

¿Ivermectina en la profilaxis y tratamiento del Coronavirus SARS-CoV-2, sí o no?

Ivermectin in the prophylaxis and treatment of SARS-CoV-2 coronavirus, yes or not?

Socorro Azarell Anzures-Gutiérrez¹
Ulises Reyes-Gómez^{1,2}
Carlos Echeverría-Mayrén²
Katy Lizeth Reyes-Hernández³
Gloria Pila-Aranda¹
Diana Yaneli Aquino-Villagómez¹

Nancy Carmencita Alonso-Pérez¹
Manuel Ulises Reyes-Hernández²
Gerardo López-Cruz²
Luis Jorge Matos-Alviso²
Francisco Matías Soria-Saavedra¹
Antonio Arista-Viveros²

RESUMEN

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética, derivada del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Las lactonas macrocíclicas son compuestos precursores, importantes en la química de antibióticos macrólidos, antifúngicos, macrólidos de polieno y algunos antibióticos macrocíclicos contra el cáncer; todos son derivados estructurales de lactonas macrocíclicas. Es un medicamento disponible y asequible que se encuentra en la “Lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de medicamentos esenciales” y cuenta con un largo historial de seguridad clínica; el medicamento ya está en ensayos clínicos en todo el mundo. Tiene un historial comprobado de seguridad en el uso humano, con el total de dosis distribuidas en los últimos 30 años, equivalente a un tercio de la población mundial actual. En estudios de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, generalmente es bien tolerada, sin indicación de toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta. A gran escala, las intervenciones realizadas en Perú, Brasil, Paraguay y la India indican que luego de la distribución masiva del fármaco entre la población, las tasas de incidencia de la enfermedad cayeron de forma importante. Existen diversos grupos a nivel internacional a favor del fármaco, los cuales recomiendan su uso y realizan estudios al respecto, como la FLCCC, Tratamientotemprano.org, entre otros organismos. A nivel mundial, hay más de 50 estudios publicados y otros en proceso respecto a su empleo y aplicación, los NIH han retirado la restricción para su uso y la OMS está realizando una revisión exhaustiva, considerando que hay resultados prometedores.

Palabras clave: ivermectina, COVID-19.

Fecha de recepción: 24 de febrero 2021

Fecha de aceptación : 30 de marzo 2021

1 Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A. C. (GIIP).

2 Unidad de Investigación en Pediatría del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

3 Residente de Neonatología del Instituto de Perinatología (INper), México.

Responsable de correspondencia: Dra Socorro Azarell Anzures Gutiérrez, Unidad de Atención Primaria a la Salud, Hamburgo No. 18, Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, Colonia Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, CP 06600, Ciudad de México. Correo electrónico: azarell.anzures@imss.gob.mx y reyes_gu@yahoo.com

ABSTRACT

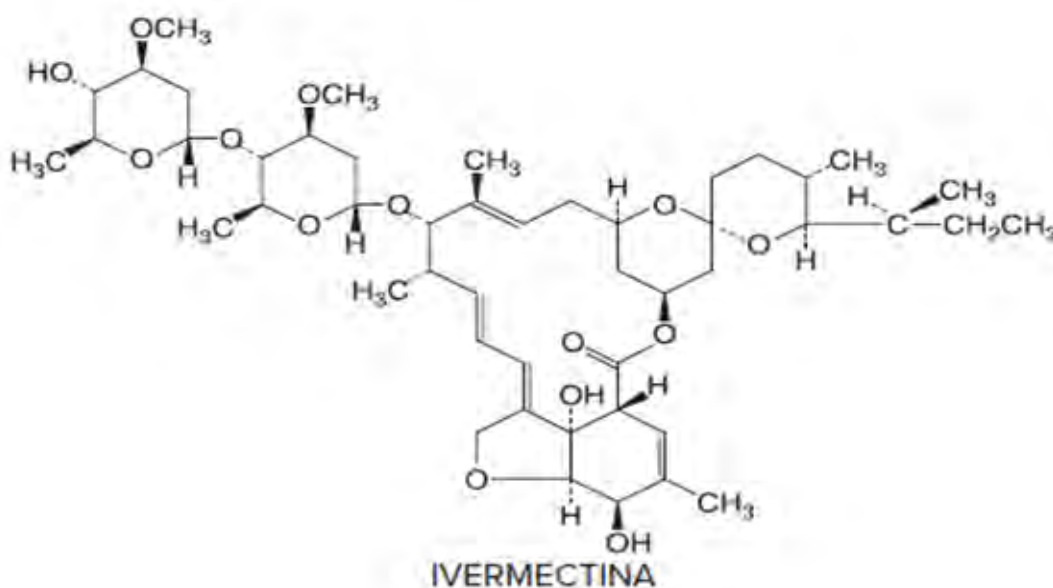
Ivermectin is a semisynthetic macrocyclic lactone derived from the actinomycete *Streptomyces avermitilis*. Macrocyclic lactones are important precursor compounds in the chemistry of macrolide antibiotics, antifungals, polyene macrolides and some macrocyclic anticancer antibiotics, all are structural derivatives of macrocyclic lactones. It is an available and affordable medicine, it is on the “World Health Organization (WHO) List of Essential Medicines” and with a long history of clinical safety, the medicine is already in clinical trials around the world. It has a proven record of safety in human use, with the total doses distributed in the last 30 years equivalent to one third of the current world population. In safety, tolerability, and pharmacokinetic studies, it is generally well tolerated, with no indication of CNS-associated toxicity for doses up to 10 times the highest dose. On a large scale, the interventions carried out in Peru, Brazil, Paraguay and India indicate that after the massive distribution of the drug among the population, the incidence rates of the disease fell significantly. There are various international groups in favor of the drug, recommending its use and conducting studies such as the FLCCC, Tratamientotemprano.org, among others. Worldwide there are more than 50 published studies and others in process, the NIH has withdrawn the restriction for its use and the WHO is conducting an exhaustive review considering that there are promising results.

