

ANÉCDOTA+ EVIDENCIA: LA HIPÓTESIS IVERMECTINA-DIABETES

AUTORES: Colleen Aldous 1 , Eleftherios Gkioulekas 2

1 Fellow Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de KwaZulu-Natal, Durban 4041, Sur África

2 Escuela de Ciencias Matemáticas y Estadísticas, Universidad de Texas en Río Grande Valle, Edimburgo TX 78539, EE. UU.

AUTOR CORRESPONDIENTE: Colleen Aldous, Ciencias de la Salud, Universidad de KwaZulu-Natal, Durban

4041, Sur África; Correo electrónico: aldousc@ukzn.ac.za

doi.org/10.55634/4.2.3

RESUMEN :

Esta carta revisa una serie de casos de cuatro pacientes diabéticos cuya HbA1c mejoró con la administración diaria de ivermectina durante un período de varios meses a dos años. Además, se evalúa la limitada evidencia epidemiológica y mecanicista disponible en el marco de los criterios/directrices de Bradford Hill.

1. INTRODUCCIÓN

El interés en la posible reutilización de la ivermectina (IVM), un agente antiparasitario bien conocido, para enfermedades metabólicas como la diabetes ha crecido en los últimos años, aunque la evidencia clínica rigurosa sigue siendo limitada.

Este artículo explora las experiencias anecdóticas y la limitada literatura científica sobre los posibles efectos de la IVM en el control de la glucemia.

Ofrecemos una descripción general de la evidencia de varios estudios, incluidos estudios mecanicistas in vitro, investigaciones con animales y observaciones clínicas, destacando el papel potencial del IVM y las limitaciones del conocimiento actual.

Cadegiani (1) informó el caso de una pareja de 70 años (en adelante pacientes A y B) que acudieron por primera vez a su clínica al comienzo de la pandemia de COVID-19. Ambos individuos tenían diabetes tipo 2, con lecturas iniciales de HbA1c de 9,9% y 8,7%, respectivamente.

Debido a los confinamientos relacionados con la pandemia en 2020 y 2021, la pareja no pudo visitar a su médico y permaneció aislada, continuando con sus medicamentos y manteniendo una dieta estable.

Durante este período se les administró IVM diariamente en una dosis de 0,2 mg/kg durante dos años consecutivos.

Cabe destacar que ninguno de los individuos recibió la vacuna contra la COVID-19 ni contrajo el virus.

Después de dos años de uso constante de IVM, la HbA1c del paciente A disminuyó del 9,9% al 6,3%, y la del paciente B del 8,7% al 6,6%.

No se informaron efectos secundarios a largo plazo.

De hecho, en el paciente A, se observó una normalización de los niveles de alanina transaminasa (ALT) de 87 a 22 U/L, lo que indica la reversión de la lesión hepática.

De la misma manera, en el paciente B, los niveles de ALT disminuyeron de 37 a 17 U/L.

Animado por este informe, un paciente de Japón (en adelante, paciente C) informó de una mejoría en el control de su glucemia tras el uso no autorizado de IVM, tanto para él como para su esposa (en adelante, paciente D), en comunicación personal con el autor correspondiente (CA).

El paciente C tenía 67 años en 2025.

Hasta enero de 2024, se le diagnosticó diabetes tipo 2.

En enero de 2024, el paciente C comenzó a tomar IVM diariamente a una dosis de 0,4 mg/kg al día.

Como resultado, su nivel de HbA1c disminuyó del 8,9 % (en enero de 2024) al 7,5 % (en julio de 2024) y, posteriormente, a un nivel normal del 5,6 % en septiembre de 2024.

Desde entonces, sus niveles de glucemia se han mantenido dentro del rango normal, a pesar de haber reducido gradualmente el uso de otros medicamentos para la diabetes.

La paciente D tiene 54 años y lleva 10 años con diabetes, usando insulina de forma continua.

Aunque inicialmente se le diagnosticó diabetes tipo 2, el diagnóstico se revisó a diabetes tipo 1 en 2023. Inicialmente, la paciente D se mostró escéptica sobre la administración de insulina intramuscular (MIV); sin embargo, tras observar la mejora en su condición de paciente C, comenzó a tomar 0,4 mg/kg al día en diciembre.

2024. Su HbA1c disminuyó de 9% (en diciembre de 2024) a 8% (en febrero de 2025) y más recientemente a 7,6% (en mayo de 2025).

Si bien estos relatos siguen siendo anecdóticos, subrayan la necesidad de una evaluación crítica de la literatura y una exploración más profunda de los posibles mecanismos de acción.

Esta carta evalúa estos relatos anecdóticos y examina la evidencia actual sobre los efectos metabólicos de la MIV, en particular en lo que respecta al manejo de la diabetes. La creciente prevalencia mundial de la diabetes, junto con el éxito limitado de las terapias convencionales en muchos pacientes, exige una evaluación abierta, pero basada en la evidencia, de todas las posibles opciones de tratamiento, incluyendo aquellas que se alejan de los paradigmas convencionales.

