## ORIGINAL

Ivermectina como coadyuvante en la epilepsia refractaria

## Jesús A. Diazgranados-Sánchez, José L. Mejía-Fernández, Lissette S. Chan-Guevara, Mauricio H. Valencia-Artunduaga, Jonathan L. Costa

00 57 602 3877844 Cali Clinica Neurologos de Occidente

**Introducción.** La ivermectina es un 22’23 dihidroderivado de las avermectinas beta-1a, un anti arasitario de uso veterina- rio y humano de gran eficacia, utilizado para tratar endoparásitos de difícil control, como la filariasis y la oncocercosis. Tiene una vida media plasmática de al menos 16 horas. Las dosis terapéuticas recomendadas varían entre 0,05 y 0,40 mg/kg, sin efectos indeseados ni riesgo para la vida humana. Pasó de ser un gran éxito en sanidad animal a su aplicación en se- res humanos, donde ha tenido gran impacto. Estudios en ciencias básicas han demostrado que la ivermectina tiene efec- tos anticonvulsionantes en diferentes modelos animales epilépticos, donde se han descritos cinco diferentes mecanismos de acción.

**Pacientes y métodos.** Estudio descriptivo, observacional prospectivo, realizado entre 2013 y 2015, con 32 pacientes epi- lépticos refractarios, quienes recibieron ivermectina como tratamiento coadyuvante en dosis de 10 mg/día, tres o siete veces por semana, controlados cada tres meses, seguidos durante 12-24 meses, sin retirada de los medicamentos anti- convulsionantes que recibían previamente.

**Resultados.** Progresivamente, los pacientes entraron en control de las crisis. Al final del período de seguimiento progra- mado, el porcentaje total de reducción de las crisis fue del 97%. El 57% de estos pacientes no volvió a presentar crisis des- de el inicio del tratamiento, y todos los pacientes se encontraron libres de crisis según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia.

**Conclusión.** La ivermectina ha sido útil como coadyuvante y ha logrado una significativa disminución de crisis en este gru- po de pacientes farmacorresistentes.

**Palabras clave.** Anticonvulsionante. Antiparasitario. Epilepsia. GABA. Ivermectina. Refractario.

Universidad del Valle

(J.A. Diazgranados-Sánchez,

M.H. Valencia-Artunduaga); Universidad Libre Seccional de Cali (J.L. Mejía-Fernández, L.S. Chan- Guevara); Neurólogos de Occidente SAS (J.A. Diazgranados-Sánchez,

J.L. Mejía-Fernández, M.H. Valencia- Artunduaga); Cali, Colombia. Universidad de Buenos Aires; Buenos Aires, Argentina (J.A. Diazgranados-Sánchez). Pritzker School of Medicine; University of Chicago; Chicago, IL, Estados Unidos (J.L. Costa). Staedtisches Klinikum; Braunschweig, Alemania (L.S. Chan-Guevara).

Correspondencia:

Dr. Jesús Alberto Diazgranados Sánchez. Neurólogos de Occidente SAS. Calle 5B5. N38-38. Santiago de Cali, Valle, Colombia.

E-mail:

dirmedica@ neurologosdeoccidente.com

# Introducción

Descubierta en la década de los años setenta, la iver- mectina es un medicamento pionero y original; es un 22’23 dihidroderivado de las avermectinas β-1a

> 80%, β-1b < 20%, de la familia de las lactonas ma- crocíclicas, producida por el actinomiceto *Strepto­ myces avermitilis,* aislado exclusivamente de un mi- croorganismo del suelo [1].

Originalmente introducido como medicina vete- rinaria en 1981, mata a una amplia gama de endo- y ectoparásitos en el ganado y otros animales, y des- de hace más de 30 años se usa en humanos para tra- tar endoparásitos de difícil control, como filariasis, oncocercosis o estrongiloidiasis, y también ectopa- rásitos, como pediculosis *capitis* y miasis; con gran eficacia y seguridad, con ocasionales y mínimos efectos colaterales, actúa en la unión mioneural so- bre receptores en el canal de cloro, aumentando su permeabilidad causando parálisis en gusanos adul- tos, o por un mecanismo inmune mediado en el hués- ped cuando actúa sobre formas inmaduras [1,2]. La

vida media de la ivermectina en el plasma es al me- nos de 16 horas, pero su efecto dura mucho más. Absorbida principalmente en el intestino, pasa al torrente sanguíneo después de administrarse por vía oral, se metaboliza en el hígado y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente por las heces, y menos del 1% de la dosis se excreta en la orina.

Las dosis terapéuticas recomendadas varían en- tre 0,05 y 0,40 mg/kg sin efectos indeseados y sin riesgo para la vida humana; al suministrarla en do- sis de 0,20 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas a las cuatro horas son de 20 ng/mL, mientras que las dosis tóxicas son del orden de 6,6 a 8,6 mg/kg, lo cual puede llevar a vómito, visión borrosa, midriasis, ataxia, temblor y coma. Las dosis letales son del orden de 24 mg/kg. Todo lo anterior nos permite considerar la ivermectina como un medicamento muy seguro en los seres hu- manos, en quienes se ha visto una baja toxicidad, a diferencia de otras especies animales. No se han descrito efectos negativos sobre la reproducción ni el embarazo [1].