Keyword: ivermectin, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética, derivada del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Fue identificada a finales de 1970 e introducida en 1981 como un fármaco veterinario, disponible únicamente para administración oral en humanos. Las lacto-

nas macrocíclicas son compuestos precursores de gran relevancia en la química de antibióticos macrólidos, antifúngicos, macrólidos de polieno y algunos antibióticos macrocíclicos contra el cáncer, todos ellos derivados estructurales de lactonas macrocíclicas.^{1,2,3,4}



Fuente: Bertram G. Katzung (2018).

Es un polvo blanquecino inodoro con alta liposolubilidad, está compuesto por 80% de 22.23-dihidroavermectina B1a y 20% de 22.23-dihidroavermectina B1b, ambos con actividades antiparasitarias; además, es un fármaco de elección en estrogiloides, oncocercosis y otras helmintiasis. Sin embargo, ha mostrado actividad antiviral, antibacteriana y antioncogénica.^{1,5,6}

Incluido en la “Lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de medicamentos esenciales”, su historial de seguridad clínica es extenso y se realizan ensayos clínicos a nivel mundial para determinar los contextos de su aplicación; al respecto, tiene un historial comprobado de seguridad en el uso humano, con un total de dosis distribuidas en los últimos 30 años equivalente a un tercio de la población mundial actual. Estudios de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética muestran que es bien tolerada, incluso no indica toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta.⁷⁻⁹

FARMACODINÁMICA

Como fármaco antihelmíntico bloquea la transmisión neuromuscular y genera parálisis muscular al activar canales de cloro, gracias al ligando, particularmente glutamato y la subsecuente hiperpolarización secundaria al aumento de la concentración de cloruro intracelular, presentes en organismos en invertebrados.^{2,5,6} Las avermectinas también tienen efecto sobre los canales de cloro activados por GABA y otros ligandos en nematodos e insectos y, aunque en mamíferos tienen efecto GABA en el cerebro, su afinidad 100 veces menor permite una respuesta menos evidente.^{2,5}

La ivermectina ha demostrado un amplio espectro de actividad antiviral en condiciones *in vitro*; ya se ha obtenido el primer reporte antiviral de la ivermectina contra parvovirus en cangrejos de río (*Cherax quadricarinatus*).⁶ Posteriormente, se demostró actividad contra diversos virus ARN (Zika, influenza A, encefalitis equina venezolana, virus del Oeste del Nilo, virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino, enfermedad de Newcastle, chikungunya, VIH-1, fiebre amarilla, den-

gue, encefalitis japonesa, encefalitis por garrapatas). La ivermectina también ha presentado actividad contra virus ADN, tales como virus de pseudorrabia, circovirus porcino 2, parvovirus y herpesvirus bovino. Asimismo, sólo tiene actividad *in vivo* en algunos de ellos: virus de la pseudorrabia y parvovirus.⁶

Se han identificado diversos mecanismos de acción en los diferentes virus antes enlistados. Estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMP α / β 1 durante infección en el cierre nucleocitoplasmático, dependiente de la señal del SARS-CoV proteína nucleocápside que puede afectar la división celular del huésped. Además, como inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa viral y la importina α/β 1 (IMP α/β 1); la unión al heterodímero Imp β 1 desestabiliza y previene la unión de la Imp α/β 1 a proteínas virales y previene la entrada de éstas al núcleo celular, indispensable para la replicación.^{6,10-13}

Otros mecanismos de acción reportados incluyen antagonizar la actividad de las proteínas STAT (Signal transducer and activator of transcription) al secuestrar la IMP α/β 1 en el retículo endoplásmico rugoso y la membrana de Golgi y la lisis viral mediante ionóforos que alteren la permeabilidad de la membrana viral.¹⁰⁻¹²

Múltiples observaciones hipotetizan que genera sinergia con otros fármacos, por ejemplo, la combinación con hidroxiquina, al inhibir la entrada del virus a la célula y la replicación viral, sin que ésta tenga interacciones farmacológicas.^{6,13}

FARMACOCINÉTICA

El tratamiento con ivermectina a dosis de 150 μ g/kg ha sido asociado a una baja mortalidad y reducción de servicios sanitarios, aunque estudios demuestran que incluso dosis de hasta 120 mg pueden ser seguras y bien toleradas (dosis 10 veces mayor que lo aprobado por la FDA). La concentración plasmática segura se establece en el rango de 20-80 ng/mL.^{3,6,8,14,15}

Los niveles plasmáticos máximos del fármaco se logran hacia las 4 horas, luego de la ingesta oral. La

vida media comprende hasta 16 horas en adultos, gracias a una tasa baja de eliminación, de aproximadamente 2 L/h y un volumen de distribución aparente de 50 L. El fármaco tiene una alta unión a proteínas, de hasta 93%, traducido a una concentración eficaz del fármaco de 0.0035 μM (3.26 ng/mL), después de una dosis estándar. La ivermectina se metaboliza por la CYP4A4 a numerosos metabolitos, y es sustrato de la glucoproteína P, esto último observado en parásitos resistentes al fármaco. Su eliminación es secundaria al metabolismo hepático, sin presencia en orina.^{1,2,5,8,9-16}

En la administración conjunta con fármacos como el levamisol o verapamilo se observa aumento en niveles plasmáticos.^{2,5} Las concentraciones pulmonares dependen de la fracción libre del fármaco, su alta liposolubilidad, baja ionización y pH, así como de la unión a proteínas pulmonares (desconocidas) y transportadores en el tejido (desconocidos). Aunque se ha predicho que las concentraciones en este tejido podrían alcanzar 10 veces más la EC50,^{17,18} su metabolismo no ha sido analizado en pacientes mayores, aunque presumiblemente sea menor.¹⁷

