo de la Ivermectina, que actúa como sustrato sin tener efectos inhibidores ni inductores del citocromo P450 que puedan producir hepatotoxicidad.

La Ivermectina parece ser un sustrato del sistema de transporte de la glicoproteína-P. La seguridad de la Ivermectina es tal que es recomendada como el mejor de los tratamientos de la escabiosis costrosa o "sarna noruega" en pacientes inmunocomprometidos con SIDA y en tratamiento con terapia HAART. La Ivermectina es eliminada de forma inalterada y casi totalmente por las heces, proveniente de la bilis en 12 días. La eliminación urinaria es inferior al 1%, en forma conjugada o inalterada.

La mayor concentración tisular es encontrada en el tejido adiposo. Niveles extremadamente bajos son encontrados en el cerebro, a pesar de la liposolubilidad de la droga. Se han realizado estudios que sugieren que una bomba de flujo de glicoproteína-P en la barrera hematoencefálica evita que la Ivermectina penetre al sistema nervioso central. Estos datos, sumados a la limitada afinidad por los receptores del SNC, garantizan la escasez de efectos colaterales y la seguridad de la Ivermectina en seres humanos<sup>iii</sup>



## GABA e Ivermectina

El mecanismo de acción de la Ivermectina es multifacético, implica la potenciación de la descarga de GABA (neurotransmisor inhibitor) en el sistema nervioso periférico lo que resulta en la afluencia de iones cloruro a través de la unión a un receptor de glutamato, provocando así la hiperpolarización de las membranas neuronales que produce la disfunción neuronal y parálisis flácida. En mamíferos, que tienen en sus sistema nervioso central la bomba de Glicoproteína P codificada por el gen de resistencia a múltiples fármacos MDR1 también conocido como ABCB1- $\Delta$ , está presente en la barrera hematoencefálica y protege de los efectos neurotóxicos de la Ivermectina<sup>iv</sup>, a través del transporte activo hacia fuera del SNC, cumpliendo una función protectora evitando su ingreso y ampliando así el margen de seguridad de uso de este medicamento (Gagliard et al., 2015).

La mayoría de las neuronas inhibitoras en el SNC utiliza GABA o Glicina como neurotransmisor, entre un 30% a 45% de las sinapsis neuronales son GABAérgicas. Mejora la concentración de hormonas y la síntesis de proteínas en plasma, así mismo tiene efectos hipotensores, tranquilizantes, diuréticos, antidiabéticos en animales y seres humanos (Dhakal et al, 2012).

### Mecanismo de 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. 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.

Adicionalmente la Ivermectina interactúa con otros canales de cloro regulados por ligandos, tales como aquellos regulados por el ácido gama amino butírico (GABA)<sup>v</sup>, se une a los canales aniónicos glutamados del calcio del ácido gama amino butírico (GABA) que están presentes en los nervios y en las células musculares de los invertebrados, causando parálisis muscular y de la faringe y muerte de los parásitos por asfixia e inanición.

La Ivermectina tiene actividad selectiva contra parásitos sin efectos sistémicos en mamíferos, puesto que no interfiere con la acetil colina, norepinefrina ni con la serotonina. La Ivermectina al ser GABAérgica estimula la conductancia del GABA, es decir, estimula el sistema inhibitor de actividades funcionales no vitales, teniendo amplio espectro endo y ectoparasiticida, paralizando nematodos y artrópodos.

La falta de receptores con alta afinidad para las avermectinas en cestodos y tremátodos puede explicar por qué estos helmintos no son sensibles a la Ivermectina. La actividad selectiva de los compuestos de esta clase puede ser atribuida a que en los mamíferos los canales iónicos mediados por el GABA sólo están presentes en el cerebro y la Ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica en situaciones normales; además, los nervios y las células musculares de los mamíferos no presentan canales de cloro y calcio controlados por glutamato.