Declaración de intereses:

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés alguno con ningún producto comercial que contenga ivermectina como componente base, y que esta investigación no ha recibido financiación por parte de organismos públicos ni entidades privadas.

Nota:

Trabajo presentado como póster en el XII Congreso Colombiano de Neurología (Cali, Colombia, febrero de 2016). Su resumen se publicó en *Acta Neurológica Colombiana*.

Aceptado tras revisión externa:

20.01.17.

Cómo citar este artículo: Diazgranados-Sánchez JA, Mejía- Fernández JL, Chan-Guevara LS, Valencia-Artunduaga MH, Costa JL. Ivermectina como coadyuvante en la epilepsia refractaria. Rev Neurol 2017; 65: 303-10.

© 2017 Revista de Neurología

La ivermectina pasó de ser un gran éxito en la sanidad animal a su aplicación y uso generalizado en los seres humanos, donde ha tenido un gran im- pacto, lo que ha llevado a muchos a describirla como el fármaco ‘maravilloso’. Han recibido iver- mectina más de 200 millones de personas gracias a las iniciativas de colaboración entre la Organiza- ción Mundial de la Salud y la farmacéutica Merck, ha tenido un enorme impacto global en la salud y los beneficios para toda la humanidad son incon- mensurables [3].

También se ha utilizado para superar con éxito otras enfermedades humanas y se prevén nuevos usos todavía en búsqueda [3,4]. Algunos antipara- sitarios ya se han utilizado para aumentar la inmu- nidad en un número de enfermedades humanas, incluyendo lepra, enfermedad de Hodgkin, artritis reumatoide y en terapia adyuvante de cáncer colo- rrectal. La capacidad para estimular la respuesta inmune de los animales ofrece un nuevo medio de intervención de la enfermedad, y las investigacio- nes futuras sobre los efectos inmunomoduladores de antiparasitarios tanto en los seres humanos co- mo en los animales domésticos de granja propor- cionarán métodos adicionales de tratamiento en sujetos inmunodeprimidos [5].

Varios estudios en ciencias básicas han demos- trado que la ivermectina tiene efectos anticonvul- sionantes en una variedad de modelos animales epi- lépticos. Crichlow [6] informó de que en pollos con epilepsia fotosensible, genéticamente determina- dos, la ivermectina proporcionó una protección efi- caz contra convulsiones hasta 24 horas después de la administración; por su parte, Ammendola et al

[7] mostraron que la avermectina (30 y 50 mg/kg intraperitoneal) protegía significativamente a rato- nes DBA/2 frente a ataques inducidos por sonido; también comunicaron que, en ratas, las convulsio- nes inducidas por la cefazolina se atenuaron con 10 y 20 mg/kg (intraperitoneales) de ivermectina; ade- más, el efecto protector del diacepam contra con- vulsiones tónicas inducidas por el pentilenetetrazol se aumentó. Finalmente, Mayer y Horton [8] notifi- caron que en ataques inducidos en ratones con mo- nometilhidracina, la ivermectina, administrada sola (5, 10 o 15 mg/kg) o en combinación con diacepam en dosis de 10 mg/kg de ivermectina y 5 mg/kg de diacepam, impedía las convulsiones y la muerte en todos los ratones tratados. Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la ivermectina es anticon- vulsionante en algunos, pero no en todos los mo- delos animales de convulsiones, y aunque la activi- dad anticonvulsionante es aparentemente débil, tie- ne una larga duración de acción [9].

Los mecanismos de acción, estudiados y descri- tos por Campbell [1] y posteriormente por otros autores, son:

* Actúa como agonista del ácido γ-aminobutírico (GABA); en una publicación más reciente se de- muestra que actúa sobre receptores del subtipo α1β3γ2 [9,10].
* Estimula la liberación presináptica de GABA.
* Potencia la unión del GABA con su receptor.
* Revierte la resistencia de la P-glucoproteína aso- ciada a múltiples fármacos [11,12].
* Modula la respuesta inmune, descrita en la para- sitosis y lesiones inflamatorias de la rosácea en humanos [4,13-16].

Ante el amplio uso como antiparasitario humano, los excelentes resultados obtenidos y los mínimos efectos indeseados, decidimos realizar algunos en- sayos clínicos para tratar la espasticidad postrau- mática [17] y posteriormente la neurocisticercosis farmacorresistente [4], cuyos pacientes no presen- taron efectos indeseados, tal como había demostra- do Campbell [1].

Ante estos resultados y la perspectiva de su efec- to antiepiléptico, nos planteamos cuántos más fár- macos antiepilépticos con similares mecanismos de acción necesitamos para el control de crisis en el 30-35% de los pacientes, quienes todavía hoy en día carecen de solución, y si éste es el único camino para lograr el control de todos los pacientes con epilepsia [18]. Es evidente que no, ya que se obvian los numerosos factores que contribuyen a la farma- corresistencia en la epilepsia y que han sido poco explorados, como los diferentes polimorfismos de las enzimas metabolizadoras e inductoras de los fármacos antiepilépticos, polimorfismos en los re- ceptores [18-20] y la sobreexpresión de las sustan- cias transportadoras de fármacos, como la P-gluco- proteína, asociadas a la resistencia a múltiples fár- macos [21-23].