EFFECTOS ADVERSOS

A dosis establecidas, la ivermectina es bien tolerada por seres humanos. En las helmintiasis, el medicamento ha causado reacciones tipo Mazzotti de forma poco frecuente, que incluye fiebre, cefalea, somnolencia, fatiga, mareo, náusea, vómito, dolor abdominal, prurito, artralgias, mialgias exantema, hipotensión, taquicardia, linfadenitis, linfangitis y edema periférico, cuya intensidad está relacionada con la carga parasitaria. Asimismo, depresión y ataxia secundarios a su efecto gabaérgico. Se han descrito opacidades corneales u otras lesiones oftálmicas graves días después del tratamiento.^{1,2,5,8,16} Cuando se toma por vía oral, en parasitosis habituales, manejo de piojos, chinches, etc., generalmente tiene un buen perfil de seguridad con muy pocos efectos adversos menores a 1%, incluso en dosis altas. Las indicaciones en diversas enfermedades antiparasitarias llevan a su indicación en

masa en algunas poblaciones, generalmente en África, tanto para estas enfermedades como también para descolonización por coronavirus previos.^{9,7}

ESTUDIOS

El estudio dirigido por Caly y colaboradores, trató células Vero-hSLAM con ivermectina 2 horas posteriores a la infección por SARS-CoV-2, en una concentración inhibitoria de 50% (IC50) de 2-3 μM , que resultó en una reducción de ~5000 veces en el ARN viral luego de 48 horas, sin mayor reducción más allá de las 72 horas, tiempo durante el cual no se demostraron efectos tóxicos.^{6,12} Desafortunadamente, estos resultados tuvieron dosificaciones de hasta 100 veces más que las dosis estándar utilizadas contra la oncocercosis (cerca de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, lo que alcanza concentraciones apenas nanomolares de 40 nM), versus el rango micromolar de entre 2'190 ng/mL y 4'370 ng/mL, utilizado en el estudio. Incluso, una dosis diaria de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$, apenas alcanza una concentración máxima de 105-119 ng/ml (0.12-0.14 μM). Es necesario subrayar que no se observó actividad a concentraciones de 1 μM in vitro.^{17,18}

Un modelo farmacocinético de Duthaler y colaboradores considera que dosis 10 veces mayor a la aprobada de ivermectina oral es incapaz de alcanzar las concentraciones que sugiere el estudio anterior en tejido pulmonar (~0.820 μM). Inicialmente, estas limitantes desalentaron su uso en COVID-19, sin embargo, estudios subsecuentes permitieron observar que pacientes con apoyo ventilatorio, que habían recibido una dosis de ivermectina (150 $\mu\text{g}/\text{kg}$), tuvieron un índice de fallecimientos menor que el de quienes no la tuvieron (7.3 % vs. 1.3%), así también, la mortalidad general fue menor (1.4% vs. 8.5%), con un "Hazard Ratio" (HR) de 0.2, IC 95%: 0.11-0.37 ($p < 0.0001$).¹⁸⁻²⁰ De igual forma, in vitro fue posible apreciar un efecto antiinflamatorio, al disminuir la producción de TNF-alfa, IL-1 e IL-6 y suprimir la traslocación de NF-kB. En modelos animales fue notoria la disminución de moco, inmunocitos, citoquinas e IgE/IgG1 en el lavado broncoalveolar. Esto tendría particular interés en limitar

la gravedad de la enfermedad en la fase de enfermedad inflamatoria severa, dependiente del huésped y el estado hiperinflamatorio (tormenta de citoquinas).²⁰

Estudios clínicos realizados por Shouman y colaboradores en la Universidad Zagazig, Egipto, demostró que la ivermectina como profilaxis disminuye el riesgo de contagio entre familiares de pacientes con COVID-19. Este estudio incluyó 340 contactos, de los que se trataron 228 y 112 controles, administrando ivermectina a dosis de 0.24 mg/kg en un lapso de 72 horas. El grupo que había recibido el fármaco enfermaba hasta en 7.4% contra el control de 58.4 %.²¹

Pruebas controladas y aleatorizadas llevadas a cabo por Carvallo y compañeros entre el personal sano del hospital Alberto Eurnekian, Argentina, administró ivermectina profiláctica en una población de 229 individuos, de los que 131 recibieron el fármaco 0.2 mg vía oral cada 4 horas durante 28 días. Al término de la investigación, 11.2% del grupo control tuvo pruebas positivas para COVID-19 vs. 0% en el grupo intervenido.

De forma similar, en la India, Behera y colaboradores administraron ivermectina como profilaxis entre profesionales de la salud: 186 controles y 186 casos, en dos dosis de 0.3 mg/kg a intervalos de 72 horas. Los resultados con seguimiento a un mes, mostraron una reducción de hasta 73% en infección por SARS-CoV-2 en el grupo que se implementó profilaxis.^{22,23}

A gran escala, las intervenciones realizadas en Perú, Brasil y Paraguay indican que luego de la distribución masiva del fármaco entre la población, las tasas de incidencia de la enfermedad cayeron de forma importante.^{24,25}

Estudios clínicos en pacientes enfermos iraquíes, pertenecientes a Hashim A. y compañeros, concluyeron que la administración de la ivermectina y doxiciclina reduce el tiempo de recuperación (6.34 y 20.27 días en enfermedad leve-moderada y severa, respectivamente, con el uso de ambos fármacos, en contraste con 13.66 y 24.25 días en enfermedad leve-moderada y severa sin el uso de

medicamentos), y porcentaje de pacientes que progresan a estadios avanzados de la enfermedad (4.28% de pacientes con fármacos y 10% sin ellos), así como reduciendo la mortalidad en pacientes graves de 27.27% a 0%.²⁶