2. REVISIÓN DE LITERATURA

Se realizó una búsqueda preliminar de investigación profunda de literatura sobre el impacto de la IVM en la diabetes utilizando ChatGPT 4.0.

Dado que se trata de una pregunta de investigación emergente, solo se encontraron 10 artículos (2-11) y una solicitud de patente (12).

A pesar del número limitado de artículos revisados por pares, se derivó una Rueda de Medicina Basada en la Evidencia (MBE-T) (Fig. 1) que representa la literatura (13).

Este círculo muestra evidencia de moderada a sólida proveniente de estudios de laboratorio, lo que ha llevado a una revisión cautelosa por parte de expertos.

No se han realizado ensayos clínicos con participantes humanos.

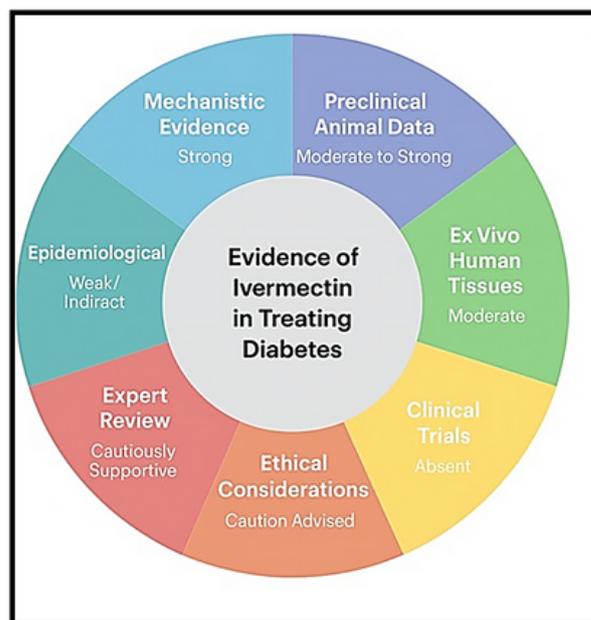


FIGURA 1: TOTALIDAD DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA PARA ARTÍCULOS QUE VINCULAN IVERMECTIN A CONTROL DE GLUCEMIA

3. EVIDENCIA DIRECTA DE LA SERIE DE CASOS ANECDÓTICOS

A partir de los cuatro informes de casos informados, podemos afirmar débilmente que existe cierta evidencia directa en el marco de los criterios/directrices de Bradford Hill modificados por Howick y colegas (14, 15). Dado que la recuperación completa de la HbA1c siguió a la administración diaria de IVM, se puede afirmar que existe evidencia sugestiva de temporalidad.

Esta evidencia es muy débil para los pacientes A y B, porque la HbA1c se informó sólo al inicio y después de dos años.

Sin embargo, la evidencia de temporalidad para los pacientes C y D es más sólida porque se informaron respuestas positivas dentro de períodos más cortos, en incrementos de tres o seis meses.

La evidencia de temporalidad habría sido más sólida para todos los pacientes si se hubiera dispuesto de mediciones al menos mes a mes.

Además, observamos que hay cierta evidencia sugestiva de gradiente biológico: los pacientes A y B usaron una dosis diaria de 0,2 mg/kg de IVM, lo que resultó en una transición de niveles diabéticos a prediabéticos de HbA1c durante un período de dos años.

Por otra parte, a partir de una línea base similar, el paciente C utilizó una dosis diaria de IVM aumentada de 0,4 mg/kg, lo que produjo una transición más drástica de niveles diabéticos a niveles normales en un período

mucho más corto de nueve meses.

Además, la tasa promedio de mejoría para los pacientes C y D, quienes recibieron la misma dosis aumentada de IVM, es consistente durante los primeros seis meses y, coincidentemente, ambos tienen niveles de HbA1c aproximadamente iguales aproximadamente seis meses después de comenzar la administración de IVM (7,5% y 7,6% respectivamente).

Cabe destacar que, para el paciente C, la tasa promedio de mejoría durante los primeros seis meses fue de -0,2 % por mes y se aceleró durante los tres meses siguientes hasta alcanzar una tasa de mejora media del -0,36 % mensual durante todo el período de nueve meses.

Ambas son subestimaciones conservadoras de la tasa de mejora utilizando el número total de meses como denominador.

Finalmente, para los pacientes A y B, que utilizaron la dosis más baja de IVM, la tasa promedio de mejoría fue más lenta, -0,15% y -0,08% por mes, respectivamente.

Sin embargo, hay más incertidumbre asociada a estas cifras ya que se calcularon sobre un intervalo más largo de dos años.

Lamentablemente, no es posible afirmar la fuerza de la asociación sin un tamaño de muestra mayor y un grupo de control. Asimismo, el pequeño tamaño de la muestra también constituye una limitación importante para afirmar la temporalidad y el gradiente biológico.

Sin embargo, es alentador que estos datos limitados no sean inconsistentes con la hipótesis de una relación causal entre la administración diaria de IVM y la normalización de los niveles de HbA1c.

