

## Avance de la investigación sobre la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19

### Research Progress on Ivermectin in the Treatment of COVID-19

Jorge Luis Díaz-Ortega<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6154-8913>

Liz Elva Zevallos-Escobar<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2547-9831>

<sup>1</sup>Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica. Sede Central, Chimbote, Perú.

<sup>2</sup>Universidad “César Vallejo”, Instituto de Investigación en Ciencia y Tecnología. Trujillo, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [lzevallose@uladech.edu.pe](mailto:lzevallose@uladech.edu.pe)

#### RESUMEN

**Introducción:** La ivermectina es un antiparasitario que, *in vitro*, demostró tener actividad antiviral frente a SARS-CoV-2; sin embargo, en su aplicación en humanos se presentaron posiciones controversiales en relación con su efectividad.

**Objetivo:** Analizar los avances de la investigación en referencia al uso de ivermectina en el tratamiento de la COVID-19.

**Métodos:** Se utilizaron bases de datos Scopus, Science Direct, Medline y Google Académico para la búsqueda de la información con los términos “ivermectina”, “terapéutica”, “tratamiento” “COVID-19” y “SARS-CoV-2”. Se determinaron 7 (28 %) artículos de estudios observacionales, 3 (12 %) cuasiexperimentales y 15 (60 %) ensayos clínicos, se priorizó que contuvieran uno o más de los siguientes resultados primarios: reducción de los síntomas, reducción de marcadores inflamatorios y en los resultados secundarios: tiempo de permanencia, ingreso a unidad de cuidados

intensivos y mortalidad. En el análisis de riesgo de sesgos para los ensayos clínicos, solo tres estudios se consideraron de calidad.

**Conclusiones:** La evidencia sobre el efecto favorable de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19, tanto en la sintomatología, aclaramiento viral, tiempo de hospitalización, prevención de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad es insuficiente e inconsistente, por lo que no debe ser prescrita por los médicos o recomendada por otros profesionales de la salud. Hay que estar atentos a la evidencia clínica consistente y aprobación de fármacos con mecanismos antivirales dirigidos al SARS-CoV-2 para que puedan ser utilizados con mayor objetividad. Se recomienda que, ante eventos futuros de posibles enfermedades respiratorias, la ivermectina no sea utilizada para tal fin.

**Palabras clave:** ivermectina; COVID-19; SARS-CoV-2; estudio observacional; ensayo clínico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ivermectin is an antiparasitic that, in vitro, demonstrated antiviral activity against SARS-CoV-2; however, in its application in humans, controversial positions regarding its effectiveness were presented.

**Objective:** To analyze the advances in research on the use of ivermectin in the treatment of COVID-19.

**Methods:** Scopus, Science Direct, Medline and Google Scholar databases were used to search for information with the terms "ivermectin", "therapeutics", "treatment" "COVID-19" and "SARS-CoV-2". We determined 7 (28%) articles from observational studies, 3 (12%) quasi-experimental and 15 (60%) clinical trials, prioritizing one or more of the following primary outcomes: symptom reduction, reduction of inflammatory markers and secondary outcomes: length of stay, intensive care unit admission and mortality. In the risk of bias analysis for clinical trials, only three studies were considered to be of quality.

**Conclusions:** The evidence on the favorable effect of ivermectin in the treatment of COVID-19, both on symptomatology, viral clearance, hospitalization time, prevention

of intensive care unit admission, and mortality is insufficient and inconsistent, so it should not be prescribed by physicians or recommended by other health care professionals. Consistent clinical evidence and approval of drugs with antiviral mechanisms targeting SARS-CoV-2 should be monitored so that they can be used more objectively. It is recommended that, in the face of future events of possible respiratory disease, ivermectin should not be used for this purpose.

**Keywords:** ivermectin; COVID-19; SARS-CoV-2; observational study; clinical trial.

Recibido: 15/07/2022

Aceptado: 09/04/2023

## Introducción

Las investigaciones sobre ivermectina como posible tratamiento para la COVID-19 se difundieron rápidamente, lo que llevó a su recomendación por profesionales de la salud y automedicación. En Perú, gestores políticos también proveyeron el medicamento para prevenir la COVID-19.

*Caly* y otros<sup>(1)</sup> probaron la actividad antiviral de la ivermectina sobre el SARS-CoV-2 *in vitro*, se observó reducción del ARN viral en un 93 % y 98 % a las 24 y 48 horas, respectivamente. Su rol antiviral se debe a su mecanismo de inhibidor del heterodímero importina  $\alpha/\beta 1$ ,<sup>(2,3)</sup> otros mecanismos conjeturados incluyen la inhibición de la actividad de una proteasa esencial para la replicación viral<sup>(4)</sup> y el acoplamiento de ivermectina con la proteína S viral.<sup>(5)</sup>

A partir de dichos hallazgos, se iniciaron investigaciones rápidamente. El grupo Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) recomendaba el uso de ivermectina oral tanto para la profilaxis como para el tratamiento precoz de la COVID-19 basándose en una revisión de la literatura.<sup>(6)</sup> En un estudio con pacientes internados en cuatro hospitales de Broward Health en el sur de Florida con diagnóstico de COVID-19 confirmado, se encontró que el uso de ivermectina se

asoció a una menor mortalidad durante el tratamiento.<sup>(7)</sup> Un metaanálisis publicado por investigadores de la India concluyó que contribuyó a la mejoría clínica, pero que la calidad de la evidencia era muy baja.<sup>(8)</sup>

*Schmith* y otros<sup>(9)</sup> observaron que las concentraciones necesarias para lograr un efecto antiviral demostrado en los experimentos, se tendría que administrar 25 veces la dosis recomendada. Sin embargo, durante el primer año de la pandemia, los médicos y otros profesionales de la salud recomendaban su uso en las dosis utilizadas como antiparasitario.