Un estudio retrospectivo observacional, encabezado por Rajter y colaboradores en Broward Health Hospitals en Florida, analizó a 280 pacientes tratados por COVID-19, de los cuales 173 tuvieron ivermectina y 107 no; se apreció la disminución de mortalidad en aquellos pacientes cuyo tratamiento la incluía (15.0% vs 25.2%, OR 0.52, 95% CI 0.29-0.96, p=0.03), además, en 75 de ellos, que tenían involucro pulmonar grave, se redujo también la mortalidad (38.8% vs. 80.7%, OR 0.15, CI 0.05-0.47, p=0.001). Empero, se reconoce la posibilidad que los resultados estén afectados por factores externos al fármaco.²⁷

Otro estudio retrospectivo de Khan y compañeros en Bangladesh, incluyó a pacientes con infección confirmada; 115 recibieron ivermectina y cuidados estándar, mientras que otros 133 pacientes únicamente recibieron cuidados estándar. La ivermectina se administró en una sola toma de 12 mg dentro de las primeras 24 horas del ingreso al hospital. El reporte final indica que el grupo con ivermectina tuvo menor necesidad de oxigenoterapia (9.6% vs 45.9%), desarrollo menor de distrés respiratorio (2.6% vs. 15.8%), negatividad a SARS-CoV-2 más rápido (4 días vs. 15, 95% CI, 8.97-10.59; p <0.001), así como acortar los días de hospitalización (9 días vs. 15; 95% CI, 5.09-7.51; p<0.001) y menor mortalidad (0.9% vs. 6.8%; p<0.05).²⁸

En un estudio dirigido por Gorial y compañeros, se administró ivermectina a un grupo de 16 pacientes ivermectina, mientras que a 71 pacientes no les fue suministrado el fármaco; ambos grupos recibieron a su vez hidroxiclороquina y azitromicina como parte del tratamiento. Los resultados mostraron que se logró resolver la infección en el grupo de ivermectina 16 (100%) vs. 69 (97.2%), y disminuir los días de hospitalización (7.6 vs. 13.2 días p=0.00005).²⁹

En otro estudio de serie de casos clínicos de Carvallo en Argentina, reportó una mortalidad del 3.1% entre 32 pacientes hospitalizados, tratados con ivermectina, mortalidad mucho menor comparada con población sin ivermectina. En el tratamiento, además, se incluyó dexametasona, enoxaparina y aspirina.³⁰

Observaciones de otros estudio muestran disminución en la mortalidad (1.4%) en comparación con grupos que no recibieron tratamiento (8.5%), sin embargo, también hubo empleo de otros fármacos. El medicamento tiene potencial profiláctico junto con aporte de oligoelementos (zinc, vitamina C, beta glucanos y glutatión), más esto debe confirmarse.³¹

En una revisión sistemática con metaanálisis, realizada por Padhy y colaboradores se evaluaron todas las causas de mortalidad y cualquier muerte durante el periodo de seguimiento, así como el tiempo de egreso del hospital, tiempo de negativización del virus por RT-PCR y mejoría clínica. En este seguimiento, 397 pacientes habían recibido ivermectina. El modelo de efectos aleatorios mostró que la razón de momios fue de 0.53 (95% IC, 0.29 a 0.96) para el desenlace primario (todas las causas de mortalidad) que fue estadísticamente significativo ($p=0.04$). De forma similar, el modelo de efectos aleatorios muestra que añadir ivermectina llevó a una mejoría clínica significativa, comparado con el tratamiento estándar (razón de momios=1.98, 95% CI: 1.11 a 3.53, $p=0.02$).³²

En otro estudio en Punta Cana, República Dominicana, Morgenster y compañeros investigaron su uso de forma ambulatoria, donde 3,099 pacientes con sospecha de infección altamente probable o definitiva de COVID-19 leve o moderada fueron evaluados de mayo a agosto de 2020. De ellos, 2,706 pacientes fueron egresados para manejo ambulatorio (87.3%), luego de la primera evaluación, todos con severidad leve de la infección. En 2,688 casos (99.3%) que siguieron tratamiento ambulatorio no regresaron a hospitalización; 16 pacientes (0.59) regresaron para hospitalización, sin ninguna muerte; 2 (0.08%) pacientes requirieron hospitalización

en UCI y 1 (0.04%) murió. De 411 (13.3%) pacientes que fueron hospitalizados, ameritaron área COVID-19 por enfermedad moderada 300 (9.7%) pacientes, de los cuales 3 (1%) murieron; y con enfermedad crítica o grave se hospitalizaron en UCI 111 (3.6%), de los cuales 34 (30.6%) murieron. La mortalidad de pacientes admitidos a UCI fue de 30.6% y total fue 1.2%.³³

Por su parte, Afsar y colaboradores estudian la duración de enfermedad febril en Pakistán en un estudio de casos y controles. Donde 95 pacientes con sospecha de COVID-19 leve a moderada fueron incluidos; el estudio se realizó en el Colegio Dental y Médico Karachi y Hospital. Los pacientes se presentaron a las clínicas ambulatorias con alta sospecha de COVID-19 leve a moderada entre marzo y agosto de 2020. Los casos (Grupo B) recibieron IVER + AZI + HCQ durante seis días. Un total de 41 pacientes estaban en el Grupo B. La investigación del diagnóstico incluyó PCR, radiografía o tomografía, marcadores inflamatorios. El Grupo B tenía período de fiebre constante y significativamente más corto en los días 5, 7, 10 y 14, cuando la regresión logística mostró al IVER como el principal (Exp B 49.55; $p < 0.001$) factor subyacente. Este estudio incluyó pacientes con enfermedad febril que se presentaron con frecuencia en el día 3 de fiebre (distribución unimodal).³⁴