Por otra parte, según criterios de la Liga Interna- cional contra la Epilepsia (ILAE), se consideran re- fractarios a la terapia farmacológica a los pacientes que hayan utilizado al menos dos anticonvulsionan- tes con indicación y dosis adecuadas en monotera- pia o politerapia sin alcanzar un **estado libre de cri- sis,** que es el período de tiempo máximo que se al- canza sin presentar episodios convulsivos una vez iniciado el tratamiento. Éste debe ser por lo menos **tres veces el período intercrisis promedio de dicho paciente;** en caso de ser el intervalo máximo libre de crisis menor a cuatro meses, éste debe permanecer sin crisis durante 12 meses para poder considerarse que ha alcanzado un estado libre de crisis [23,24].

**Tabla I.** Datos demográficos de los pacientes en estudio de epilepsia refractaria en tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) e ivermectina como coadyuvante.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sexo Edad actual | Edad de inicio | Número de | Dosis de iver- | **Crisis preiver-** | **Crisis postiver-** | Tiempo libre de | Efectos | Lesión |
|  |  | (años) | de crisis (años) | FAE actuales | mectina/semana | **mectina/año** | **mectina/año** | crisis (meses) | adversos | estructural |
| Paciente 1 | Varón | 59 | 9 | 4 | 70 mg | **48** | **0** | 18 | No | Sí |
| Paciente 2 | Mujer | 60 | 9 | 2 | 30 mg | **360** | **0** | 24 | No | Sí |
| Paciente 3 | Mujer | 62 | 40 | 3 | 30 mg | **120** | **0** | 24 | No | Sí |
| Paciente 4 | Mujer | 22 | 17 | 1 | 20 mg | **72** | **0** | 24 | No | No |
| Paciente 5 | Varón | 21 | 17 | 2 | 20 mg | **144** | **0** | 24 | No | No |
| Paciente 6 | Mujer | 55 | 12 | 2 | 30 mg | **48** | **0** | 24 | No | No |
| Paciente 7 | Varón | 26 | 2 | 3 | 30 mg | **360** | **1** | 24 | No | Sí |
| Paciente 8 | Varón | 19 | 3 | 2 | 30 mg | **180** | **60** | 12 | No | No |
| Paciente 9 | Varón | 58 | 37 | 2 | 30 mg | **120** | **0** | 24 | No | No |
| Paciente 10 | Mujer | 52 | 12 | 3 | 30 mg | **360** | **4** | 7 | No | No |
| Paciente 11 | Mujer | 48 | 5 | 2 | 30 mg | **36** | **12** | 15 | No | No |
| Paciente 12 | Mujer | 44 | 12 | 3 | 30 mg | **204** | **16** | 18 | Sí a | Sí |
| Paciente 13 | Varón | 19 | 6 | 2 | 30 mg | **456** | **15** | 24 | No | No |
| Paciente 14 | Varón | 37 | 9 | 4 | 30 mg | **360** | **0** | 15 | No | No |
| Paciente 15 | Varón | 30 | 10 | 3 | 70 mg | **156** | **3** | 12 | No | Sí |
| Paciente 16 | Varón | 39 | 14 | 3 | 30 mg | **288** | **1** | 18 | Sí b | No |
| Paciente 17 | Varón | 43 | 15 | 4 | 70 mg | **24** | **0** | 18 | No | Sí |
| Paciente 18 | Mujer | 34 | 34 | 3 | 30 mg | **576** | **0** | 24 | No | No |
| Paciente 19 | Varón | 32 | 9 | 2 | 30 mg | **360** | **2** | 18 | No | No |
| Paciente 20 | Varón | 42 | 13 | 2 | 30 mg | **24** | **0** | 12 | No | No |
| Paciente 21 | Varón | 67 | 20 | 1 | 70 mg | **72** | **0** | 14 | No | No |
| Paciente 22 | Varón | 58 | 20 | 3 | 30 mg | **120** | **0** | 12 | No | No |
| Paciente 23 | Varón | 60 | 15 | 1 | 30 mg | **432** | **0** | 13 | No | Sí |
| Paciente 24 | Mujer | 63 | 6 | 2 | 30 mg | **156** | **0** | 14 | No | Sí |
| Paciente 25 | Mujer | 50 | 44 | 3 | 45 mg | **360** | **24** | 12 | No | No |
| Paciente 26 | Mujer | 40 | 35 | 2 | 30 mg | **288** | **2** | 14 | No | No |
| Paciente 27 | Mujer | 34 | 10 | 1 | 30 mg | **72** | **0** | 14 | No | No |
| Paciente 28 | Varón | 49 | 12 | 2 | 30 mg | **120** | **0** | 16 | No | No |
| Paciente 29 | Varón | 67 | 50 | 3 | 30 mg | **48** | **1** | 16 | No | No |
| Paciente 30 | Varón | 33 | 26 | 2 | 30 mg | **72** | **0** | 16 | No | No |
| Paciente 31 | Varón | 54 | 51 | 2 | 30 mg | **180** | **3** | 12 | No | Sí |
| Paciente 32 | Mujer | 52 | 52 | 2 | 30 mg | **60** | **0** | 12 | Sí b | No |

a Mareo transitorio; b Diarrea transitoria.