La investigación con respecto a ivermectina en el tratamiento de la COVID-19 fue vertiginoso y fluctuante en los resultados obtenidos. En Perú, en el 2020, el Ministerio de salud aprobó en un primer momento su inclusión dentro del protocolo de tratamiento para casos leves, moderados y graves de COVID-19,<sup>(10,11)</sup> para luego, en el 2021, recomendar que tenía escasos estudios disponibles para su uso debido a sus graves limitaciones.

En la actualidad, se puede prescindir de una mayor cantidad de estudios sobre ivermectina en el tratamiento frente a la COVID 19, publicados en revistas revisadas por pares o en versiones *preprint*. Los profesionales de la salud pueden llegar a opiniones controvertidas que no permite esclarecer si este medicamento podría ser útil o no en el tratamiento de la COVID-19.

El aporte de esta revisión panorámica sistematizada permitirá esclarecer a los profesionales de la salud en cuanto a una toma de decisión correcta para un tratamiento, con el manejo adecuado de la evidencia científica, con una cultura de análisis crítico, basados en el orden de los niveles de investigación. Esto conllevaría a que los profesionales tengan una posición clara con respecto al uso o no del medicamento y ayude en la población a reducir la automedicación.

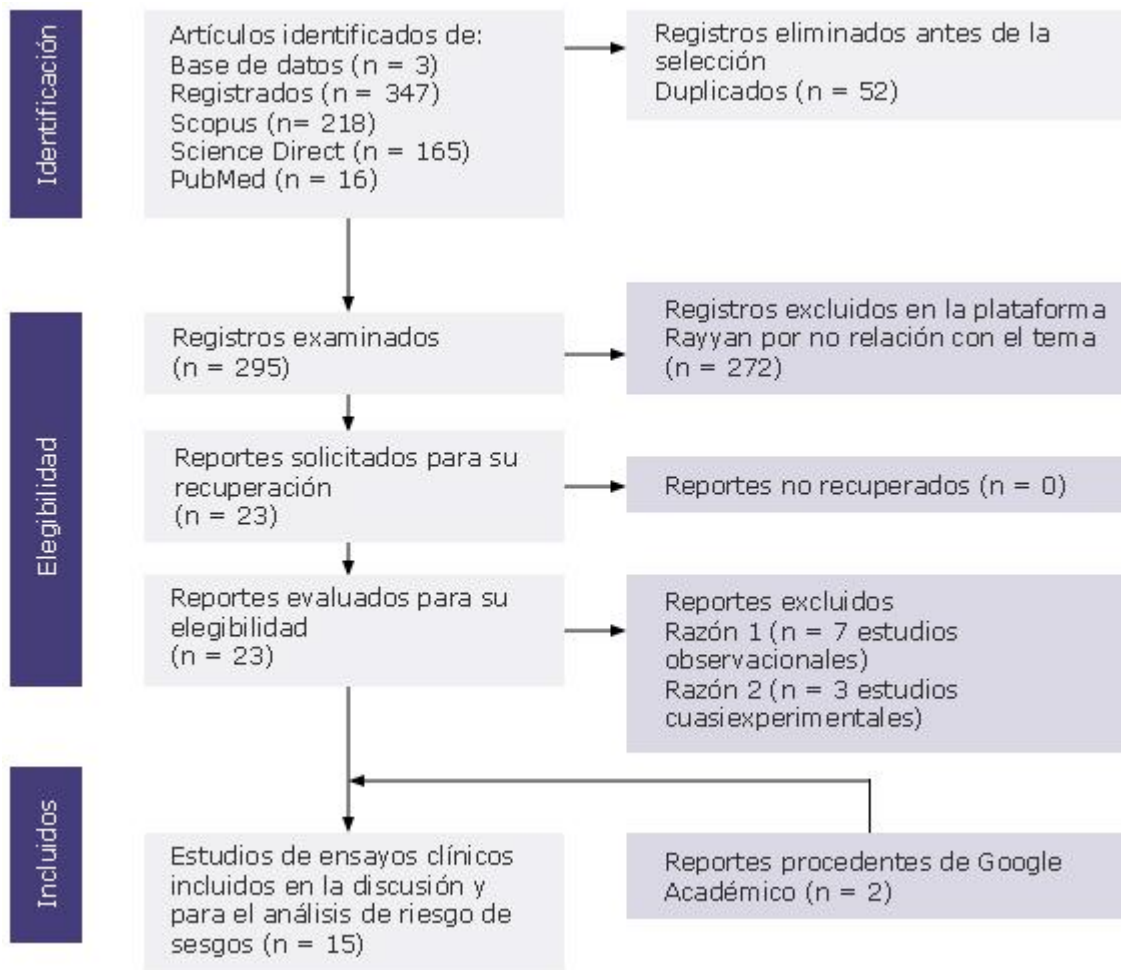
Por las razones expuestas, el objetivo del estudio fue analizar los avances de la investigación en referencia al uso de ivermectina en el tratamiento de la COVID-19.

## Métodos

La búsqueda de la información de fuente primaria se realizó entre octubre y diciembre de 2021, en las bases de datos PubMed, Scopus, Science Direct y Google Académico. Para la identificación se consideraron trabajos de investigación de los últimos 5 años, se aplicó la metodología booleana con los operadores “AND” y “OR” para las combinaciones de los términos de búsqueda “ivermectina”, “tratamiento”, “terapéutica”, “COVID-19” y “SARS-COV-2”.

Se excluyeron revisiones de literatura, revisiones sistemáticas, cartas al editor, publicaciones *preprint* y artículos retractados. Los archivos obtenidos se exportaron a la plataforma Rayyan para su evaluación por dos revisores independientes. Se evaluaron las fuentes de consulta potenciales y su elegibilidad basado en la método de selección de artículos por *Ferreira* y otros,<sup>(12)</sup> y en la caracterización de los ensayos clínicos por *Manterola* y otros.<sup>(13)</sup> Se clasificaron las investigaciones encontradas sobre el tema según nivel de investigación.