En tanto, un estudio piloto, aleatorizado, controlado, cegado, realizado a 45 pacientes en Argentina por Krolewiecki y compañeros, registraron en una relación 2:1 a cuidados estándar más ivermectina oral a 0.6 mg/kg/día por 5 días contra los cuidados habituales. El desenlace primario fue la reducción de la carga viral en las secreciones respiratorias al quinto día. Una diferencia significativa en la reducción de la carga viral se encontró en los pacientes con niveles de ivermectina más altos en plasma con una media más alta (72% interquartile range 59-77), comparados con los controles sin tratamiento (42% interquartile range 31-73) ($p=0.004$). El promedio de los niveles de concentración de ivermectina en plasma también mostró una correlación positiva con la tasa de disminución de la carga viral ($r: 0.47, p=0.02$).³⁵

En Bangladesh, Ahmed y compañeros realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control de 3 brazos con 72 pacientes para determinar la rapidez del aclaramiento viral y la seguridad de la ivermectina entre pacientes adultos con SARS-COV-2 leve. La ivermectina oral sola fue de 12 mg, una vez al día durante 5 días. El aclaramiento o negativización viral se dio más rápido en el tratamiento con ivermectina de 5 días, contra el grupo placebo (9.7 días vs 12.7 días; $p=0.02$).³⁶

En otro estudio de cohorte prospectiva, observacional, en un hospital de tercer nivel en Dhaka, Bangladesh, de mayo a agosto de 2020, Alam y colaboradores determinaron la efectividad de ivermectina cuando se administra como profilaxis preexposición para COVID-19 en personal de salud, 118 profesionales de la salud (interinos, enfermeros, residentes y adscritos), fueron enrolados propositivamente; dos grupos, uno experimental y otro control. El grupo experimental (58 sujetos) recibió 12 mg de ivermectina mensual por 4 meses; ambos grupos se expusieron a COVID-19 en hospital. Los pacientes sintomáticos fueron evaluados para examen físico, RT-PCR y tomografía de tórax. Un 73.3% (44 de 60) sujetos del grupo control fue positivo, mientras que solo 6.9% (4 de 58) se diagnosticó con COVID-19 ($p<0.05$).³⁷

Otro estudio similar, aleatorizado, controlado y multicéntrico, realizado en Egipto por Elgazzar y compañeros, a 600 sujetos, se dividió en 6 grupos. Grupo 1: 100 pacientes con COVID-19 leve o moderado recibieron 4 días de ivermectina a 400 mcg/kg de peso corporal máximo, a razón de 4 tabletas (6 mg por tableta) una vez al día antes del desayuno, más los cuidados estándar establecidos por protocolo egipcio para el tratamiento de COVID-19. Grupo 3: 100 pacientes con COVID-19 grave recibieron un curso de ivermectina de 400 mcg/kg por peso corporal máximo, 4 tabletas (6 mg por tableta) una vez al día antes del desayuno, más los cuidados estándar. Grupo 5: 100 contactos de pacientes, trabajadores de la salud, miembros de la familia, recibieron dosis profiláctica de ivermectina 400 mcg/kg, única dosis vía oral antes del desayuno y con repetición de dosis una semana des-

pués, añadido a uso de equipo de protección personal. Los pacientes que recibieron los cuidados estándar más ivermectina reportaron mejoría sustancial temprana en los parámetros de laboratorio y de gravedad; el conteo total de linfocitos, el % de linfocitos, la proteína C reactiva, Dímero D, días de conversión de PCR de transcripción reversa, comparados con el grupo 2, tratados con los cuidados estándar, una semana después del inicio del tratamiento ($p<0.001$).³⁸

Como tratamiento adjunto en pacientes hospitalizados, Niaee y colaboradores en Irán realizaron un estudio aleatorizado, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de ivermectina en pacientes con COVID-19 leves y moderados. El ensayo fue clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, diseñado para 5 hospitales con el fin de determinar la dosis eficaz de ivermectina para 45 días. En él participaron 180 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmada, con enfermedad moderada a grave. Los hallazgos radiográficos, hospitalización y baja saturación de O₂, duración y los resultados clínicos como la mortalidad y las variables de las muestras de sangre se analizaron utilizando análisis estadísticos estándar en SPSS (V20).

Los participantes fueron colocados aleatoriamente en 6 brazos que incluyeron el régimen común de tratamiento del Ministerio de Salud Irán (hidroxicloroquina 200 mg/kg 2 veces al día), placebo más régimen común, dosis única de ivermectina (200 mcg/kg una tableta un día), tres dosis de intervalos bajos de ivermectina (200 mcg/kg cada una de las tres dosis y tres tabletas en los días de intervalo uno, tres y cinco), dosis única de ivermectina (400 mcg/kg dos tabletas un día), y tres dosis de intervalos altos de ivermectina (400, 200 y 200 mcg/kg y cuatro tabletas, en los días de intervalo uno, tres y cinco).

La evaluación completa de la biometría hemática estándar y placebo, así como del tratamiento con ivermectina (brazos tres a seis), mostraron que la ivermectina tenía buen efecto en los marcadores sanguíneos y que mejoró otros parámetros clínicos como el conteo absoluto de linfocitos, la proteína C reactiva, el conteo de

trombocitos, el porcentaje de sedimentación globular, la lactato deshidrogenasa, el nitrógeno ureico y la creatinina. Una disminución de la hospitalización y de los términos de baja saturación de oxígeno fue significativa en los brazos del tratamiento con ivermectina, comparados con los controles sin tratamiento ($p=0.006$ y $p=0.025$, respectivamente). Los resultados primarios mostraron cambios significativos entre el día 0 y 5 de admisión en términos de duración de baja saturación de oxígeno, duración de hospitalización, riesgo de mortalidad, entre otros parámetros.³⁹