**Tabla II.** Número de crisis por paciente y fármacos antiepilépticos.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Fármacos antiepilépticos | N.º de crisis |
| Paciente 1 | Cuatro: lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico, lacosamida | 48 |
| Paciente 2 | Dos: lacosamida, lamotrigina | 360 |
| Paciente 3 | Tres: levetiracetam, lamotrigina, lacosamida | 120 |
| Paciente 4 | Una: lamotrigina | 72 |
| Paciente 5 | Dos: levetiracetam, lacosamida | 12 |
| Paciente 6 | Dos: ácido valproico, lamotrigina | 48 |
| Paciente 7 | Tres: lamotrigina, levetiracetam, lacosamida | 360 |
| Paciente 8 | Dos: lacosamida, lamotrigina | 180 |
| Paciente 9 | Dos: levetiracetam, lamotrigina | 120 |
| Paciente 10 | Tres: lamotrigina, levetiracetam, lacosamida | 360 |
| Paciente 11 | Dos: levetiracetam, lacosamida | 36 |
| Paciente 12 | Tres: levetiracetam, oxcarbacepina, lamotrigina | 204 |
| Paciente 13 | Tres: lacosamida, lamotrigina, lacosamida | 456 |
| Paciente 14 | Cuatro: lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico, topiramato | 360 |
| Paciente 15 | Tres: lamotrigina, levetiracetam, lacosamida | 156 |
| Paciente 16 | Tres: levetiracetam, lamotrigina, lacosamida | 288 |
| Paciente 17 | Tres: levetiracetam, lacosamida, lamotrigina | 24 |
| Paciente 18 | Tres: levetiracetam, lacosamida, lamotrigina | 576 |
| Paciente 19 | Dos: ácido valproico, lamotrigina | 360 |
| Paciente 20 | Una: fenobarbital | 144 |
| Paciente 21 | Una: lamotrigina | 72 |
| Paciente 22 | Tres: lamotrigina, ácido valproico | 120 |
| Paciente 23 | Una: lacosamida | 432 |
| Paciente 24 | Dos: levetiracetam, lamotrigina | 156 |
| Paciente 25 | Tres: levetiracetam, lacosamida, lamotrigina | 360 |
| Paciente 26 | Dos: vigabatrina, ácido valproico | 288 |
| Paciente 27 | Dos: lamotrigina, lacosamida | 72 |
| Paciente 28 | Dos: vigabatrina, oxcarbacepina | 120 |
| Paciente 29 | Tres: levetiracetam, lamotrigina, gabapentina | 48 |
| Paciente 30 | Dos: lamotrigina, vigabatrina | 72 |
| Paciente 31 | Dos: levetiracetam, carbamacepina | 180 |
| Paciente 32 | Dos: levetiracetam, lamotrigina | 60 |

Otras formas de crisis, llamadas en *cluster* o racimos, implican dos a más ataques en menos de 24 horas, con recuperación de la conciencia entre ataques.

El objetivo del trabajo ha sido demostrar las pro- piedades antiepilépticas de la ivermectina en pa- cientes con epilepsia refractaria según los criterios de la ILAE, incluidos los que tienen formas de crisis en *cluster* o racimos.

# Pacientes y métodos

Desarrollamos un estudio **descriptivo, observacio- nal prospectivo**, entre los años 2013-2015, en Neu- rólogos de Occidente SAS, en Cali, Colombia, don- de se realizan 1.500 consultas anuales con diagnós- tico de epilepsia. Los datos se extrajeron tomando sólo las historias clínicas de los pacientes con crite- rios de refractariedad según la ILAE, quienes fue- ron incluidos en el estudio en forma consecutiva.

Planteamos al paciente o a sus familiares la posi- bilidad de participar, previa explicación de posibles riesgos y beneficios, quienes accedieron a autorizar su participación en él de manera voluntaria, previa firma de **consentimiento informado** por cada pa- ciente o familiar responsable.

Se incluyó a adultos mayores de 17 años, de am- bos sexos, con epilepsias claramente demostradas, **con tiempo de evolución no inferior a 10 años, re- fractarios a tratamientos farmacológicos.**

Se excluyó a menores de 17 años y tiempos de evolución inferiores a 10 años. Tampoco fueron in- cluidos pacientes con pseudocrisis, con falta de ad- hesión al tratamiento farmacológico o presencia de otras enfermedades sistémicas.

