



R E V I S T A M É D I C A PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 12 NÚMERO 2

PUBLICACION CUATRIMESTRAL

MAYO - AGOSTO

2023

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

Revisión sistemática sobre efectos de la Ivermectina sobre COVID-19

Systematic review on effects of Ivermectin on COVID-19

AUTOR:

Harry Leveau Bartra

Juan Roberto Chavez Navarro

Juan Alejandro Calle Vilca

Hilda Guerrero Órtiz

Cármén E. Mejía

Isabella Leveau Vásquez

Beatriz M. Luján

Harry Ilich Leveau Vásquez

REVISTAS.UNICA.EDU.PE

INDEXADA EN:



Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Revisión sistemática sobre efectos de la Ivermectina sobre COVID-19

Systematic review on effects of Ivermectin on COVID-19

Leveau-Bartra Harry¹, Chavez-Navarro Juan Roberto², Calle-Vilca Juan Alejandro³, Guerrero-Órtiz Hilda⁴, Mejía Carmen E.⁵, Leveau-Vásquez Isabella⁶, Luján Beatriz M.⁷, Leveau-Vásquez Harry Ilich⁸.

1. Universidad San Juan Bautista – Filial Ica, Doctor en Salud Pública.
<https://orcid.org/0000-0001-9632-7793>
2. Universidad Nacional Federico Villarreal, Psicólogo.
<https://orcid.org/0000-0002-0187-6165>
3. Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Químico Farmacéutico.
<https://orcid.org/0000-0003-0473-3175>
4. Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Ginecóloga-Obstetra.
<https://orcid.org/0000-0003-3292-6644>
5. Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Licenciada en Enfermería.
<https://orcid.org/0000-0002-3660-2586>
6. Universidad San Juan Bautista – Filial Ica, Cirujano.
<https://orcid.org/0000-0001-8093-0475>
7. Universidad Nacional de Ucayali, Cirujano.
<https://orcid.org/0000-0002-8694-3370>
8. Universidad San Juan Bautista – Filial Ica, Cirujano.
<https://orcid.org/0000-0003-2690-8861>

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v12i2.541>

Correspondencia:

Nombre: Harry Leveau Bartra
Correo: kahaisail4@hotmail.com
Teléfono: 956608888

Contribuciones de autoría:

VHBR Participó en la concepción del estudio, en el diseño, análisis e interpretación de resultados y redacción de este VHBR y PFBS Participaron en la elaboración del proyecto y digitación del mismo.
PFBS: En la digitación del artículo

Conflicto de intereses: no existen conflictos de intereses del autor o autores de orden económico, institucional, laboral o personal.

Financiamiento:

Autofinanciado.

Lorem ipsum

Cómo citar:

Leveau-Bartra Harry, Chavez-Navarro Juan Roberto, Calle-Vilca Juan Alejandro, Guerrero-Órtiz Hilda, Mejía Carmen E., Leveau-Vásquez Isabella, Luján Beatriz M., Leveau-Vásquez Harry Ilich. Revisión sistemática sobre efectos de la Ivermectina sobre COVID-19. Rev méd panacea 2023;12(2):63-71. DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v12i2.541>

Recibido: 24 - 05 - 2023
Aceptado: 08 - 06 - 2023
Publicado: 12 - 07 - 2023

RESUMEN

Objetivo: La revisión sistemática tuvo como propósito la de analizar los estudios realizados sobre efectos de la ivermectina en pacientes con diagnóstico de COVID-19. **Material y métodos:** Investigación de tipo transversal, retrospectiva, analítica y observacional, los estudios fueron obtenidos de la revisión de artículos publicados en las principales bases de datos. Se realizó previamente una revisión sistemática para finalmente mostrar los resultados del metaanálisis. Lo estudios sometidos al análisis estadístico solo 4 cumplieron con los criterios de inclusión exigidos en este metaanálisis que es la posibilidad de reproducción, los más específicos posibles, no siendo necesario que tengan estudio por pares. **Resultados:** La heterogeneidad de los estudios es baja 18.2%, El Odds ratio en el modelo de efectos fijos es de 0.42 (IC95% = 0.2640 – 0.6754) en una muestra global de 660 pacientes pertenecientes a 4 estudios. El sesgo de publicación no es significativo. **Conclusiones:** La OR global encontrada en el modelo de efectos fijos indican que la ivermectina administrada a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 disminuye la probabilidad de muerte hasta en un 57.8%. Ninguna investigación analizada en el metaanálisis tiene evaluación por pares. **Palabras clave:** Ivermectina, mortalidad COVID-19.