Para la elegibilidad, se consideraron los aspectos de la metodología PICO, se seleccionaron los ensayos clínicos y en los que se incluyeron participantes adultos de 18 a más años, la intervención con ivermectina en diferentes dosis, formas de administración y combinado con otro medicamento, comparación frente a un placebo o tratamiento estándar y, finalmente, en resultados se consideró la resolución de la sintomatología, aclaramiento viral, marcadores inflamatorios, tiempo de hospitalización, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad. Se utilizó, la plantilla de la declaración PRISMA 2020<sup>(14)</sup> para la construcción del diagrama de flujo (fig. 1).



**Fig. 1** - Diagrama de flujo de la sistematización de búsqueda.

Para el análisis de riesgo de sesgo, a los ensayos clínicos elegidos se les realizó un análisis de calidad, mediante el análisis de riesgo de sesgo del Manual de la colaboración Cochrane<sup>(15)</sup> que evalúa la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el blindaje de los participantes y personal investigador, ocultamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos, reporte selectivo y otros riesgos de sesgos. Se utilizó el programa RevMan 5 para elaborar la figura resumen del análisis de riesgo de sesgos.

Se determinaron 25 investigaciones potencialmente relevantes, de las cuales 7 son estudios observacionales,<sup>(16,17,18,19,20,21,22)</sup> 3 estudios cuasiexperimentales<sup>(23,24,25)</sup> y 15 ensayos clínicos.<sup>(26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40)</sup>

En la tabla 1 se muestra que, de los 7 estudios observacionales, 4/7 indican

resultados para la sintomatología, 1/7 para marcadores inflamatorios, 2/7 en relación a UCI, 4/7 para tiempo de hospitalización y 3/7 sobre mortalidad. En los cuasiexperimentales, 2/3 muestran resultados para sintomatología y marcadores inflamatorios y uno para tiempo de hospitalización.

**Tabla 1** - Estudios observacionales y cuasiexperimentales encontrados para el uso de ivermectina en el tratamiento de la COVID-19

Autor /Año	Tipo de estudio/participantes	Tratamiento	Resultados			
			Resolución de síntomas	Marcadores inflamatorios	Tiempo de permanencia en hospital/ ingreso a UCI (%)	Mortalidad
Observacionales						
<i>Alam y otros</i> <sup>(16)</sup> /2020	Serie de casos (n = 100)	Intervención: Ivermectina 12 mg/día Control: No tiene Tiempo: 6 días	Intervención: 50 % entre 3-5 días,	No precisa	No indica	No indica
<i>Khan y otros</i> <sup>(17)</sup> /2020	Estudio retrospectivo (n = 248)	Intervención: Ivermectina 12 mg/dosis única (n = 115) Control: Cuidado estándar: (n = 133) Tiempo: 24 h	No indica	No indica	Intervención: 9 días (7-10) Control: 15 días (12-19) <i>p</i> < 0,001	Intervención: 0,9 % Control: 6,8 %
<i>Faisal y otros</i> <sup>(18)</sup> /2020	Estudio transversal (n = 100)	Intervención: Ivermectina 12 mg + AZM 500 mg/día (n = 50) Control: Azitromicina 500 mg/ día (n = 50) Tiempo: 5 días	Intervención: 52 % entre 3-8 días  Control: 34 % entre 3-8 días,	No indica	No indica	No indica

<i>Camprubí y otros</i> <sup>(19)</sup> /2020	Retrospectivo (n = 26)	Intervención: Ivermectina a 200 µg / kg, dosis única; (n = 13)  Control: No recibieron Ivermectina, tratamiento inmunosupresor (n = 13)  Tiempo: Entre 8 - 18 días	Intervención: 69,2 % 8-11 días  Control: 76,9 % 8-11 días	No se observaron diferencias relevantes entre los grupos	Intervención: 4 días Control: 4 días ( $p > 0,05$ ) / UCI Intervención, 2 días Control: 3 días	No indica
<i>Rajter y otros</i> <sup>(20)</sup> /2021	Retrospectivo (n = 280)	Intervención: Ivermectina 200 µg/kg dosis única (n = 173) Control: No recibió Ivermectina (n = 107) Tiempo: 7 días	No indica	No indica	Intervención: 7 días (4-13) Control: 7 días (4-10) ( $p > 0,05$ )	Intervención: 15 % Control: 25,2 %
<i>Ozer y otros</i> <sup>(21)</sup> /2021	Observacional prospectivo (n = 286)	Intervención(A): Ivermectina: 200 µg/kg + protocolo estándar (n = 60); Control: protocolo estándar: Remdesivir 200 mg el día 1, luego 100 mg los días 2 a 5, dexametasona 6 mg por VO al día durante 10 días o metilprednisolona 0,5 mg/kg cada 12 h, y anticoagulación	No indica	No indica	Tiempo de permanencia: Intervención: 6 días Control: 7 días ( $p > 0,05$ ) / UCI: Intervención: 10 % Control: 5 % ( $p > 0,05$ )	No indica



Lima- Morales y otros <sup>(22)</sup> /2021	Estudio descriptivo comparativo (n = 768)	Intervención: Terapia multidrogas (TNR4): (n = 481) (1) Ivermectina 12 mg/día dosis única; (2) Azitromicina 500 mg/día x 4 días; (3) Montelukast, 60 mg (1° día), 10 mg/día (4) ácido acetilsalicílico 100 mg/día Control: No aceptaron TNR4 (n = 287) Tiempo: 30 días	Intervención: 10,5 días Control: 11,5 días	No indica	No indica	Intervención: 3,1 % Control: 18,1 %
Cuasiexperimentales						
Espitia- Hernandez y otros <sup>(23)</sup> /2020	cuasi-experimental (n = 35)	Intervención: Ivermectina 6 mg/día x 7 días+ Azitromicina 500 mg/día x 4 días) + colecalciferol 4000 UI/ 2v/día X 30 (n = 28) Control: tratamiento estándar (n = 7) Tiempo: 30 días	Intervención; 3 días Control: 10 días	Intervención; ferritina Control: sin cambios	No indica	No indica
Spoorthi y Sansak <sup>(24)</sup> /2020	cuasi-experimental (n = 100)	Intervención: Ivermectina 200ug/kg dosis única + doxiciclina 100 mg/día (n = 50) Control: azitromicina +	Intervención: 6,67 días Control: 4,69 días	No indica	Intervención: 3 días Control: 4 días	No indica

		hidroxicloroquina (n = 50) Tiempo: 7 días				
Mushtaq y otros <sup>(25)</sup> /2021	Cuasiexperimental (n = 100)	Intervención: Ivermectina 12 mg/día (n = 50) Control: (anticoagulantes, oxígeno, hidroxicloroquina) (n = 50) Tiempo: 6 días	No indica	No se observaron diferencias relevantes entre los grupos	No indica	No indica