Los tipos de epilepsia se clasificaron según los cri- terios clínicos y paraclínicos de la ILAE. Solicitamos estudios de neuroimagen (resonancia magnética de 1,5 o 3 T o tomografía axial computarizada craneal) y estudios electroencefalográficos (videoelectroen- cefalograma o electroencefalograma simple), con el propósito de determinar una lesión estructural o una actividad crítica de tipo epileptiforme.

El grupo de estudio consta de 32 pacientes, a quienes se hizo un registro previo de crisis epilépti- cas, cuya frecuencia se cuantificó de forma estanda- rizada en períodos de cuatro semanas (crisis mensua- les) al menos en los seis meses anteriores al inicio de la ivermectina como tratamiento coadyuvante en dosis de 10 mg tres veces por semana (lunes, miér- coles y viernes) en una dosis/día. El medicamento en presentación líquida se retiraba del recipiente con aguja y jeringa, se suministraba directamente en la boca previa retirada de la aguja y se ingería con

agua, para evitar que el fármaco se adhiriera a la su- perficie del vaso y disminuyera la dosis suministra- da. Igualmente, el frasco se guardaba en su caja ori- ginal para no ser expuesto y degradado por la luz, y mantenía así su eficacia en el tiempo. En quienes presentaron crisis durante el seguimiento, la dosis se incrementó a uso diario, durante un período de observación de 12-24 meses, donde realizamos un corte para efectos de publicación, pero el segui- miento y la terapia farmacológica continúan hoy en día. Adicionalmente se llevaron a cabo cuatro re- uniones grupales, una cada seis meses, con los pa- cientes o familiares para intercambiar las experien- cias con relación al uso de la ivermectina. No hici- mos cambios o retirada de la medicación que los pacientes recibían previamente, salvo en casos de intolerancia, como somnolencia marcada, *rash* cu- táneo u otro tipo de afectación discapacitante atri- buible a los medicamentos.

Se estudiaron variables demográficas, entre las que incluimos: edad cronológica y de inicio de las crisis epilépticas, tiempo de duración de crisis no controladas, tiempo de tratamiento con ivermecti- na, fármacos antiepilépticos y dosis usados antes de la ivermectina, número de crisis/año previo y pos- terior a la ivermectina, semiología de las crisis más frecuentes, número de pacientes con crisis en *clus­ ter* y determinación de lesión estructural encefálica, por revisión de imágenes de resonancia magnética. Cada cuatro meses se realizaron rutinariamente en cada paciente: hemograma y pruebas bioquími- cas en el suero, como creatinina, electrólitos y tran-

saminasas.

Los datos se analizaron con el programa estadís- tico SPSS y Excel. Se calcularon frecuencias, pro- medios, medias, medianas y desviación estándar pa- ra los datos.

# Resultados

El 59% de los pacientes eran hombres, y el 41%, mujeres, con un rango etario de 18-67 años y una media de 44,6 ± 14,6 años; la media de inicio de crisis fue de 20,0 ± 13,9 años, y la media de crisis no controladas, de 27,7 ± 15,8 años, con una in- gesta de uno a tres medicamentos por día. El tiem- po de tratamiento con ivermectina varió entre 12 y 24 meses, con una disminución en la media de crisis epilépticas/año previo al uso de ivermectina de 196 ± 151 (rango: 24-576), tomando fármacos antiepilépticos tradicionales, a una media de 4,5 ± 12 crisis/año (rango: 0-60) al adicionar la ivermec- tina en dosis variable entre 30 o 70 mg/semana, y

**Tabla III.** Crisis en *cluster*.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Tiempo de inicio de las crisis epilépticas | *Cluster*(n.º de crisis diarias) |
| Paciente 1 | 28 años | 6 diarias-6 veces por mes |
| Paciente 2 | 23 años | 12 diarias, cada 4 meses |
| Paciente 3 | 19 años | 4-5 diarias, 2-3 veces por mes |
| Paciente 4  | 54 años | 2 diarias, 5 veces por mes |
| Paciente 5 | 39 años | 4 diarias, 3 veces por mes |
| Paciente 6 | 44 años | 4-6 diarias, 2 veces por mes |
| P aciente 7 | 32 años | 12 diarias |
| Paciente 8 | 60 años | 4 diarias, 4 días seguidos |
| Paciente 9 | 34 años | 4 diarias, 4 veces por mes |
| Paciente 10 | 52 años | 4 diarias, 3 veces por mes |
| Paciente 11  | 26 años | 3 diarias 3 veces por mes |
| Paciente 12 | 19 años | 2 diarias, 3 veces por mes |
| Paciente 13 | 60 años | 3 diarias cada 8 días |
| Paciente 14 | 37 años | 10 diarias, 3 veces en el mes |
| Paciente 15  | 54 años | 2 diarias, 3 veces por mes |
| Paciente 16 | 50 años | 3 diarias, cada 8 días |
| Paciente 17 | 60 años | 3-4 diarias, 3 veces al mes |

una mediana que pasa de 150 a 0, lo cual, a su vez, significa una reducción porcentual de crisis del 97% (Tablas I y II). Si seguimos los criterios de la ILAE al respecto, todos los pacientes están libres de crisis, a pesar de que incluimos 17 pacientes (57%) que presentaban, antes de usar la ivermecti- na, estados epilépticos de repetición de tipo *clus­ ter* (Tabla III).

