

TENDENCIAS MUNDIALES EN ENSAYOS CLÍNICOS DE IVERMECTINA PARA COVID-19

Artículo de revisión

Copyright © 2026 Asociación Japonesa de Investigación sobre Antibióticos
Creative Commons 4.0 (CC BY 4.0).

AUTORES:

Morimasa Yagisawa, Ph.D. 1,2 , Dr. Patrick J. Foster 3 , Hidehito Matsui, Ph.D. 1 ,
Hideaki Hanaki, Ph.D. 1,4 y Satoshi Ōmura , Ph.D. 1

1 Universidad de Kitasato, Instituto Conmemorativo Ōmura Satoshi

2 Centro Louis Pasteur para la Investigación Médica

3 Facultad de Farmacia de la Universidad de Keio

4 Grupo de Investigación Conmemorativa Omura para Recursos Microbianos,
Universidad de Yamanashi

Autor correspondiente: Morimasa Yagisawa, Instituto Conmemorativo
Ōmura Satoshi de la Universidad de Kitasato

doi.org/10.55634/5.2.3

INTRODUCCIÓN

Los autores recopilaron, organizaron y analizaron 91 ensayos clínicos de ivermectina, un compuesto antiinfeccioso macrólido, contra la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) (COVID-19). Estos ensayos clínicos se registraron en organismos públicos de registro y se llevaron a cabo en 27 países de todo el mundo hasta marzo de 2021. Los resultados se presentan en una revisión en japonés¹ e inglés² publicada en esta revista.

Posteriormente, los ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19 continuaron aumentando a nivel mundial. En noviembre de 2023, dos años y ocho meses después, se habían registrado 169 ensayos clínicos en 39 países. Además, se publicaron 54 ensayos clínicos no registrados, lo que elevó el total a 223 ensayos clínicos, incluyendo los registrados. Se informaron los resultados de 101 de estos ensayos clínicos, junto con 27 revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados sobre 69 artículos de resultados de ensayos clínicos de 24 países. Los autores resumieron y analizaron estos hallazgos, presentándolos en una revisión en japonés³ e inglés⁴ publicada en esta revista.

Aunque la COVID-19 se trató como una sola enfermedad infecciosa, el virus causante —SARS-CoV-2— es único y muta rápidamente, mostrando una alta variabilidad. Las

cepas mutantes continuaron evolucionando con el tiempo y se manifestaron con diferente infectividad y patogenicidad. Por lo tanto, es apropiado considerar las etapas iniciales y posteriores de la pandemia mundial de COVID-19 como una enfermedad infecciosa con diferentes patologías inherentes. La cepa inicial de Wuhan tenía una infectividad limitada, pero una patogenicidad notablemente alta. Esto resultó en una alta tasa de mortalidad, debido a la inflamación pulmonar grave. Por otro lado, la variante Ómicron, que se propagó ampliamente por todo el mundo a partir de enero de 2022, fue altamente contagiosa y causó un número significativamente grande de casos. Sin embargo, con la variante Ómicron, los síntomas de la infección se limitaron principalmente a las vías respiratorias superiores, extendiéndose hasta el nivel de la laringe. Las infecciones graves de las vías respiratorias inferiores que afectaban a los bronquios y los pulmones ocurrieron raramente. Esto denotaba una patogenicidad inherente débil. Estos cambios en la patogenicidad de la COVID-19 a lo largo del tiempo constituyen una variable significativa en la realización y el desarrollo de los ensayos clínicos con ivermectina. Los autores investigaron las tendencias globales de las cepas mutantes del SARS-CoV-2 hasta ese momento y publicaron una revisión adicional en esta revista en japonés⁵ e inglés⁶, junto con el estado de desarrollo de los fármacos terapéuticos.

Esta revisión organizará y analizará los resultados de ensayos clínicos que no estaban disponibles al momento de redactar las tres revisiones mencionadas anteriormente, así como los resultados que se han publicado posteriormente. Analizaremos los resultados de estos ensayos clínicos y resumiremos y discutiremos los resultados de la investigación básica que sirve de base para los ensayos clínicos y los debates generales.

1. Reseñas y análisis generales relacionados con el tratamiento de la COVID-19

En el artículo de revisión publicado previamente por los autores, analizaron y discutieron 430 artículos y la información recopilada al momento de la redacción. Posteriormente, se recopilaron más de 300 artículos publicados e información adicional, y cada artículo y dato se clasificó y organizó según su contenido. Esta sección ofrece una visión general de 12 revisiones y resúmenes generales sobre los intentos de tratar la COVID-19 mediante el uso no autorizado de fármacos existentes.

En el tratamiento de la COVID-19, el uso no autorizado de medicamentos existentes se denomina “reutilización de medicamentos”^{7,8}. En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) otorgó la Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para la hidroxicloroquina el 20 de marzo de 2020. Esta autorización fue revocada el 16 de junio del mismo año, debido a dudas sobre la eficacia del medicamento. Esto

sirvió como precedente. En el pasado, la cloroquina fue aprobada en Japón en 1955 como medicamento antipalúdico. Sus indicaciones se ampliaron posteriormente, basándose en sus propiedades antiinflamatorias, para incluir nefritis, artritis reumatoide, asma bronquial y epilepsia. Sin embargo, su uso en el tratamiento de la nefritis crónica provocó la aparición de “retinopatía por cloroquina” causada por administraciones de dosis altas. Esto provocó la interrupción de su fabricación en 1974. La hidroxicloroquina, por otro lado, fue aprobada en Estados Unidos en 1955 para el tratamiento de la malaria, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide. En Japón, fue aprobada en julio de 2015 como tratamiento para el lupus eritematoso sistémico y cutáneo. El remdesivir fue aprobado como la segunda Autorización de Uso de Emergencia (EUA) el 1 de mayo de 2020. Es un fármaco antiviral que se ha estado desarrollando desde alrededor de 2015 como tratamiento para la fiebre hemorrágica del Ébola. Posteriormente, se le dio un nuevo uso fuera de indicación para la COVID-19.

La ivermectina es un medicamento oral aprobado en Estados Unidos en octubre de 1998 para el tratamiento de la estrongiloidiasis y la oncocercosis. Su uso fuera de indicación aumentó rápidamente alrededor de noviembre de 2020, coincidiendo con la rápida propagación de la COVID-19 en Estados Unidos. Por ello, podría considerarse un ejemplo típico de un fármaco reutilizado, aunque no haya recibido la autorización de uso de emergencia (EUA).

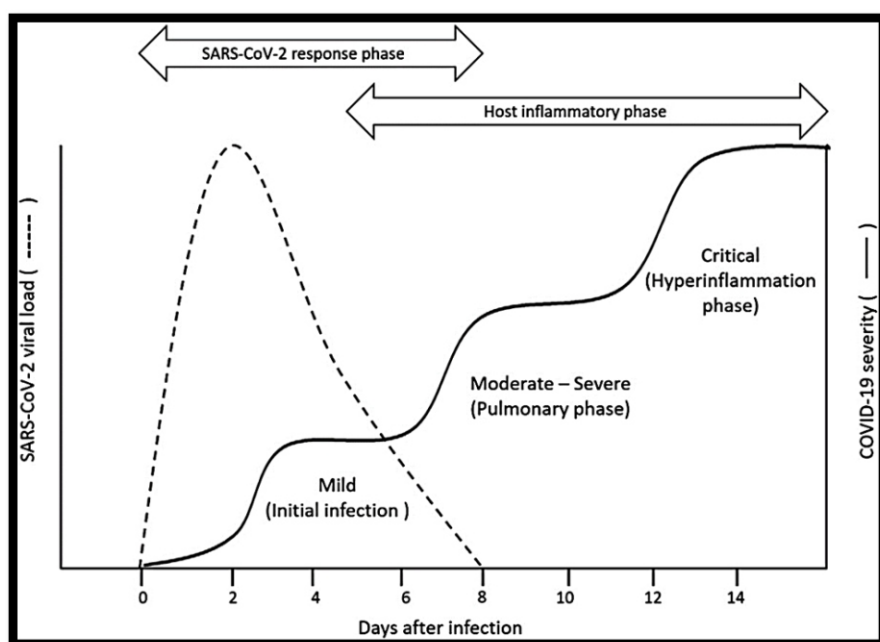


FIGURA 1. CAMBIOS PATOLÓGICOS DE COVID-19

La Figura 1 muestra la progresión de la patología de la COVID-19 según el conocimiento actual. La carga viral alcanza su pico máximo entre 2 y 3 días después de la infección y luego disminuye, desapareciendo casi por completo al quinto día. Si la recuperación comienza en esta etapa, la enfermedad se resuelve como un caso leve. Sin embargo, cuando la infección viral progresa a inflamación pulmonar (síntomas de las vías respiratorias inferiores), la condición empeora a un estado moderado o grave que requiere intervenciones médicas como hospitalización, soporte respiratorio e incluso cuidados intensivos. Además, cuando la supresión de la respuesta inflamatoria del huésped se vuelve ineficaz, la condición progresa a un estado de inflamación excesiva, lo que conduce a un estado crítico donde son necesarias medidas de soporte vital que requieren circulación extracorpórea mediante oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Este tipo de progresión patológica observada en la COVID-19 no se ha observado en otras infecciones virales convencionales. Aunque la mayoría de los casos se presentan solo con síntomas leves de las vías respiratorias superiores y pueden ser tratados de forma ambulatoria, es crucial reconocer que si la infección progresa a síntomas de las vías respiratorias inferiores, puede volverse rápidamente difícil de tratar, incluso intratable, lo que conlleva graves consecuencias debido a la ex- respuesta inflamatoria persistente del huésped. Esto convierte a la COVID-19 en una infección viral extremadamente compleja.

A medida que la COVID-19, una enfermedad infecciosa emergente, se propagó globalmente como una pandemia, causando enfermedades graves y altas tasas de mortalidad, se investigaron medicamentos reutilizados con potencial como tratamientos. Chowdhury et al. (China, 2021)¹⁰ analizaron la monoterapia y la terapia combinada con ivermectina, doxiciclina, vitaminas D y C, zinc y cannabidiol. Rakedzon et al. (Israel, 2021)¹¹ analizaron el potencial de nueve medicamentos antiparasitarios para el tratamiento de la COVID-19, mientras que Kato et al. (Japón, 2022)¹² analizaron el potencial de dieciocho medicamentos existentes como tratamientos reutilizados. Baracaldo-Santamaria et al. (Colombia, 2022)¹³ analizaron la eficacia y seguridad de la hidroxiclороquina, los antiinflamatorios no esteroideos, la ivermectina, la azitromicina, las vitaminas, la aspirina y el dióxido de cloro. Algunos de estos son incluso medicamentos de automedicación de uso común.

Martínez (España, 2022)¹⁴ señaló que los fármacos antivirales existentes (diversos fármacos anti-VIH y antivirales para la hepatitis, favipiravir, remdesivir) no habían demostrado eficacia clínicamente probada contra la COVID-19. Se argumentó además que el desarrollo de compuestos con mecanismos de acción específicos para la infección viral por SARS-CoV-2 es necesario para los fármacos contra la COVID-19. Mientras tanto, Menéndez (España, 2022)¹⁵ analizó el potencial para desarrollar terapias contra la COVID-19 desde una perspectiva de química medicinal. Al observar que el estado patológico de la COVID-19 progresa desde una fase inicial de enfermedad viral por infección por SARS-CoV-2 a una etapa inflamatoria pulmonar más grave, e incluso más allá, a un estado que implica la inducción de una respuesta inflamatoria excesiva del huésped, este autor abogó por la necesidad de terapias adaptadas a las diferentes etapas de la enfermedad.

Lei et al. (China, 2022)¹⁶ explicaron que, con el fin de tratar la COVID-19, se están realizando esfuerzos para reutilizar fármacos existentes que afectan cada etapa de la patogenicidad del SARS-CoV-2. Dichos esfuerzos incluyen: la ARN polimerasa dependiente de ARN y las reacciones de la proteasa principal, las respuestas de las células huésped y las vías inmunorreguladoras involucradas en la progresión de la enfermedad (como la participación de la vía JAK/STAT y NF- κ B). Discutieron la correlación entre esta investigación básica, los estudios preclínicos y los ensayos clínicos. Nabi-Afjadi et al. (Irán, 2023)¹⁷ proporcionaron información completa sobre la seguridad y la eficacia de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19 —un tema que aún genera controversia— con base en los datos disponibles. Proporcionan una visión general de los hallazgos de investigación de los ensayos clínicos en curso sobre los mecanismos de acción de la ivermectina, desde la etapa inicial de la infección por SARS-CoV-2 hasta la etapa de respuestas inflamatorias del huésped intensificadas, incluida la fase de anomalías del metabolismo energético asociadas a la COVID-19.

Las revisiones y resúmenes mencionados anteriormente analizan la eficacia y seguridad de los fármacos reutilizados en el tratamiento de la COVID-19. Por otro lado, Gandhi et al. (EE. UU., 2024)¹⁸ argumentaron que la terapia combinada de nirmatrelvir/ritonavir, que recibió la autorización de uso de emergencia en diciembre de 2021, es la única terapia con eficacia clínica confirmada. Sin

embargo, como se estipula en las guías de tratamiento de la COVID-19, su uso se restringe únicamente a pacientes con alto riesgo de empeoramiento de los síntomas; también analizaron la alta frecuencia de recurrencia de la COVID-19 tras su uso como tratamiento. Por lo tanto, afirmaron que, a pesar de haber adquirido un amplio conocimiento sobre el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, aún no se ha encontrado una solución definitiva.

2. Investigación básica sobre la eficacia de la ivermectina contra la COVID-19

Dado el elevado número de ensayos clínicos que se realizan, cabría esperar que la investigación fundamental —que proporciona la base teórica para dichos ensayos— se llevara a cabo a una escala varias veces mayor que el número de ensayos clínicos. Sin embargo, en el caso de la ivermectina para la COVID-19, el número de estudios fundamentales es notablemente bajo. En tales circunstancias, el artículo de revisión¹⁹ de Zaidi et al. de Italia, publicado en el número de enero de 2022 de The

Journal of Antibiotics, ha recibido un gran reconocimiento con más de 320 000 visitas, 49 citas y una puntuación Altmetric de 4643. Destaca las diversas acciones de la ivermectina contra la infección por SARS-CoV-2, que incluyen:

- 1) efectos directos sobre el SARS-CoV-2,
- 2) efectos sobre objetivos del huésped implicados en la replicación viral,
- 3) efectos sobre objetivos del huésped implicados en la inflamación, y
- 4) efectos sobre otros objetivos del huésped.

En particular, en lo que respecta a los efectos antiinflamatorios de la ivermectina, también se analizaron los resultados de investigaciones realizadas entre 2007 y 2019 —antes de la aparición de la COVID-19— en relación con el curso de la infección por SARS-CoV-2, lo que contribuyó a una mejor comprensión de los diversos mecanismos de acción de la ivermectina.

Utilizando la clasificación de Zaidi et al. como referencia, organizamos y analizamos 60 artículos sobre investigación básica recopilados por nuestro grupo, cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.

Action of ivermectin	In vitro/in vivo studies (reference number)	In silico studies (reference number)
Action against SARS-CoV-2		
1) Antiviral action	19~27, 72, 75	70, 71
2) Binding with spike protein	28	47~53
3) Inhibition of invasion into cell	19, 29, 30	54~57, 61
4) Inhibition of peptide processing	19, 29	47, 49, 58~61, 76
5) Inhibition of helicase	24, 25, 31	62, 63
6) inhibition of RNA-dependent RNA polymerase	19, 32	47, 56, 57, 64, 65
7) Inhibition of transfer into nucleus (importin)	9, 23~25, 29, 32~37	49, 63, 66, 77, 78
8) Ionophore activity	19, 38	
9) Inhibition of viral escape from host immunity		47
Effects on host responses involved in inflammation		
1) Anti-inflammatory action	19, 39, 73, 74	
2) Inhibition of JAK/STAT pathway	19, 29, 32, 40	
3) Inhibition of TNF receptor/TRADD pathway	41	
4) Inhibition of TLR-4/NF-κB pathway	19, 41, 42	67
5) Immunomodulation (decrease of IL-6/IL-10) and others	19, 46	
Other actions against host targets		
1) Blood coagulation/CD-147 inhibition	19, 43~45	48, 68, 69
2) Inhibition of α-nicotinic acetylcholine receptor		48
3) Improvement of blood oxygen saturation (SpO ₂)	44, 45	

TABLA 1. INVESTIGACIÓN BÁSICA SOBRE LOS EFECTOS DE LA IVERMECTINA CONTRA COVID-19

En esta organización y análisis, los artículos se clasificaron primero según su tema de investigación principal. Posteriormente, las técnicas de investigación se categorizaron en estudios convencionales in vitro o in vivo

(estudios húmedos), y estudios in silico (estudios teóricos) utilizando métodos como el acoplamiento molecular en ordenadores, indicados por los números de referencia que figuran en la lista.