ABSTRACT

Objective: The purpose of the systematic review was to analyze the studies carried out on the effects of ivermectin on the mortality of patients diagnosed with COVID-19. **Material and method:** Cross-sectional, retrospective, analytical and observational research, the studies were obtained from the review of articles published in the main databases. A systematic review was previously carried out to finally show the results of the meta-analysis. Only 4 studies submitted to statistical analysis met the inclusion criteria required in this meta-analysis, which is the possibility of reproduction, the most specific possible, not being necessary to have a study in pairs. **Results:** The heterogeneity of the studies is low 18.2%, the Odds ratio in the fixed effects model is 0.42 (95% CI = 0.2640 - 0.6754) in a global sample of 660 patients belonging to 4 studies. Publication bias is not significant. **Conclusions:** The global OR found in the fixed effects model indicates that ivermectin administered to patients diagnosed with COVID-19 reduces the probability of death by up to 57.8%. No research analyzed in the meta-analysis is peer-reviewed. **Keywords:** Ivermectin, COVID-19 mortality.

INTRODUCCIÓN

Por los años 1970 un microbiólogo, Satoshi Ōmura en un bosque que queda cerca de un campo de Golf en la ciudad de Kawana en Japón obtuvo una porción del suelo y lo cultivó, obteniendo una bacteria Gram (+) la que le denominó muestra NRRL 8165 que era desconocida en esos tiempos y se la envió al Dr. William Campbell del Instituto Merck, el cultivo demostró actividad potente contra *Nematospiriodes dubis* hoy denominado *Heligomosiodes polygyrus* que infecta a ratones, se aislaron sus componentes específicos activos, que reveló una familia de lactonas macrocíclicas, estos componentes naturales se llamaron avermectinas y a la bacteria que la produce se la denominó *Streptomyces avermitilis* cuyo nombre refleja las condiciones "aversas" libres de gusanos (1).

Las avermectinas son un grupo de 4 compuestos de avermectinas A1, A2, B1, y B2 cada uno de ellos tiene dos variantes denominadas a y b, siendo la B1 mas activa que la B2 vía oral, sin embargo, vía parenteral la B2 es más activa que la B1. (Campbell WC. Citado en Laing R.)(1) La ivermectina tiene una gran actividad contra artrópodos, piojos, ácaros, garrapatas (2).

Los laboratorios Merck en 1987 lanza su primera formulación para uso humano pues existían evidencias suficiente de su actividad contra la oncocercosis, filariasis y otros gusanos (3).

Sin embargo, no hace mucho se sabe que la ivermectina tiene además efectos antiinflamatorios para enfermedades de la piel mediadas por linfocitos T. (Ventre E. citado en 1 p11), además de mostrar efectos antivirales en diversos flavivirus bloqueando una helicasa del virus inhibiendo su replicación. (Mastrangelo E. citado en 1), la investigación sobre la ivermectina hizo posible que Satoshi Ōmura su descubridor y su colaborador William Campbell recibieran el premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2015 (4).

Respecto a la pandemia del COVID-19 el Sars-Cov-2 tiene un genoma que es 96.2% similar al del genoma del CoV RaTG13 del murciélago y de 79.5% con el Sars-Cov del humano (5). lo que sugiere una gran similitud entre el Coronavirus del murciélago con la del humano que pudieron ser parte de la evolución por mutación y selección natural (6), las investigaciones demostraron que existe una gran similitud cerca del 99% del genoma del Sars-CoV-2 con los coronavirus del pangolín por lo que estos pueden ser huéspedes intermediarios (7).

El Sars-Cov-2 tiene una capacidad de mutación baja, pero por la magnitud de la pandemia ello puede ser posible y mostrar resistencias farmacológicas, al respecto Montefiori profesional virólogo que estudió las mutaciones en el Virus de la Inmunodeficiencia Humana sugiere que estas mutaciones son posibles en el Sars-Cov-2(8).

La absorción de la ivermectina alcanza concentraciones máximas en plasma de 20 a 50 ng/cc luego de una ingestión de 6 a 12 mg respectivamente, alcanzando el pico a los 4 horas con una vida media de eliminación de 12 a 24 horas (9).