En la tabla 2 se muestran 15 ensayos clínicos; 9 mostraron resultados del uso de ivermectina sobre la sintomatología de la COVID-19; 2 para marcadores inflamatorios, 5 para aclaramiento viral, 5 para tiempo de permanencia en el hospital; 3 para ingreso de pacientes a UCI y 8 en referencia a la mortalidad.

**Tabla 2** - Ensayos clínicos seleccionados para la discusión

Ensayos clínicos							
Autor/Año	Tipo de estudio	Tratamiento	Resultados				
			Resolución de síntomas	Marcadores inflamatorios	Aclaramiento o reducción de carga viral	Tiempo de permanencia en hospital /UCI	Mortalidad
Hashim y otros <sup>(26)</sup> /2020	Estudio controlado aleatorizado (n = 140)	Intervención: Ivermectina 200 µg/kg/día x 3 días + doxicilina 100 mg/2v/día x 10 días +	Intervención : 10 días (6-20) Control: 17 días (13-24) $p < 0,0001$	No indica	No indica	No indica	Intervención : 2,85 % Control: 7,14 % ( $p > 0,05$ )

		terapia estándar (n = 70) Control: terapia estándar (n = 70) Tiempo: 10 días					
<i>Chaccour y otros</i> <sup>(27)</sup> /2021	Piloto de ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro (n = 24)	Intervención : Ivermectina 400 µg/ kg dosis única (n = 12) Control: No usaron Ivermectina (n = 12) Tiempo: 28 días	Intervención: disminuyó la anosmia/hiposmia y la tos Control: Ningún cambio	No indica	No hay diferencia significativa en la reducción de la carga viral en ambos grupos	No indica	No indica
<i>Oza y otros</i> <sup>(28)</sup> /2021	Ensayo clínico aleatorizado (n = 116)	Intervención : Ivermectina 200 µg/kg/dosis única + doxiciclina 100 mg/2v/día (n = 60) Control: Favipiravir: 1800 mg (1° día), 800 mg/2v/día x 6 días (n = 56) Tiempo: 6	Intervención : 5 días (5 - 10) Control: 6 días (4-12) ( $p > 0,05$ )	No indica	No indica	No indica	No indica

		días					
López-Medina y otros <sup>(29)</sup> /2021	Ensayo aleatorizado, doble ciego (n = 398)	Intervención : Ivermectina 300 µg / kg/días (n = 200) Control: Placebo (n = 198) Tiempo: 5 días	Intervención : 10 días Control: 12 días (p > 0,05)	No indica	No indica	Intervención : 13 días (3,5-21) Control: 8 días (4,2-13,2)	Intervención : 0 % Control: 0,5 %
Mohan y otros <sup>(30)</sup> /2021	Ensayo aleatorizado doble ciego (n = 125)	Intervención (A): Ivermectina 24 mg (n = 40) Intervención (B): Ivermectina 12 mg (n = 40) Control (n = 45)	No indica	No indica	Reducción de la carga viral no difiere entre los tratamientos y control mL	No indica	No indica
Elalfy y otros <sup>(31)</sup> /2021	Ensayo clínico no randomizado, fase I (n = 113)	Intervención: Nitazoxanida 500 mg + Ribavirina 1200 mg +Ivermectina Peso hasta 90 kg (200-300 µg/kg), 90-120 kg (300-400 µg/kg), más de 120 kg	No indica	No indica	Reducciones en la carga viral: Intervención: 88,7 % Control: 13,7 % p < 0,001	No indica	No indica

		(500 µg/Kg) + Zn (n = 62) Control: Tratamiento o sintomático o de apoyo (n = 51) Tiempo: 14 días					
<i>Okumus y otros</i> <sup>(32)</sup> /2021	Ensayo clínico multicéntrico de fase 3 aleatorizado, controlado, simple ciego (n = 66)	Intervención : Ivermectina 200 µg/kg/día + tratamiento de protocolo (n = 36)  Control: tratamiento protocolo (hidroxicloroquina + favipiravir + azitromicina (n = 30) Tiempo: 5 días	No indica	PCR, ferritina y Dímero D, Reducción significativa en el grupo de intervención	No indica	No indica	Intervención: 20 % Control: 30 % (p>0,05)
<i>Shahbaznejad y otros</i> <sup>(33)</sup> /2021	Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo aleatorizado, doble ciego y	Intervención : Ivermectina 0,2 mg /kg/dosis única (1º día), luego según	Intervención : 4 días Control: 5 días (p < 0,05)	No indica	No indica	Intervención : 7 días (5-8)  Control: 8 días (7-10)	No indica

	controlado (n = 69)	peso: 15 a 24 kg, 3 mg; 25 a 30 kg, 6 mg; 36 a 50 kg, 9 mg; 51 a 80 kg, 12 mg; > 80 kg, 0,2 mg / kg (n = 35) Control: hidroxiclora quinina y/o lopinavir/rit onavir (n = 34) Tiempo: 5 días					
<i>Mahmud</i> y otros <sup>(34)</sup> /2021	Ensayo clínico aleatorizado (n = 363)	Intervención : Ivermectina 12 mg/dosis única + doxiciclina 100 mg 2v/ día + tratamiento estándar, (n = 183) Control: placebo (n = 180) Tiempo: 5 días	Intervención : 7 días (4- 10) Control: 9 días (5-12) P<0,05	No indica	No indica	No indica	Intervención: 0 % Control: 1,5 %