Los efectos antivirales de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 incluyen:

- 1) inhibición de la replicación viral,
- 2) interrupción del proceso por el cual el virus se une a la superficie de la célula huésped e invade la célula,
- 3) interferencia con el procesamiento de los polipéptidos producidos por la traducción de la información genética viral en múltiples péptidos activos por la proteasa principal (Mpro),
- 4) la actividad de la helicasa NSP13 generada, la ARN polimerasa dependiente de ARN NSP12 (RdRp) y las nucleocápsides de la proteína estructural N, y
- 5) inhibición del sistema de transporte de importina que transporta múltiples proteínas esenciales para la replicación viral al núcleo celular.

Además, también se han reportado efectos similares a los de un ionóforo e inhibición de la capacidad del virus para evadir el sistema inmunitario del huésped. Estos mecanismos antivirales se están discutiendo en relación con la fase temprana y leve de la infección por COVID-19.

Por el contrario, se ha informado que, durante la progresión de la COVID-19 más allá de la fase leve causada por la infección viral, a través de la respuesta inflamatoria del huésped que conduce a una enfermedad moderada a grave e incluso crítica, la ivermectina inhibe varias etapas de los procesos mediante los cuales el virus SARS-CoV-2 desencadena reacciones a través de diversos receptores de células del huésped, como el TLR-4, lo que finalmente resulta en una tormenta de citoquinas en el huésped. Los artículos relacionados con estos efectos antiinflamatorios —o efectos de modulación inmunitaria del huésped— se clasifican y presentan en la Tabla 1.

Además, Scheim et al. (EE. UU., 2021–2023) han dilucidado⁴³⁻⁴⁵ que la ivermectina inhibe la aglutinación de glóbulos rojos y trombosis causadas por la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. El mecanismo implica la inhibición comprobada de la unión de la proteína de la espícula al CD-147, que está presente en la superficie de los glóbulos rojos. Además, se ha informado⁷⁹ en 2024 que la ivermectina tiene la capacidad de disolver los microtrombos formados dentro de los vasos sanguíneos debido a la infección por SARS-CoV-2. Como resultado de estos efectos, se ha demostrado que la administración de ivermectina a pacientes con covid e hipoxemia⁸⁰⁻⁸⁴, mejora los niveles de saturación de oxígeno en sangre (SpO₂).

La Tabla 1 muestra que 27 artículos (46,6%) se clasificaron como “estudios in silico”. Estos estudios emplean activamente métodos de investigación computacional —específicamente acoplamiento molecular y simulaciones de dinámica molecular— para analizar numéricamente la unión entre proteínas diana y ligandos, dilucidando así los diversos mecanismos de acción de la ivermectina contra la COVID-19. En el análisis de acoplamiento molecular computacional, se ha confirmado que la ivermectina exhibe una afinidad de unión extremadamente alta por el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2, los receptores de la célula huésped ACE2 y las proteínas TMPRSS2, RdRp, Mpro y otros. Además, algunas investigaciones muestran que la ivermectina se une fuertemente a la subunidad α del sistema de transporte nuclear de la célula huésped, el sistema importina (IMP) $\alpha/\beta 1$, impidiendo la unión de subunidad β . Esto inhibe el transporte de proteínas esenciales para la replicación viral del SARS-CoV-2 dentro de la célula huésped hacia el núcleo. Este mecanismo inhibitorio también se ha examinado en detalle mediante análisis in silico.

3. Investigación farmacológica y farmacéutica sobre la ivermectina para COVID-19

La dosis de ivermectina ha sido de 150 μg por kg de peso corporal administrada por vía oral de una a tres veces al año desde la implementación de los programas de control de la oncocercosis en África en 1987. Sin embargo, en 2001, Francia comenzó a administrar 200 μg por kg de peso corporal por vía oral dos veces con intervalos de dos semanas para el tratamiento de la sarna. Los estudios farmacocinéticos en humanos con estas dosis estándar fueron resumidos⁸⁵ como una minirevisión por González Canga et al. (España, 2008); sin embargo, en ese momento, el efecto de los alimentos en la absorción de la ivermectina no se había dilucidado. La ivermectina es un compuesto lipofílico con un esqueleto macrólido. Durante su fase de desarrollo inicial, se administró con el estómago vacío para evitar la influencia de los alimentos y asegurar una absorción oral constante. Sin embargo, Duthaler et al. (Suiza, 2020) informó⁸⁶ que cuando se administró por vía oral después de una comida rica en grasas, demostró una absorción oral 1,2 veces mayor en comparación con la administración con el estómago vacío. A medida que el

uso no autorizado de fármacos reutilizados como la ivermectina para la prevención y el tratamiento de la COVID-19 se ha vuelto más común, han comenzado a informarse hallazgos farmacológicos y farmacéuticos. Estas técnicas de evaluación se basan en la teoría farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) comúnmente utilizada en la quimioterapia antibacteriana y se discuten comparando las concentraciones del fármaco que demuestran actividad antiviral obtenidas en experimentos *in vitro* con las concentraciones sanguíneas o tisulares alcanzadas durante la administración del fármaco. Arshad *et al.* (Reino Unido, 2020) compararon ⁸⁷ la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el coeficiente de partición (K_{pUlung}) del fármaco libre entre los tejidos pulmonar y plasmático con la EC_{50} para 56 fármacos existentes con actividad antiviral informada (EC_{50}) y farmacocinética. Informaron que las concentraciones en el tejido pulmonar de 8 fármacos, incluida la ivermectina, alcanzaron 10 veces su EC_{50} . Por otro lado, se ha debatido ⁸⁸⁻⁹⁰ que la C_{max} de ivermectina a la dosis estándar es significativamente menor que los valores de EC_{50} (2,2–2,8 μM) informados ²² por Caly *et al.* (Australia, 2020), requiriendo 10–50 veces la dosis estándar para cubrir el rango de EC_{50} . Jermain *et al.* (EE. UU., 2020) estimaron ⁹¹ las concentraciones de ivermectina en el tejido pulmonar humano basándose en concentraciones en vacas lecheras y datos farmacocinéticos de ensayos clínicos de fase 1 en adultos sanos. Concluyeron que se requeriría una dosis de 120 mg —diez veces la dosis estándar— para alcanzar el valor de IC_{50} (2 μM = 1750 ng/mL) para suprimir el SARS-CoV-2.

Estas discusiones PK/PD sobre los efectos de la ivermectina en el SARS-CoV-2 son teóricamente sólidas, pero están limitadas por el hecho de que la actividad anti-SARS-CoV-2 (información PK) se basa únicamente en el informe ²² de Caly *et al.* Como se describe en la sección “6. Conclusión” de nuestros informes anteriores^{1,2}, los experimentos de inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 de Caly *et al.* se diseñaron con condiciones favorables para el virus y desfavorables para los inhibidores, específicamente para evitar resultados falsos positivos. La cepa de SARS-CoV-2 utilizada en el experimento de Caly *et al.* fue una variante β aislada de un hombre de 58 años que llegó a Australia desde Wuhan, China, en enero de 2020 y desarrolló síntomas. Fue designada BetaCoV/Australia/VIC01/2020 y es una cepa altamente virulenta conservada mediante inoculación en

células Vero/hSLAM. En el experimento de inhibición de la replicación con ivermectina, se infectaron células Vero/hSLAM, adecuadas para el crecimiento viral, con una MOI alta de 0,1. Tras 2 horas de incubación, se aplicó ivermectina a una concentración de 5 μM . Posteriormente, a lo largo del tiempo, se midieron los niveles de ARN viral en la fracción celular y el sobrenadante del cultivo, los niveles de ARN del gen E y los niveles de ARN del gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN tanto en la fracción celular como en el sobrenadante del cultivo. Los resultados mostraron una reducción de 5000 veces en el ARN viral a las 48 horas (CI_{50}) = 2,2–2,8 μM).

Quienes tienen experiencia en experimentos de inhibición de la replicación viral comprenderán fácilmente que el valor de CI_{50} puede variar en un factor de 100 o incluso 1000 dependiendo de las condiciones experimentales, como la combinación de la cepa viral y la célula huésped, el momento y la cantidad de inoculación, el medio de cultivo y la temperatura de incubación. Ajustar la sensibilidad y la precisión del sistema experimental en función de lo que el experimento pretende observar es una práctica estándar en la investigación *in vitro*. La sensibilidad establecida por Caly *et al.* en un CI_{50} de aproximadamente 2 μM parece ser apropiada, ya que no produce ni falsos positivos ni falsos negativos. Establecer la sensibilidad de este ensayo a 10 veces aumenta el CI_{50} a aproximadamente 0,2 μM , mientras que establecerlo a 50 veces aumenta el CI_{50} a aproximadamente 0,04 μM . Sin embargo, los ensayos con alta sensibilidad son susceptibles a varios factores, lo que lleva a resultados inconsistentes y una precisión reducida. Por lo tanto, la evaluación de Caly *et al.* El artículo de Caly *et al.* simplemente demostró que la ivermectina posee actividad anti-SARS-CoV-2; ni más ni menos. Sería un salto excesivo extrapolar directamente los resultados experimentales de Caly *et al.* para evaluar la eficacia clínica en humanos.

Duenas-Gonzalez (México, 2021) propuso ⁹² que, con respecto al debate PK/PD mencionado anteriormente en torno al artículo de Caly *et al.*, dado que la administración de ivermectina a 2 mg/kg (10 veces la dosis habitual) es segura y produce un AUC (5249 $\mu M \cdot hr$) donde se espera eficacia, se deben realizar estudios para examinar la correlación entre la dosis y PK/PD, incluida la dosis alta de 2 mg/kg, antes de iniciar los ensayos clínicos de fase 3.

La ivermectina es un compuesto liposoluble con un esqueleto macrólido. En Sudamérica, se comercializa una formulación líquida oral que contiene 10 % de etanol y 70% de propilenglicol. Ya en el artículo de 2008 de González Canga *et al.*, se afirmó⁸⁵ que la formulación líquida de ivermectina (solución de etanol) presenta aproximadamente el doble de biodisponibilidad en comparación con las tabletas o cápsulas, esto indica que la biodisponibilidad de las tabletas convencionales de ivermectina es significativamente baja, del 50 % o menos, lo que sugiere que son necesarios estudios de formulación en el campo farmacéutico para mejorar la absorción oral. Además, Ceballos *et al.* (Argentina, 2023) realizaron⁹³ análisis PK en adultos sanos después de administrar tabletas, cápsulas y soluciones orales de ivermectina. Informaron que la solución oral tenía un AUC de 1.653 ng h/mL, en comparación con 1.056 ng h/mL para los comprimidos y 996 ng h/mL para las cápsulas.

La ivermectina se ha utilizado como antiparasitario de amplio espectro tanto en medicina veterinaria como humana, desarrollándose diversas formulaciones para adaptarse a la fisiopatología específica de la enfermedad. Antes de la pandemia de COVID-19, investigadores como Sharun *et al.* (India, 2019)⁹⁴ habían planteado la necesidad de desarrollar formulaciones de liberación sostenida de ivermectina que demostraran eficacia con una sola dosis. Dado que la ivermectina se ha generalizado tanto para la prevención como para el tratamiento de la COVID-19, se ha intensificado la investigación para mejorar sus formulaciones.

Para mejorar la absorción oral, se han desarrollado prototipos de comprimidos de desintegración oral utilizando diversos lubricantes y desintegrantes como aditivos en comprimidos de ivermectina [Juan *et al.* (Argentina, 2023)⁹⁵], y se han realizado intentos de liofilizar la ivermectina como una emulsión de aceite en agua [Madawi *et al.* (EAU, 2025)⁹⁶]. Además, se han llevado a cabo estudios sobre técnicas de formulación que aplican micro/nanotecnología para mejorar la transferencia de ivermectina al tejido pulmonar [Formiga *et al.* (Brasil, 2020)⁹⁷, Madrid *et al.* (EE. UU., 2021)⁹⁸, y Surnar *et al.* (EE. UU., 2020)⁹⁹].

Mientras tanto, se han intentado preparaciones intranasales de ivermectina como tratamientos potenciales durante la fase inicial de la infección por

COVID-19 cuando se presentan síntomas de las vías respiratorias superiores. Errecalde *et al.* (Argentina, 2021) desarrollaron¹⁰⁰ una formulación de aerosol nasal y realizaron estudios de seguridad y PK en un modelo de lechones, informando que se alcanzaron altas concentraciones nasofaríngeas en un corto tiempo. Wissel *et al.* (2025) en HWI Pharma services GmbH en Alemania administraron¹⁰¹ una solución de aerosol nasal de ivermectina al 5% a 14 adultos sanos. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, controlado de fase 1 que comparó un grupo de tratamiento con 14 casos en un grupo placebo (EudraCT No. 2022-002670-82), y se evaluaron la tolerabilidad, la seguridad y la farmacocinética. Como resultado, la administración intranasal de ivermectina demostró una excelente tolerabilidad, sin reacciones adversas observadas más allá de los síntomas nasales locales, y exhibió propiedades farmacocinéticas favorables. Además, se han realizado intentos para lograr concentraciones suficientemente altas en el tejido pulmonar con fines terapéuticos mediante la administración de formulaciones de ivermectina inhalada, como informaron Mittal *et al.* (India, 2021)¹⁰², Albariqi *et al.* (Australia, 2022) y Saha *et al.* (Nueva Zelanda, 2022)¹⁰⁴.

A medida que se expande el uso clínico de la ivermectina para la COVID-19, se utilizan numerosos productos en todo el mundo, y el control de calidad de estas formulaciones es una consideración importante en el campo de la farmacia. En nuestros informes anteriores³⁻⁴ enumeramos las preparaciones de ivermectina disponibles comercialmente en la India; una encuesta realizada en octubre de 2023 identificó 27 productos fabricados y vendidos por 26 empresas. Bhorat *et al.* (Sudáfrica, 2021) realizaron¹⁰⁵ un análisis que combinó cromatografía líquida de alta resolución y espectrometría de masas en cinco formulaciones de comprimidos y dos formulaciones de cápsulas de ivermectina comercializadas para uso humano. Encontraron que cuatro formulaciones de comprimidos contenían una o más impurezas (sustancias distintas del ingrediente activo indicado) además de los dos componentes principales. La presencia de impurezas afecta significativamente la eficacia y la seguridad del medicamento, lo que requiere una evaluación de la calidad de la ivermectina utilizada en cualquier ensayo clínico.

4. Información sobre los efectos adversos y la toxicidad de la ivermectina en entornos clínicos de COVID-19.

La ivermectina, utilizada por primera vez en 1987 en programas de control de la oncocercosis en África Occidental, se ha empleado desde entonces para tratar la filariasis linfática, la estrongiloidiasis intestinal y la sarna. Para 2022, se informó que se había administrado a 3700 millones de personas en más de 50 países. Debido a su baja dosis por administración y al reducido número de dosis necesarias, se la ha considerado un fármaco con muy pocos efectos secundarios. Por ello, la ivermectina, considerada altamente segura, se ha utilizado en un número considerable de casos en muchos países del mundo para la prevención y el tratamiento de la COVID-19, en circunstancias en las que no existen directrices establecidas para su administración o dosificación. En consecuencia, se ha publicado una cantidad significativa de información sobre sus efectos secundarios y toxicidad. El problema más grave surge cuando las personas adquieren formulaciones veterinarias de ivermectina sin receta debido a la falta de disponibilidad de preparaciones para uso humano y las ingieren en cantidades excesivas, lo que provoca la aparición de efectos secundarios. El uso de formulaciones veterinarias en humanos debe estar estrictamente prohibido.