El estudio de Lehrer S y Rheinstein PH indica que la ivermectina se une en la zona de la leucina 91 e histadina 378 del complejo receptor del Sars-Cov-2-ACE2, entre las proteínas del Sars-Cov-2 y la de ACE2 (10).

Investigaciones in vitro demuestran que la ivermectina disminuye el ARN del Sars-cov-2 aunque para tener una concentración media inhibitoria máxima (CIM 50) plasmática se calculó que esta estaría en aproximadamente 2.5 μ M para lo cual la dosis oral debe ser 35 veces mas que la aprobada para uso humano por la Administración de Alimentos y Drogas.(11-13) por lo que es poco probable que una concentración inhibitoria mínima sea alcanzable en los humanos (14,15), mientras que el estudio de Li N, Zhao L y Zhan X sobre el análisis ontológico del gen revela que la ivermectina tienen actividad en 10 componentes celulares, 13 funciones moleculares y 11 procesos biológicos en los virus lo que sugiere un espectro amplio antiviral (16).

Estudios sobre efectos antivirales de la ivermectina mostrada en la investigación de Ahmed S, et al, concluye que el grupo que fue administrada ivermectina por 5 días tuvo un aclaramiento viral más temprano que en el grupo que recibió placebo (9.7 días en comparación a 12.7 días con un valor de $p=0.02$)(17), mientras que el estudio de Camprubí D, et al. en 13 pacientes que recibieron una dosis oral de ivermectina de 200 μ g/kg en dosis única y 13 del grupo control que no recibieron ivermectina en los pacientes con COVID-19 no encontraron diferencias respecto a los resultados clínicos ni microbiológicos (18).

Resultados similares fueron encontrados por Chaccoura, et al. quienes realizaron una investigación en 24 pacientes con COVID-19 de las cuales a 12 pacientes tomaron ivermectina 400mcg/kg en dosis única y a 12 pacientes a quienes solo se les administró placebo los resultados muestran que el PCR fue positivo al 7° día en ambos grupos no existiendo diferencias, si bien la carga viral en el día 4 en el grupo de los que tomaron ivermectina fue menor tanto para el gen E y N pero la diferencia no mostró significancia al 95% aunque la hiposmia o anosmia recuperaron mas pronto los del grupo que tomó ivermectina y los titulo de IgG fueron más bajos al día 21 en el grupo que tomó ivermectina con un valor de $p=0.24$ (19). mientras que el estudio de López-Medina E. et al. encuentra que los pacientes adultos con COVID-19 de grado leve no mejoraron los síntomas significativamente en el tiempo tanto en el grupo que tomó ivermectina por 5 días como en el grupo control que no tomo ivermectina (20).

Del mismo modo Rizzo E. menciona en su artículo que la ivermectina como tiene potentes efectos antivirales podría por lo tanto ser útil para tratar el COVID-19 (21,22), declaraciones similares son las de Sharun K, et al. que indica que como el virus que produce el COVID-19 es del tipo ARN y la actividad antiviral de la ivermectina es inhibiendo el transporte en el núcleo de importina alfa-beta-1 mediada por proteínas es impredecible la utilidad en los pacientes infectados por el virus Sars-Cov-2 (23).

El estudio de Caly et al. que utilizando 3 parámetros en prisma GraphPad ajustando la dosis de ivermectina y al existir estudio que demuestran su actividad antiviral in vitro sugieren que puede ser eficaz contra el Sars-Cov-2 (24), estas publicaciones sin un sustento científico realizado en humanos llevaron a que la FDA advierta que la ivermectina no deba ser utilizada para terapia humana del COVID-19 (25).

Estos resultados poco contundentes hicieron que Carlosama Y. publique su artículo Argumentum ad ignorantiam, que se refiere a que desconocer evidencias contrarias a las ideas contarían a favor de la evidencia (26).

Sin embargo, existen estudios publicados sobre los efectos de la ivermectina en la mortalidad por COVID-19 como la de Kirti et al. en 114 pacientes con COVID-19 de los cuales 56 recibieron ivermectina no presentó mortalidad mientras que en 58 pacientes con COVID-19 que no recibieron ivermectina 4 fallecieron (27).