4. EVIDENCIA MECANÍSTICA – ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Los investigadores han estado explorando la reutilización de la IVM para enfermedades metabólicas, como la diabetes, debido a efectos inesperados en las vías metabólicas.

Las primeras pistas surgieron de estudios sobre receptores nucleares.

El farnesoide X (FXR), un regulador de la homeostasis de ácidos biliares, lípidos y glucosa, fue identificado como un objetivo molecular de la IVM (2).

Este hallazgo abrió caminos para investigar el impacto de la IVM en la resistencia a la insulina, el metabolismo de la glucosa, la función de las células β pancreáticas y la inflamación, todos factores clave en la diabetes.

5. ACTIVACIÓN DEL FXR Y EFECTOS METABÓLICOS

Un hallazgo importante en la reutilización de la IVM para la enfermedad metabólica fue su identificación como un nuevo ligando para el receptor farnesoide X (FXR), un receptor nuclear involucrado en la homeostasis de los ácidos biliares, los lípidos y la glucosa (2).

FXR (NR1H4) se expresa predominantemente en el hígado, el intestino, los riñones y las glándulas suprarrenales, donde funciona como un factor de transcripción activado por ligando que regula la expresión genética en respuesta a moléculas endógenas o exógenas específicas.

Sus ligandos naturales incluyen ácidos biliares, particularmente ácido quenodesoxicólico, pero también puede ser activado por agentes sintéticos o reutilizados como el IVM.

El FXR desempeña un papel regulador clave en varios procesos fisiológicos: (a) mantiene la homeostasis de los ácidos biliares regulando negativamente la síntesis de ácidos biliares mediante retroalimentación negativa (16, 17); (b) modula el metabolismo de los lípidos inhibiendo la lipogénesis y promoviendo la oxidación de los ácidos grasos (16); (c) influye en el metabolismo de la glucosa mejorando la sensibilidad a la insulina y suprimiendo la gluconeogénesis hepática (16); (d) contribuye a la regulación del colesterol manteniendo el equilibrio HDL/LDL (18); (e) y ejerce efectos antiinflamatorios en el intestino y el hígado (19).

Jin y sus colegas (2), mediante un cribado de alto rendimiento seguido de cristalografía de rayos X, identificaron la IVM como un agonista directo del FXR.

En su estudio con ratones diabéticos, el tratamiento con IVM condujo a mejoras significativas en los parámetros metabólicos, incluyendo reducciones en la glucosa y el colesterol en sangre, en ratones de tipo salvaje, pero no en ratones knock-out para FXR, lo que confirma que estos efectos eran dependientes del FXR.

Laing (4) había observado una mejor sensibilidad a la insulina, lo que apoya la hipótesis de que la activación de FXR mejora la acción de la insulina.

Estos resultados son consistentes con el conocimiento previo de que el agonismo de FXR mejora tanto la hiperglucemia como la hiperlipidemia en modelos diabéticos (20).

Como resultado, la IVM ha surgido como un potencial sensibilizador de la insulina y agente reductor de glucosa a través de su activación de FXR.

Esto posiciona a FXR como un objetivo terapéutico convincente en la diabetes tipo 2 y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), ambas

caracterizadas por un metabolismo desregulado de lípidos y glucosa.

Estos hallazgos son preclínicos, con datos derivados principalmente de modelos de roedores.

El FXR tiene funciones complejas y dependientes del contexto, y su activación crónica en humanos puede tener consecuencias no deseadas que no se observan en estudios con animales.

Por lo tanto, si bien el eje FXR-IVM representa un área de investigación prometedora, es esencial realizar más investigaciones, incluidos estudios translacionales y clínicos, para aclarar su potencial terapéutico y su perfil de seguridad en poblaciones humanas.

Investigaciones posteriores reforzaron el papel de la IVM en la regulación metabólica.

El grupo de Jin (3) probó análogos de avermectina (químicamente relacionados con la IVM) en un modelo de hígado graso no alcohólico, con el objetivo de dirigirse selectivamente al FXR.

Descubrieron que ciertos análogos mejoraban el hígado graso y los perfiles metabólicos, lo que respalda al FXR como mediador clave.

De manera consistente, otros estudios muestran que el IVM tiene “propiedades que reducen el colesterol, mejoran la resistencia a la insulina y mejoran el hígado graso” en modelos de roedores (5).

Por ejemplo, Yang y sus colegas (5) examinaron 12 insecticidas comunes en un modelo celular de hígado graso e identificaron que el IVM es especialmente beneficioso para el metabolismo hepático.

En las células hepáticas HepG2 esteatóticas sobrecargadas de ácidos grasos, la IVM disminuyó la acumulación de triglicéridos al tiempo que regulaba positivamente los genes FXR y de oxidación de ácidos grasos (5).

Al inhibir los genes relacionados con la lipogénesis y mejorar la oxidación de lípidos, el IVM se opuso al desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en este modelo in vitro (5).