En el Programa de Control de la Oncocercosis de la OMS, que distribuyó ivermectina a gran escala en una amplia zona, De Sole *et al.* (Burkina Faso, 1989) informaron que el 9% de los participantes experimentaron efectos secundarios. Sin embargo, solo el 2,4% fueron moderados y el 0,24% graves. La mayoría de estos se atribuyeron a una disminución de la presión arterial causada por la muerte rápida de las microfilarias que parasitan la piel y los tejidos subcutáneos. Es decir, se observó que los principales efectos adversos se producían como resultado del efecto terapéutico de la ivermectina y la eliminación de los parásitos. La frecuencia de efectos adversos causados por la propia ivermectina resultó ser notablemente baja.

Un artículo interesante¹⁰⁷ es el estudio de Guzzo *et al.* (2002) de Merck & Co., Inc., el desarrollador de ivermectina, que examinó la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de la administración frecuente de dosis altas en 68 adultos sanos. En ensayos que involucraron

una dosis única de 60 mg (cinco veces la dosis habitual) administrada tres veces por semana o una dosis única de diez veces la dosis estándar (120 mg) tres veces por semana, no se observaron efectos adversos, incluidos los que afectaron el sistema nervioso central. En el análisis farmacocinético, el AUC y la C_{max} mostraron una correlación casi lineal con la dosis. El T_{max} se observó a las 4 h, y la semivida plasmática fue de aproximadamente 18 h. Se encontró que el AUC era 2,6 veces mayor después de la administración con alimentos en comparación con la administración en ayunas. Por lo tanto, si bien la seguridad de la administración frecuente de dosis altas fue confirmada por los propios ensayos clínicos de la compañía, esta aún manifestó preocupaciones sobre la seguridad de la ivermectina en su declaración de la compañía del 4 de febrero de 2021¹⁰⁸ con respecto al uso de ivermectina para COVID-19, creando una clara contradicción.

En Brasil, de Castro Jr. *et al.* (2020) administraron ivermectina en dosis altas (1 mg/kg/día) durante 14-15 días a una serie de pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda mal definida. Observaron¹⁰⁹ ningún efecto secundario particular y confirmaron su seguridad, argumentando que la ivermectina puede administrarse para la COVID-19 sin preocupación por los efectos secundarios. Por otro lado, con respecto al uso de ivermectina para la prevención o el tratamiento de la COVID-19, Zaheer *et al.* (Pakistán, 2021) argumentan¹¹⁰ que no se han establecido regímenes apropiados (dosis y métodos de administración). Dada la actual falta de seguridad confirmada en pacientes con insuficiencia renal o hepática, enfermedades crónicas, mujeres embarazadas y niños, argumentan que son necesarios ensayos para establecer regímenes de dosificación apropiados, con especial atención a los posibles efectos secundarios que afectan al sistema nervioso central y la función hepática.

Campillo *et al.* (Francia, 2021 y 2022) examinaron¹¹¹⁻¹¹² eventos adversos de ivermectina notificados a la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase®), y discutieron que los informes posteriores a 2020 —cuando surgió la COVID-19— aumentaron en comparación con los anteriores a 2019. Desde el 1 de mayo de 2020 hasta el 21 de diciembre de 2021, hubo 1777 informes, la mayoría de los cuales fueron eventos adversos gastrointestinales y neurológicos.

Entre ellos, 35 casos, incluidas 6 muertes, se sospecharon que fueron causados únicamente por la ivermectina y se consideraron graves. Con base en la presentación de este artículo, Montastruc (Francia, 2022) afirmó ¹¹³ en un “Editorial” que la ivermectina no debería usarse para el tratamiento de la COVID-19. Johnson-Arbor (EE. UU., 2022) revisó aproximadamente 50 artículos sobre el mecanismo de acción, farmacocinética, efectos antivirales y efectos secundarios de la ivermectina, y argumentó ¹¹⁴ que debido al potencial de efectos secundarios en el sistema nervioso central, la ivermectina no debería usarse con demasiada facilidad para la prevención o el tratamiento de la COVID-19. Shirazi *et al.* (EE. UU., 2022) revisaron aproximadamente 20 resultados de ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19. Argumentaron ¹¹⁵ que en la dosis estándar utilizada en estos ensayos (0,2–0,4 mg/kg), los eventos adversos fueron prácticamente inexistentes, pero la dosis era demasiado baja para demostrar una eficacia significativa.

Ngan *et al.* (EE. UU., 2022) propusieron ¹¹⁶ utilizar la inhibición de la actividad del canal de potasio rectificador retardado humano (hERG) y la inducción de fosfolipidosis inducida por fármacos como indicadores de evaluación toxicológica para fármacos reutilizados para la COVID-19. El estudio analizó el potencial de cardiotoxicidad debido a la inhibición de hERG entre 331 compuestos que mostraron actividad contra el SARS-CoV-2, pero concluyó que la probabilidad de que ocurran eventos adversos con la ivermectina es baja.

La ivermectina fue aprobada para el tratamiento de la COVID-19 en la India, y los gobiernos de los países latinoamericanos emprendieron su distribución masiva. Además, cuando fue posible obtener ivermectina sin receta en varios países y regiones, esto conllevó su uso generalizado para la prevención y el tratamiento de la COVID-19. Mientras tanto, en Estados Unidos, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la FDA y los NIH regularon estrictamente el uso no autorizado de ivermectina de grado humano para la COVID-19. Esto creó una situación extremadamente peligrosa, ya que las personas compraron e ingirieron formulaciones de ivermectina de grado veterinario, que estaban disponibles sin regulación. Si las preparaciones de ivermectina de uso humano se hubieran utilizado fuera de las indicaciones autorizadas para la COVID-19 bajo la supervisión de un médico, en la dosis y frecuencia

prescritas, se podrían haber evitado los efectos adversos por sobredosis. Sin embargo, al comprar preparaciones veterinarias sin supervisión médica y autoadministrárselas en dosis arbitrarias, los efectos secundarios inesperados son inevitables.

En agosto de 2021, los CDC emitieron un «Aviso Oficial de Salud de los CDC» titulado «Aumento Rápido en las Prescripciones de Ivermectina y Enfermedades Graves Asociadas con el Uso de Preparados que Contienen Ivermectina para la Prevención o el Tratamiento de la COVID-19». Los datos de las farmacias ambulatorias indican que, antes de la pandemia de COVID-19, las prescripciones semanales de ivermectina promediaban alrededor de 3600. Sin embargo, durante la semana del 7 al 13 de agosto de 2021, cuando la variante Delta causó aproximadamente 120 000 casos semanales, las prescripciones se dispararon a 88 000, lo que representa un aumento de 24 veces. El artículo señalaba una correlación entre el fuerte aumento de las prescripciones y los efectos secundarios graves de la ivermectina. Sin embargo, dichos efectos secundarios graves se produjeron en casos de ingestión masiva de formulaciones veterinarias. El título presentaba estos incidentes totalmente inconexos —que no tenían nada que ver con las recetas dispensadas por las farmacias ambulatorias mencionadas— como si fueran consecuencia de la ingestión de formulaciones de ivermectina para uso humano.

De manera similar a las recomendaciones de los CDC, a pesar de que la toxicidad proviene principalmente de la administración de formulaciones de ivermectina veterinaria, Temple *et al.* (EE. UU., 2021) publicaron un artículo con un título que implica eventos adversos de formulaciones humanas. De los 21 informes de eventos adversos presentados al Centro de Toxicología de Oregón, 17 casos (80,9 %) involucraron a personas que compraron e ingirieron formulaciones de ivermectina veterinaria de venta libre. Si bien la ingestión de formulaciones veterinarias debería ser el foco de preocupación, hay información engañosa que sugiere que el uso clínico de ivermectina para COVID-19 es el problema. Pareció ser una respuesta a los comentarios críticos sobre el artículo de Temple *et al.*, que, en un artículo de actualización de Hoang *et al.* (2022) del mismo grupo de investigación, el título afirma explícitamente que la toxicidad observada fue inducida por formulaciones veterinarias. Los eventos

adversos asociados con formulaciones de ivermectina veterinaria también se han discutido en informes de Lorente et al. (Sudáfrica, 2022) 120), Porubcin et al. (Eslovaquia, 2022) 121) y Akhlaq et al. (EE. UU., 2023) 122. Posteriormente, la FDA de EE. UU. publicó 123 una Actualización para el consumidor, después de la declaración que puso fin a la pandemia de COVID-19, en la que afirma que no ha autorizado ni aprobado el uso de ivermectina para prevenir o tratar la COVID-19. La FDA también señaló que había recibido informes de varias personas que se autoadministraron formulaciones veterinarias que requirieron intervención médica, incluida la hospitalización.

Idonije et al. (Nigeria, 2011) informaron 124 la aparición de disfunción espermática como uno de los efectos secundarios de la ivermectina. Este artículo ha sido citado como un evento adverso asociado con la administración de ivermectina para COVID-19, y se han planteado preocupaciones con respecto a la reducción del recuento de espermatozoides y la alteración de la motilidad espermática. El artículo 125 de Collins et al. (EE. UU., 2022) dispuso tales preocupaciones, afirmando que la investigación de la encuesta de Idonije et al. carecía de un grupo de control y que sus hallazgos y conclusiones carecían de credibilidad. De hecho, entre los 385 pacientes con oncocercosis estudiados por Idonije et al., solo 37 (9,6%) tenían una función espermática normal, lo que indica que la oncocercosis en sí está asociada con la disfunción espermática. El estudio que discute la función espermática en estos 37 hombres aparentemente sanos tratados con ivermectina, realizado sin un grupo de

control comparativo, se considera científicamente poco fiable. Con respecto a esta disfunción espermática, un estudio de observación clínica a largo plazo realizado por Yuan et al. (China, 2025) informó 126 que la función espermática se vio significativamente afectada en hombres que habían contraído COVID-19.

El desarrollo de formulaciones de inhalación de ivermectina se trató en la sección anterior. Los resultados de las pruebas de tolerabilidad preclínica para esta formulación han sido publicados por Mansour et al. (Egipto, 2021). La seguridad de un polvo liofilizado soluble que contiene hidroxipropil β -ciclodextrina se evaluó administrando de 0,05 a 0,8 mg/kg a ratas por vía pulmonar durante tres días consecutivos. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en marcadores inflamatorios como TNF- α e IL-6. Se observó daño en el tejido pulmonar a dosis de 0,2 mg/kg o superiores, pero no se observaron anomalías en los grupos de dosis de 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg, lo que confirma la seguridad.

5. Tratamiento y prevención de la COVID-19 con ivermectina

Recopilamos los resultados de los ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19 que no estaban disponibles al momento de redactar nuestras revisiones publicadas anteriormente (1-4) o que se publicaron después de su finalización. Se identificaron diez ensayos registrados en registros públicos de ensayos clínicos, como se muestra en la Tabla 2.

First author	Country	Year*	Registration number	Subject of trial	Ref.
Hirsch RR	Argentina	2020	NCT04425850 NCT04425863	Adoption of protocol for prophylaxis and therapy	128
Bernigaud C	France	2021	NCT02841215	Prophylaxis in long-care facility	129
Gonzalez JLB	Mexico	2022	NCT04391127	RCT in severe cases	130
Ochoa-Jaramillo F	Columbia	2022	NCT04602507	RCT in severe cases	131
Mikamo H	Japan	2024	NCT05056883	RCT for phase 3 trials in Japan and Thailand	132
Salama HAESA	Egypt	2024	NCT05930002	RCT in moderate cases	133
Siripongboonsitti T	Thailand	2024	TCTR20230403007	RCT for phase 2 with 3 drugs combination	134
Vamaseri M	Iran	2024	IRCT20200404046937N4	RCT in mild/moderate cases	135
Wijewickrema A	Sri Lanka	2024	SLCTR/2021/020	RCT in mild/moderate cases	136
Wagstaff KM	Australia	2025	ACTRN12621001535864	RCT for prophylaxis in close contact persons	137

TABLA 2. ENSAYOS CLÍNICOS DE IVERMECTINA PARA COVID-19 REGISTRADOS PÚBLICAMENTE

Año *: año de publicación

ECA: ensayo controlado aleatorizado

NCT: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU.,
identificador de ClinicalTrials.gov

TCTR: Registro Tailandés de Ensayos Clínicos

IRCT: Registro Iraní de Ensayos Clínicos

SLCTR: Registro de Ensayos Clínicos de Sri Lanka

ACTRN: Registro de Ensayos Clínicos de Australia y Nueva
Zelanda

Entre los 10 ensayos clínicos registrados en instituciones públicas ¹²⁸⁻¹³⁷, 8 fueron ensayos controlados aleatorios (ECA). Tres informes —de Varnaseri *et al.* (Irán, 2024) ¹³⁵, Wijewickrema *et al.* (Sri Lanka, 2024) ¹³⁶ y Wagstaff *et al.* (Australia, 2025) ¹³⁷— demostraron la eficacia clínica de la ivermectina, pero otros cinco informes ¹³⁰⁻¹³⁴ no mostraron un efecto significativo en comparación con el grupo de control.

Por otro lado, se recopilaron 11 ensayos clínicos no registrados en registros públicos, como se muestra en la Tabla 3. El contenido de estos ensayos fue diverso y

ninguno fue un ECA. Ascencio-Montiel *et al.* (México, 2022) ¹⁴³ examinaron la razón de riesgo de hospitalización o muerte a través del seguimiento telefónico después de distribuir kits de tratamiento que contenían ivermectina y azitromicina. La tasa de hospitalización fue del 6,14 % en el grupo de distribución de kits y del 11,71 % en el grupo sin distribución, lo que indica que el grupo de distribución de kits mostró resultados significativamente mejores.

Shimizu *et al.* (Japón, 2022) ¹⁴⁵ informaron resultados de ensayos clínicos muy interesantes. El estudio comparó la incidencia de trastornos gastrointestinales —un efecto secundario de la ventilación mecánica— en 88 pacientes con COVID-19 en estado crítico conectados a ventiladores en la UCI. Los pacientes se dividieron en un grupo de tratamiento con ivermectina (39 pacientes) y un grupo de control sin tratamiento (49 pacientes). Según el informe, el grupo que recibió ivermectina presentó una reducción significativa en la incidencia de problemas gastrointestinales. Además, la duración de la ventilación mecánica también se redujo en este grupo.

First author	Country	Year*	Subject of trial: Result	Ref.
Núñez AC	Mexico	2020	Outpatient/inpatient 107 cases, open trial: effective	138
Prasad A	India	2020	Case report: combination therapy in severe case: effective	139
Chuang TY	Taiwan	2021	Case report: combination with tocilizumab in severe case: effective	140
Pedroso C	Brazyl	2021	Prophylaxis in medical staff: effective (multiple dose)	141
Annie FH	USA	2022	Database analysis of mortality: not effective	142
Ascencio-Montiel IJ	Mexico	2022	Distribution of therapeutic kit: effective (mortality)	143
Ozer M	USA	2022	Inpatient 286 cases (IVM 60 cases): not effective	144
Shimizu K	Japan	2022	Intubated patients 39 cases vs 49 controls: effective	145
Llenas-Garcia J	Spain	2023	Inpatients with strongyloidiasis 96 cases: not effective	146
Corral RH	Columbia	2024	Nursing facility 475 cases (combination): effective	147
Elgohary MA	Egypt	2025	Inpatients (moderate) 310 cases: effective	148

TABLA 3. ENSAYOS CLÍNICOS DE IVERMECTINA PARA COVID-19 NO REGISTRADOS PÚBLICAMENTE

Año *: año de publicación

Corral *et al.* (Columbia, 2024) ¹⁴⁷ administraron, en el momento en que se produjo el primer caso de COVID-19 entre 475 residentes de dos residencias de ancianos, ivermectina (0,6 mg/kg dos veces al día los días 1 y 7), nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 6 días) y aspirina (100 mg cada dos días durante 7 días). Ochenta y siete personas (18,3%) dieron positivo para SARS-CoV-2, y entre ellas, 1 persona (1,1%) falleció. Esta tasa de mortalidad es significativamente menor que la tasa de mortalidad del 24-45% documentada en la literatura para

residencias de ancianos, lo que indica que la administración temprana de estos fármacos fue eficaz.