Rajter JC, Et al. en 280 pacientes con COVID-19 en los que 173 pacientes recibieron ivermectina y 173 pacientes a quienes no se les administró ivermectina y ambos grupos recibieron en su mayoría también hidroxiclороquina, los resultados muestran que el grupo de los que tomaron ivermectina la mortalidad general fue de 15% mientras que en el grupo que no tomó ivermectina la mortalidad fue de 25.2% lo que da una OR de 0.52 con valor de $p=0.03$, estos resultados también fueron significativos en un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave 38.8% de mortalidad frente a 80.7% con OR de 0.15 y valor de $p=0.001$, mientras que para los casos no severos las diferencias en la mortalidad no fueron significativos (9).

Del mismo modo sobre los efectos del tratamiento con ivermectina en la mortalidad por COVID-19 el estudio de Hashim determina una tasa de mortalidad de 0% (0/48) en los casos leves a moderados, 0% (0/11) en los casos graves y de 18.2% (2/11) en los casos críticos en los que fueron administrados ivermectina con doxiciclina mientras que la tasa de mortalidad fue de 0% (0/48) en los casos leves a moderados, 27.27% (6/22) en los casos graves en el grupo de control que recibió tratamiento estándar ($p=0.052$) (28).

Okumus et al. en su estudio encuentra 30% de mortalidad por COVID en el grupo que no se les administró ivermectina, frente al 20% de mortalidad en el grupo que se les administró ivermectina (29).

En vista de la enorme publicación de trabajos sobre ivermectina muchos de ellos sin soporte científico de reproducibilidad es que Khan MSI, et al. llaman a realizar una práctica médica científica y responsable durante la pandemia del COVID-19 donde debe sobresalir el principio hipocrático de *primun non nocere* (30) de lo contrario estaremos haciendo medicina basada en la invidencia.

Para terminar, nada esta dicho en esta pandemia más que la ignorancia ante los efectos nocivos que produce un virus nuevo desconociendo en gran parte la fisiopatología, aunque debe tomarse en cuenta declaraciones de Hellwig M, y Maia A. (31) que concluyen que el extenso uso de la ivermectina para tratamiento antiparasitario en el continente africano puede ser la causa de las bajas tasas de infección por el Sars-Cov-2, como también lo menciona Wamae (32).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de estudios publicados sobre efectos de la ivermectina en la mortalidad de los pacientes afectados por COVID-19, encontrándose 4 estudios que cumplieron con el rigor científico de reproducibilidad, especificidad, aunque ninguno cumplió con el criterio de veracidad pues ninguno de los estudios presenta evaluación por pares.

Criterios de Inclusión:

- Investigaciones cuyos resultados puedan reproducirse estadísticamente, aunque no tengan estudio por pares.
- Investigaciones que sean lo más específicos posibles pues en cada lugar los protocolos estandarizados para la atención por COVID difieren.

Criterios de exclusión:

Aquellos estudios que no cuenten con el diseño y el rigor científico correcto, así como, pacientes que recibieron otros tratamientos además de ivermectina que pudieran sesgar los resultados.
Estudios que no se pueden reproducir estadísticamente.

La muestra. Está compuesta por 4 estudios que cumplen con los criterios mínimos como son la reproducibilidad estadística y la especificidad.

Unidad de análisis

Investigaciones sobre terapia estándar más ivermectina en el grupo de los casos, comparados con el grupo con tratamiento estándar para COVID-19 mas placebo.

Análisis de la información

Los trabajos que ingresan al metaanálisis son procesados en el programa EPIDAT 3.1 para obtener un Odds ratio ponderado, considerando el peso de cada estudio dado según el tamaño de muestra del trabajo, así como su especificidad. Se determina además la heterogeneidad atribuido a los estudios, y los sesgos de publicación tomando un nivel de significancia de 0.05.