Procter y colaboradores evaluaron un protocolo para manejo de pacientes ambulatorios en Texas. El estudio fue descriptivo, retrospectivo para manejo de pacientes ambulatorios; se incluyó en él a 922 pacientes ambulatorios de marzo a septiembre de 2020, quienes recibieron tratamiento empírico vía telemedicina: se les administró por lo menos 2 agentes antivirales (zinc, HCQ e ivermectina y algún antibiótico, budesonida inhalada o dexametasona IM. Un 97.8% de los pacientes permaneció con manejo ambulatorio, 2.2 fue hospitalizado y 0.3% murió. La terapia ambulatorio temprana (en casa) es segura, accesible y asociada a tasas bajas de hospitalización y muerte.⁴⁰

En otro estudio, Hellwing y colaboradores realizaron un análisis de datos retrospectivo de bases de datos nacionales. Con base en información recolectada de países africanos que utilizan de forma rutinaria quimioterapia profiláctica, utilizando diversos fármacos que incluyen ivermectina, dosis de ivermectina: variable, la correlación reportada es altamente significativa cuando se compara incluso entre las mismas naciones africanas, así como en el contexto del mundo. Se utilizó una base de datos de la OMS que provee información sobre datos actuales e históricos de campañas. Los países que utilizan la administración en masa de quimioterapia profiláctica que incluye ivermectina tienen una incidencia significativamente menor de COVID-19 ($P<0.01$). Se ha observado en dos determinaciones de las bases de datos desde

abril y mayor que la asociación observada entre países que usan profilaxis con IVM; y los que no, con menor incidencia de COVID-19 que crece sobre el tiempo. Para junio la significancia mejoró a $P<0.001$.⁴¹

En México, un pequeño estudio de prueba de concepto en el ISSSTE, dirigido por Espitia-Hernández y colaboradores, evaluó ivermectina, azitromicina y colecalciferol en etapas tempranas I-IIa en pacientes con COVID-19 del 1ero. al 20 de abril de 2020. Se administró ivermectina 6 mg en días 0, 1, 7 y 8 + azitromicina 500 mg 5 días + colecalciferol 400 u dos veces al día por 30 días. La recuperación de los pacientes que recibieron el tratamiento fue de 100%; el promedio fue de 3.6 días y la negativización de PCR, 10 días. Solo 3 pacientes tuvieron efectos adversos leves como náusea y diarrea. Este estudio muestra que la combinación de tratamiento puede mitigar la progresión de la enfermedad sin efectos adversos significativos.⁴²

A nivel internacional, en la lucha contra el COVID-19 se han agrupado decenas de investigadores para el estudio de ivermectina, tal es el caso del Proyecto del Equipo Internacional de Ivermectina dirigido por el Dr. Andre Hill, quienes reportan un metaanálisis preliminar de ensayos aleatorizados de ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2. La financiación es de Unitaid.

La revisión se hizo en PUBMED, EMBASE, MedRxiv y registros de ensayos. Se excluyeron estudios de prevención, no aleatorizados o casos y controles. Se identificaron 18 ECAs. Los datos de 2,282 pacientes se combinaron en una revisión sistemática con metaanálisis. La ivermectina se asoció con reducción en marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, Dímero D y ferritina), así como negativización viral más rápida por reacción en cadena de polimerasa (PCR), ésta fue dependiente de la dosis y duración del tratamiento. Ivermectina mostró acortamiento significativo en hospitalización, comparado con el control. En 6 ensayos de infección moderada a severa, hubo una reducción de mortalidad de 75%: (RR=0.25 [95% IC 0.12-0.52]; $p=0.0002$); 14/650

(2.1%) mortalidad en ivermectina; 57/697 (9.5%) mortalidad en controles, con recuperación clínica favorable y hospitalización reducida.⁴³

En otra revisión sistemática y metaanálisis, realizado por la Dra. Lawrie Tess, confirma que ivermectina reduce sustancialmente el riesgo de mortalidad en personas con COVID-19; hay incertidumbre acerca de la precisión de la extensión de la reducción, no así de la efectividad por sí misma. De forma similar, cuando la ivermectina se utiliza como profilaxis entre el personal de salud y los contactos, es claro que la ivermectina reduce sustancialmente la infección por COVID-19, probablemente de (82% a 92%). Esta revisión fue solicitada para revisar la evidencia del grupo llamado Línea Frontal COVID-19 Alianza de Cuidados Críticos (FLCCC). A pesar que este grupo realiza la recomendación fuerte, según la cual ivermectina debe ser implementada globalmente para salvar vidas, la mayoría de los gobiernos y profesionales de la salud todavía no son conscientes de su efectividad. La ivermectina no solo es segura, efectiva y bien conocida, con un costo económico en tabletas de 12 mg, además, parece ser una droga milagrosa en el contexto de esta pandemia global.^{44,45}

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

La limitante principal que mencionan algunos autores es la poca practicidad de alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas de ivermectina con actividad contra SARS-CoV-2 sin incrementar el potencial tóxico, sin embargo, en la práctica clínica y los estudios que se han realizado en los últimos meses, a saber, 60 registrados en clinical.trials.gov; 22 completados (8 con ivermectina sola y 14 en combinación con otros tratamientos), 38 en proceso (21 con ivermectina en monoterapia y 17 en tratamientos combinados o comparativos), se han encontrado buenos resultados, los cuales apoyan que in vivo las dosis habituales de 200 a 600 mcg/k son suficientes para alcanzar concentraciones que tienen efectos clínicos favorables sin tener mayores efectos adversos, ya que son las dosis que se han utilizado en otras patologías a través de los años.^{17,46}

Secundarios a los efectos sobre los receptores GABA en el sistema nervioso central, el fármaco está contraindicado en condiciones que alteren la barrera hematoencefálica (tripanosomiasis, meningitis). Se sugiere evitar el uso concomitante con fármacos que incrementan la actividad gabaérgica (barbitúricos, benzodiacepinas, valproato).^{1,2,5} No está de más recordar que la ivermectina no está aprobada para su uso en niños con peso inferior a 15 kg, ni durante el embarazo o periodos de lactancia.^{5,12}