6. Secuelas de la COVID-19 e ivermectina

Los efectos a largo plazo tras la infección por COVID-19 se conocen como COVID persistente o secuelas postagudas de la COVID-19 (PASC). Fatiga y letargo, dolor articular y muscular, tos y dificultad para respirar, dolor de pecho,

caída del cabello, deterioro de la memoria, dificultad para concentrarse, dolores de cabeza, depresión, trastornos del gusto y del olfato, trastornos del sueño, disfunción del sistema nervioso autónomo y otros síntomas muy diversos aparecen y persisten durante más de dos meses.

La disautonomía¹⁴⁹⁻¹⁵¹ se presenta como una disfunción del sistema nervioso autónomo con síntomas como desregulación de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal, la respiración, la digestión, etc. El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) (152-156) es una forma específica de disautonomía y se considera una de las patologías típicas (un fenotipo cardiovascular) de la COVID persistente. El POTS se caracteriza por un aumento anormal de la frecuencia cardíaca al levantarse de una posición acostada, lo que provoca síntomas de intolerancia ortostática como palpitaciones, mareos y fatiga.

La diversidad de síntomas y los distintos grados de gravedad dificultaron el establecimiento de una definición definitiva de la enfermedad. Sin embargo, en 2024, un comité de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) propuso¹⁵²⁻¹⁶⁰ una definición unificada. Mientras tanto, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos lanzaron¹⁴⁹ una iniciativa de investigación llamada RECOVER (Investigación sobre la COVID para mejorar la recuperación) en 2021 con un presupuesto de 1150 millones de dólares. Esta iniciativa tiene como objetivo avanzar en la comprensión de la fisiopatología de la COVID persistente, así como en su diagnóstico, prevención y tratamiento. Ramonfau *et al.* (EE. UU., 2024),¹⁶¹ señalando que RECOVER por sí solo es insuficiente, ofrecen una visión general del estado de los ensayos clínicos sobre la COVID persistente que se están llevando a cabo en todo el mundo.

La investigación sobre la patogénesis de la COVID persistente ha seguido avanzando. Elliott *et al.* (EE. UU., 2024)¹⁶² afirmaron que, si bien la persistencia o reactivación viral también pueden ser factores contribuyentes, se cree que el mecanismo principal es la respuesta inflamatoria desencadenada por la COVID-19 y la consiguiente respuesta inmunitaria desregulada. Esta desregulación de la respuesta inmunitaria se relaciona con la función de las "células T reguladoras", que fue reconocida con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina

de 2025 y se analizará en detalle más adelante. Mientras tanto, Westman *et al.* (Suecia, 2025)¹⁶³ informaron que los microtrombos formados por la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 resistente a la fibrinólisis están involucrados en el desarrollo de la COVID persistente.

Scholkmann *et al.* (Suiza, 2023)¹⁶⁴ citaron numerosos artículos que argumentaban que la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 es un factor en el PASC. Propusieron denominar a los síntomas a largo plazo que aparecen después de la vacunación con ARNm de COVID-19, similares al PASC, "síndrome postvacunal de COVID: PCVS", y analizaron las similitudes y diferencias entre el PASC y el PCVS.

Cabe señalar que el SARS-CoV-2, el virus causante de la COVID-19, ha experimentado cambios temporales, pasando de la cepa de Wuhan, inicialmente altamente virulenta, a través de las variantes α , β y δ , hasta la variante o. Rosen (EE. UU., 2024)¹⁶⁵ y Xie *et al.* (EE. UU., 2024)¹⁶⁶ analizaron la incidencia de la COVID prolongada asociada a estas transiciones de variantes.

Desde el principio se han realizado ensayos sobre los efectos terapéuticos de la ivermectina para el síndrome posvacunal (SPAC) o COVID persistente. Aguirre-Chang *et al.* (Perú, 2020),¹⁶⁷ Al-kuraishy *et al.* (Irak, 2022)¹⁶⁸ y Aref *et al.* (Egipto, 2022)¹⁶⁹ informaron que los síntomas posteriores a la COVID-19, como fatiga, debilidad muscular, disfunción autonómica y disfunción olfativa, mejoraron tras el tratamiento con ivermectina. Krumholz *et al.* (EE. UU., 2023)¹⁷⁰ investigaron las prácticas de tratamiento reales para 241 casos de síndrome posvacunal (SPV) tras la vacunación contra la COVID-19 e informaron que se utilizó ivermectina en 44 casos (18%).

Hulscher *et al.* (EE. UU., 2023)¹⁷¹ analizan la proteína de la espícula como la causa de la PASC que se produce tras la infección por COVID-19 o la vacunación con ARNm de COVID-19. Además, afirman que la ivermectina se une a la proteína de la espícula y permite su desintoxicación. Clancy y Borody (Australia, 2024)¹⁷² propusieron denominar a los efectos a largo plazo de la infección/vacunación por COVID-19 como "espigopatía", definiéndola como un trastorno autoinmune mediado por células T causado por la presencia prolongada de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en el organismo. La ivermectina demuestra un efecto que revierte los

síntomas causados por esta espiscopatía. El tratamiento con ivermectina puede bloquear las respuestas de los mediadores inmunitarios humorales y celulares del huésped tras la exposición a la proteína de la espícula. Por lo tanto, se prevé que la ivermectina mejore los síntomas a largo plazo asociados a la COVID-19 en los pacientes. Los autores propusieron un protocolo que consistía en la administración diaria de 12 mg de ivermectina durante 14 días (en combinación con vitamina D).

Además, Yang *et al.* (Taiwán, 2023)¹⁷³ analizaron los efectos de la ivermectina y seis antioxidantes desde una perspectiva farmacogenómica. Su enfoque se basa en la hipótesis de que los antioxidantes son eficaces para mejorar los síntomas de la COVID persistente, y han dilucidado la posibilidad de una posible implicación a nivel genómico. Adicionalmente, en artículos de revisión¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ se describen intentos de tratamiento con ivermectina que abordan la etiología, la patogénesis y el tratamiento del COVID persistente.

Por otro lado, Koc *et al.* (China, 2022)¹⁷⁸ han expresado escepticismo sobre la capacidad de la ivermectina para suprimir la aparición de la COVID persistente, citando limitaciones metodológicas en los ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19 encontrados en la literatura. Además, Manu (EE. UU., 2023)¹⁷⁹ afirmó que no se habían realizado ensayos de ivermectina para la COVID persistente y, basándose en los resultados de los ensayos Active-6 y COVID OUT realizados en EE. UU., no se había demostrado la eficacia clínica de la ivermectina para la COVID-19, lo que llevó a la inferencia de que también era ineficaz para COVID persistente.

No obstante, Lee *et al.* (EE. UU., 2025, pág. 180) señalan que las mitocondrias participan en la regulación del inflamasoma NLRP3; cuando las mitocondrias se ven afectadas por estrés o daño, el inflamasoma se activa mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno mitocondriales (mtROS). La disfunción resultante puede ser un factor clave en la inflamación, la respuesta inmunitaria y la sobreactivación observadas en enfermedades crónicas. Lee *et al.* también señalan que la ivermectina produjo una reducción en los biomarcadores de estrés oxidativo y suprimió el NLRP3, lo que respalda los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la ivermectina.

Se especula que la función de las células T reguladoras puede estar involucrada en la progresión de la enfermedad COVID-19 y el inicio de COVID prolongado. Haunhorst *et al.* (Alemania, 2022)¹⁸¹ propusieron que la desregulación de la composición de Treg en pacientes con COVID-19 durante la recuperación está involucrada en el desarrollo de COVID prolongado. Dhawan *et al.* (India, 2023)¹⁸² argumentaron que una menor proporción de Treg/Th17 en pacientes con COVID-19 se correlaciona con un empeoramiento de la gravedad de la enfermedad y una mayor probabilidad de desarrollar COVID prolongado. Liu *et al.* (China, 2024)¹⁸³ enfatizaron la importancia del equilibrio Th17/Treg en enfermedades inflamatorias y Korobova *et al.* (Rusia, 2025)¹⁸⁴ discutieron la dinámica de varias células T reguladoras (Th1, Th2, Th17, Tfh, etc.) durante el curso de COVID19 y COVID prolongado.

Respecto al efecto de la ivermectina en el equilibrio Th17/Treg, Xie *et al.* (China, 2023)¹⁸⁵ informaron que en un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmune, la ivermectina previene la infiltración de células inflamatorias en el sistema nervioso central, promueve la actividad de las células Treg e inhibe la secreción de IFN- γ e IL-17 por las células inflamatorias Th1 y Th17. Hazan *et al.* (EE. UU., 2025)¹⁸⁶ especularon que la ivermectina influye en la inmunidad intestinal al promover la vía antiinflamatoria colinérgica, un componente del "eje intestino-cerebro", aumentando así la microbiota intestinal beneficiosa como *Bifidobacterium* y mejorando la fisiopatología de la COVID-19 y la COVID persistente.

El equilibrio Th17/Treg está implicado en la aparición y la supresión de la colestasis asociada a la COVID-19 (PASC) o la COVID persistente. Por lo tanto, es conveniente realizar ensayos clínicos adecuados para evaluar la eficacia de la ivermectina en la promoción de la actividad de las células Treg y las secuelas de la COVID-19.

7. Reseñas relacionadas con ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19

Organizamos y analizamos 57 materiales publicados¹⁸⁷⁻²⁴⁴, principalmente artículos de revisión, que ofrecen una visión general de los ensayos clínicos individuales de ivermectina para la COVID-19. Treinta y siete estudios abordaron la eficacia de la ivermectina, doce presentaron opiniones neutrales que indicaban que era prematuro

Country	First author (Year of publication)
USA	McCullough PA (2020) ¹⁸⁷ , Jahan Z (2020) ¹⁸⁸ , DiNicolantonio JJ (2020) ¹⁸⁹ , Santin AD (2021) ¹⁹⁰ , Kory P (2021) ^{191, 192} , Efimenko I (2022) ¹⁹³ , Pincus SH (2022) ¹⁹⁴ , Gkioulekas E (2023) ¹⁹⁵ , Scheim DE (2024) ¹⁹⁶ , Gkioulekas E (2025) ^{197, 198} , Chamie JJ (2023) ¹⁹⁹
Mexico	Abreu JL (2020) ²⁰⁰
Peru	Salvador-Carrillo J (2024) ²⁰¹
Argentina	Hirsch RR (2020) ²⁰²
Spain	Cobos-Campos R (2021) ²⁰³
Iran	Khanghah RR (2022) ²⁰⁴ , Barati N (2022) ²⁰⁵
Lebanon	Wehbe Z (2021) ²⁰⁶
UAE	Awad H (2022) ²⁰⁷
Israel	Schwartz E (2022) ^{208, 209}
Egypt	Masoud HH (2020) ²¹⁰
Tanzania	Osati EFO (2024) ²¹¹
South Africa	Aldous C (2024) ²¹²
India	Pareek RP (2020) ²¹³ , Dixit A (2020) ²¹⁴ , Mathachan SR (2021) ²¹⁵ , Sharma SK (2022) ²¹⁶ , Eerike M (2022) ²¹⁷ , Karim A (2024) ²¹⁸
Pakistan	Chaudhry MW (2021) ²¹⁹
Bangladesh	Alam S (2021) ²²⁰
Malaysia	Munir MZ (2023) ²²¹
China	Yang S (2022) ²²²
Japan	Ohe M (2021) ²²³
Australia	Kalfas S (2020) ²²⁴
New Zealand	Boretti A (2022) ²²⁵

TABLA 4. ARTÍCULOS DE REVISIÓN SOBRE EL USO CLÍNICO DE LA IVERMECTINA PARA COVID-19
[CON CONCLUSIONES POSITIVAS]

concluir si era eficaz, y ocho ofrecieron opiniones negativas, como sugerir sesgos en los ensayos que afirmaban su eficacia.

La literatura que analiza la eficacia de la ivermectina incluye, como se muestra en la Tabla 4, una revisión¹⁸⁷ de McCullough *et al.* en los Estados Unidos. Trece artículos cubrieron múltiples fármacos, incluyendo terapia combinada, mientras que 24 se centraron exclusivamente en la ivermectina. El alcance de la literatura es diverso, que abarcan estudios limitados al tratamiento de la COVID-19 frente a aquellos que incluyen la prevención, y aquellos restringidos a la enfermedad leve frente a aquellos que abordan la hospitalización y los casos graves.

En artículos relacionados con el tratamiento, muchos concluyen o discuten que, si bien se ha reconocido la eficacia de la ivermectina, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para obtener evidencia definitiva. Se ha propuesto que, al evaluar la eficacia terapéutica de la ivermectina, se utilice como indicador la mejoría en la saturación de oxígeno (SpO₂) del paciente. También se ha propuesto que se haga hincapié en la actividad de la ivermectina para inhibir la aglutinación de glóbulos rojos causada por la infección por SARS-CoV-2.

En cuanto a la administración preventiva, los estudios han

examinado los efectos preventivos de la distribución masiva a nivel nacional y han evaluado los protocolos involucrados para la administración preventiva. Chamie *et al.* (EE. UU., 2023)¹⁹⁹ analizaron el impacto de la distribución masiva de ivermectina en Perú sobre el exceso de mortalidad durante la pandemia de COVID-19. Confirmaron que entre las personas de 60 años o más en 25 regiones del país, el exceso de mortalidad disminuyó a una decimocuarta parte durante la distribución, pero aumentó 13 veces dos meses después de que cesó la distribución, lo que generó un debate sobre la eficacia de la ivermectina.

Por otro lado, una revisión de varios artículos que concluyen que la ivermectina es eficaz contra la COVID-19 revela que 12 de ellos, como se muestra en la Tabla 5, se abstienen de juzgar su eficacia debido a razones como protocolos de ensayo o tamaños de muestra insuficientes. Este grupo de 12 artículos ofrece comentarios objetivos y/o neutrales.

Entre estos, cuatro artículos abordaron múltiples fármacos reutilizados, mientras que ocho se centraron exclusivamente en la ivermectina; la mayoría de estos eran comentarios basados en búsquedas bibliográficas o citas de otros artículos de revisión. Entre estos comentarios, un punto destacable planteado es la

Country	First author (Year of publication)
USA	Parvathaneni V (2020) ²²⁶ , Kaur B (2024) ²²⁷ , Halma M (2025) ²²⁸
Mexico	Castillejos-López M (2022) ²²⁹
Peru	Farfán-Castillo AM (2022) ²³⁰
Brazil	Marques LLM (2024) ²³¹
Egypt	Salama HAESA (2022) ²³²
India	Rao MVV (2021) ²³³ , Kaur H (2021) ²³⁴
Indonesia	Alfaqeeh M (2023) ²³⁵
Japan	Watari T (2022) ²³⁶
Australia	Jans DA (2021) ²³⁷

TABLA 5. ARTÍCULOS DE REVISIÓN SOBRE EL USO CLÍNICO DE LA IVERMECTINA PARA LA COVID-19 [CON CONCLUSIONES OBJETIVAS Y/O NEUTRALES]

Country	First author (Year of publication)
USA	Siedner MJ (2021) ²³⁸ , Van Scoy LJ (2023) ²³⁹ , Toussi SS (2023) ²⁴⁰
UK	Hill A (2022) ²⁴¹ , Hill A (2021) ²⁴²
South Africa	Schellack N (2021) ²⁴³
Malaysia	Ministry of Health Malaysia (2022) ²⁴⁴

TABLA 6. ARTÍCULOS DE REVISIÓN SOBRE EL USO CLÍNICO DE LA IVERMECTINA PARA LA COVID-19 [CON CONCLUSIONES NEGATIVAS]

preocupación de que, en general, no se han realizado ensayos para evaluar la dosis y administración adecuadas de los fármacos reutilizados para su uso clínico contra la COVID-19. En cambio, los ensayos clínicos para la COVID-19 se están llevando a cabo utilizando la dosis y administración previstas para las indicaciones originales de los fármacos. Además, el comentario afirma que dado que los ensayos clínicos de estos fármacos reutilizados para la COVID-19 no son ensayos realizados por compañías farmacéuticas, sino que se trata principalmente de estudios a pequeña escala dirigidos por médicos, no pueden considerarse ensayos de alta calidad. Por lo tanto, no es posible concluir si se ha demostrado o no la eficacia.