Los tipos de crisis más frecuentes fueron las fo- cales con generalización secundaria (50%), las foca- les complejas (30%) y las generalizadas (20%), cuya etiología no se demostró en el 55%, mientras que el 45% eran portadores de una lesión estructural (Ta- bla IV).

Como efectos adversos cabe apuntar diarrea de corta duración en dos pacientes y mareo en uno.

En las pruebas sanguíneas durante el período de seguimiento, los pacientes no mostraron alteracio-

**Tabla IV.** Pacientes y lesión estructural.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Edad | Sexo | Tipo de lesión estructural |
| Paciente 1 | 44 años | Mujer | Displasia cortical temporal derecha |
| Paciente 2 | 30 años | Varón | Heterotopía de la sustancia gris y asta occipital derecha |
| Paciente 3 | 37 años | Varón | Encefalitis de Rasmussen |
| Paciente 4 | 33 años | Varón | Posresección de un craneofaringioma |
| Paciente 5 | 34 años | Mujer | Gliosis posmeningoencefalitis |
| Paciente 6 | 60 años | Varón | Esclerosis mesial temporal izquierda |
| Paciente 7 | 43 años | Varón | Displasia cortical temporal derecha |
| Paciente 8 | 60 años | Varón | Secuelas de panencefalitis sarampionosa |
| Paciente 9 | 54 años | Varón | Ictus frontal corticosubcortical |
| Paciente 10 | 54 años | Mujer | Esclerosis mesial temporal, secuelas de hipoxia perinatal |

nes hepáticas, renales, tiroideas ni tampoco hema- tológicas en los leucocitos, las plaquetas ni los gló- bulos rojos, ni en las pruebas de coagulación.

# Discusión

El gran volumen de pacientes con epilepsia que pre- sentan resistencia a los fármacos antiepilépticos ha motivado un gran esfuerzo en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, razón por la que en los últimos 25 años se han introducido un gran nú- mero de ellos, con mecanismos de acción diversos, que han aumentado de manera notoria el arsenal te- rapéutico en el tratamiento [24,25]. No obstante, los nuevos fármacos antiepilépticos, aunque presentan mejores perfiles farmacocinéticos y de tolerancia que los previos, no han incrementado de forma sus- tancial la proporción de pacientes controlados y aún seguimos hablando de que al menos un 30% de los pacientes son farmacorresistentes [26,27].

Dadas las enormes implicaciones que entraña la persistencia de las crisis epilépticas, la disfunción cognitiva es uno de los principales contribuyentes a la carga de enfermedad, ya que puede interrumpir el desarrollo intelectual en los niños y el estado fun- cional, así como la calidad de vida, en los adultos, lo que podría prevenirse o mejorarse mediante el con- trol agresivo de crisis [28,29]. De consideraciones como las anteriores nace la necesidad de brindar un control temprano con recursos terapéuticos más

eficaces, lo cual ha suscitado un gran interés en el conocimiento global de los pacientes que no res- ponden al tratamiento con fármacos antiepilépti- cos, fortaleciendo la búsqueda de fármacos con di- ferentes mecanismos de acción [23], incluido el co- nocimiento reciente sobre causas inmunológicas de epilepsias, con presencia de autoanticuerpos contra receptores extracelulares u organelas intracelulares que constituirían aproximadamente un 10% de las formas farmacorresistentes [30-32].

La ivermectina actúa con fuerte afinidad, descri- ta en roedores sobre los receptores del GABAA sub-

tipo α1β3γ2 [9,10]. Otro mecanismo de acción muy buscado en la epilepsia es la reversión de la resis- tencia de la P-glucoproteína asociada a múltiples

fármacos, entre ellos los antiepilépticos [20-23], lo cual podríamos considerar que ocurre en los pa- cientes a quienes dimos ivermectina como coadyu- vante y no como monoterapia aislada, lo que proba- blemente permitió potenciar el efecto antiepilépti- co de los fármacos convencionales. Finalmente, de- bemos considerar la posibilidad de que algunos de nuestros pacientes cursen con formas epilépticas inmunomediadas, donde cabría otro de los meca- nismos de acción descritos, como la modulación de la respuesta inmune. Este amplio espectro de ac- ción demostrado es lo que nos ha permitido el am- plio control de crisis durante el tiempo de segui- miento, actuando en cada paciente por mecanismos de acción que funcionan de manera simultánea o de forma independiente; sea de uno u otro modo, la reducción promedio de las crisis en este grupo de paciente fue del 97%, cifra jamás descrita con los fármacos antiepilépticos que existen en el mercado. Hay que tener en cuenta que incluimos a 17 pacien- tes con estados epilépticos frecuentes de tipo *clus­ ter,* quienes habitualmente no son tenidos en cuen- ta en los protocolos de epilepsia refractaria que aprueba la Food and Drug Administration estado- unidense para el estudio de nuevos fármacos. Adi- cionalmente, encontramos en los pacientes una me- joría subjetiva en sus funciones mentales superio- res, como atención, concentración y memoria, y una mayor independencia para sus actividades co- tidianas, lo que constituye un beneficio adicional que brinda el control de crisis, o el fármaco, que in- fluye no sólo en la calidad de vida de los pacientes, sino también en su ámbito familiar.