Estos estudios mecanicistas, ya sea en líneas celulares de hepatocitos o en ratones alimentados con alto contenido de grasas, brindan conocimientos controlados pero carecen de la complejidad de la diabetes humana (por ejemplo, a menudo examinan vías aisladas o tratamientos agudos).

6. FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS B PANCREÁTICAS Y SECRECIÓN DE INSULINA

Más allá de sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina periférica, la IVM puede influir directamente en la función de los islotes pancreáticos, particularmente en la secreción de insulina de las células β .

Un estudio fundamental de Marcheva y sus colegas (6) identificó una novedosa acción insulínica de la IVM mediante un cribado de alto rendimiento de aproximadamente 2600 fármacos, cuyo objetivo era restaurar la secreción de insulina en células β disfuncionales.

Utilizando un modelo de alteración del reloj circadiano, un factor que contribuye a la insuficiencia de las células β , los investigadores descubrieron que la IVM mejoraba significativamente la entrada de calcio y la liberación de insulina estimuladas por la glucosa.

El análisis mecanístico reveló que este efecto está mediado por el receptor purinérgico P2Y1, un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que responde predominantemente al difosfato de adenosina (ADP) extracelular.

El P2Y1 se expresa en diversos tejidos, como las plaquetas, las células endoteliales y musculares lisas, el cerebro y, fundamentalmente, las células β pancreáticas. En las células β , el P2Y1 facilita la exocitosis de insulina al acoplarse a proteínas y desencadenar la movilización intracelular de Ca_2 , una señal clave para la liberación de gránulos de insulina (6).

La IVM parece actuar como un modulador alostérico de P2Y1, restaurando eficazmente la función secretora de insulina en las células β con expresión genética circadiana interrumpida.

Este hallazgo sugiere que la IVM puede ayudar a superar los déficits de secreción cuando la liberación normal de insulina estimulada por la glucosa se ve afectada.

Los experimentos de validación en islotes cadavéricos de ratones y humanos, combinados con estudios electrofisiológicos y la eliminación de P2Y1 mediada por CRISPR, confirmaron la especificidad de este mecanismo (6).

Si bien esto representa un paso importante en la comprensión de los efectos metabólicos más amplios de la IVM, los hallazgos se limitan actualmente a modelos de islotes ex vivo en condiciones específicas (es decir, disfunción circadiana).

Aún no se sabe con certeza si se observarían beneficios similares en pacientes diabéticos típicos, donde la resistencia a la insulina y la disfunción parcial de las células β son más comunes.

El impacto traslacional de la secreción mejorada de

insulina a través de la modulación de P2Y1 por IVM, particularmente con respecto a

El control y la seguridad de la glucemia a largo plazo requieren mayor investigación en entornos clínicos e in vivo.

7. EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO Y EL PESO

La influencia de la IVM en el metabolismo lipídico está estrechamente relacionada con el metabolismo de la glucosa. Como se ha señalado, la IVM a través de FXR puede reducir el colesterol sérico y los triglicéridos en ratones (2).

En modelos de síndrome metabólico inducidos por la dieta o químicamente, la IVM ha mostrado efectos protectores.

Un estudio en ratas con trastornos metabólicos inducidos por ácido valproico (el valproato provoca aumento de peso y hígado graso) encontró que un tratamiento de cinco días con IVM redujo significativamente los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol y atenuó la acumulación de grasa hepática (7).

El examen histológico confirmó una esteatosis reducida en ratas tratadas con IVM, lo que sugiere un efecto hepatoprotector contra la enfermedad del hígado graso (7).

De manera similar, varios estudios con roedores informan sobre la prevención de la obesidad inducida por la dieta o la acumulación de grasa hepática con el tratamiento IVM (12).

Algunas publicaciones de patentes incluso afirman que el IVM y sus derivados pueden “equilibrar la glucosa en sangre, los lípidos en sangre y el colesterol” en modelos de ratones diabéticos/obesos, reduciendo el aumento de peso, aunque dichas afirmaciones esperan una validación revisada por pares (12).

En conjunto, estos hallazgos indican que la IVM altera favorablemente el equilibrio energético y el almacenamiento de lípidos, lo que podría ayudar indirectamente al control de la glucemia al reducir la grasa ectópica y mejorar la sensibilidad a la insulina del hígado.

La mayoría de estos estudios son intervenciones a corto plazo en animales.

Las dosis de IVM utilizadas (por ejemplo, hasta antiparasitarias superiores a las estándar en animales) pueden superar la exposición humana típica, lo que plantea interrogantes sobre la viabilidad y la seguridad

en un entorno crónico.

Además, se desconocen los efectos sobre el peso corporal en humanos; ningún ensayo ha probado si la IVM puede prevenir el aumento de peso o mejorar los parámetros relacionados con la obesidad en las personas.

8. ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS E INMUNOMODULADORAS

La inflamación crónica contribuye a la resistencia a la insulina y al estrés de las células β en la diabetes tipo 2. Curiosamente, la IVM parece tener propiedades antiinflamatorias que podrían ser relevantes para el control de la diabetes. Investigaciones en un modelo murino de dermatitis atópica (una inflamación cutánea mediada por linfocitos T) demostraron que el tratamiento con IVM redujo significativamente la activación, la proliferación y la producción de citocinas de los linfocitos T (4).

El fármaco produjo una marcada mejoría clínica en esta condición inflamatoria, lo que sugiere que puede modular las vías inmunes.

Si bien el mecanismo exacto si bien no dependía de FXR en ese contexto (4), el efecto general de amortiguación inmunitaria del IVM podría traducirse en una menor inflamación sistémica.

En términos metabólicos, esto podría significar una menor inflamación del tejido adiposo o una menor señalización inflamatoria (p. ej., un menor factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] e interleucina 6 [IL-6]) que impulsa la resistencia a la insulina. De hecho, dado que la inflamación vincula la obesidad con la resistencia a la insulina, cualquier acción antiinflamatoria del IVM podría ayudar a mejorar la sensibilidad a la insulina.

Además, un estudio reciente sobre la fibrosis hepática descubrió que la IVM puede suprimir la activación de las células estrelladas hepáticas y la fibrogénesis (8).

En un modelo murino de lesión por tetracloruro de carbono, los ratones tratados con IVM presentaron una fibrosis hepática atenuada, probablemente debido a una menor señalización inflamatoria y fibrótica hepática. La EHGNA y la EHNA (esteatohepatitis no alcohólica) suelen ir acompañadas de inflamación hepática; por lo tanto, el efecto antifibrótico y antiinflamatorio de la IVM en el hígado podría ser un beneficio adicional en el contexto de enfermedades metabólicas.

También cabe destacar el contexto inmunomodulador de las propias infecciones parasitarias.

Se sabe que las infecciones por helmintos alteran la

respuesta inmunitaria y, en ocasiones, protegen contra trastornos metabólicos (la «hipótesis de la higiene» en la diabetes).

El uso principal del MIV, la eliminación de parásitos, podría eliminar esta influencia inmunomoduladora.

Un ensayo aleatorizado por conglomerados en Indonesia (9) ilustró que la desparasitación puede afectar los parámetros metabólicos.

En comunidades con helmintos endémicos, el tratamiento antihelmíntico repetido (en este caso, albendazol) provocó un aumento de la resistencia a la insulina en las personas infectadas, en comparación con las que no recibieron tratamiento (9).

La razón postulada fue que las infecciones por helmintos inducen respuestas inmunes reguladoras (eosinófilos, IgE, citocinas Th2) que incidentalmente mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo que eliminar la infección revierte este beneficio (9).

Este hallazgo, si bien no se refiere a la MIV en sí, es un recordatorio de que el efecto neto de la terapia antiparasitaria sobre el metabolismo podría ser complejo.

En diabéticos con infección crónica por gusanos, tratar la infección con MIV podría, en teoría, provocar la pérdida de cualquier efecto inmunitario protector sobre el metabolismo.

Por otra parte, esto también significa que si se observa en pacientes diabéticos con una infección parasitaria concurrente una asociación entre la recuperación de los niveles de HbA1c y la administración a largo plazo de ivermectina, entonces la recuperación observada no puede confundirse con la resolución de la infección parasitaria subyacente.

En individuos no infectados, las acciones antiinflamatorias directas del IVM (como se observa en otros modelos) tendrían más probabilidades de prevalecer como un factor positivo.

Los efectos antiinflamatorios de la IVM se han demostrado principalmente en modelos inflamatorios agudos o específicos. La diabetes implica inflamación crónica multiorgánica (en la grasa, el hígado y el páncreas); aún se desconoce si la IVM modera eficazmente estos procesos a largo plazo.

Además, los efectos inmunes del IVM pueden ser pleiotrópicos: pueden suprimir algunas vías pero también, al matar parásitos, alterar la homeostasis inmune de otras maneras.

9. ESTUDIOS EN HUMANOS Y EVIDENCIA CLÍNICA

A pesar de los alentadores hallazgos preclínicos, la evidencia humana sobre la IVM en el control de la diabetes es muy limitada.

Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos a gran escala que evalúen específicamente la IVM como medicamento para el control glucémico en personas con diabetes. Existen algunas pistas y evidencia indirecta:

9.1 INFORMES DE CASOS/SERIES PEQUEÑAS

Se habla poco del uso de IVM en pacientes diabéticos fuera del tratamiento de infecciones.

La mayor parte del uso humano ha sido en el contexto del manejo de enfermedades parasitarias.

Ningún estudio revisado por pares ha informado mejoras en el control del azúcar en sangre en pacientes diabéticos que toman IVM para los parásitos.

Tales resultados, si los hubo, no se han registrado sistemáticamente.

9.2 PERSPECTIVAS OBSERVACIONALES

Un estudio realizado en pueblos de las Primeras Naciones de Australia descubrió que los diabéticos respondían peor al tratamiento con IVM para la *strongiloidiasis* (10).