<i>Ahmed y otros</i> <sup>(35)</sup> /2021	Ensayo controlado con placebo, aleatorio, doble ciego (n = 68)	Intervención (A): Ivermectina 12 mg/día dosis única (n = 23) Intervención (B): Ivermectina 12 mg/día dosis única + doxiciclina 200 mg (1° día), seguido de 100 mg/día (n = 22) Control: Placebo (n = 23) Tiempo: 5 días	La recuperación de los síntomas en los grupos de ivermectina + doxiciclina y los grupos de ivermectina de 5 días no difieren en comparación con el placebo	No indica	Intervención (A) 9,7 días (7,8-11,8) Intervención (B): 11,5 días (9,8-13,2) Control: 12,7 días (11,3-14,2 días) $p = 0,03$ para Ivermectina vs control	Intervención (A): 9,6 días (7,7-11,7) Intervención (B): 10,1 días (8,5-11,8) Control: 9,7 días (8,1-11,0) $p > 0,05$	No indica
<i>Abd-El salam y otros</i> <sup>(36)</sup> /2021	Estudio aleatorio abierto - controlado por etiqueta (n = 164)	Intervención : Ivermectina oral 12 mg/día + protocolo estándar (n = 82) Control: No recibió Ivermectina (n = 82) Tiempo: 3 días	Intervención : 8,82±4,94 días Control: 10,97 ± 5,28 días $p > 0,05$	No indica	No indica	Intervención: 8 días Control: 10 días UCI Intervención: 3,7 % Control: 3,7 %	Intervención: 3,7 % Control: 4,9 % ( $p > 0,05$ )
<i>Krolewiecki y otros</i> <sup>(37)</sup>	Prueba de concepto,	Intervención :	No indica	No indica	Reducción	No indica	No indica

/2021	piloto, aleatorizado, controlado ensayo ciego del evaluador de resultados (n = 45)	Ivermectina oral a 600µg/kg/día (n = 30) Control: Tratamiento estándar (n = 15) Duración: 5 días			de carga viral: Intervención: 72 % (IVM > 160 ng/mL) Control: 42 %		
Vallejos y otros <sup>(38)</sup> /2021	Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (n = 501)	Intervención : Peso hasta 80 kg: 12 mg, Peso 80 - 110 kg: 18 mg Más de 110 kg: 24 mg (n = 251) Control: placebo (n = 250) Tiempo: 2 días	No indica	No indica	No indica	Intervención: 3 días (3-5) Control: 3 días (2-5)	Intervención: 1,6 % Control: 1,2 % (p > 0,05)
Ravikirti y otros <sup>(39)</sup> /2021	Ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego (n = 112)	Intervención : Ivermectina 12mg (n = 55) Control: Placebo (n = 57) Tiempo: 6 días	Intervención : 83,6 %, 6 días Control: 89,5 %, 6 días p > 0,05	No indica	No indica	UCI Intervención: 9,1 % Control: 10,5 % p > 0,05	Intervención: 0 % Control: 7 %



<i>Shakhsiyot</i> y otros <sup>(40)</sup> /2021	Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (n = 180)	Intervención (A): Ivermectina 200 µg/kg/dosis única (n = 30) Intervención (B): Ivermectina tres dosis 200 µg/kg, (n = 30) Intervención (C): Ivermectina 400 µg/kg/dosis única (n = 30) Intervención (D): Ivermectina tres dosis 400, 200, 200 µg/kg) (n = 30) Control(A): Hidroxicloroquina 200 mg (n = 30) Control(B): Placebo + hidroxicloroquina 200 mg (n = 30) Tiempo: 45 días	No indica	Los grupos de intervención tuvieron buen efecto sobre PCR comparado con los controles	No indica	Intervención(A): 6 días (5- 7) Intervención(B): 8 días (6- 9) Intervención(C): 5días (4- 7) Intervención(D): 7 días (6- 10) Control (A): 7 días (7- 9) Control (B): 8 días (6- 11)	Intervención (A): 0,0 % Intervención (B): 10,0 % Intervención (C): 0,0 % Intervención (D): 3,3 % Control (A): 20,0 % Control (B): 20,0 %
---	---	---	-----------	---	-----------	---	---

En la figura 2 se observa que solo los ensayos clínicos de *Chaccour y otros*,<sup>(27)</sup> *López-Medina y otros*<sup>(29)</sup> y *Ravikirti y otros*<sup>(39)</sup> fueron considerados de calidad al presentar bajo riesgo de sesgo en al menos 6 de los 7 criterios del Manual Cochrane.<sup>(15)</sup>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personal (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selecting reporting (reporting bias)	Other bias
Abd-Elsalam y otros /2021	+	+	-	-	+	+	-
Ahmed y otros /2021	?	-	?	-	+	+	-
Chaccour y otros /2021	+	+	+	+	+	+	-
Elalfi y otros /2021	-	-	-	-	+	+	?
Hashim y otros /2021	+	-	-	-	?	+	?
Krolewiecki y otros /2021	+	-	-	+	+	?	-
López-Medina y otros /2021	+	+	+	+	+	+	?
Mahmud y otros /2021	+	+	+	?	+	+	-
Mohan y otros /2021	+	+	?	-	+	+	-
Okumus y otros /2021	+	-	-	?	+	+	-
Oza y otros /2021	+	-	-	?	+	-	-
Ravikirti y otros /2021	+	+	+	+	+	+	+
Shahbaznejad y otros /2021	+	?	+	+	?	+	-
Shakhsi y otros /2021	+	?	?	?	+	?	-
Vallejos y otros /2021	+	?	+	?	+	+	-

Fig. 2 - Análisis de riesgo de sesgos en los ensayos clínicos encontrados

(elaborado en el Programa RevMan 5).