Se recopilaron siete artículos que presentaban reseñas negativas sobre la eficacia clínica de la ivermectina contra la COVID-19, como se muestra en la Tabla 6. Un artículo abarcaba varios fármacos reutilizados, mientras que las otras seis reseñas se centraron exclusivamente en la ivermectina.

Entre estos siete artículos, el estudio ²⁴¹⁻²⁴² de Hill *et al.* (Reino Unido, 2022 y 2021) contiene un contenido muy inusual y ha generado controversia. La controversia surge

del hecho de que cuando su artículo de metaanálisis ²⁴² se publicó por primera vez en julio de 2021 después de la revisión por pares, describió resultados que indicaban que entre los 24 ECA incluidos, 11 se dirigieron a casos moderados/graves, y en esos casos, la ivermectina demostró un efecto favorable, reduciendo significativamente la mortalidad en un 56%. Sin embargo, cuando se publicó en formato impreso en noviembre de ese mismo año, concluyó que, basándose en 23 metaanálisis, la ivermectina no mostró un aumento estadísticamente significativo en las tasas de supervivencia. Además, se señala que este artículo ²⁴² fue retractado en febrero de 2022. Hill *et al.* En su artículo de enero de 2022,²⁴¹ afirmaron que los estudios sobre ivermectina incluidos en su metaanálisis estaban sesgados, y algunos implicaban fraude médico.

CONCLUSIÓN

En cuanto a los ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19, nuestros artículos de revisión 1-4, publicados en 2021 y 2024, ya citaron más de 430 artículos y otras referencias. Para la elaboración de este artículo de revisión, se recopilaban más de 230 artículos, incluyendo aquellos que se habían omitido en informes anteriores, así como trabajos de reciente publicación. El hecho de que se estén realizando tantos estudios básicos y clínicos a nivel mundial sobre la eficacia de un solo fármaco, la ivermectina, contra una sola enfermedad, la COVID-19, constituye una situación excepcional. Esto ilustra claramente la gran esperanza que existía en todo el mundo por el desarrollo de un tratamiento eficaz para la COVID-19.

Esta revisión proporciona un análisis detallado de los hallazgos de investigación básica que se explicaron brevemente en revisiones anteriores. Se ha dilucidado que la eficacia clínica de la ivermectina contra la COVID-19 en etapa temprana se debe no solo a la supresión de la replicación del virus causante, el SARS-CoV-2, sino también a la inhibición de múltiples reacciones necesarias para que el virus invada y se replique dentro de las células huésped. Como se muestra en la Tabla 1, la ivermectina (1) exhibe actividad antiviral, (2) se une a la proteína de la espícula en la superficie viral, (3) inhibe la unión del virus a los receptores de la superficie de la célula huésped, (4) inhibe las proteasas que procesan los polipéptidos virales generados dentro del huésped en péptidos individuales funcionales, (5) inhibe la helicasa involucrada en la replicación del ARN viral y (6) inhibe las importinas involucradas en el transporte nuclear de péptidos funcionales. Se argumenta que estas múltiples acciones inhibitorias suprimen los síntomas iniciales de la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2.

Además, en los casos en que la infección por SARS-CoV-2 progresa a síntomas de COVID-19 de moderados a graves, se desencadenan respuestas inmunitarias anormales del huésped relacionadas con la inflamación. Se propone que la ivermectina: (1) exhibe efectos antiinflamatorios, (2) inhibe la producción de NF- κ B a través de vías como la vía JAK/STAT mediada por receptores de IL-6, (3) inhibe la producción de NF- κ B a través de la vía TRADD mediada por receptores de TNF, y (4) vías mediadas por TLR-4, suprimiendo así el desarrollo de la tormenta de

citoquinas. Otras acciones propuestas de la ivermectina en los objetivos del huésped incluyen: (1) inhibición de la coagulación sanguínea/trombogénesis al bloquear CD147 en los glóbulos rojos, (2) modulación de las respuestas inmunitarias al inhibir los receptores de acetilcolina, y (3) mejora de la saturación de oxígeno en sangre.

Se analizaron los hallazgos de investigación en el campo de la farmacología y las ciencias farmacéuticas con respecto a la ivermectina, incluyendo los conocimientos obtenidos antes de la pandemia de COVID-19. Dado que la ivermectina es un medicamento existente que ya está en el mercado, al considerar su reutilización para COVID-19, se realizaron muchos ensayos clínicos utilizando tratamientos existentes aprobados para otras afecciones. Esto significó que los ensayos de Fase 1 —que exploran la farmacocinética y la seguridad en adultos sanos, como en los ensayos típicos de nuevos fármacos— y los ensayos de Fase 2 —que exploran la dosificación óptima y los regímenes de tratamiento en un pequeño número de casos— no se llevaron a cabo suficientemente. Por otro lado, también se han realizado ensayos clínicos para probar administraciones múltiples de dosis altas, basándose en el juicio de que el régimen de dosificación previamente aprobado (una dosis única de 0,2 a 0,4 mg/kg/día administrada en ayunas) era insuficientemente eficaz. Sin embargo, todos los artículos farmacológicos recopilados concluyeron que no se podía esperar eficacia basada en la teoría farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) convencional, ya que se basaban únicamente en Caly *et al.* Resultados de pruebas *in vitro* (22) de ivermectina contra la replicación del SARS-CoV-2. El mecanismo de acción (farmacodinámica) de la ivermectina implica la inhibición de múltiples procesos necesarios no solo para la replicación viral, sino también para la entrada del virus en las células y la proliferación viral intracelular. Sin embargo, no existen resultados de pruebas *in vitro* aplicables al análisis farmacocinético/farmacodinámico más allá de la replicación viral, lo que deja este aspecto sin resolver.

En artículos de investigación farmacéutica, se analiza la mejora de la biodisponibilidad oral de la ivermectina y se propone el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas basadas en aplicaciones de nanotecnología. Para la fase inicial de la COVID-19, se espera que las formulaciones para inhalación dirigidas a la orofaringe sean eficaces,

mientras que para las fases posteriores de la infección, se busca el desarrollo de formulaciones que aumenten las concentraciones en el tejido pulmonar. Además, existen dudas sobre la calidad de las formulaciones de ivermectina utilizadas en los ensayos clínicos de la COVID-19, y parece necesario evaluar la eficacia clínica en ensayos clínicos consistentes, desde la Fase 1 hasta la Fase 3, utilizando formulaciones de calidad garantizada.

No se han realizado investigaciones activas sobre los efectos secundarios y la toxicidad de la ivermectina en el contexto clínico de la COVID-19; las inferencias se basan únicamente en datos de seguridad obtenidos incidentalmente de ensayos clínicos realizados bajo diversos protocolos. Scheim *et al.* (EE. UU., 2021)²⁴⁵ citan mareos, alteraciones visuales y visión borrosa como efectos secundarios característicos de la administración de ivermectina en dosis altas. Los datos recopilados no incluyeron ninguna discusión sobre dichos efectos adversos característicos que ocurren después de la administración de formulaciones de ivermectina para uso humano. Sin embargo, se informaron casos de efectos adversos neurológicos que ocurren después de la ingestión de formulaciones veterinarias en dosis altas.

Entre los ensayos clínicos individuales de ivermectina para la COVID-19, 3 de los 7 ensayos controlados aleatorizados (ECA) registrados en los registros públicos demostraron la eficacia de la ivermectina. El estudio¹³⁵ de Varnaseri *et al.* en Irán se llevó a cabo de julio de 2020 a junio de 2021; los virus predominantes durante este período fueron B.1.36, B.1.1.413 y B.1.1.7 (variante alfa). El estudio¹³⁶ de Wijewickrema *et al.* en Sri Lanka se llevó a cabo de julio de 2021 a marzo de 2022; durante el período de julio a octubre de 2021, el virus causante predominante fue la variante delta (sublinajes AY.28 y AY.104). Dada la alta patogenicidad de la variante delta y la gravedad de la condición de los pacientes, la eficacia clínica de la ivermectina fue notablemente evidente. Mientras tanto, un estudio¹³⁷ realizado por Wagstaff *et al.* en Australia examinó la eficacia de la prevención de infecciones entre contactos cercanos de pacientes con COVID-19, llevado a cabo entre noviembre de 2021 y mayo de 2024. Dado que el virus causante predominante durante este período específico fue la variante ómicron, las pruebas de PCR o de antígenos rápidos no pudieron demostrar diferencias entre la ivermectina y el placebo para confirmar la infección. Sin embargo, el grupo de ivermectina mostró

una prolongación significativa en el tiempo hasta la confirmación de la infección y el inicio de la infección sintomática.

Las secuelas postagudas de la COVID-19 se han convertido en un problema grave a nivel nacional y se están realizando estudios a gran escala en Estados Unidos. Por lo tanto, las hemos incluido como un capítulo en esta revisión. La causa principal de esta manifestación patológica es la "respuesta inflamatoria excesiva en el huésped" que se muestra en la progresión de la patología de la COVID-19 en la Figura 1. Se sospecha la participación de las "células T reguladoras" en este proceso. Un efecto conocido de la ivermectina es promover la actividad de las células Treg y regular el equilibrio Th17/Treg, y se ha discutido su posible aplicación en el tratamiento de la COVID prolongada o PASC, el síndrome post-COVID-19.

En resumen, en esta revisión recopilamos y analizamos discusiones y análisis generales sobre ensayos clínicos de ivermectina para la COVID-19. Como se muestra en las Tablas 4 a 6, 37 estudios informaron conclusiones positivas sobre la eficacia de la ivermectina, 12 estudios llegaron a conclusiones neutrales, indicando que era demasiado pronto para determinar su eficacia, y 7 estudios informaron conclusiones negativas, señalando que no se ha demostrado la eficacia de la ivermectina. Dado que se trata de discusiones y análisis generales, los artículos citados para extraer conclusiones y las perspectivas analíticas empleadas difieren en cada caso. Por lo tanto, es natural que se lleguen a conclusiones diferentes.

Sin embargo, como describimos en nuestros artículos de revisión de 2023^{5,6} sobre la trayectoria de la COVID-19, desde que se identificaron los primeros casos en otoño de 2019, la pandemia ha experimentado los siguientes picos: la variante Alfa alcanzó su punto máximo en enero de 2021, la variante Delta en India en abril de 2021 y a nivel mundial fuera de India en agosto de 2021, y la variante Ómicron mostró un cuarto pico en octubre y un quinto en diciembre del mismo año. Cada uno de estos brotes estuvo compuesto e impulsado por diferentes sublinajes de variantes de interés (VOC), que involucran virus con distinta infectividad y patogenicidad. En consecuencia, a pesar de ser denominadas colectivamente COVID-19, las manifestaciones de la enfermedad evolucionaron a lo largo de cada brote. La infección presentó diferentes

características clínicas en sus fases tempranas y tardías, lo que dio lugar a respuestas variables a los fármacos terapéuticos. En otras palabras, si bien la eficacia del tratamiento fue relativamente fácil de evaluar en casos moderados a graves con síntomas respiratorios inferiores causados por las variantes Alfa y Delta, resultó difícil determinar su efectividad en casos leves con síntomas respiratorios superiores limitados a la faringe y la laringe causados por la variante Ómicron. Es necesario considerar que la evaluación de los resultados de los ensayos varía significativamente según el período de tiempo de los casos incluidos en los artículos revisados. En consecuencia, en las discusiones y revisiones generales mencionadas, las conclusiones difieren.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento al Dr. Toshiaki Sunazuka, rector de la Universidad de Kitasato, y al Dr. Akio Abe, director del Instituto de Investigación en Memoria de Omura Satoshi, por alentar la redacción de este artículo de revisión. Asimismo, extendemos nuestro profundo agradecimiento al Dr. Satoshi Iwata, presidente de la Asociación Japonesa de Investigación sobre Antibióticos, y al Dr. Naruhiko Ishiwada, presidente del Comité Editorial, por permitir su contribución a esta revista.

CONFLICTOS DE INTERESES

No existen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Ōmura S: Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19 (in Japanese). *Jpn J Antibiot.* 2021; 74(1): 1–43. https://www.antibiotics.or.jp/wp-content/uploads/74-1_1-43.pdf
- 2) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Ōmura S: Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19. *Jpn J Antibiot.* 2021; 74(1): 44–95. https://www.antibiotics.or.jp/wp-content/uploads/74-1_44-95.pdf
- 3) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Ōmura S: Global trends in clinical trials of ivermectin for COVID-19—Part 2 (in Japanese). *Jpn J Antibiot.* 2024; 77(1): 1–44. DOI: 10.11553/antibiotics.77.1_1
- 4) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Ōmura S: Global trends in clinical trials of ivermectin for COVID-19—Part 2. *Jpn J Antibiot.* 2024; 77(1): 45–92. DOI: 10.11553/antibiotics.77.1_45
- 5) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Ōmura S: Global trends in novel coronavirus infection (COVID-19) and its treatment—analyses of the background of ivermectin clinical trials— (in Japanese). *Jpn J Antibiot.* 2023; 76(2): 13–55. DOI: 10.11553/antibiotics.76.2_13
- 6) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Ōmura S: Global trends in novel coronavirus infection (COVID-19) and its treatment—analyses of the background of ivermectin clinical trials—. *Jpn J Antibiot.* 2023; 76(2): 56–108. DOI: 10.11553/antibiotics.76.2_56
- 7) Dotolo S, Marabotti A, Facchiano A, Tagliaferri R: A review on drug repurposing applicable to COVID-19. *Brief Bioinform.* 2021; 22(2): 726–41. DOI: 10.1093/bib/bbaa288
- 8) Govender K, Chuturgoon A: An overview of repurposed drugs for potential COVID-19 treatment. *Antibiotics*, 2022; 11: 1678. DOI: 10.3390/antibiotics11121678
- 9) Lind JN, Lovegrove MC, Geller AI, Uyeki TM, Datta SD, Budnitz DS: Increase in outpatient ivermectin dispensing in the US during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36(9): 2909–11. DOI: 10.1007/s11606-021-06948-6
- 10) Chowdhury A, Sajad M, Jahan N, et al.: A secondary approach with conventional medicines and supplements to recuperate current COVID-19 status. *Biomed Pharmacother.* 2021; 142: 111956. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111956
- 11) Rakedzon S, Neuberger A, Domb AJ, Petersiel N, Schwartz E: From hydroxychloroquine to ivermectin: what are the anti-viral properties of anti-parasitic drugs to combat SARS-CoV-2? *J Travel Med.* 2021; 28(2): 1–9. DOI: 10.1093/jtm/taab005
- 12) Kato Y, Nishiyama K, Nishimura A, et al.: Drug repurposing for the treatment of COVID-19. *J Pharmacol Sci.* 2022; 149: 108–14. DOI: 10.1016/j.jphs.2022.04.007
- 13) Baracaldo-Santamaria D, Pabon-Londono S, Carlos L: Drug safety of frequently used drugs and substances for self-medication in COVID-19. *Ther Adv Durg Saf.* 2022; 13: 1–14. DOI: 10.1177/20420986221094141