En múltiples estudios de ciencias básicas se ha demostrado el efecto anticonvulsionante de la iver- mectina en diferentes modelos animales de epilep- sia, como ya se ha sugerido en estudios que han uti- lizado la ivermectina para control antiparasitario [33,34] y que hemos logrado evidenciar en estos pa-

cientes refractarios, donde verificamos un extraor- dinario control de crisis como no se ha descrito hasta ahora con fármacos de vieja y nueva genera- ción en diferentes dosis y combinaciones.

Después de las primeros tratamientos masivos con ivermectina para el tratamiento de la oncocer- cosis, investigadores ugandeses notaron y descri- bieron en 1992 una disminución en la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas hasta en un 37% de los pacientes, lo cual se planteó que podría de- berse a un efecto anticonvulsionante de la ivermec- tina o a una mala información de los pacientes que no recordaran o no tuvieran un buen registro de crisis y finalmente secundario a la muerte de los parásitos [33]. Recientemente, en la República del Congo, otros investigadores, 24 años después, han publicado que, en su búsqueda del porqué de la ele- vada prevalencia de epilepsia en zonas endémicas de oncocercosis, han detectado que entre los facto- res que aumentan el riesgo en estas zonas está la falta de tratamiento con ivermectina [34], lo cual sugeriría un efecto antiepiléptico de este fármaco, tal como hoy en día podemos afirmar para este gru- po de pacientes tratados con el propósito directo del control de las crisis y no como un hallazgo inci- dental en pacientes tratados para el control de su parasitosis.

Consideramos que deben realizarse estudios de seguimiento más rigurosos que ayuden a darle vali- dez a nuestros hallazgos y poder ofrecer a los pa- cientes la oportunidad de un mejor control de las crisis, ya que, a mayor tiempo de presentación, me- nores son las probabilidades de remisión espontá- nea, además de que el control de la epilepsia mejora el pronóstico para los pacientes y consecuentemen- te les permitirá llevar una mejor calidad de vida, en- tendida ésta como bienestar físico, mental y social.

No dudamos, con base en esta experiencia, que la ivermectina será de gran utilidad en pacientes epilépticos refractarios, especialmente en países en vías de desarrollo con condiciones socioeconómi- cas menos favorables, donde la capacidad de acce- der a un fármaco de bajo coste, dosificación única interdiaria o diaria y carencia casi absoluta de efec- tos indeseados facilitará la adhesión al tratamiento y evitará el deterioro cognitivo asociado al no con- trol de la epilepsia.

Hoy en día existe un interés creciente en los efectos de esta molécula sobre múltiples patologías y es así como podemos corroborar que el número de investigaciones y publicaciones de ciencias bási- cas y clínicas en seres humanos aumentan conti- nuamente, como se demuestra al ingresar en busca- dores como PubMed de la Biblioteca Nacional y del

Instituto Nacional de la Salud en Estados Unidos, donde existen al menos 6.500 referencias bibliográ- ficas sobre este tema.