## Seguridad y toxicidad

**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 filariasis que podrían ser relacionadas a una reacción inmunológica debida a la muerte de los parásitos, como sucede con la reacción de Mazzotti en oncocercosis.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y placebo controlado en 68 adultos, se probaron dosis de 30 a 60 mg de Ivermectina tres veces en una semana en un grupo y en otro grupo, dosis de 90 a 120 mg en una sola dosis, sin que se observaran efectos colaterales significativos, demostrándose la tolerancia y seguridad de la medicación<sup>vi</sup>

**Precauciones pediátricas.** La mayoría de los estudios recomiendan no usar Ivermectina en niños que pesen menos de 15 kilos o que sean menores de dos años de edad, dado que la barrera hematoencefálica puede estar menos desarrollada que en niños de más edad. Sin embargo, en otros estudios 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 son similares a las observadas en adultos<sup>vii</sup>

**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 varios estudios es de 200 microgramos/kg. Pudiendo incrementarse en forma segura hasta 400 microgramos por kilo de peso corporal. 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 Bolivia tiene el nombre comercial de "Ivermectina" en tabletas de 6 mg y de 3 mg.

Puesto que el presente estudio contempla el tratamiento a de 42 pacientes con Ivermectina (los otros recibirán otro tratamiento según el diseño de investigación) y que de resultar positivo, por razones de humanidad y ética se debe implementar el tratamiento al resto de los individuos del estudio (luego de verificar los resultados finales y las comparaciones estadísticas necesarias), se requerirán entre 200 ug a 400 ug del medicamento por kilo de peso al día, haciendo un total de comprimidos del medicamento según el siguiente detalle.

<b>Etapa inicial</b>	42 pacientes (promedio 6 comprimidos en total)	252 comprimidos de Ivermectina de 6 mg
<b>Etapa final</b>	84 pacientes (promedio de 6 comprimidos luego de verificación de resultados)	504 comprimidos de Ivermectina de 6 mg.

Al inicio se requerirán 252 comprimidos de Ivermectina de 6 mg, en al final 504 comprimidos.



## Indicaciones terapéuticas

Los estudios epidemiológicos de fase IV que se hacen con una droga ya comercializada evidencian que en los últimos 20 años el autor ha estado realizando dentro de la línea de investigación de enfermedades tropicales y especialmente en la de infestaciones cutáneas. En Bolivia recientemente se ha insertado en la lista de medicamentos esenciales confirmando su uso en humanos bajo protocolos de tratamiento controlados por personal de salud idóneo.

### Indicaciones terapéuticas de Ivermectina

<b>Endoparásitos</b>	Onchocerca volvulus Áscaris lumbricoides Strongyloides stercoralis Trichuris trichuria Enterobius vermicularis Necator o Ancylostoma
<b>Ectoparásitos</b>	Escabiosis Pediculosis (capitis, corporis y púbica) Miasis troncular y múltiple Larva migrans cutánea Demodicidosis Gnatostomiasis Neurocisticercosis Toxocariosis
<b>Otras posibles indicaciones</b>	Repelente de insectos Malaria Leishmaniasis Tranquilizante Antiviral

### 7.3 Justificación de la dosis empleada para el producto en estudio

A dosis de 200 umg/kg de peso en 1996, y después de 15 años de uso con comprobada eficacia y seguridad, la Ivermectina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la oncocercosis y de la strongiloidiasis. La Ivermectina, que había sido donada para el programa africano y americano del control de la oncocercosis con el nombre de Mectizan®, fue entonces comercializada con el nombre de Stromectol®. Desde 1990, la Ivermectina ha sido ampliamente usada en diferentes parasitosis externas. En muchos países del mundo, la Ivermectina en diferentes presentaciones es usada para las muchas infestaciones de la piel con excelentes resultados y sin que se haya presentado problema alguno. Ha sido demostrado que la Ivermectina es útil con una alta tasa de curación en endoparásitos, ectoparásitos, teniendo otras posibles indicaciones.