BIBLIOGRAFÍA

- 14) Martínez MA: Efficacy of repurposed antiviral drugs: lessons from COVID-19. *Drug Discov Today*. 2022; 27(7): 1954–60. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.02.012
- 15) Menéndez JC: Approaches to the potential therapy of COVID-19: a general overview from the medicinal chemistry perspective. *Molecules*. 2022; 27: 658–82. DOI: 10.3390/molecules27030658
- 16) Lei S, Chen X, Wu J, Duan X, Men K: Small molecules in the treatment of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7: 387. DOI: 10.1038/s41392-022-01249-8
- 17) Nabi-Afjadi M, Mohebi F, Zalpoor H, et al.: A cellular and molecular biology-based update for ivermectin against COVID-19: is it effective or non-effective? *Inflammopharmacology*. 2023; 31: 21–35. DOI: 10.1007/s10787-022-01129-1
- 18) Gandhi RT, Hirsh M: Treating acute Covid-19—final chapters still unwritten. *N Eng J Med*. 2024; 390(13): 1234–6. DOI: 10.1056/NEJMe2402224
- 19) Zaidi AK, Dehgani-Mobaraki P: The mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2— an extensive review. *J Antibiot*. 2022; 75: 60–71. DOI: 10.1038/s41429-021-00491-6
- 20) Heidary F, Gharebaghi R: Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot*. 2020; 73: 593–602. DOI: 10.1038/s41429-020-0336-z
- 21) Yang C-W, Peng T-T, Hsu H-Y, et al.: Repurposing old drugs as antiviral agents for coronaviruses. *Biomed J*. 2020; 43: 368–74. DOI: 10.1016/j.bj.2020.05.003
- 22) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020; 178: 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 23) Mudatsir M, Yufika A, Nianu F, et al.: Antiviral activity of ivermectin against SARS-CoV-2: An old-fashioned dog with a new trick—a literature review. *Sci Phar*. 2020; 88: 36. DOI: 10.3390/scipharm88030036
- 24) Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al.: Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARSCoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19: 23. DOI: 10.1186/s12941-02000368-w
- 25) Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S: Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more. *Trends Parasitol*. 2021; 37(1): 48–64. DOI: 10.1016/j.pt.2020.10.005
- 26) Delandre O, Gendrot M, Jardot P, et al.: Antiviral activity of repurposing ivermectin against a panel of 30 clinical SARS-CoV-2 strains belonging to 14 variants. *Pharm*. 2022; 15: 445. DOI: 10.3390/ph15040445
- 27) Kumar ND, ter Ellen BM, Bouma EM, et al.: Moxidectin and ivermectin inhibit SARS-CoV-2 replication in Vero E6 cells but not in human primary bronchial epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66(1): e01543-21. DOI: 10.1128/AAC.01543-21
- 28) Gossen KR, Zhang M, Nikolov ZL, Fernando SD, King MD: Binding behavior of receptor binding domain of the SARS-CoV-2 virus and ivermectin. *Sci Rep*. 2024; 14: 2743. DOI: 10.1038/s41598-024-53086-0

BIBLIOGRAFÍA

- 29) Low ZY, Yip AJW, Lal SK: Repositioning ivermectin for Covid-19 treatment: molecular mechanisms of action against SARS-CoV-2 replication. *BA Mol Basis Dis.* 2022; 1868: 166294. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166294
- 30) Rahmani D, Jafari A, Kesharwani P, Sahebkar A: Molecular targets in SARS-CoV-2 infection: an update on repurposed drug candidates. *Pathol Res Pract.* 2024; 263: 155589. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155589
- 31) Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al.: Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1884–94. DOI: 10.1093/jac/dks147
- 32) Wehbe Z, Wehbe M, Iratni R, et al.: Repurposing ivermectin for COVID-19: Molecular aspects and therapeutic possibilities. *Front Immunol.* 2021; 12: 663586. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663586
- 33) Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA: Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012; 443: 851–6. DOI: 10.1042/BJ20120150
- 34) Caly L, Wagstaff KM, Jans DA: Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: potential target for antivirals? *Antiviral Res.* 2012; 95: 202–6. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.06.008
- 35) Jans DA, Martin AJ, Wagstaff KM: Inhibitors of nuclear transport. *Curr Opin Cell Biol.* 2019; 58: 50–60. DOI: 10.1016/j.ceb.2019.01.001
- 36) Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al.: The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.* 2020; 177: 104760. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104760
- 37) Choudhary R, Sharma AK: Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbe New Infect.* 2020; 35: 100684. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100684
- 38) Rizzo E: Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020; 393: 1153–6. DOI: 10.1007/s00210-020-01902-5
- 39) Takeda Y, Takeda Y: Ivermectin binds to the allosteric site (site 2) and inhibits allosteric integrin activation by pro-inflammatory cytokines. *bioRxiv preprint.* April 30, 2025. DOI: 10.1101/2025.04.30.651550
- 40) Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, Pfeffer K, Mak TW: An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death Differ.* 2020; 27: 3209–25. DOI: 10.1038/s41418-020-00633-7
- 41) Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Alfonso-Accinelli R: Antiviral and anti-inflammatory properties of ivermectin and its potential use in Covid-19. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020; 56(12): 831–6. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.06.011
- 42) Zang X, Song Y, Ci X, et al.: Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res.* 2008; 57: 524–9. DOI: 10.1007/s00011-008-8007-8

BIBLIOGRAFÍA

- 43) Sheim DE: Ivermectin for COVID-19 treatment: clinical response at quasi-threshold doses via hypothesized alleviation of CD147-mediated vascular occlusion. SSRN preprint. July 1, 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3636557
- 44) Scheim DE: A Deadly Embrace: hemagglutination mediated by SARS-CoV-2 spike protein at its 22 N-glycosylation sites, red blood cell surface sialoglycoproteins, and antibody. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 2558. DOI: 10.3390/ijms23052558
- 45) Scheim DE, Vottero P, Santin AD, Hirsh AG: Sialylated glycan bindings from SARS-CoV-2 spike protein to blood and endothelial cells govern the severe morbidities of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 17039. DOI: 10.3390/ijms242317039
- 46) Hazan S: Microbiome-based hypothesis on ivermectin's mechanism in COVID-19: ivermectin feeds Bifidobacteria to boost immunity. *Front Microbiol.* 2022; 13: 952321. DOI: 10.3389/fmicb.2022.952321
- 47) Maurya DK: A combination of ivermectin and doxycycline possibly blocks the viral entry and modulate the innate immune response in COVID-19 patients. *ChemRxiv preprint.* September 7, 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12630539.v1
- 48) Aminpour M, Cannariato M, Preto J, et al.: In silico analysis of the multi-targeted mode of action of ivermectin and related compounds. *Computation.* 2022; 10: 51. DOI: 10.3390/computation10040051
- 49) Patil VM, Verma S, Masand N: Prospective mode of action of ivermectin: SARS-CoV-2. *Eur J Med Chem Rep.* 2021; 4: 10018. DOI: 10.1016/j.ejmcr.2021.100018
- 50) Saha JK, Raihan J: The binding mechanism of ivermectin and levosalbutamol with spike protein of SARS-CoV-2. *Struct Chem.* 2021; 32: 1985–92. DOI: 10.1007/s11224-021-01776-0
- 51) Lefebvre M, Chahinian H, La Scola B, Fantini J: Characterization and fluctuations of an ivermectin binding site at the lipid raft interface of the N-terminal domain (NTD) of the spike protein of SARS-CoV-2 variants. *Viruses.* 2024; 16: 1836. DOI: 10.3390/v16121836
- 52) Gao K, Wang R, Chen J, et al.: Methodology-centered review of molecular modeling, simulation, and prediction of SARS-CoV-2. *Chem Rev.* 2022; 122: 11287–368. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00965
- 53) Dayer MR: Coronavirus (SARS-CoV-2) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs: molecular docking approach. *J Epigenet.* 2022; 2(2): 31–8. DOI: 10.22111/JEP.2022.37743.1028
- 54) Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H: Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. *J Biomol Struct Dyn.* 2022; 40(3): 1299–315. DOI: 10.1080/07391102.2020.1824816
- 55) Lehrer S, Rheinstein PH: Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In vivo.* 2020; 34: 3023–6. DOI: 10.21873/in vivo.12134
- 56) Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS: Molecular docking reveals ivermectin and remdesivir as potential repurposed drugs against SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2021; 11: 592908. DOI: 10.3389/fmicb.2020.592908

BIBLIOGRAFÍA

- 57) Choudhury A, Das NC, Patra R, et al.: Exploring the binding efficacy of ivermectin against the key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an in silico approach. *Future Virol.* 2021; 16(4): 277–91. DOI: 10.2217/fvl-2020-0342
- 58) Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TC, et al.: Molecular docking of azithromycin, ritonavir, lopinavir, oseltamivir, ivermectin and heparin interacting with Coronavirus disease 2019 main and severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 3C-like proteases. *J Nanosci Nanotechnol.* 2021; 21(4): 2075–89. DOI: 10.1166/jnn.2021.19029
- 59) Mody V, Ho J, Wills S, et al.: Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol.* 2021; 4: 93. DOI: 10.1038/s42003-02001577-x
- 60) Alvarado YJ, Olivarez Y, Lossada C, et al.: Interaction of the new inhibitor paxlovid (PF07321332) and ivermectin with the monomer of the main protease SARS-CoV-2: a volumetric study based on molecular dynamics, elastic networks, classical thermodynamics and SPT. *Comput Biol Chem.* 2022; 99: 107692. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2022.107692
- 61) Francés-Monerris A, García-Iriepa C, Iriepa I, et al.: Has ivermectin virus-directed effects against SARS-CoV-2? Rationalizing the action of a potential multitarget antiviral agent. *ChemRxiv preprint.* August 10, 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12782258.v1
- 62) Khater S, Das G: Repurposing ivermectin to inhibit the activity of SARS-CoV-2 helicase: possible implications for COVID 19 therapeutics. *OSF preprint.* May 3, 2020. DOI: 10.31219/osf.io/8dseq
- 63) González-Paz L, Hurtado-León ML, Lossada C, et al.: Comparative study of the interaction of ivermectin with proteins of interest associated with SARS-CoV-2: a computational and biophysical approach. *Biophys Chem.* 2021; 278: 106677. DOI: 10.1016/j.bpc.2021.106677
- 64) Parvez SA, Karim A, Hasan M, et al.: Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *Int J Biol Macromol.* 2020; 163: 1787–97. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.098
- 65) Swargiary A: Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: evidence from in silico studies. *Research Square preprint,* September 9, 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-73308/v1
- 66) Azam F, Taban IM, Eid EM, et al.: An in-silico analysis of ivermectin interaction with potential SARS-CoV-2 targets and host nuclear importin α . *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 40(6): 2851–64. DOI: 10.1080/07391102.2020.1841028
- 67) Farasat A, Hooshmand A, Zolghadr L, Gheibi N: In silico analysis of ivermectin interaction with NF- κ B, MAPK10, and MAPK14 inflammatory agents as a candidate for treatment of COVID-19 disease. *J Inflamm Dis.* 2023; 27(2): e150908. DOI: 10.69107/jid-150908
- 68) Boschi C, Scheim DE, Bancod A, et al.: SARS-CoV-2 spike protein induces hemagglutination: implications for COVID-19 morbidities and therapeutics and for vaccine adverse effects. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 15480. DOI: 10.3390/ijms232415480

BIBLIOGRAFÍA

- 69) Vottero P, Tavernini S, Santin AD, Scheim DE, Tuszyński JA, Aminpour M: Computational prediction of the interaction of ivermectin with fibrinogen. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 11449. DOI: 10.3390/ijms241411449
- 70) Kinobe RT, Owens L: A systematic review of experimental evidence for antiviral effects of ivermectin and an in silico analysis of ivermectin's possible mode of action against SARS-CoV-2. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021; 35: 260–76. DOI: 10.1111/fcp.12644
- 71) Ojha PK, Kar S, Krishna JG, Roy K, Leszczynski J: Therapeutics for COVID-19: from computation to practices—where we are, where we are heading to. *Mol Divers.* 2021; 25: 625–59. DOI: 10.1007/s11030-020-10134-x
- 72) Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido JL, et al.: Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model. *Sci Rep.* 2021; 11: 7132. DOI: 10.1038/s41598-021-86679-0
- 73) de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al.: Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med.* 2021; 13: e14122. DOI: 10.15252/emmm.202114122
- 74) Uematsu T, Takano T, Matsui H, Kobayashi N, Ōmura S, Hanaki H: Prophylactic administration of ivermectin attenuates SARS-CoV-2 induced disease in a Syrian Hamster Model. *J Antibiot.* 2023; 76: 481–88. DOI: 10.1038/s41429-023-00623-0
- 75) Foo CS, Abdelnabi R, Vangeel L, et al.: Ivermectin does not protect against SARS-CoV-2 infection in the Syrian Hamster Model. *Microorganisms.* 2022; 10: 633. DOI: 10.3390/microorganisms10030633
- 76) Jukič M, Kores K, Janežič D, Bren U: Repurposing of drugs for SARS-CoV-2 using inverse docking fingerprints. *Front Chem.* 2021; 9: 757826. DOI: 10.3389/fchem.2021.757826
- 77) Qureshi U, Mir S, Naz S, Nur-e-Alam M, Ahmed S, Ul-Haq Z: Mechanistic insights into the inhibitory activity of FDA approved ivermectin against SARS-CoV-2: old drug with new implications. *J Biomol Struct Dyn.* 2021; 40(17): 8100–11. DOI: 10.1080/07391102.2021.1906750
- 78) Gayozo E, Rojas L, Barrios J: Binding affinities analysis of ivermectin, nucleocapsid and ORF6 proteins of SARS-CoV-2 to human importins α isoforms: a computational approach. *Biotechnia.* 2025; 27: e2485. DOI: 10.18633/biotechnia.v27.2485
- 79) Scheim DE, Parry PI, Rabbolini DJ, et al.: Back to the basics of SARS-CoV-2 biochemistry: microvascular occlusive glycan bindings govern its morbidities and inform therapeutic responses. *Viruses.* 2024; 16(4): 647. DOI: 10.3390/v16040647
- 80) Stone JC, Ndarukwa P, Scheim D, et al.: Changes in SpO₂ on room air for 34 severe COVID-19 patients after ivermectin-based combination treatment: 62% normalization within 24 hours. *Biologics.* 2022; 2: 196–210. DOI: 10.103390/biologics2030015
- 81) Hazan S, Dave S, Gunaratne AW, et al.: Effectiveness of ivermectin-based multidrug therapy in severely hypoxic, ambulatory COVID-19 patients. *Future Microbiol.* 2022; 17: 339–50. DOI: 10.2217/fmb-2022-0014

BIBLIOGRAFÍA

- 82) Babalola OE, Ndanusa YA, Ajayi AA, Ogedengbe JO, Thairu Y, Omede O: A randomized controlled trial of ivermectin monotherapy versus hydroxychloroquine, ivermectin, and azithromycin combination therapy in COVID-19 patients in Nigeria. *J Infect Dis Epidemiol*. 2021; 7: 233. DOI: 10.23937/2474-3658/1510233
- 83) Gkioulekas E, McCullough PA, Aldous C: Critical appraisal of multidrug therapy in the ambulatory management of patients with COVID-19 and hypoxemia. Part I. Evidence supporting the strength of association. *Jpn J Antibiot*. 2025; 78(1): 2–34. DOI: 10.11553/antibiotics.78.1_2
- 84) Gkioulekas E, McCullough PA, Aldous C: Critical appraisal of multidrug therapy in the ambulatory management of patients with COVID-19 and hypoxemia. Part II: causal inference using the Bradford Hill criteria. *Jpn J Antibiot*. 2025; 78(1): 35–68. DOI: 10.11553/antibiotics.78.1_35
- 85) González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, et al.: The pharmacokinetics and interactions on ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J*. 2008; 10(1): 42–6. DOI: 10.1208/s12248-007-9000-9
- 86) Duthaler U, Leisegang R, Karlsson MO, Krähenbühl S, Hammann F: The effect of food on the pharmacokinetics of oral ivermectin. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75: 438–40. DOI: 10.1093/jac/dkz466
- 87) Arshad U, Pertinez H, Box H, et al.: Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established Human pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108(4): 775–90. DOI: 10.1002/cpt.1909
- 88) Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL: The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108(4): 762–5. DOI: 10.1002/cpt.1889
- 89) Momekov G, Momekova D: Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotech Biotech Equip*. 2020; 34(1): 469–74. DOI: 10.1080/13102818.2020.1775118
- 90) 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*. 2021; 87: 1589–90. DOI: 10.1111/bcp.14476
- 91) Jermain B, Hanafin PO, Yanguang C, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG: Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. *J Pharm Sci*. 2020; 109(12): 3574–8. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.08.024
- 92) Duenas-Gonzalez A: The pharmacokinetic rationale of ivermectin for COVID-19 therapy. Preprint; Authorea. October 25, 2021. DOI: 10.22541/au.163513079.90720371/v1
- 93) Ceballos L, Alvarez L, Lifschitz A, Lanusse C: Ivermectin systemic availability in adult volunteers treated with different oral pharmaceutical formulations. *Biomed Pharmacother*. 2023; 160: 114391. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114391