Es importante destacar que se trataba de tasas de curación parasitológica y no de resultados metabólicos.

Subraya que la diabetes puede alterar la eficacia del IVM contra las infecciones, posiblemente debido a una disfunción inmunológica o a la farmacocinética en individuos diabéticos.

No aporta evidencia de que la IVM mejore o empeore el control glucémico en esos pacientes (el control de su diabetes no fue el foco).

10. ENSAYOS DE COVID-19

Durante la pandemia de COVID-19, el IVM se probó en varios ensayos (a menudo combinado con otros medicamentos como la metformina o como medicamento independiente) para ver si mejoraba los resultados virales (21, 22).

Algunos de estos ensayos involucraron incidentalmente a pacientes con diabetes (ya que la diabetes es una comorbilidad común de la COVID).

Sin embargo, ningún dato publicado de dichos estudios indica ningún efecto sobre los niveles de glucosa o insulina. Una revisión sobre el manejo de la COVID-19 en

pacientes diabéticos señaló que estudios preclínicos demostraron el potencial de la IVM para reducir la glucosa, pero hasta la fecha no existen datos que corroboren dicha observación en humanos (11).

En otras palabras, aunque los estudios de laboratorio sugieren que la IVM puede reducir el nivel de azúcar en sangre, esto no ha sido confirmado en la práctica clínica ni en ensayos.

Por ejemplo, el ensayo COVID-OUT (23) (que evaluó la MIV, la metformina y otros fármacos para la prevención de la COVID-19 grave) no reportó mejoras en la HbA1c ni en la glucemia en ayunas con la MIV; se centró en los resultados de la infección.

Además, es improbable que se observe una mejora en los niveles de HbA1c, dada la baja dosis y la corta duración de tres días del tratamiento con MIV estudiado en el ensayo COVID-OUT.

11. METANÁLISIS Y REVISIONES

Actualmente no existen metaanálisis de ensayos aleatorizados que examinen la IVM para el control de la diabetes, ya que no se han realizado ensayos clínicos. Sin embargo, revisiones exhaustivas de la farmacología de la IVM reflejan la brecha existente entre los estudios en animales y la evidencia en humanos.

Una revisión de 2017 (4) destacó los beneficios metabólicos del IVM en ratones (mejora de la glucemia y la sensibilidad a la insulina a través de FXR) y lo propuso como una “posible nueva terapia para la diabetes”, pero también enfatizó que esto es especulativo sin ensayos clínicos.

12. CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

Cualquier intento de utilizar IVM de forma crónica para la diabetes debería tener en cuenta la seguridad y la dosis.

La IVM generalmente es segura en dosis antiparasitarias como terapia única o de corta duración (24), pero no se ha estudiado el uso crónico en dosis más altas (si es necesario para lograr un efecto metabólico).

Efectos secundarios como elevaciones de las enzimas hepáticas, interacciones con otros medicamentos y potencial de neurotoxicidad a altas dosis. Las dosis serían consideraciones importantes (25, 26).

Además, las personas con diabetes pueden estar tomando varios medicamentos, lo que genera preocupaciones sobre interacciones (la IVM se

metaboliza por el CYP3A4 (27) y podría interferir con otros medicamentos o verse afectada por ellos).

13. CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Los cuatro informes de casos presentados en este artículo sugieren una asociación entre la administración a largo plazo de IVM y la resolución de los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos.

En el marco de los criterios/directrices de Bradford Hill (14, 15), hay un respaldo prometedor muy limitado para la temporalidad y el gradiente biológico, pero no para la fuerza de asociación.

Un creciente cuerpo de investigaciones revisadas por pares sugiere que la IVM puede modular vías clave involucradas en la diabetes: mejora la sensibilidad a la insulina, altera el metabolismo de la glucosa y promueve la secreción de insulina en modelos animales y celulares (4, 6).

Mecánicamente, las acciones de IVM se han rastreado hasta la activación del receptor nuclear (FXR), la modulación del receptor acoplado a proteína G (P2Y1) y los efectos antiinflamatorios, lo que conduce a niveles más bajos de glucosa en sangre, perfiles lipídicos mejorados y una menor acumulación de grasa en estudios preclínicos (2, 5).

Estas acciones multifacéticas implican que el IVM (o sus análogos derivados) podrían reutilizarse como fármaco metabólico.

Cabe destacar que el fármaco demostró eficacia para reducir la hiperglucemia y el colesterol en ratones diabéticos (2) e incluso mejoró la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática en modelos de obesidad en roedores (8). En el marco de los criterios/directrices de Bradford Hill (14, 15), estos hallazgos constituyen una prometedora evidencia mecanicista; sin embargo, dado que no pueden corroborar una cadena causal completa entre la administración de MIV y la mitigación de la diabetes en humanos, contribuyen principalmente al criterio de coherencia, más que a la plausibilidad biológica.

Las investigaciones futuras deberían abordar estas lagunas en el conocimiento.

Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados (quizás pequeños estudios de Fase II) para probar si la IVM agregada a la terapia estándar para la diabetes mejora el control de la glucemia o la sensibilidad a la insulina en humanos.