La dosificación de la ivermectina está relacionada con el peso del paciente (Muñoz et al., 2018), sin embargo se ha probado la seguridad del fármaco en tratamientos de tres días con dosis diarias de 400µg/kg según el peso del paciente (Yamasmith et al., 2018), empero, todos estos estudios mencionados para uso humano han sido desarrollados en presentación de comprimidos. Durante un estudio de interacción del compuesto en humanos se realizó la administración de dosis subcutáneas de 500µg/kg (Canga et al., 2008)



#### **7.4 Aleatorización y asignación a los tratamientos**

Muestreo Aleatorizado Bietápico:

- Primera etapa, Muestreo Aleatorio Simple a partir de la base de datos de pacientes confirmados de COVID 19 del Servicio Departamental de Salud de Oruro.
- Segunda etapa, Muestreo Estratificado por grupo de edad a partir de pacientes identificados en la primera etapa.

3 grupos de tratamiento asignados aleatoriamente en base a segunda etapa de muestreo.

- Grupo 1 (codificación A): Placebo
- Grupo 2 (codificación B): Tratamiento convencional (Hidroxicloroquina)
- Grupo 3 (codificación C): Ivermectina

#### **7.5 Técnica empleada para el enmascaramiento y acceso al código del ensayo**

Nivel de enmascaramiento: Doble

Personal autorizado de acceso al código de aleatorización:

- Monitor del estudio.
- Gerente del estudio.
- Asistente de investigación.
- Responsable de insumos.
- Responsable de análisis estadístico.

Técnica de enmascaramiento frente al paciente:

- Aislamiento por grupos de tratamiento sin identificación visual u oral.
- Uniformidad de la hora de administración del medicamento en los tres grupos.

#### **7.6 Reglas para el uso de tratamiento concomitante**

Covariable aleatoria introducida en el estudio: Tratamiento complementario

- Grupo c1: Sin tratamiento complementario.
- Grupo c2: Con tratamiento complementario.

Decisión de ingreso a grupo c1 o c2: valoración médica especializada.

#### **7.7 Normas para el control del cumplimiento del tratamiento**

Paciente internado bajo cuidados terapéuticos de enfermería.

- Registro en libro de procedimientos de enfermería.
- DOTS

#### **7.8 Causas de interrupción del tratamiento**

- Reacción de hipersensibilidad al medicamento.
- Ingreso a UTI con ventilación mecánica.
- Falla hepática o renal.
- Decisión unilateral del paciente.



## Capítulo VIII. EVENTOS ADVERSOS

### 8.1 Eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos

Los efectos adversos transitorios esperados con el tratamiento son:

- EA(1) Las reacciones de hipersensibilidad que resultan de la muerte de las microfilarias (1:10.000)
- Síntomas de la reacción Mazzotti de baja probabilidad (1:1000)
  - EA(2) Prurito
  - EA(3) Conjuntivitis
  - EA(4) Artralgias
  - EA(5) Mialgias (comprende mialgia abdominal)
  - EA(6) Fiebre
  - EA(7) Edema
  - EA(8) Linfadenitis
  - EA(9) Adenopatias
  - EA(10) Nauseas
  - EA(11) Vómitos
  - EA(12) Diarrea
  - EA(13) Hipotensión ortostática
  - EA(14) Taquicardia
  - EA(15) Astenia
  - EA(16) Erupción cutánea
  - EA(17) Cefalea.
- Efectos secundarios oftalmológicos son poco frecuentes (1:1000), raramente severos (1:10.000)
  - EA(18) Sensación anormal en los ojos
  - EA(19) Edema de papila
  - EA(20) Uveítis anterior
  - EA(21) Conjuntivitis
  - EA(22) Queratitis
  - EA(23) Coriorretinitis
  - EA(14) Coroiditis

Los efectos adversos serán registrados en la Historia Clínica y centralizados en la base de datos por el responsable de manejo de datos del estudio, así mismo existirá doble registro en el cuaderno de enfermería.

### 8.2 Conducta a seguir frente a los eventos adversos.

- Evento adverso leve: Ingreso a Grupo C2 (Con tratamiento complementario)
- Evento adverso moderado: Administración de corticoides o ingreso a UTI.
- Evento adverso severo: Abandono de tratamiento.