## **Clasificación de las investigaciones sobre ivermectina en el tratamiento de la COVID-19**

Estudios observacionales: De los 7 estudios observacionales, hubo cuatro resultados en relación con los síntomas,<sup>(16,18,19,22)</sup> el estudio de *Camprubi*<sup>(19)</sup> fue el único en donde no se encontró un efecto significativo por parte de ivermectina en la sintomatología. Alam y otros<sup>(16)</sup> utilizaron ivermectina + doxiciclina y encontraron una reducción del 50 % de los síntomas. *Faisal*<sup>(18)</sup> y *Lima-Morales* y otros<sup>(22)</sup> indican que hay recuperación de los síntomas cuando se utilizó ivermectina con azitromicina y con azitromicina + montelukast.<sup>(41,42)</sup> Montelukast es un antagonista selectivo del receptor de leucotrieno (LTRA) que bloquea específicamente el receptor de cisteinil leucotrieno tipo 1 (CysLT1).<sup>(43)</sup> La actividad de ivermectina con el uso de fármacos tiende más al enmascaramiento de su supuesta actividad. Es por ello que los resultados en este aspecto no son consistentes en otros estudios, cuando se trabaja con ivermectina sola, más aún en pacientes con COVID graves en donde no se ha encontrado eficacia del antiparasitario como el reportado por *Camprubi*.<sup>(19)</sup>

Los estudios observacionales presentan varias ventajas en comparación con los ensayos clínicos: el marco de la población es más amplio y, por tanto, se obtiene un mayor número de muestra. Sin embargo, una limitación es que la asignación del tratamiento no sea aleatoria y, por ende, la estimación de la causalidad sea sesgada, en consecuencia, que pacientes tratados y no tratados difieran no solo en el tratamiento que reciben, sino también en las características basales (fisiológicas, nutricionales, comorbilidad), las cuales llegan a ser variables confusoras entre la exposición a ivermectina y el desenlace.<sup>(44)</sup> Este aspecto se observa en los distintos tratamientos en los que se ha utilizado ivermectina junto con los otros fármacos ya comentados, se llegan a conclusiones como es el caso de la disminución de la mortalidad por *Khan*,<sup>(17)</sup> *Lima*<sup>(22)</sup> o *Rajter* y otros<sup>(20)</sup> que, a pesar de realizar un análisis estadístico de regresión multivariado de Cox para

reducir variables como el sexo, comorbilidades, el hábito de fumar, índice de masa corporal y llegar a la conclusión aparentemente favorable para ivermectina en la disminución de la mortalidad por COVID-19, aún existen limitaciones probablemente con otras variables confusoras que no pudieron evaluar. En los estudios observacionales<sup>(17,19,20,21)</sup> en relación con el tiempo de hospitalización, a excepción del estudio de *Khan*,<sup>(17)</sup> no se encontraron diferencias entre los grupos tratados con ivermectina frente los grupos control, tampoco se observaron diferencias en cuanto al ingreso o tiempo de permanencia a UCI.<sup>(19,21)</sup>

Estudios cuasiexperimentales: El estudio de *Espitia-Hernández*<sup>(23)</sup> observó una reducción de los síntomas de la COVID-19 en pacientes tratados con ivermectina + azitromicina. Sin embargo, hay inconvenientes como la no aleatoriedad, el no realizar comparaciones con grupos de tratamientos no combinados y el número pequeño de muestra.

En relación con los marcadores inflamatorios, *Espitia-Hernández* y otros<sup>(23)</sup> observaron reducción significativa de ferritina en pacientes con COVID-19 y neumonía tratados con azitromicina y colecalciferol. Sin embargo, *Mushtaq* y otros<sup>(25)</sup> observaron que la concentración de ferritina y PCR disminuye en el grupo de pacientes con COVID-19 moderado tratados con ivermectina frente al grupo control, aunque no de manera significativa. Por tanto, el efecto de ivermectina en combinaciones con otros fármacos sobre determinados biomarcadores antiinflamatorios no es claro.

*Ensayos clínicos:* En los ensayos clínicos, nueve estudios<sup>(26,27,28,29,33,34,35,36,39)</sup> relacionan el uso de ivermectina con la sintomatología del paciente con COVID-19. Cinco estudios<sup>(28,29,35,36,39)</sup> indican que no hubo diferencias significativas en la presencia de sintomatología entre el grupo tratado con ivermectina y el grupo control. Solo *Chaccour*<sup>(27)</sup> observó resultados parciales de mejoría en algunos síntomas como la anosmia/hiposmia y la tos. Tres estudios<sup>(26,33,34)</sup> indican que hay una mejoría en el tiempo de reducción de los síntomas.

En relación con los marcadores inflamatorios, solo el estudio de *Shakhsi* y otros<sup>(40)</sup> indica un efecto positivo en la reducción de un parámetro inflamatorio como es el

caso de la proteína C reactiva (PCR). En tanto, *Okumus* y otros<sup>(32)</sup> encontraron reducción significativa de los valores para ferritina, dímero D y proteína C reactiva. Con respecto al aclaramiento o reducción de la carga viral, solo dos investigaciones<sup>(35,37)</sup> indicaron que el tratamiento de ivermectina reduce significativamente la carga viral en comparación con el placebo. En el estudio de *Chaccour*<sup>(27)</sup> no hubo diferencias en la reducción de la carga viral entre el grupo tratado con ivermectina y el control; por tanto, todavía la evidencia es insuficiente para manifestar que ivermectina presente dicho efecto antiviral. En el estudio de *Elalfy*<sup>(31)</sup> se utilizó ivermectina en conjunción con otro antiparasitario, nitazoxanida, ribavirina y suplemento de zinc y se observó una reducción significativa en el grupo de la terapia combinada.