BIBLIOGRAFÍA

- 94) Sharun K, Shyamkumar TS, Aneesha VA, Dhama K, Pawde AM, Pal A: Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. *Vet World*. 2019; 12(8): 1204–11. DOI: 10.14202/vetworld.2019.1204-1211
- 95) Juan C, Rodriguez D, Ceballos L, Lanusse C, Gallo L, Vidal NG: Development of ivermectin orally disintegrating tablets using factorial design: in-vitro evaluation and in vivo absorption pattern in rats. *J Drug Deliv Sci Tech*. 2023; 87: 104757. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104757
- 96) Madawi EA, El-Laithy HM, Elsayyad NME, Rawas-Qalaji M, Alhalaweh A, Ahmed IS: Development and optimization of lyophilized dry emulsion tablet for improved oral delivery of ivermectin. *J Drug Deliv Sci Tech*. 2025; 108: 106941. DOI: 10.1016/j.jddst.2025.106941
- 97) Formiga FR, Leblanc R, de Souza Rebouças J, Farias LP, de Oliveira RN, Pena L: Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Contr Release*. 2021; 329: 758–61. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009
- 98) Madrid RRM, Mathews PD, Patta ACMF, et al.: Safety of oral administration of high doses of ivermectin by means of biocompatible polyelectrolytes formulation. *Heliyon*. 2021; 7: e05820. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05820
- 99) Surnar B, Kamran MZ, Shah AS, Dhar S: Clinically approved antiviral drug in an orally administrable nanoparticle for COVID-19. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020; 3: 1371–80. DOI: 10.1021/acspsci.0c00179
- 100) Errecalde J, Lifschitz A, Vecchioli G, et al.: Ivermectin repurposing for COVID-19 therapy: safety and pharmacokinetic assessment of a novel nasal spray formulation in a pig model. *J Pharm Sci*. 2021; 110: 2501–07. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.01.017
- 101) Wissel S, Wissel P, Rischer M, et al.: Tolerability, safety, and pharmacokinetics of ivermectin after nasal application in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2026; 66(1): e70137. DOI: 10.1002/jcph.70137
- 102) Mittal N, Mittal R: Inhaled route and anti-inflammatory action of ivermectin: do they hold promise in fighting against COVID-19? *Med Hypotheses*. 2021; 146: 110364. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110364
- 103) Albariqi AH, Wang Y, Chang RYK, et al.: Pharmacokinetics and safety of inhaled ivermectin in mice as a potential COVID-19 treatment. *Int J Pharm*. 2022; 619: 121688. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121688
- 104) Saha T, Sinha S, Harfoot R, Quiñones-Mateu ME, Das SC: Manipulation of spray-drying conditions to develop an inhalable ivermectin dry powder. *Pharm*. 2022; 14: 1432. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071432
- 105) Bhorat QE, Bhorat AE: A qualitative analysis of seven ivermectin formulations in South Africa. *S Afr Med J*. 2021; 111(4): 288–90. DOI: 10.7196/SAMJ.2021.v111i4.15630
- 106) De Sole G, Remme J, Awadzi K, et al.: Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bull World Health Organ*. 1989; 67(6): 707–19. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2491300/>

BIBLIOGRAFÍA

- 107) Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al.: Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(10): 1122–33. DOI: 10.1177/009127002401382731
- 108) Merck & Co., Inc.: Merck statement on ivermectin use during the COVID-19 pandemic. February 4, 2021. <https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid19-pandemic/>
- 109) de Castro Jr CG, Gregianin LJ, Burger JA: Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. *Leuk Lymphoma.* 2020; 61(10): 2536–37. DOI: 10.1080/10428194.2020.1786559
- 110) Zaheer T, Pal K, Abbas RZ, Torres MdPR: COVID-19 and ivermectin: potential threats associated with human use. *J Mol Struct.* 2021; 1243: 130808. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.130808
- 111) Campillo JT, Boussinesq M, Bertout S, Faillie J-L, Chesnais CB: Serious adverse reactions associated with ivermectin: a systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the World. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(4): e0009354. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009354
- 112) Campillo JT, Faillie J-L: Adverse drug reactions associated with ivermectin use for COVID-19 reported in the World Health Organization's pharmacovigilance database. *Therapie.* 2022; 77(6): 747–9. DOI: 10.1016/j.therap.2022.03.002
- 113) Montastruc J-L: Adverse drug reactions and ivermectin in COVID-19. *Therapie.* 2022; 77: 633–4, 10.1016/j.therap.2022.04.003
- 114) Johnson-Arbor K: Ivermectin: a mini-review. *Clin Toxicol.* 2022; 60(5): 571–5. DOI: 10.1080/15563650.2022.2043338
- 115) Shirazi FM, Mirzaei R, Nakhaee S, Nejatian A, Ghafari S, Mehrpour O: Repurposing the drug, ivermectin, in COVID-19: toxicological points of view. *Eur J Med Res.* 2022; 27: 21. DOI: 10.1186/s40001-022-00645-8
- 116) Ngan DK, Xu T, Xia M, Zheng W, Huang R: Repurposing drugs as COVID-19 therapies: a toxicity evaluation. *Drug Discov Today.* 2022; 27(7): 1983–93. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.04.001
- 117) U.S. Centers for Disease Control and Prevention: Rapid increase in ivermectin prescriptions and reports of severe illness associated with use of products containing ivermectin to prevent or treat COVID-19. *Health Alert Network* 449, August 26, 2021. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/109271>
- 118) Temple C, Hoang R, Hendrickson RG: Toxic effects from ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. *N Eng J Med.* 2021; 385(23): 2197–8. DOI: 10.1056/NEJMc2114907
- 119) Hoang R, Temple C, Correia MS, Clemons J, Hendrickson RG: Characteristics of ivermectin toxicity in patients taking veterinary and human formulations for the prevention and treatment of COVID-19. *Clin Toxicol.* 2022; 60(12): 1350–5. DOI: 10.1080/15563650.2022.2134788

BIBLIOGRAFÍA

- 120) Lorente VP-F, Voigt G, du Plessis CE, et al.: Ivermectin exposures reported to the Poisons Information Helpline in South Africa during the COVID-19 pandemic. *S Afr Med J.* 2022; 112(8): 522–5. DOI: 10.7196/SAMJ.2022.v112i8.16473
- 121) Porubcin S, Rovnakova A, Zahornacky O, Jarcuska P: Intravenous veterinary ivermectin in a COVID-19 patient causing neurotoxicity. *IDCases.* 2022; 27: e01446. DOI: 10.1016/j.idcr.2022. e01446
- 122) Akhlaq H, Zolezi S, Farhat F, et al.: COVID-19 prophylaxis gone terribly wrong: case of ivermectin toxicity. *Chest J.* 2023; 164(4); Suppl, A2340–1. DOI: 10.1016/j.chest.2023.07.1572
- 123) U.S. Food and Drug Administration: Ivermectin and COVID-19. Consumer Update, April 5, 2024. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/ivermectin-and-covid-19>
- 124) Idonije OB, Asika EC, Okhiai O, Nweke IN: Effects of ivermectin therapy on the sperm functions of Nigerian onchocerciasis patients. *Arch Appl Sci Res.* 2011; 3(3): 533–43. <https://www.scholarsresearchlibrary.com/articles/effects-of-ivermectin-therapy-on-the-sperm-functions-of-nigerianonchocerciasis-patients.pdf>
- 125) Collins AB, Zhao L, Zhu Z, et al.: Impact of COVID-19 on male fertility. *Urology.* 2022; 164: 33–9. DOI: 10.1016/j.urology.2021.12.025
- 126) Yuan L, Sun W, Dong Z, et al.: COVID-19 infection was associated with poor sperm quality: a cross-sectional and longitudinal clinical observation study. *Sci Rep.* 2025; 15: 11380. DOI: 10.1038/s41598-025-94570-5
- 127) Mansour SM, Shamma RN, Ahmed KA, et al.: Safety of inhaled ivermectin as a repurposed direct drug for treatment of COVID-19: a preclinical tolerance study. *Int Immunopharmacol.* 2021; 99: 108004. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108004
- 128) Hirsh RR, Carvallo HE: Covid 19 and ivermectin prevention and treatment update. *J Infect Dis Travel Med.* 2020; 4(S-1): 1–4. DOI: 10.23880/jidtm-16000S1-007
- 129) Bemigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, et al.: Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long-term care facility: potential value in preventing COVID-19 and associated mortality. *Br J Dermatol.* 2021; 184: 1207–9. DOI: 10.1111/bjd.19821
- 130) Gonzalez JLB, Gamez MG, Enciso EAM, et al.: Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19: a randomized controlled trial. *Infect Dis Rep.* 2022; 14: 160–8. DOI: 10.3390/idr14020020
- 131) Ochoa-Jaramillo F, Cardona-Castro N, Rodriguez-Vega F, et al.: Clinical efficacy and safety of ivermectin (400 µg/kg, single dose) in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Infectio.* 2022; 26(4): 399–406. DOI: 10.22354/24223794.1105
- 132) Mikamo H, Takahashi S, Yamagishi Y, et al.: Efficacy and safety of ivermectin in patients with mild COVID-19 in Japan and Thailand. *J Infect Chemother.* 2024; 30: 536–43. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.12.012

BIBLIOGRAFÍA

- 133) Salama HAE-SA, Ahmed EE-S, Amin GEE-D, et al.: Role of ivermectin and colchicine in the treatment of COVID-19: a randomized controlled clinical trial. *J Infect Dev Ctries*. 2024; 18(12.1): S298–304. DOI: 10.3855/jidc.19862
- 134) Siripongboonsitti T, Tawinprai K, Avirutnan P, Jitobaom K, Auewarakul P: A randomized trial to assess the acceleration of viral clearance by the combination Favipiravir/Ivermectin/Niclosamide in mild-to-moderate COVID-19 adult patients (FINCOV). *J Infect Public Health*. 2024; 17: 897–905. DOI: 10.1016/j.jiph.2024.03.030
- 135) Varnaseri M, Amini F, Jamshidian R, et al.: Ivermectin as a potential addition to the limited antiCOVID-19 arsenal: a double-blinded clinical trial. *Jundishapur J Health Sci*. 2024; 16(2): e146703. DOI: 10.5812/jjhs-146703
- 136) Wijewickrema A, Banneheke H, Pathmeswaran A, et al.: Efficacy and safety of oral ivermectin in the treatment of mild to moderate Covid-19 patients: a multi-centre double-blind randomized controlled clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2024; 24: 719. DOI: 10.1186/s12879-024-09563-y
- 137) Wagstaff KM, Stein MS, Herschtal A, et al.: A pilot, randomised, placebo-controlled, doubleblind trial of a single oral dose of ivermectin for post-exposure prophylaxis of SARS-CoV-2. *Pharmaceutics*. 2025; 17: 1205. DOI: 10.3390/pharmaceutics17091205
- 138) Núñez AC, Leyva Cervantes JM, Ordoñez Juárez MA, et al.: Therapeutic efficacy of ivermectin as an adjuvant in the treatment of patients with COVID-19. *Int J Innov Res Sci Eng Technol*. 2020; 5(7): 211–5. DOI: 10.38124/IJISRT20JUL252
- 139) Prasad A: Early administration of ivermectin, azithromycin & doxycycline along with i.v. prednisolone in a case of COVID-19 disease may lead to early recovery? *Int J Pharm Chem Anal*. 2020; 7(3): 149–50. DOI: 10.18231/j.ijpca.2020.023
- 140) Chuang T-Y, Tsai M-H, Wu L-M, et al.: Successful treatment of tocilizumab and ivermectin for a patient with ARDS due to COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021; 54: 147–8. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.09.007
- 141) Pedrosa C, Vaz S, Netto EM, et al.: Self-prescribed ivermectin use is associated with a lower rate of seroconversion in health care workers diagnosed with COVID, in a dose-dependent response. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25(4): 101603. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101603
- 142) Annie FH, Campbell J, Searls L, Amos J: The effect of ivermectin on cases of COVID-19. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022; 44: 98–100. DOI: 10.1016/j.carrev.2022.06.004
- 143) Ascencio-Montiel IJ, Tomás-López JC, Álvarez-Medina V, et al.: A multimodal strategy to reduce the risk of hospitalization/death in ambulatory patients with COVID-19. *Arch Med Res*. 2022; 53: 323–8. DOI: /10.1016/j.arcmed.2022.01.002
- 144) Ozer M, Goksu SY, Conception R, et al.: Effectiveness and safety of Ivermectin in COVID-19 patients: a prospective study at a safety-net hospital. *Med Virol*. 2021. DOI: 10.1002/jmv.27469
- 145) Shimizu K, Hirata H, Kabata D, et al.: Ivermectin administration is associated with lower gastrointestinal complications and greater ventilator-free days in ventilated patients with COVID-19: a propensity score analysis. *J Infect Chemother*. 2022; 28: 548–53. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.12.024

BIBLIOGRAFÍA

- 146) Llenas-García J, del Pozo A, Talaya A, et al.: Ivermectin effect on in-hospital mortality and need for respiratory support in COVID-19 pneumonia: propensity score-matched retrospective study. *Viruses*. 2023; 15: 1138. DOI: 10.3390/v15051138
- 147) Corral RH, Gutiérrez JO, Varela A, et al.: Early treatment outcomes of SARS-Cov-2 with ivermectin, nitazoxanide and acetylsalicylic acid in 2 nursing homes during the COVID-19 pandemic in Cali, Colombia. *Glob J Aging Geriatr Res*. 2024; 3(2): 000557. DOI: 10.33552/GJAGR.2024.03.000557
- 148) Elgohary MA-S, Hamza N, Ali A, et al.: Safety and efficacy of different therapeutic regimens in Egyptian adults with moderate COVID-19 infection (EVEREST): a real-world retrospective study. *Sci Rep*. 2025; 15: 36477. DOI: 10.1038/s41598-025-23660-1
- 149) Li J, Zhou Y, Ma J, et al.: The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8: 416. DOI: 10.1038/s41392-023-01640-z
- 150) Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Qusti S, et al.: Covid-19-induced dysautonomia; a menace of sympathetic storm. *Am Soc Neurochem*. 2021; 13: 1–10. DOI: 10.1177/17590914211057635
- 151) Iftekhar N, Sivan M: Venous insufficiency and acrocyanosis in long COVID; dysautonomia. *Lancet*. 2023; 402: e9. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01461-7
- 152) Kwan AC, Ebinger JE, Wei J, et al.: Apparent risks of postural orthostatic tachycardia syndrome diagnoses after COVID-19 vaccination and SARS-Cov-2 infection. *Nature Cardiovasc Res*. 2022; 1: 1187–94. DOI: 10.1038/s44161-022-00177-8
- 153) Fedorowski A, Sutton R: Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Rev Cardiol*. 2023; 20: 281–2. DOI: 10.1038/s41569-023-00842-w
- 154) Mallick D, Goyal L, Chourasia P, et al.: COVID-19 induced postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS); a review. *Cureus*. 2023; 15(3): e36955. DOI: 10.7759/cureus.36955
- 155) Narasimhan B, Calambur A, Moras E, Wu L, Aronow W: Postural orthostatic tachycardia syndrome in COVID-19: a contemporary review of mechanisms, clinical course and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2023; 19: 303–16. DOI: 10.2147/VHRM.S380270
- 156) Park J-H, Park S, Kim N-H, et al.: Postural orthostatic tachycardia syndrome associated with COVID-19: A narrative review. *Medicina*. 2024; 60: 1325. DOI: 10.3390/medicina60081325
- 157) Ely EW, Brown LM, Fineberg HV: Long Covid defined. *N Engl J Med*. 2024; 391(18): 1746–53. DOI: 10.1056/NEJMs2408466
- 158) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: A long COVID definition: a chronic, systemic disease state with profound consequences. Washington, DC: National Academies Press, 2024. <https://nap.nationalacademies.org/catalog/27768/a-long-covid-definition-a-chronic-systemic-disease-state-with>