### 8.3 Datos para el reporte de los eventos adversos

- Codificación: EA (número de evento adverso) según la listado inciso 8.1 del presente protocolo.



- Se indicara en la historia clínica: fecha, hora, evento adverso, conducta.
- En base de datos de incluirá evento, fecha, hora.

## **Capítulo IX. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

### **9.1 Variables de respuesta**

- Variable dependiente aleatoria: Efecto del medicamento
  - Según la enfermedad
    - Recuperado (R)
    - No recuperado (NR)
  - Según el desenlace final
    - Vivo (V)
    - Fallecido (F)
  - Según el tiempo de recuperación
    - Días hasta el desenlace. (numero)
    - Horas de interacción (horas).

### **9.2 Exámenes y evaluaciones**

- Prueba específica de diagnóstico COVID 19 (criterio de inclusión)
- Pruebas complementarias según criterio medico las cuales pueden incluir
  - Hemograma
  - Reactantes de fase aguda.
  - Serie blanca.
  - General de orina.
  - Rx Tórax
  - TAC
  - Ecografía
  - Pruebas COVID de seguimiento

Las evaluaciones médicas se realizaran dos veces al día.

El cuidado de enfermería se realizara permanentemente mientras el paciente siga internado.

### **9.3 Criterios para la evaluación individual de la respuesta**

- Ingreso a grupo C2 (tratamiento complementario)
- Ingreso a UTI
- Requerimiento de ventilación mecánica.

Resultado de la evaluación el medico podrá decidir suspensión de la medicación o incremento de dosis.

### **9.4 Métodos para evaluar la calidad de los procedimientos de evaluación de la eficacia**

- Pruebas COVID 19 de seguimiento y monitoreo diarias por los primeros 7 días luego cada 2 o 3 días.
- Confidencialidad del resultado de las pruebas COVID 19.
- Revisión medica cada mañana y tarde mientras el paciente este internado.



## 9.5 Criterio de Éxito o Fracaso terapéutico

- Prueba COVID 19 de seronegatividad o persistencia de la patología luego de 3 días de internación y tratamiento.

## Capítulo X. RECOLECCIÓN Y MANEJO DE DATOS

### 10.1 Registro de la información

- Historia clínica física
- Cuaderno de enfermería físico
- Base de datos físico y digital.
- Repositorio de datos en la Nube digital a través de Google Drive

### 10.2 Manejo de Datos

- Responsable de manejo de datos
- Responsable de análisis estadístico.
- Monitor del proyecto.

### 10.3 Procedimientos para conservar la información

- Documento físico (manejo exclusivo del médico tratante o de responsable de enfermería según el documento)
- Repositorio digital en PC y Nube Web (acceso limitado a responsables de manejo de datos)

## Capítulo XI. ESTADÍSTICA

### 11.1 Número de sujetos planeado

GRUPO	BLOQUE POR EDAD			TOTAL
	< 30	30 a 50	> 50	
A	14	14	14	42
B	14	14	14	42
C	14	14	14	42
TOTAL	42	42	42	126

- Número de pacientes asignados a covariable TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO será aleatoria en cualquiera de los subgrupos de tratamiento o bloque por edad.



### 11.2 Plan de análisis estadístico

Análisis previstos	Técnicas estadísticas a emplear
<b>Variables</b>	Eficacia, Diferencia
<b>Exploración de datos</b>	Frecuencias y estadísticos descriptivos por variables y características
<b>Análisis de homogeneidad</b>	Prueba de Levene
<b>Análisis de normalidad</b>	Test de Kolmogorov-Smirnov
<b>Eficacia</b>	ANOVA, ANCOVA, Regresión de COX.
<b>Grupos de tratamiento en distintos periodos</b>	Análisis por Intensión de Tratar
<b>Datos perdidos</b>	Imputación de datos, análisis bayesiano del a priori.
<b>Análisis temporal</b>	Análisis de supervivencia, Análisis Auto regresivo Integrado de Media Móvil (ARIMA)