Para generar evidencia de gradiente biológico, los ensayos clínicos podrían considerar comparar pacientes con 0,2 mg/kg diarios de IVM contra pacientes con 0,4 mg/kg diarios de IVM durante un período de un año, además de hacer comparaciones contra un grupo de control de placebo, con al menos monitorización mensual de los niveles de HbA1c.

Se debe continuar monitoreando a los participantes por otro año para determinar si la mejoría en los niveles de HbA1c persiste después de la interrupción de la administración de ivermectina.

Para generar evidencia de temporalidad más sólida, se podría explorar el efecto sobre los niveles de HbA1c y glucosa de una administración corta de IVM de 10 días en la dosis más alta de 0,6 mg/kg, que se utilizó para el tratamiento de la variante delta de la COVID-19 (28, Tabla 1), con mediciones de biomarcadores al inicio, el día 5 y el día 10.

Dichos ensayos deben monitorear de cerca la seguridad y podrían comenzar con poblaciones que tengan infecciones parasitarias y diabetes, para observar los cambios metabólicos tras el tratamiento con IVM.

Además, el monitoreo regular de una gama más amplia de biomarcadores a lo largo de todos estos ensayos podría aportar evidencia adicional necesaria para identificar las cadenas causales completas que conectan la administración de IVM con la mitigación de la diabetes en humanos, lo que a su vez respaldaría el criterio de plausibilidad biológica de Bradford Hill. Asimismo, la investigación sobre análogos de IVM (como aquellos que actúan sobre FXR sin otros efectos secundarios) podría producir compuestos más adecuados para el uso crónico en enfermedades metabólicas.

Las acciones duales del IVM sobre el hígado (mejorando el metabolismo) y el páncreas (mejorando la liberación de insulina) presentan un perfil terapéutico atractivo si se pueden aprovechar de forma segura.

En conclusión, la IVM ha demostrado potencial para influir en las vías relacionadas con la diabetes en el laboratorio, mejorando la resistencia a la insulina, modulando el metabolismo de la glucosa y los lípidos, protegiendo la función pancreática y reduciendo la inflamación. Estos beneficios se observaron en diversos estudios, desde ensayos mecanísticos in vitro hasta modelos animales de diabetes y EHGNA.

Sin embargo, aún se necesita la traducción clínica. Contamos con un ejemplo convincente de investigación sobre la reutilización de fármacos: un agente antiparasitario que muestra "nuevos trucos" que algún

día podrían complementar nuestro arsenal contra la diabetes (4).

Por ahora, el papel de la IVM en el control de la diabetes es una perspectiva científica intrigante que justifica una investigación más profunda, un optimismo cauteloso y un claro reconocimiento de la necesidad de más datos.

Las principales limitaciones de la evidencia actual incluyen la falta de datos de ensayos en humanos y el carácter inicial de muchos estudios.

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha demostrado que la IVM pueda mejorar el control de la diabetes en los pacientes, y algunos autores señalan explícitamente la ausencia de datos en humanos a pesar de los resultados positivos en animales (4).

Todos los estudios mecanísticos, si bien reveladores, tienen limitaciones metodológicas; por ejemplo, concentraciones suprafisiológicas de IVM in vitro o modelos animales genéticamente modificados que podrían no imitar la diabetes tipo 2 típica.

La seguridad a largo plazo del uso de IVM para el tratamiento metabólicoLas indicaciones siguen siendo desconocidas.