Otros fármacos antivirales usados contra el COVID-19, tales como lopinavir, ritonavir, darunavir, cobicistat son inhibidores del citocromo P450, enzima responsable del metabolismo de la ivermectina, por lo que su uso concomitante aumenta la biodisponibilidad de este último. Aunado a esto, el ritonavir y cobicistat inhiben la glucoproteína P, favoreciendo la neurotoxicidad.¹⁷

CONCLUSIONES

La ivermectina ha sido aprobada por la FDA como fármaco antiparasitario y se ha utilizado en diversos estudios por su actividad antiviral contra un amplio espectro de virus. Sin embargo, algunas organizaciones refieren que hacen falta más datos para demostrar su eficacia y seguridad en ensayos clínicos de mayor amplitud. La OPS emitió un documento con fecha del 22 de junio de 2020, donde se consideraba que, a pesar de las publicaciones con respaldo positivo, también hay sesgos, poca certeza de evidencia y la que existe es insuficiente para confirmar el riesgo y seguridad del fármaco en el contexto del COVID-19, se carece de evidencia científica sustentable como tratamiento, por lo que la posición de esta organización fue desaconsejar su uso en ese momento.⁴⁷ El 17 de febrero presentaron una actualización de la evidencia donde se refiere que aunque el pool de estimación sugiere beneficios significativos, los estudios tienen limitaciones metodológicas. De los 22 ensayos clínicos que evaluaron ivermectina, solo 7 reportaron desenlaces clínicamente importantes. Los resultados combinados sugieren una reducción en la mortalidad con ivermectina, sin embargo, la certeza resultó muy baja por limitaciones metodológi-

cas y un número pequeño de eventos señala la necesidad de generar más información procedente de estudios con un diseño adecuado para confirmar o descartar conclusiones.⁴⁸

Los institutos nacionales de salud (NIH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos retiraron ya la restricción de uso de ivermectina y refieren que aún hay datos insuficientes para recomendar, no se pronuncian a favor ni en contra, ya que hacen énfasis en la importancia de realizar ensayos clínicos mejor diseñados y con mayor número de pacientes, para proveer evidencia más específica, sin embargo, dan autorización para su uso en dichos ensayos clínicos.⁴⁹

Por otro lado, el IMSS y la Secretaría de Salud, junto con el gobierno de la CDMX, emitieron algoritmos de manejo ambulatorio temprano, en pacientes con neumonía leve y moderada por COVID-19, luego de apoyarse en una búsqueda de la información disponible y revisión sistemática con la finalidad de evitar la progresión de estos cuadros a requerir manejo hospitalario.^{50,51}

A nivel internacional existen diversas agrupaciones de científicos que están a favor del uso de ivermectina, ya que han visto resultados clínicos favorables con un medicamento que es costo-benéfico, accesible, que limita la progresión a cuadros graves cuando se inicia de manera temprana, con escasos efectos adversos, disponibilidad oral, etc. Además de la FLCCC, también otros grupos internacionales están en la plataforma Tratamiento temprano.org⁵² Al día de hoy, más países se han sumado tempranamente a la estrategia, como Sudafrica, también la India, con excelentes resultados; la India era el tercer lugar mundial en número de muertes y ha limitado su número de casos y la mortalidad.⁵²

Por último, el 5 de febrero la OMS se pronunció sobre la ivermectina informando que en 4 a 6 semanas se darían a conocer los resultados de la revisión de literatura y la postura con relación a los estudios publicados, los cuales refieren –a ese momento–, se tenían ya 1,500 pacientes de 11 estudios y se esperaban 7,000 pacientes en

56 estudios más. Esto se está analizando como un todo, ya que hay estudios pequeños que pueden tener resultados poco confiables por el número, empero, en general se observan resultados prometedores.⁵³

REFERENCIAS

1. Bertram GK. Basic & Clinical Pharmacology. (14 ed.) USA: McGraw Hill Education; 2018.
2. Davida EG, Ehrin JA, April WA. Principios de Farmacología, bases fisiopatológicas del tratamiento. (4ª ed). Barcelona, España: Wolters Kluwer; 2017.
3. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Sep; 73(9): 593-602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Epub: 2020 Jun 12. PMID: 32533071; PMCID: PMC7290143.
4. Rang PH, Ritter MJ, Flower JR, Henderson G. Ring y Dale, Farmacología. (8ª ed.). España: ELSEVIER; 2016.
5. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann CB. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (13ª edición). Ciudad de México: McGraw Hill Education; 2019.
6. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, Sah R, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ, Leblebicioglu H. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 May 30; 19(1): 23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w. PMID: 32473642; PMCID: PMC7261036.
7. WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
8. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lassetter KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy

- adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct; 42(10): 1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731. PMID: 12362927.
9. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, Et al. A safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Apr 1; 75(4): 827-834. doi: 10.1093/jac/dkz524. PMID: 31960060.
 10. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes New Infect*. 2020 Apr 22; 35: 100684. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684. PMID: 32322397; PMCID: PMC7175902.
 11. Jean SS, Hsueh PR. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Sep; 18(9): 843-847. doi: 10.1080/14787210.2020.1771181. Epub: 2020 Jun 1. PMID: 32419524; PMCID: PMC7441793.
 12. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun; 178: 104787. Epub: 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
 13. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020 Jul; 393(7): 1153-1156. doi: 10.1007/s00210-020-01902-5. Epub: 2020 May 27. PMID: 32462282; PMCID: PMC7251046.
 14. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21; 50(SI-1): 611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979.
 15. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull Natl Res Cent*. 2020; 44(1): 86. doi: 10.1186/s42269-020-00341-9. Epub: 2020 Jun 1. PMID: 32514228; PMCID: PMC7266424.
 16. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun; 82(6): e221. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.017. Epub: 2020 Apr 10. PMID: 32283237; PMCID: PMC7146719.
 17. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernández-Montero A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Jan 19: 100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720. Epub ahead of print. PMID: 33495752; PMCID: PMC7816625.
 18. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct; 108(4): 762-765. doi: 10.1002/cpt.1889. Epub: 2020 Jun 7. PMID: 32378737; PMCID: PMC7267287.
 19. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. Prioritization of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct; 108(4): 775-790. doi: 10.1002/cpt.1909. Epub: 2020 Jun 14. PMID: 32438446; PMCID: PMC7280633.
 20. Portmann BA, Bryce A, Alfonso AR. Propiedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011>
 21. Shouman W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for