### Capítulo XII. CALENDARIO GENERAL

Actividad	Duración en días inicio: mayo de 2020															
	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 Diseño y aprobación del protocolo.	█															
2 Contacto con la población e	█	█														
3 Validación de los instrumentos de recolección de la información	█	█														
4 Elaboración del Marco Teorico	█	█	█	█	█	█										
5 Realización de la primera medición		█	█													
6 Procesamiento de los datos			█													
7 Descripción de los resultados				█	█	█										
8 Analisis de los resultados				█	█	█	█									
9 Realizacion de la segunda medicion				█	█	█										
10 Procesamiento de los datos						█	█									
11 Realizacion de la tercera medicion												█	█			
12 Procesamiento de los datos													█	█		
13 Descripción de los resultados								█	█	█	█	█	█	█	█	
14 Analisis de los resultados										█	█	█	█	█	█	
15 Redaccion del informe final										█	█	█	█	█	█	
16 Revisión del informe final por el Comité de Investigacion															█	█
17 Entrega el informe final																█

Cronograma sujeto a modificaciones temporales previa verificación de resultados por el monitor del proyecto.



## **Capítulo XIII. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS**

### **13.1 Conducta frente al sujeto.**

- Obtención del consentimiento informado libre y voluntario
- Información sobre aleatorización del estudio.
- Información sobre aislamiento durante el tratamiento.
- Información sobre asignación de TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO en cualquier etapa del estudio a requerimiento del médico tratante.
- Asignación de código de tratamiento y sala de internación.
- Información sobre valoración medica diaria
- Información sobre cuidados de enfermería permanentes durante la internación.
- Información sobre ingreso a UTI dejando tratamiento experimental en cualquier etapa del estudio.
- Información sobre resultado final del estudio una vez culminado su tratamiento previa al alta médica.

### **13.2 Actitud a seguir en caso de desviaciones del protocolo, interrupciones del tratamiento o abandonos durante o finalizado el tratamiento**

- Se asignara código de implementación de covariable TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO siempre que el mismo esté relacionado con la patología de estudio.
- Caso de tratamiento complementario necesario no relacionado con la patología, el mismo podrá implementarse a criterio médico, lo cual significara salida del estudio.

### **13.3 Deberes y responsabilidades**

- Según nivel de autoridad y designación de funciones específico, ANEXO 3.

### **13.4 Cuestiones sobre confidencialidad**

- Acuerdo de confidencialidad del estudio firmado libre y voluntario de todo el personal relacionado con la implementación del presente protocolo.
- El personal según nivel de autoridad que conozca la designación aleatoria de tratamiento y no respeta su confidencialidad a cualquier nivel, será cesado del estudio inmediatamente y se iniciara proceso administrativo en su contra por violación a las normas del presente protocolo.

### **13.5 Plan de Aseguramiento de la Calidad**

- Ingreso de profesionales calificados al presente estudio según nivel de responsabilidad.
- Internación del paciente en salas de aislamiento individual y o colectiva según tipo de tratamiento.
- Realización de exámenes complementario a libre disponibilidad del médico tratante y según el presente protocolo.
- Disponibilidad inmediata de tratamiento complementario o ingreso a UTI de pacientes en cualquier etapa del estudio.



- Registro diario de actividades médicas (en la historia clínica física) de enfermería (cuaderno de enfermería físico) y de centralización de datos (base de datos digitalizado y almacenado en la Nube vía Google Drive)

### **13.6 Localización del personal vinculado al ensayo**

- Se conocerá en todo momento la localización del personal de salud y personal complementario relacionado con el presente estudio.
- Ninguna de las personas relacionadas con el presente protocolo podrá realizar viajes interdepartamentales o internacionales mientras dure el presente estudio.
- El personal relacionado con la atención o cuidado de los pacientes internados deberá estar presente físicamente en la infraestructura asignada al estudio durante el periodo de tratamiento o cuidado relacionado con sus funciones.