**Bibliografía**

1. Campbell W. Ivermectin and abamectin. New York: Springer Verlag; 1989.
2. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. Int J Antimicrob Agents 2008; 31: 91-8.
3. Crump A, Omura S. Ivermectin, ‘wonder drug’ from Japan: the human use perspective. Proc Jpn Acad Ser B 2011; 87: 13-28.
4. Diazgranados-Sánchez JA, Barrios-Arrázola G, Costa JL, Burbano-Pabón J. Pinzón-Bedoya J. Ivermectina como alternativa terapéutica en neurocisticercosis resistente al tratamiento farmacológico convencional. Rev Neurol 2008; 46: 671-4.
5. Sajid M, Iqbal Z, Muhammad G, Iqbal M. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. Parasitology 2005; 132: 301.
6. Crichlow E. Anticonvulsant effects of ivermectin in genetically epileptic chickens. Neuropharmacology 1986; 25: 1085-8.
7. Ammendola D, De Sarro A, Gemana G, Naccari F, Rotiroti D. Anticonvulsant effects of avermectin in DBA/2 mice and rat. Exp Biol 1988; 48: 13-7.
8. Mayer TW, Horton ML. Modulation of monomethylhydrazine- induced seizures by ivermectin. Toxicol Lett 1991; 57: 167-73.
9. Dawson GR, Wafford KA, Smith A, Marshall GR, Bayley PJ, Schaeffer JM, et al. Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the gamma- aminobutyric acid (A) receptor. J Pharmacol Exp Ther 2000; 295: 1051-60.
10. Estrada-Mondragón A, Lynch JW. Functional characterization of ivermectin binding sites in α1β2γ2L GABA(A) receptors. Front Mol Neurosci 2015; 8: 55.
11. Pouliot J, L’Heureux F, Liu Z, Prichard R, Georges E. Reversal of P-glycoprotein-associated multidrug resistance by ivermectin. Biochem Pharmacol 1997; 53: 17-25.
12. Lespine A, Ménez C, Bourguinat C, Prichard R. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: prospects for reversing transport-dependent antihelmintic resistance. Int J Parasitol 2012; 2: 58-75.
13. Soboslay P, Dreweck C, Hoffmann W, Lüder C, Heuschkel C, Görgen H, et al. Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis. Reversal of lymphocytopenia, cellular anergy and deficient cytokine production after single treatment. Clin Exp Immunol 2008; 89: 407-13.
14. Steel C, Lujan-Trangay A, González-Peralta C, Zea-Flores G, Nutman T. Immunologic responses to repeated ivermectin treatment in patients with onchocerciasis. J Infect Dis 1991; 164: 581-7.
15. Kick LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schauber J. Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. J Drugs Dermatol 2016; 15: 325-32.
16. Akuffo H, Maasho K, Lavebratt C, Engstrom K, Britton S. Ivermectin-induced immunopotentiation in onchocerciasis: recognition of selected antigens following a single dose of ivermectin. Clin Exp Immunol 1996; 103: 244-52.
17. Costa J, Diazgranados J. Ivermectin for spasticity in spinal-cord injury. Lancet 1994; 343: 739.
18. Herranz JL. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos? Rev Neurol 2004; 38: 167-72.
19. Bowery N, Price G, Hudson A, Hill D, Wilkin G, Turnbull M. GABA receptor multiplicity visualization of different receptor types in the mammalian CNS. Neuropharmacology 1984; 23: 219-31.
20. Didier A, Loor F. The abamectin derivative ivermectin is a potent P-glycoprotein inhibitor. Anticancer Drugs 1996; 7: 745-51.
21. Wikinski S. Mecanismos farmacocinéticos de resistencia en el tratamiento psicofarmacológico. El rol de la glicoproteína-P. Revista Argentina de Psiquiatría 2005; 16: 405-11.
22. Thoeringer C, Wultsch T, Shahbazian A, Painsipp E, Holzer P. Multidrug-resistance gene 1-type P-glycoprotein (MDR1 P-Gp) inhibition by tariquidar impacts on neuroendocrine and behavioral processing of stress. Psychoneuroendocrinology 2007; 32: 1028-40.
23. Kwan P, Brodie M. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 224-35.
24. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Allen-Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2009; 51: 1069-77.
25. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. Rev Neurol 2002; 35: 931-53.
26. Marson A. New drug treatments for epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 143-7.
27. Wood A, Brodie M, Dichter M. Antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996; 334: 168-75.
28. Greener M. Beyond seizures: understanding cognitive deficits in epilepsy. Prog Neurol Psychiatry 2013; 17: 31-2.
29. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Controversias en torno a los nuevos fármacos antiepilépticos. Rev Neurol 2001: 31: 165-71.
30. Lodhi S, Agrawal N. Neurocognitive problems in epilepsy. Adv Psychiatr Treat 2012; 18: 232-40.
31. Vincent A, Bien C, Irani S, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. Lancet Neurol 2011; 10: 759-72.
32. Rüegg-Spanzer J. Immune therapy for pharmacoresistant epilepsy: ready to go? Neurology 2014; 82: 1572.
33. Kipp W, Burnham G, Kamugisha J. Improvement in seizures after ivermectin. Lancet 1992; 340: 789-90.
34. Colebunders R, Mandro M, Mokili J, Mucinya G, Mambandu G, Pfarr K, et al. Risk factors for epilepsy in Bas-Uélé province, Democratic Republic of the Congo: a case-control study. Int J Infect Dis 2016; 49: 1-8.

**Ivermectin as an adjunct in the treatment of refractory epilepsy**

**Introduction.** Ivermectin, a 22’23 dihydro derivative of avermectins beta-1a, is a highly effective veterinary and human anti parasitic, used to treat endoparasites of difficult control such as filariasis and onchocerciasis, with a median plasma life of at least of 16 hours. The recommended therapeutic doses range from 0.05 to 0.40 mg/kg, without undesirable effects or risk to human life. It went from being a great success in animal health to its application in humans, where it has had great impact. Studies in basic sciences have shown that ivermectin has anticonvulsive effects in different epileptic animal models, where five different mechanisms of action have been described.

**Patients and methods.** Descriptive, prospective observational study, performed between 2013 and 2015, with 32 refractory epileptic patients, who received ivermectin as an a dose of adjunctive treatment of 10 mg/day three or seven times a week, controlled every three months, followed by 12-24 months, without withdrawal of anticonvulsant medications that they received previously.

**Results.** Progressively, patients entered into crisis control, at the end of the programmed follow-up period, the total percentage of crisis reduction was 97%, of which 57% did not return to crisis from the beginning of treatment, all patients being free of crisis according to International League Against Epilepsy criteria.

**Conclusion.** Ivermectin has been useful as an adjuvant, achieving a significant decrease in seizures in this group of drug resistant patients.

**Key words.** Anticonvulsivant. Antiparasitic. Epilepsy. GABA. Ivermectin. Refractory.