En relación con el tiempo de permanencia en el hospital, de los seis estudios<sup>(29,33,35,36,38,40)</sup> que evaluaron dicho resultado, solo *Shahbaznejad* y otros<sup>(33)</sup> concluyen que la ivermectina podría reducir el tiempo de hospitalización. Sin embargo, *Lopez-Medina*,<sup>(29)</sup> *Ahmed*,<sup>(35)</sup> *Abd-Elsalam*<sup>(36)</sup> y *Vallejos* y otros<sup>(38)</sup> encontraron no haber diferencia significativa al compararlo con el grupo placebo. *Shakhsi* y otros<sup>(40)</sup> hicieron un estudio en el que compararon cuatro armadas a diferentes manejos de la dosis de ivermectina.

En cuanto al ingreso de pacientes COVID-19 a la UCI, observado en dos estudios,<sup>(36,39)</sup> fue similar la proporción en el grupo intervenido con ivermectina que con el control. Por tanto, aquí se observa que no hay evidencia suficiente en dicho aspecto para aseverar que la ivermectina pueda tener un efecto preventivo de que un paciente con COVID-19 llegue a UCI.<sup>(45)</sup>

Se ha reportado que la ivermectina tiene actividad inmunomoduladora al disminuir la producción de varias citocinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6; sin embargo, esto ha sido determinado en animales de experimentación<sup>(46,47)</sup> y no es concreto aún en humanos.

En cuanto a la mortalidad, se encontraron ocho estudios<sup>(26,29,31,34,36,38,39,40)</sup> que muestran el porcentaje de pacientes fallecidos. Se observó en *Hashim*,<sup>(26)</sup> *López-Medina*,<sup>(29)</sup> *Mahmud*,<sup>(31)</sup> *Okumus*,<sup>(34)</sup> *Abd-Elsalam* y otros<sup>(36)</sup> y *Vallejos* y otros<sup>(38)</sup> que

no hay un efecto preventivo de la mortalidad por parte de ivermectina en el tratamiento de pacientes COVID-19.

### Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos

De los 15 ensayos clínicos, solo 3 estudios<sup>(27,29,39)</sup> cumplen con bajo riesgo de sesgo en 6 de los 7 aspectos del manual Cochrane.<sup>(15)</sup> Los 12 ensayos clínicos restantes no tomaron en cuenta el ocultamiento de la asignación aleatoria, el ocultamiento de los participantes e investigadores, el blindaje de los evaluadores de los resultados y otros sesgos. En los estudios de *Chaccour y otros*<sup>(27)</sup>, *López-Medina y otros*<sup>(29)</sup> y *Ravikirti y otros*<sup>(39)</sup> no hubo diferencia significativa en relación con el tiempo de resolución de síntomas entre el grupo con ivermectina y el grupo sin tratamiento con el medicamento. *Ravikirti y otros*<sup>(39)</sup> indican que el tratamiento con ivermectina no se asocia con la reducción en el ingreso de pacientes a UCI. Antes de la presente revisión panorámica, existe una revisión sistemática desarrollada por *Kory y otros*<sup>(48)</sup> muy difundida por YouTube, en la cual han encontrado reducciones grandes y estadísticamente significativas en la mortalidad, el tiempo hasta la recuperación clínica y el tiempo hasta la eliminación viral. Sin embargo, el problema es haberlo realizado con diferentes estudios observacionales y estudios clínicos aleatorios, incluso considerando trabajos que no fueron revisados por pares, quedando en versión *preprint*, por lo que dichos autores estarían incurriendo en resultados sesgados. Asimismo, en dicha revisión sistemática no realizó la evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación.

### Conclusiones

La evidencia sobre el efecto favorable de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19, tanto en la sintomatología, aclaramiento viral, tiempo de hospitalización, prevención de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y mortalidad es

insuficiente e inconsistente, por lo que no debe ser prescrita por los médicos o recomendada por otros profesionales de la salud. Hay que estar atentos a la evidencia clínica consistente y aprobación de fármacos con mecanismos antivirales dirigidos al SARS-CoV-2 para que puedan ser utilizados con mayor objetividad. Se recomienda que, ante eventos futuros de posibles enfermedades respiratorias, la ivermectina no sea utilizado para tal fin.

## Referencias bibliográficas

1. Caly L, Druce J, Catton M, Jans, D, Wasstaff, D. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020;178:104787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
2. Sáenz J, Barrios E. Infección por SARS-CoV-2/Covid-19 y Ivermectina ¿Utilidad? *Arch Med*. 2020 [acceso 21/11/2021];16(4):2. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/infeccioacuten-por-sarscov2covid19-y-ivermectina-utilidad.pdf>
3. Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacol Reports*. 2021;73(3):736-49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00195-y>
4. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MC, *et al*. Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol*. 2021;4(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01577-x>
5. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(5):3023-6. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.12134>
6. Cobos-Campos R, Apiñaniz A, Parraza N, Cordero J, García S, Orruño E. Potential use of ivermectin for the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *Curr Res Transl Med*. 2021;69(4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2021.103309>



7. Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in Covid Nineteen) study: use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19. medRxiv. 2020. (Preprint) DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461>
8. 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;23:462-9. DOI: <https://doi.org/10.18433/jpps31457>
9. 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;108(4):762-765. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
10. Lescano J, Pinto C. Ivermectina dentro del protocolo de tratamiento para la COVID-19 en Perú: Uso sin evidencia científica. Salud tecnol. vet. 2020;1:27-34. DOI: <https://doi.org/10.20453/stv.v8i1.3789>
11. Ministerio de Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú. Lima: MINSA; 2020 [acceso 21/11/2021]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582567/Prevencio%CC%81n\\_Diagno%CC%81stico\\_y\\_Tratamiento\\_de\\_personas\\_afectadas\\_por\\_COVID-19\\_en\\_el\\_Peru%CC%81\\_.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582567/Prevencio%CC%81n_Diagno%CC%81stico_y_Tratamiento_de_personas_afectadas_por_COVID-19_en_el_Peru%CC%81_.PDF)
12. Ferreira I, González, Urrútia G, Alonso P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):688-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.029>
13. Manterola C, Otzen T. Estudios experimentales 1ª parte. El ensayo clínico. Int. J. Morphol. 2015;33(1):342-349. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0717-95022015000100054>
14. Page M J, Mckenzie J E, Bossuyt P M, The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Syst Rev. 2021;(10):89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
15. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Version 5.1.0. [s. l.] The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 03/2011; acceso 21/11/2021]. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

16. Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RC. A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. *J Bangladesh Coll Physicians Surg.* 2020;38(0):10-5. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512>

17. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, *et al.* Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(12):826-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>

18. Faisal R, Shah SFA, Hussain M. Potential use of azithromycin alone and in combination with ivermectin in fighting against the symptoms of COVID-19. *Prof Med J.* 2021;28(05):737-41. DOI: <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2021.28.05.5867>

19. Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One.* 2020;15:e0242184. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>

20. 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 Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest.* 2021;159(1):85-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>

21. Ozer M, Goksu SY, Conception R, Ulker E, Balderas RM, Mahdi M, *et al.* Effectiveness and safety of Ivermectin in COVID-19 patients: A prospective study at a safety-net hospital. *J Med Virol.* 2022;94(4):1473-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27469>

22. Lima-Morales R, Méndez-Hernández P, Flores YN, Osorno-Romero P, Cuecuecha-Ruggerio E, Nava-Zamora A, *et al.* Effectiveness of a multidrug therapy consisting of Ivermectin, Azithromycin, Montelukast, and Acetylsalicylic acid to prevent hospitalization and death among ambulatory COVID-19 cases in Tlaxcala, Mexico. *Int J Infect Dis.* 2021;105:598-605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.014>

23. Espitia-Hernandez G, Munguia L, Diaz-Chiguer D, Lopez-Elizalde R, Jimenez-Ponce F. Effects of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: A proof of concept study. *Biomed Res.* 2020 [acceso 21/11/2021];31(5):129-33. Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/articles/effects-of-ivermectinazithromycincholecalciferol-combined-therapy-on-covid19-infected-patients-a-proof-of-concept-study.pdf>
24. Spoorthi V, Sasank S. Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. *Int Arch Integr Med.* 2020 [acceso 11/12/21];7(10):177-82. Disponible en: [https://iaimjournal.com/wp-content/uploads/2020/10/iaim\\_2020\\_0710\\_23.pdf](https://iaimjournal.com/wp-content/uploads/2020/10/iaim_2020_0710_23.pdf)
25. Mushtaq A, Zartash S, Javed M, Rana MA, Qayyum MA, Bibi T, *et al.* Ivermectin may Not be a Miraculous Drug to Improve PF Ratio and Virus Clearance in COVID-19 Patient. *Pakistan J Med Heal Sci.* 2021;15(5):999-1001. DOI: <https://doi.org/10.53350/pjmhs21155999>
26. Hashim HA, Maulood MF, Ali CL, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, *et al.* Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq *Iraqi JMS.* 2021;19(1):107-15. DOI: <https://doi.org/10.22578/IJMS.19.1.14>
27. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, *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. *E Clinical Medicine.* 2021;32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>
28. Oza D, Luhadia S, Luhadia A, Kumar R, Chhabra G, Sharma S, *et al.* A comparative study on ivermectin- doxycycline and favipiravir therapy in COVID19 patients. *Int J Adv Res Med.* 2021;3(2):05-9. DOI: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2021.16263>
29. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild

- COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1426-35. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>
30. Mohan A, Tiwari P, Suri TM, Mittal S, Patel A, Jain A, *et al.* Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID19 (RIVET-COV): a single-centre randomized, placebo-controlled trial. J Infect Chemother. 2021;27:1743-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.08.021>
31. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany AH, Soliman MA, Alhawarey A, *et al.* Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. J Med Virol. 2021;93(5):3176-83. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26880>
32. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, *et al.* Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06104-9>
33. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, *et al.* Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. Clin Ther. 2021;43(6):1007-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.007>
34. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir AKMH, Sayeed SKJB, *et al.* Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. J Int Med Res. 2021;49(5). DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
35. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis. 2021;103:214-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
36. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, *et al.* Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol. 2021;93(10):5833-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27122>

37. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, *et al.* Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. *EClinicalMedicine*. 2021;37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100959>
38. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, *et al.* Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 ( IVERCOR-COVID19 ) controlled trial. 2021;1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06348-5>
39. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, *et al.* Evaluation of ivermectin as a potential treatment for mild to moderate covid-19: A double-blind randomized placebo-controlled trial in eastern india. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24(18):343-50. DOI: <https://doi.org/10.18433/jpps32105>
40. Shakhsi Niaee M, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Karampour A, *et al.* Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pac J Trop Med*. 2021;14(6):266-73. DOI: <https://doi.org/10.4103/1995-7645.318304>
41. Gyselink I, Janssens W, Verhamme P, Vos R. Rationale for azithromycin in COVID-19: An overview of existing evidence. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000806>
42. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106053. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106053>
43. Aigner L, Pietrantonio F, Bessa de Sousa DM, Michael J, Schuster D, Reitsamer HA, *et al.* The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic. *Front Mol Biosci*. 2020;17;7:610132. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.610132>
44. Coscia Requena C, Muriel A, Peñuelas O. Analysis of causality from observational studies and its application in clinical research in Intensive Care Medicine. *Med Intensiva*. 2018;42(5):292-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.002>

45. Amaya-Aponte SC. Ivermectina un medicamento de uso indiscriminado en el manejo del Covid-19. MedUNAB. 2021;24(2):151-4. DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.4195>
46. Shushan Y, Xinxin C, Na C, Chi C, Xiangchao L, Xiau C, et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma Inflamm. Res. 2011;60:589-96 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-011-0307-8>
47. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res. 2008;57(11):524-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>
48. Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. Am J Ther. 2021;28(3):e299-318. DOI: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001377>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.