## **Capítulo XIV. ASEGURAMIENTO Y ASPECTOS LEGALES**

### **14.1 Aseguramiento de los recursos indispensables para el ensayo**

- El estudio no podrá ser iniciado sin que antes se realice la verificación de la infraestructura, equipamiento, insumos, dotación de personal profesional y de servicio y se apruebe su existencia y funcionamiento óptimos.
- La aprobación y disponibilidad del presupuesto es responsabilidad del monitor y gerente del proyecto, quienes emitirán una certificación de asignación presupuestaria dentro de las instancias correspondientes, en caso de no existir dicha certificación, el estudio no podrá dar inicio.

### **14.2 Coordinaciones de actividades previas al inicio del ensayo**

- Reunión de comité de investigación y presentación del protocolo
- Reunión administrativa gerencial y presentación de presupuesto certificado.
- Reunión del personal de salud y presentación de protocolo, firma de documento de confidencialidad.
- Reunión con personal de servicio y presentación de protocolo sobre aspectos relacionados a sus funciones y firma del documento de confidencialidad.
- Visita oficial a la infraestructura y verificación de existencia de condiciones mínimas para la conclusión satisfactoria del presente estudio. Firma de documento de verificación.

### **14.3 Autorizaciones y Aprobaciones del ensayo**

- Revisión de protocolo en su primera versión
- Revisión de protocolo en su segunda versión
- Revisión de protocolo en su versión final y aprobación por Comité de Investigación.
- Aprobación de protocolo por Comité Ético de Investigación Clínica Departamental.
- Autorización de inicio del estudio del Monitor y Gerente del presente estudio.



## Capítulo ANEXOS

Serán incluidos como Anexos los siguientes materiales, pudiendo incluirse otra información según se requiera:

- Modelo de Consentimiento Informado.
- Información e instrucciones a los sujetos del ensayo
- Información e instrucciones al Médico tratante
- Cuaderno de Recogida de Datos
- Instrucciones específicas al personal del ensayo (especificaciones para la realización de exámenes de laboratorio,
- Especificaciones al Farmacéutico para el control de las dosis y de los Códigos de Aleatorización (para el personal del Archivo del Centro de Aislamiento)
- Instrucciones para el llenado, revisión y rectificación de la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos
- Plan de Análisis Estadístico

### Responsabilidades:

- El Asistente de Investigación Clínica
  - Será el responsable de la redacción del protocolo, así como de todas las coordinaciones necesarias para efectuar dentro del calendario previsto las reuniones de trabajo con vistas al diseño del ensayo. Garantizará la participación del Responsable de Análisis Estadístico y del Responsable de Manejo de Datos.
- El Investigador Clínico Principal
  - Aportará los criterios clínicos necesarios y dará su acuerdo con la versión final del protocolo que será sometido a aprobación por las partes señaladas anteriormente.
- El Monitor
  - Proporcionará toda la información disponible sobre el producto en estudio.
- El Responsable de Análisis Estadístico
  - Será el encargado del cálculo del número de sujetos necesario y de la elaboración del Plan de Análisis Estadístico.
- El Responsable de Manejo de Datos
  - Será el encargado de revisar el diseño del Cuaderno de Recogida de Datos y sobre el protocolo en general.



- El Gerente de Proyecto
  - Será el responsable de las actividades de desarrollo y elaboración del protocolo de ensayo clínico incluyendo la búsqueda especializada de bibliografía con vistas a la elaboración del protocolo.

**Documentación:**

- Todas las versiones generadas durante la elaboración de un protocolo de ensayo clínico tendrán especificado la fecha de elaboración y el número de la versión, con vistas a su identificación.
- La primera versión del protocolo será sometida a revisión del Comité de Investigación
- La tercera versión será la definitiva entregada al promotor para su evaluación y aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Departamento de Oruro.
- La versión elaborada y aprobada por el Comité será codificada como Versión 1.