REFERENCIAS

1. Cadegiani FA. Ivermectin and Brazil. A love-hate story in COVID-19. In: Marik PE, Ishiyama E, editors. IVERMECTIN – testimonials by clinicians worldwide. Tokyo, Japan: Nantosha Co, Ltd; 2024. .
2. Jin L, Feng X, Rong H, Pan Z, Inaba Y, Qiu L, et al. The antiparasitic drug ivermectin is a novel FXR ligand that regulates metabolism. *Nat Commun.* 2013;4:1937.
3. Jin L, Wang R, Zhu Y, Zheng W, Han Y, Guo F, et al. Selective targeting of nuclear receptor FXR by avermectin analogues with therapeutic effects on nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Sci Rep.* 2015;5:17288.
4. Laing R, Gillan V, Devaney E. Ivermectin - Old Drug, New Tricks? *Trends Parasitol.* 2017;33(6):463-72.
5. Yang JS, Qi W, Farias-Pereira R, Choi S, Clark JM, Kim D, et al. Permethrin and ivermectin modulate lipid metabolism in steatosis-induced HepG2 hepatocyte. *Food and Chemical Toxicology.* 2019;125:595-604.
6. MarcheVA B, Weidemann BJ, Taguchi A, Perelis M, Ramsey KM, Newman MV, et al. P2Y1 purinergic receptor identified as a diabetes target in a small-molecule screen to reverse circadian β -cell failure. *Elife.* 2022;11:e75132.
7. Ramirez MR, Cerevin V, Leiva M, Oyhenart J. Five-day administration of ivermectin is effective in attenuating valproic acid-induced liver toxicity in rats. *Braz J Pharm Sci.* 2024;60:e23667.
8. Ying H, Li L, Zhao Y, Ni F. Ivermectin Attenuates CCl4-Induced Liver Fibrosis in Mice by Suppressing Hepatic Stellate Cell Activation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16043.
9. Tahapary DL, de Ruiter K, Martin I, Brienens EAT, van Lieshout L, Cobbaert CM, et al. Effect of Anthelmintic Treatment on Insulin Resistance: A Cluster-Randomized, Placebo-Controlled Trial in Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):764-71.
10. HaysR,EstermanA,McDermottR.Tipo2DiabetesMellitusEsAsociadoconStrongyloides Fracaso del tratamiento de stercoralis en los aborígenes australianos.Más información Negl Trop Dis. 2015;9(8):e 0003976.
11. CerielloA,PrattichizzoF.FarmacológicogestióndeCOVID-19entipo2diabetes.J Complicaciones de la diabetes. 2021;35(7):107927.
12. LiY,JinYo,FengINCÓGNITA.Usardeivermectinayderivadosen esto;2015.(A NOSOTROSPatente US-2015306123-A1) Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos.
13. AldousDO,DancisBM,DancisYo,OldfieldRelaciones públicas.RuedaReemplazoPirámide:MejorParadigma que representa la totalidad de la medicina basada en la evidencia.*Ann Glob Salud.* 2024;90(1):17.
14. ColinaAB.ElAmbienteyEnfermedad:Asociación¿Causalidad?ProcedimientoRSociedadMed. 1965;58(5):295-300.
15. HowickYo,GlasziouPAG,AronsonJ.K.Evolucióndeeevidenciajerarquías:quépoder¿Contribuyen las 'directrices sobre causalidad' de Bradford Hill?JRSM. 2009;102(5):186-94.
16. WangYARDA,ChenWD,MooreDD,HuangO.FXR:ametabólicoreguladorycélulaprotector. *Cell Res.* 2008;18:1087 -95.
17. ChiangJYL,FerrellJ.M.DescubrimientodeFarnesoideincógnitaReceptoryesroleenbilis metabolismo ácido . *Mol Cell Endocrinol.* 2022;548:111618 .
18. ClaudelYo,AcerosB,KuipersF.ElFarnesoideincógnitaReceptor:AMolecularEnlaceEntreMetabolismo de ácidos biliares, lípidos y glucosa.*Arterioscler Trombo Vasc Biol.* 2005;25(10):2020-30.
19. YanYo,ZhangK,GuoYo,XuL.Bilismediada por ácidointestinal-hígadoejeiafonía:elroledeseñalización del receptor nuclear en la regulación dinámica de redes inflamatorias.Frente Inmunol . 2025;16:1595486 .
20. Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, González FJ, et al.Activación del receptor nuclear FXRmejorahiperglucemiaYhiperlipidemiaendiabéticoratonos.ProcedimientoNacionalAcadCiencia Estados Unidos. 2006;103(4):1006-11.
21. YagisawaMETRO,AlentarP.J.,HanakiYo,OmuraS.GlobalTendenciasenclínicoestudiosserivermectinaen COVID-1Jpn J Antibiot . 2021;74(1):44-9
22. YagisawaMETRO,AlentarP.J.,HanakiYo,OmuraS.GlobalTendenciasenclínicoestudiosserivermectinaen COVID-19 – Parte Jpn J Antibiot . 2024;77(1):45-9
23. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. AleatorizadoEnsayodeMetformina,Ivermectina,yFluvoxaminaparaCOVID-19.NEJM. 2022;387:599 -610.
24. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al.Seguridad, tolerabilidad,yfarmacocinética deescaladoaltodosisdeivermectinaensaludable sujetos adultos . *J Clin Pharmacol.* 2002;42(10):1122-33.

25. Veler RE. Grave Neurológico Adverso Eventos después Ivermectina -¿Qué hacer? Ellos Ocurren? Más allá de la indicación de oncocercosis? Soy J Trop Med Hyg . 2018;98(2):382-8.
26. Oscanoa TJ, Amado J, Romero -Ortuno R, Carvajal A. Trastornos hepáticos asociados al uso de ivermectina para SARS-CoV-2 infección en adultos: farmacovigilancia estudiada en Vigibase . Gastroenterol Banco de cama Hepatol . 2022;15(4):426-9.
27. Canga AG, Prieto AMS, Liébana MJD, Martínez NF, Vega MS, Vieitez JG. La farmacocinética y interacciones de ivermectina en humanos - un mini-reseña. AAPSJ. 2008;10(1):42-6.
28. Gkioulekas MI, McCullough P, Aldous DO. Crítica evaluación de la multifarmacoterapia en el manejo ambulatorio de pacientes con COVID-19 e hipoxemia. Parte I. Evidencia que respalda la fuerza de la asociación. Jpn J Antibiot . 2025;78(1):2-34.