RESULTADOS

Análisis de heterogeneidad

Prueba Dersimonian y Laird's de heterogeneidad

Estadístico Q (X²)= 3.6674

gl= 3

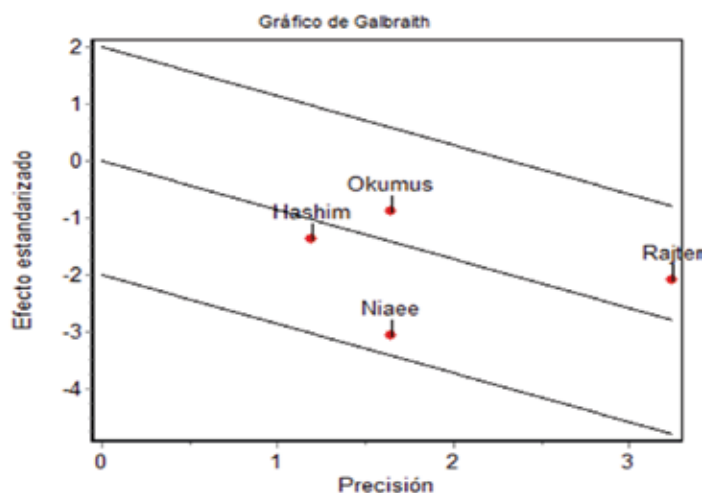
Sig= 0.2997

I²= 18.2%

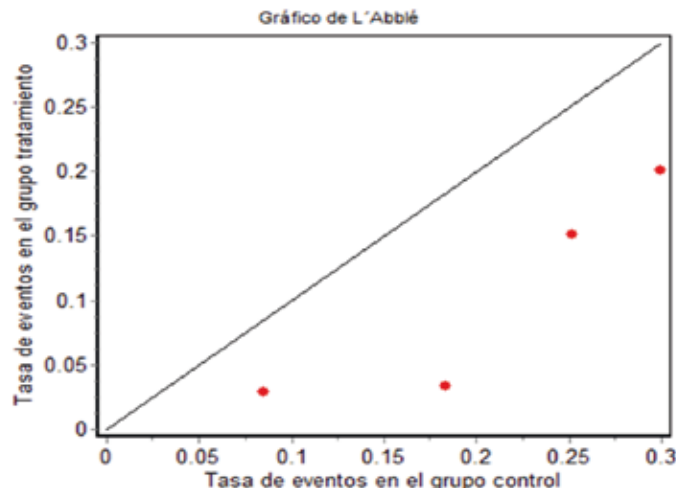
La prueba de Dersimonian y Laird's o de heterogeneidad tiene un X² de 3.67 con un valor de p=0.2997 que como el valor de p es mayor a 0.05 se concluye que los estudios son homogéneos y la heterogeneidad que presentan se deben al error aleatorio, así mismo al calcular el índice de inconsistencia o I² este es de 18.2% que indica que prácticamente tiene baja heterogeneidad.

Estadístico de heterogeneidad	Estimador
Varianza entre estudios	0.0664
Varianza intra-estudios	0.2297
Coefficiente I ²	0.2242
Coef. variación entre estudios	0.2988

El 22.42% de la variancia total es explicada por la variancia entre estudios. Es de observar en el gráfico de Galbraith que, todos los estudios se encuentran entre las líneas paralelas indicando que son homogéneas.



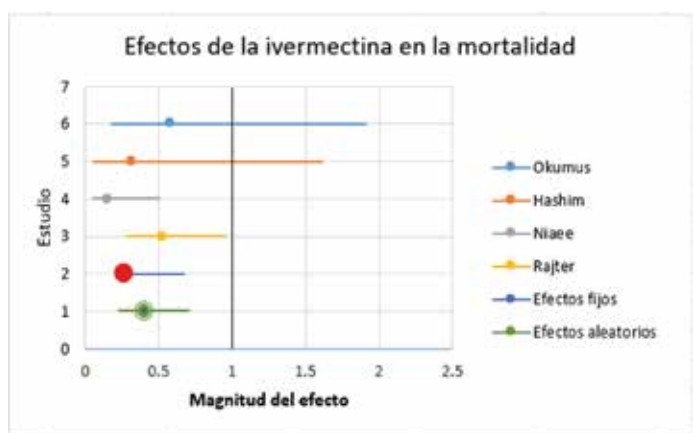
El gráfico de L'Abblé confirma esta homogeneidad pues todos los estudios se encuentran a un lado de la diagonal además se encuentran en el lado de los controles lo que se debe a que la ivermectina tienen efecto favorable en disminuir la mortalidad por COVID-19, según los estudios analizados en el metaanálisis.



RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS

Estudio	Año	n	OR	IC(95.0%)		Pesos(%)	
						E. fijos	E. aleat.
Rajter	2020	280	0.5241	0.2866	0.9582	605.860	512.190
Niaee	2020	180	0.1536	0.0466	0.5060	155.259	189.206
Hashim	2020	140	0.3137	0.0611	16.113	82.405	108.143
Okumus	2020	60	0,5833	0,1779	1,9126	156.475	190.461
Efectos fijos		660	0,4222	0,264	0,6754		
Efectos aleatorios		660	0,4011	0,2284	0,7045		

FOREST PLOT
META-ANÁLISIS ACUMULADO (Efectos aleatorios)

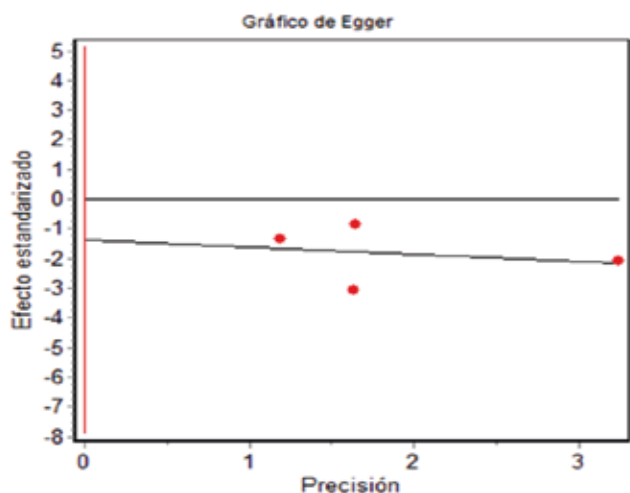


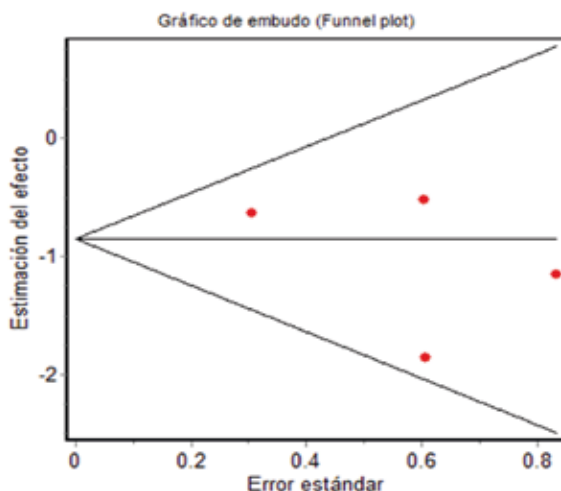
Fuente: Elaboración propia

El gráfico de Forest plot muestra un Odds ratio consolidado de efectos fijos de 0.4222 (IC95%=0.2640 - 0.6754) donde no está incluido la unidad 1 por lo que, hay significancia al 0.05 concluyéndose que los pacientes que se tratan con ivermectina disminuye un 57.8% la probabilidad de fallecer por COVID-19 en los estudios que fueron sometidos al metaanálisis.

Análisis de sesgos de publicación

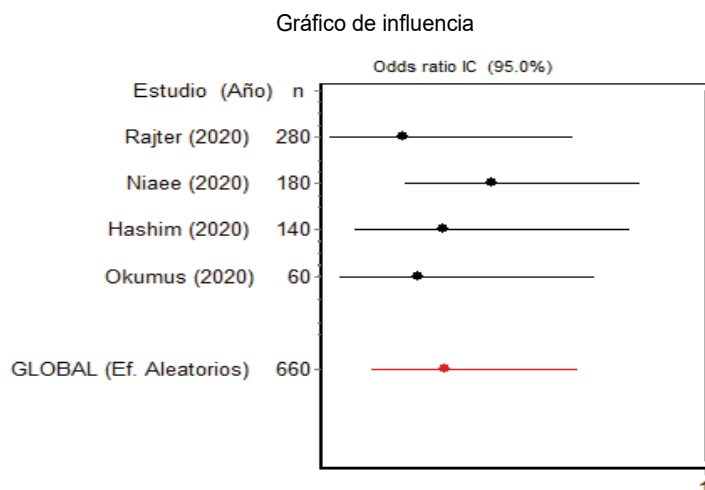
La Prueba de Begg tiene un Estadístico Z= 1.0190 con un valor de p= 0.3082 y en la Prueba de Egger cuyo Estadístico t= -0.9241 con 2 grados de libertad presenta un valor de p= 0.4530. El sesgo de publicación no es significativo pues el valor de p en la prueba de Begg es de 0.3082 lo que es corroborado por la prueba de Egger que tiene una t de -0.9241 y 0.4530 como valor de p, que supera el valor de significancia de 0.05. Lo indicado se puede observar en el gráfico de Egger pues los puntos no se alejan de valor 0, y en el de Funel plot donde los trabajos se distribuyen a cada lado de la línea media, todo ello es manifestación de que el sesgo de publicación no es significativo.





ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD
MODELO EFECTOS ALEATORIOS

Estudio	Año	n	OR	IC (95.0%)		Cambio relativo
				L. Inferior	L. Superior	
Rajter	2020	380	0.3030	0.1322	0.6947	-24.46
Niaee	2020	480	0.5085	0,3050	0.8477	26.75
Hashim	2020	520	0.3954	0.1896	0.8247	-1.43
Okumus	2020	600	0.3384	0.1538	0.7446	-15.64
GLOBAL	660	0,4011	0,2284	0.7045		



El estudio de Rajter y de Niaee son los que más influyen en el valor de OR acumulado en el modelo de efectos aleatorios que es de 0.4 o sea 60% de protección al tratarse con ivermectina según los trabajos que ingresaron al metaanálisis.

DISCUSIÓN

Los estudios de metaanálisis someten a los estudios analizados a un proceso de ponderación de resultados según parámetros como son el tamaño de la muestra utilizada en cada estudio, así como la especificidad manifestada en el tamaño del intervalo de confianza, sin embargo, ninguno de lo indicado prevé que los resultados de estos estudios sean veraces, siendo la evaluación real por pares uno de los métodos que de cierta manera podría garantizar que los datos utilizados en cada estudio sean reales y obtenidos de manera adecuada.

En este metaanálisis se evaluaron 4 estudios que pudieron ser reproducidos, pero ninguno muestra estudio por pares, lo que le pone en duda la veracidad de los resultados, por lo que los resultados mostrados en este metaanálisis bien podrían estar sesgadas, además cada estudio es realizado sobre grupos de casos y controles que aparte del tratamiento con ivermectina son tratados con medicación estándar que es diferente en cada país de donde procede el estudio, lo que sesga aún más los resultados, incluso el tamaño de las muestras sobre todo de Okumus es bajo, sin embargo en dicha cantidad ya se encuentran diferencias significativas lo que estaría a favor de una gran efectividad de la ivermectina, por lo que sus resultados probablemente no fueron obtenidos con el diseño correcto.

La dosificación de ivermectina es un asunto poco tratado en estos estudios, así mismo el trabajo de Rajter emplea una combinación con hidroxiclороquina tanto en los casos como en los controles, que no es empleada en los otros estudios, y el estudio de Hashim utiliza una combinación con doxiciclina y el estudio de Niaee (33) utilizó además en el tratamiento a la hidroxiclороquina a 200mg/kg y dosis diferentes de ivermectina encontrando un enorme beneficio en los pacientes que recibieron ivermectina del orden de 85% de disminución de la mortalidad por COVID-19.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación de los estudios metaanalíticos es que evalúa resultados obtenidos en estudios realizados por diferentes autores que por la euforia de la pandemia y porque cada país tiene sus propios protocolos de atención de los pacientes infectados por el Sars-cov-2 lo que dificulta la comparación adecuada entre estudios.

Además, las conclusiones obtenidas en este estudio son el producto de la ponderación de los resultados obtenidos por investigaciones que el autor de este metaanálisis no realizó.

CONCLUSIONES

La razón de Odds en el modelo de efectos fijos es de 0.42 (IC95%= 0.264 – 0.6754) mientras que en el modelo de efectos aleatorios es de 0.4 (IC95% 0.228 – 0.7045) producto del metaanálisis de 4 investigaciones con una muestra global de 660 pacientes.

La heterogeneidad de los estudios es baja siendo esta de solo el 18.2%.