PRIMERA VERSIÓN



## Capítulo XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Molyneux DH., et al. Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol* 2003; 19:516-522.
- Trouiller P, Rey JL, Bouscharain P. Pharmaceutical development concerning diseases predominating in tropical regions: the concept of indigent drugs. *Ann Pharm Fr* 2000 (Jan); 58(1):43-6.
- Omura S. and Crump A. The life and times of ivermectin – a success story. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:984-989.
- Crump A. and Otguro K. Satoshi Omura: in pursuit of nature's bounty. *Trends Parasitol* 2005; 21:126-132.
- Addiss DG. & Brady MA. (2007). Morbidity management in the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: a review of the scientific literature. *Filaria Journal*, 6, 2.
- Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol* 2005 (Dec); 44(12):981-8.
- Colatrella B. The Mectizan Donation Program: 20 years of successful collaboration – a retrospective. *Ann Trop Med Parasitol* 2008 (Sep); 102 (Suppl 1):7-11.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002 (Oct); 42(10):1122-33.
- Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Pediatric infestations. *Pediatr Ann* 2009 (Jun); 38(6):326-32.
- Victoria J. Usos clínicos de la ivermectina: estado actual de su uso en humanos. *Rev Col Dermatol* 1999; 7(1):11-15.
- Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis* 2006 (Dec); 19(6):588-93.
- Geary TG. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends Parasitol* 2005; 21:530-2.
- Taylor MJ, Awadzi K, Basañez MG, et al. Onchocerciasis Control: Vision for the future from a Ghanaian perspective. *Parasit Vectors* 2009 (Jan 21); 2(1):7.
- Stingl P. Onchocerciasis: developments in diagnosis, treatment and control. *Int J Dermatol* 2009 (Apr); 48(4):393-6.
- 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.
- Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008 (May); 8(5):302-9.
- Mar Saez-De-Ocariz M, McKinster CD, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:264-7.
- 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
- 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.



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE ORURO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**



Av. Del Minero Edificio San Agustín II (Ex Almacenes COMIBOL) Teléfonos: 5237317- Fax 5247110 - 71848651

- 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.
- McGraw TA, Turiansky GW. Cutaneous myiasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:907-26.
- Victoria J, Trujillo R, Barreto M. Myiasis: a successful treatment with topical ivermectin. *Int J Dermatol* 1999; 38:142-4.
- Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Treatment of head lice. *Dermatol Ther* 2009 (Jul-Aug); 22(4):273-8.
- Victoria J, Ahumada NS, Gonzáles F. Pediculosis capitis: Tratamiento de 100 niños con ivermectina. *Act Terap Dermatol* 1997; 20(2):99-103.
- Victoria J. Ivermectina en pediculosis capitis *Act Terap Dermatol* 1998; 21(6):448-451.
- Chosidow O, et al. Oral Ivermectin versus Malathion Lotion. *N Engl J Med* 2010; 362:896-905.
- Hafner C. Scabies. *Hautarzt* 2009 (Feb); 60(2):145-59.
- Mumcuoglu KY, Gilead L. Treatment of scabies infestations. *Parasite* 2008; 15:248-51.
- Hicks MI, Elston DM. Scabies. *Dermatol Ther* 2009 (Jul-Aug); 22(4):279-92.
- Victoria J, Trujillo R. Topical ivermectin: a new successful treatment for scabies. *Pediatric Dermatol* 2001; 18(1):63-65.
- Chosidow O. Scabies. *N Engl J Med* 2006; 354:1718-27.
- Sule HM, Thacher TD. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate lotion for scabies in Nigerian patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76:392-5.
- 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.

<sup>ii</sup> 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.

<sup>iii</sup> Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, Orlowski 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.

<sup>iv</sup> Saqib, M., Abbas, G., Mughai, M. (2015) Successful management of ivermectin induced blindness in an African lion (*Panthera leo*) by intravenous administration of a lipid emulsion. *BMC veterinary research*, 11(1), 287.

<sup>v</sup> 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.

<sup>vi</sup> Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002 (Oct); 42(10):1122-33.

<sup>vii</sup> Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Pediatric infestations. *Pediatr Ann* 2009 (Jun); 38(6):326-32.