- Patient with COVID-19. Clinical Trials.gov. 2020. NCT04422561
22. Carvallo H. Usefulness of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of COVID-19 (IVERCAR). Disponible en: www.clinicaltrials.gov NCT04425850
 23. Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, S.R RK, Pradhan SK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among health-care workers in India: A matched case-control study. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>.
 24. Kory P, Meduri UG, Iglesias J, Varon J, Berkowitz K, Kornfeld H, et al. "Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19." OSF Preprints. November 13. doi:10.31219/osf.io/wx3zn.
 25. Connel A. An Old Drug Tackles New Tricks: Ivermectin Treatment in Three Brazilian Towns; 2020. Disponible en: <https://www.trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>
 26. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv. 2020.
 27. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The ICON Study. *Chest*. 2020 Oct 13; 159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009. Epub ahead of print. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.
 28. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*; 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>
 29. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). medRxiv; preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
 30. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin, and Aspirin. medRxiv. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>
 31. Horowitz RI, Freeman PR. (2020). Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. *Medical hypotheses*. 143: 109851. Advance online publication. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109851>
 32. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2020; 23: 462-469. doi: 10.18433/jpps31457. PMID: 33227231.
 33. Morgenstern J, Redondo J, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of covid-19 at the medical center bournigal and the medical center Punta Cana, rescue group, dominican republic, from may 1 to august 10, 2020. medRxiv; preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>
 34. Nasir A, Muhammad IG, Mukarram MA, Muhammad YP, Ishaq K. Ivermectin Use Associated with Reduced Duration of COVID-19 Febrile Illness in a Community Setting (11/18/2020). Disponible en: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3734478> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3734478>
 35. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso D, et al. Antiviral Effect of

- High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multi-centre Trial. SSRN; 2020.
36. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec 2; 103: 214-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub ahead of print. PMID: 33278625; PMCID: PMC7709596.
 37. Alam MT, Murshed R, Gomes PF, Masud Z, Saber S, Chaklader MA, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka –An Observational Study. *European Journal of Medical and Health Sciences.* 15 Dec 2020. doi:10.24018/ejmed.2020.2.6.599, <https://ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/599>.
 38. Elgazzar A, Basma H, Shaimaa Abo Y, Basma H, Mohy H, Hany M. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square.* 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-100956/v1 <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>
 39. Niaee MS, Nematollah G, Peyman N, Abbas A, Leila Z, Amir J, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square.* 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>
 40. Procter BC, Ross C, Pickard V, Smith E, Hanson C, et al. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Reviews in Cardiovascular Medicina.* 2020; 21 (4): 611-614. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.260
 41. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Jan; 57(1): 106248. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106248. Epub: 2020 Nov 28. PMID: 33259913; PMCID: PMC7698683.
 42. Espitia HG, Munguía L, Díaz CD, López ER, Jiménez PF. Effects of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: A proof of concept study. *Biomedical Research.* 2020; 31, Issue 5. ISSN: 0970-938X (Print) | 0976-1683 (Electronic) <https://www.biomedres.info/biomedical-research/effects-of-ivermectin-azithromycincholecalciferol-combined-therapy-on-covid19-infected-patients-a-proof-of-concept-study-14435.html>
 43. Hill A. On behalf of the International Ivermectin Project Team. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square.* PrePrint. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>
 44. Tess L. Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Disponible en: <https://covid19.cdmx.gob.mx/storage/app/media/Articulos/Ivermectin%20reducesthe%20risk%20of-death%20from%20COVID-19.pdf>
 45. Chamie J. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC). Prevention & Treatment Protocols for COVID-19. *Epidemiologic Analyses on COVID-19 and Ivermectin.* Disponible en: <https://covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/epidemiologic-analyses-on-covid19-and-ivermectin/>
 46. U. S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov.* Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
 47. Organización Panamericana de la Salud. Recomendación sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. 22 de junio del 2020.

Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52379/OPSIMSCDECOVID-19200033_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

48. The Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 17 February 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-0003. www.paho.org/coronavirus.
49. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [23/02/2021].
50. Gobierno de la Ciudad de México. Secretaría de Salud. ADIP. Covid19. Evidencia científica sobre el uso de ivermectina para Covid-19 Publicado el 23 Enero 2021. Disponible en: <https://covid19.cdmx.gob.mx/comunicacion/nota/evidencia-cientifica-sobre-el-uso-de-ivermectina-para-covid-19>
51. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Análisis breve de la evidencia y recomendaciones sobre el uso de Ivermectina en COVID-19; 2021. Disponible en: <https://covid19.cdmx.gob.mx/storage/app/media/Articulos/revision-de-ivermectina-corregida13ene20.pdf>
52. Olavarria A. Estrategia de Tratamiento Temprano. Una mirada distinta para enfrentar el Covid-19. Estrategia de Tratamiento Temprano Covid-19” con Ivermectina. Disponible en: <https://tratamientotemprano.org/ivermectina/>
53. Van KG. Organización Mundial de la Salud (OMS). Conferencia de Prensa. Ivermectina: OMS espera los resultados de su propia evaluación. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/ivermectina-oms-espera-los-resultados-de-su-propia-evaluacion-en-6-semanas-48846>. http://bit.ly/IVER_OMS17