La OR global encontrada en el modelo de efectos fijos indican que la ivermectina administrada a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 disminuye la probabilidad de muerte hasta en un 57.8%

Ninguna investigación analizada en el metaanálisis tiene evaluación por pares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - Old Drug, New Tricks? *Trends Parasitol.* 2017 Jun;33(6):463-472. doi: 10.1016/j.pt.2017.02.004. Epub 2017 Mar 9.
- Chosidow A, Gendrel D. [Safety of oral ivermectin in children]. *Arch Pediatr.* 2016 Feb;23(2):204-9. doi: 10.1016/j.arcped.2015.11.002. Epub 2015 Dec 14.
- González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. AAPS J. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. 2008;10(1):42-6. doi: 10.1208/s12248-007-9000-9. Epub 2008 Jan 25.
- Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. *J Antibiot (Tokyo).* 2017 May;70(5):495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11. Epub 2017 Feb 15.
- Nagy P., Simon A. Nuevos conocimientos sobre los mecanismos de recombinación de ARN. *Virología Volumen 235, Número 1, 18 de agosto de 1997, Páginas 1-9.* <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8681>
- Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021 Feb;214:105778. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105778. Epub 2020 Nov 28.
- Gupta P, Goyal K, Kanta P, Ghosh A, Singh MP. Novel 2019-coronavirus on new year's Eve. *Indian J Med Microbiol.* 2019 Oct-Dec;37(4):459-477. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_54.
- Callaway, E., 2020b. Making sense of coronavirus mutations. *Nature* 585, 174–177.
- Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (ivermectin in Covid nineteen) study: use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19. *CHEST* 2021; 159(1):85-92. <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>. 2020.06.06.20124461.
- Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo.* 2020 Sep-Oct;34(5):3023-3026. doi: 10.21873/invivo.12134.
- Schmith VD, Zhou J, Lohmer LR. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 May. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- Peña-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X. Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jul 17;10.1111/bcp.14476. doi: 10.1111/bcp.14476. Online ahead of print.
- Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jun;102(6):1156-1157. doi: 10.4269/ajtmh.20-0271.
- Georgi Momekov & Denitsa Momekova (2020) Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 34:1, 469-474, DOI: 10.1080/13102818.2020.1775118
- 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.
- Li N, Zhao L, Zhan X. Quantitative proteomics reveals a broad-spectrum antiviral property of ivermectin, benefiting for COVID-19 treatment. *J Cell Physiol.* 2021 Apr;236(4):2959-2975. doi: 10.1002/jcp.30055. Epub 2020 Sep 22.
- 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.* 2021 Feb;103:214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub 2020 Dec 2.
- Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, Grau-Pujol B, Krolewiecki A, Muñoz J. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One.* 2020 Nov 11;15(11):e0242184. doi: 10.1371/journal.pone.0242184. eCollection 2020.
- Chaccoura, 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. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>
- López-Medina E, López P, Hurtado C, Dávalos D, Ramirez O, Martínez E. et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA* Published online March 4, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071
- Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Arch Pharmacol.* 2020 Jul;393(7):1153-1156. doi: 10.1007/s00210-020-01902-5. Epub 2020 May 27.
- Gupta D, Sahoo AK, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;24(4):369-371. doi: 10.1016/j.bjid.2020.06.002. Epub 2020 Jun 28.
- Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, Sah R, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-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.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM (2020 Apr) The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 3:104787
- Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104805. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805. Epub 2020 Apr 21.
- Carlosama-Rosero Y. Ivermectin in COVID-19. Argumentum ad ignorantiam? *Rev Clin Esp.* 2020 Oct;220(7):457-458. doi: 10.1016/j.rce.2020.06.003. Epub 2020 Jun 12.
- Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19: A double blind randomized placebo-controlled trial. [Preprint]. 9th January 2021. *Medrxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
- Hashim H, Maulood M, Rasheed A, Fatak D, Kabah K, Abdulmir A. Controlled randomized clinical trial on using

- Ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. [Preprint]. 27th October 2020. medRxiv. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>
29. Okumus et al [Ivermectin for Severe COVID 19 managementmanagement. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646109>. 12th January 2021, date last accessed
30. Hernández-Vásquez, A., Vargas-Fernández, R., Azañedo D. Consideraciones sobre el artículo «Propiedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19». *Cartas al Director / Arch Bronconeumol.* 2020;56(12):831–836. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.012>
31. 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.
32. Wamae CN. Mass Drug Administration and Worms Experience in Africa: Envisage Repurposing Ivermectin for SARS-COV-2. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jul;103(1):10-11. doi: 10.4269/ajtmh.20-0295. Epub 2020 May 26.
33. Niaee M, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized, multi-center clinical trial. [Preprint]. 24th November 2020. Research Square. Available at: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>