BIBLIOGRAFÍA

- 159) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: Long-term health effects of COVID-19: disability and function following SARS-CoV-2 infection. Washington, DC: National Academies Press, 2024. <https://nap.nationalacademies.org/catalog/27756/long-term-health-effects-of-covid-19-disability-and-function>
- 160) National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Long COVID and the RECOVER-TLC initiative. NIAID Funding News, November 6, 2024. <https://www.niaid.nih.gov/grants-contracts/long-covid-and-recover-tlc-initiative>
- 161) Ramonfaur D, Ayad N, Liu PHZ, et al.: The global clinical studies of long COVID. *Int J Infect Dis.* 2024; 146: 107105. DOI: 10.1016/j.ijid.2024.107105
- 162) Elliott MR, O'Connor AE, Marshall GD: Inflammatory pathways in patients with post-acute sequelae of COVID-19. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024; 133: 507–15. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.021
- 163) Westman H, Hammarström P, Nyström S: SARS-CoV-2 spike protein amyloid fibrils impair fibrin formation and fibrinolysis. *bioRxiv preprint.* July 1, 2025. DOI: 10.1101/2025.06.30.661938
- 164) Scholkmann F, May C-A: COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): similarities and differences. *Pathol Res Pract.* 2023; 246: 154497. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154497
- 165) Rosen CJ: Viral variants, vaccinations, and long Covid—new insights. *N Engl J Med.* 2024; 391(6): 561–2. DOI: 10.1056/NEJMe2407575
- 166) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z: Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in the pre-Delta, Delta, and Omicron eras. *N Engl J Med.* 2024; 391: 515–25. DOI: 10.1056/NEJMoa2403211
- 167) Aguirre-Chang G, Castillo Saavedra E, Yui Cerna M, Trujillo Figueredo A, Córdova Masías J: Post-acute or prolonged COVID-19: treatment with ivermectin for patients with persistent, or post-acute symptoms. *ResearchGate preprint*, July 11, 2020.
- 168) Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Batiha GE-S: Central effects of ivermectin in alleviation of Covid-19-induced dysautonomia. *Curr Drug Targets.* 2022; 23: 1277–87. DOI: 10.2174/1389450123666220810102406
- 169) Aref ZF, Bazeed SEES, Hassan MH, et al.: Possible role of ivermectin mucoadhesive nanosuspension nasal spray in recovery of post-COVID-19 anosmia. *Infect Drug Resist.* 2022; 15: 5483–94. DOI: 10.2147/IDR.S381715
- 170) Krumholz HM, Wu Y, Sawano M, et al.: Post-vaccination syndrome: a descriptive analysis of reported symptoms and patient experiences after covid-19 immunization. *medRxiv preprint*, November 10, 2023. DOI: 10.1101/2023.11.09.23298266
- 171) Hulscher N, Procter BC, Wynn C, McCullough PA: Clinical approach to post-acute sequelae after COVID-19 infection and vaccination. *Cureus.* 2023; 15(11): e49204. DOI: 10.7759/cureus.49204

BIBLIOGRAFÍA

- 172) Clancy R, Borody T: Post-COVID infection/vaccination long COVID syndrome (“COVID spikopathy”). *TrialSite News*. March 8, 2024; <https://www.trialsitenews.com/a/post-covid-infectionvaccination-long-covid-syndrome-covid-spikopathy-330ab1f2>
- 173) Yang Y-F, Singh S: Pharmacogenomic landscape of ivermectin and selective antioxidants: Exploring gene interplay in the context of long COVID. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 15471. DOI: 10.3390/ijms242015471
- 174) Health Information and Quality Authority: COVID-19 Evidence Synthesis. Interventions to improve long COVID symptoms: a systematic review. Published: 27 July 2023. <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-11/Review-of-Long-COVID-nterventions.pdf>
- 175) Livieretos A, Gogos C, Akinosoglou K: Beyond antivirals: aternative therapies for long COVID. *Viruses*. 2024; 16: 1795. DOI: 10.3390/v16111795
- 176) Low RN, Low RJ, Akrami A: A review of cytokine-based pathophysiology of long COVID symptoms. *Front Med*. 2023; 10: 1011936. DOI: 10.3389/fmed.2023.1011936
- 177) Peluso MJ, Deeks S: Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. *Cell*. 2024; 187(20): 5500–29. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.054
- 178) Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G: Long COVID and its management. *Int J Biol Sci*. 2022; 18(12): 4768–80. DOI: 10.7150/ijbs.75056
- 179) Manu P: Ivermectin and emergence of long COVID. *Am J Ther*. 2023; 30(2): e145. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001607
- 180) Lee E, Ozigbo AA, Varon J, et al.: Mitochondrial reactive oxygen species: a unifying mechanism in long COVID and spike protein-associated injury: a narrative review. *Biomolecules*. 2025; 15: 1339. DOI: 10.3390/biom15091339
- 181) Haunhorst S, Bloch W, Javelle F, et al.: A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients—indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Front Immunol*. 2022; 13: 1070994. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1070994
- 182) Dhawan M, Rabaan AA, Alwarthan S, et al.: Regulatory T cells (Tregs) and COVID-19: unveiling the mechanisms, and therapeutic potentialities with a special focus on long COVID. *Vaccines*. 2023; 11: 699. DOI: 10.3390/vaccines11030699
- 183) Liu X, Chen L, Peng W, et al.: Th17/Treg balance: the bloom and wane in the pathophysiology of sepsis. *Front Immunol*. 2024; 15: 1356869. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1356869
- 184) Korobova ZR, Arsentieva NA, Butenko AA, et al.: T cell dynamics in COVID-19, long COVID and successful recovery. *Int J Mol Sci*. 2025; 26: 7258. DOI: 10.3390/ijms26157258
- 185) Xie Y, Jin C, Sang H, Liu W, Wang J: Ivermectin protects against experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating the Th17/Treg balance involved in the IL-2/STAT5 pathway. *Inflammation*. 2023; 46(5): 1626–38. DOI: 10.1007/s10753-023-01829-y

BIBLIOGRAFÍA

- 186) Hazan S, Vidal AC, Sfera A: Cholinergic eubiosis: a hypothesis on ivermectin-upregulated Bifidobacterium. *Med Hypotheses*. 2025; 198(6): 111613. DOI: 10.1016/j.mehy.2025.111613
- 187) McCullough PA, Alexander PE, Armstrong R, et al.: Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21(4): 517–30. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.264
- 188) Jahan Z, Hassan M: Ivermectin the promising drug to stave off the COVID-19 crisis: a review. *Bangladesh J Infect Dis*. 2020; 7(2): 95–8. DOI: 10.3329/bjid.v7i2.51520
- 189) DiNicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M: Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart*. 2020; 7: e001350. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001350
- 190) Santin A, Scheim DE, McCullough PA, Yagisawa M, Borody TJ: Ivermectin: a multifaceted drug of Nobel prize-honoured distinction with indicated efficacy against a new global scourge, COVID-19. *New Microbe New Infect*. 2021; 43: 100924. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100924
- 191) 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: 10.1097/MJT.0000000000001377
- 192) Kory P, McCarthy J: *The War on Ivermectin*. Skyhorse Publishing, New York, USA, 2023, ISBN: 978-1-5107-7386-8
- 193) Efimenko I, Nackeeran S, Jabori, et al.: Treatment with ivermectin is associated with decreased mortality in COVID-19 patients: analysis of a national federated database. *Retracted, Int J Infect Dis*. 2022; 116S: S40. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.096
- 194) Pincus SH: Why are we still talking about ivermectin? Editorial note on Stone et al. Changes in SpO₂ on room air for 34 severe COVID-19 patients after ivermectin-based combination treatment. *Biologics*. 2022; 2: 211–2. DOI: 10.3390/biologics2030016
- 195) Gkioulekas E, McCullough PA, Aldous C: Critical appraisal of multidrug therapy in the ambulatory management of patients with COVID-19 and hypoxemia. *MDPI preprint*. 2023; 1: 0.
- 196) Scheim DE, Parry PI, Rabbolini DJ, et al.: Back to the basics of SARS-CoV-2 biochemistry: microvascular occlusive glycan bindings govern its morbidities and inform therapeutic responses. *Viruses*. 2024; 16(4): 647. DOI: 10.3390/v16040647
- 197) Gkioulekas E, McCullough PA, Aldous C: Critical appraisal of multidrug therapy in the ambulatory management of patients with COVID-19 and hypoxemia. Part I: evidence supporting the strength of association. *Jpn J Antibiot*. 2025; 78(1): 2–34. DOI: 10.11553/antibiotics.78.1_2
- 198) Gkioulekas E, McCullough PA, Aldous C: Critical appraisal of multidrug therapy in the ambulatory management of patients with COVID-19 and hypoxemia. Part II: causal inference using the Bradford Hill criteria. *Jpn J Antibiot*. 2025; 78(1): 35–68. DOI: 10.11553/antibiotics.78.1_35

BIBLIOGRAFÍA

- 199) Chamie JJ, Hibberd JA, Scheim DE: COVID-19 Excess deaths in Peru's 25 states in 2020: nationwide trends, confounding factors, and correlations with the extent of ivermectin treatment by state. *Cureus*. 2023; 15(8): e43168. DOI: 10.7759/cureus.43168
- 200) Abreu JL: Ivermectin & orthomolecular medicine combination therapy for COVID-19: successful clinical protocols and a case study. *Daena Int J Good Consc*. 2020; 15(2): 1–18. [http://www.spentamexico.org/v15-n2/A1.15\(2\)1-18en.pdf](http://www.spentamexico.org/v15-n2/A1.15(2)1-18en.pdf)
- 201) Salvador-Carrillo J, Campos-Loza L, Guillen-Carbajal D, et al.: Use of ivermectin and factors associated with the prevention and/or treatment of COVID-19: a cross-sectional online survey in the province of Chincha, Peru. *F1000Research*. 2024; 12: 149. DOI: 10.12688/f1000research.128675.3
- 202) Hirsch RR, Carvallo HE: Ivermectin as prophylaxis against COVID-19 retrospective cases evaluation. *Microbiol Infect Dis*. 2020; 4(4): 1–8. DOI: 10.33425/2639-9458.1103
- 203) Cobos-Campos R, Apiñaniz A, Parraza N, et al.: Potential use of ivermectin for the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *Curr Res Transl Med*. 2021; 69: 103309. DOI: 10.1016/j.retram.2021.103309
- 204) Khanghah RR: Research into potential therapies against COVID-19, with focus on ivermectin. ResearchGate preprint. August 2022. DOI: 10.2254/au.166187029.95255877/v1
- 205) Barati N, Motavallihaghi S, Nikfar B, Chaichian S, Momtazi-Borojeni AA: Potential therapeutic effects of Ivermectin in COVID-19. *Exp Biol Med*. 2022; 247: 1388–96. DOI: 10.1177/15353702221099579
- 206) Wehbe Z, Wehbe M, Iratni R, et al.: Repurposing ivermectin for COVID-19: molecular aspects and therapeutic possibilities. *Front Immunol*. 2021; 12: 663586. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663586
- 207) Awad H, Hassan B, Dweek S, et al.: Repurposing potential of the antiparasitic agent ivermectin for the treatment and/or prophylaxis of COVID-19. *Pharmaceuticals*. 2022; 15: 1068. DOI: 10.3390/ph15091068
- 208) Schwartz E: Does ivermectin have a place in the treatment of mild Covid-19? *New Microbe New Infect*. 2022; 46: 100985. DOI: 10.1016/j.nmni.2022.100985
- 209) Schwartz E: Corrigendum to “Does ivermectin have a place in the treatment of mild Covid-19?” [New Microbes New Infect 46 (C) (2022 Mar) 100985]. *New Microbe New Infect*. 2022; 48: 101000. DOI: 10.1016/j.nmni.2022.101000
- 210) Masoud HH, Elassal G, Hassany M, et al.: Management protocol for COVID-19 patients MoHP protocol for COVID19 November 2020. ResearchGate November 2020. <https://www.researchgate.net/publication/345813633>
- 211) Osati EFO, Shayo GA, Sangeda RZ, et al.: Clinical manifestations and treatment outcomes among hospitalized COVID-19 patients in tertiary hospitals in Tanzania, 2021–2022: a retrospective cohort study. *BMJ Public Health*. 2024; 2: e000881. DOI: 10.1136/bmjph-2023-000881

BIBLIOGRAFÍA

- 212) hortstudy. BMJ Public Health. 2024; 2: e000881. DOI: 10.1136/bmjph-2023-000881
- 213) Aldous C, Gkioulekas E, Oldfield P: "Ivermectin". In: Varon J, Marik PE, Rendell M, Iglesias J, de Souza C, Prabhudesai P (eds.) *Controversies in the Pandemic*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India; 2024.
- 214) Pareek RP, Saxena R, Saxena V: "Ivermectin"—a key in the bunch of keys to unlock the other activities including educational institutions in COVID-19 pandemic. *Int J Sci Res*. 2020; 9(10): 939–50. DOI: 10.21275/SR201014195000
- 215) Dixit A, Yadav R, Singh AV: Ivermectin: potential role as repurposed drug for COVID-19. *Malays J Med Sci*. 2020; 27(4): 154–8. DOI: 10.21315/mjms2020.27.4.15
- 216) Mathachan SR, Sardana K, Khurana A: Current use of ivermectin in dermatology, tropical medicine, and COVID-19: an update on pharmacology, uses, proven and varied proposed mechanistic action. *Indian Dermatol Online J*. 2021; 12(4): 500–14. DOI: 10.4103/idoj.idoj_298_21
- 217) Sharma SK, Bhatt P, Asdaq SMB, et al.: Combined therapy with ivermectin and doxycycline can effectively alleviate the cytokine storm of COVID-19 infection amid vaccination drive: a narrative review. *J Infect Public Health*. 2022; 15: 566–72. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.03.014
- 218) Eerike M, Raj GM, Priyadarshini R, et al.: Ivermectin in COVID-19 management: what is the current evidence? *Infect Disord Drug Targets*. 2022; 22(4): e190122200367. DOI: 10.2174/1871526522666220119114035
- 219) Karim A, Shameem M, Talwar A, Talwar D: Impact of comorbidities and inflammatory markers on mortality of COVID-19 patients. *Lung India*. 2024; 41(1): 40–6. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_162_23
- 220) Chaudhry MW, Zubair SM, Zubairi ABS, Irfan M: Role of ivermectin in patients hospitalized with COVID-19: a systematic review of literature. *Adv Respir Med*. 2021; 89: 413–8. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0088
- 221) Alam S, Kamal TB, Sarker MR, et al.: Therapeutic effectiveness and safety of repurposing drugs for the treatment of COVID-19: position standing in 2021. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 659577. DOI: 10.3389/fphar.2021.659577
- 222) Munir MZ, Khan AH, Khan TM: Clinical disease characteristics and treatment trajectories associated with mortality among COVID-19 patients in Punjab, Pakistan. *Healthcare*. 2023; 11: 1192. DOI: 10.3390/healthcare11081192
- 223) Yang S, Shen S, Hou N: Is ivermectin effective in treating COVID-19? *Front Pharmacol*. 2022; 13: 858693. DOI: 10.3389/fphar.2022.858693
- 224) Ohe M: Ivermectin treatment for COVID-19. *Ewha Med J*. 2021; 44(4): 146–7. DOI: 10.12771/emj.2021.44.4.146
- 225) Kalfas S, Visvanathan K, Chan K, Drago J: The therapeutic potential of ivermectin for COVID19: a systematic review of mechanisms and evidence. *medRxiv preprint*, December 4, 2020. DOI: /10.1101/2020.11.30.20236570

BIBLIOGRAFÍA

- 226) Boretti A: Zinc augments the antiviral potential of HCQ/CQ and ivermectin to reduce the risks of more serious outcomes from COVID-19 infection. *J Trace Elem Med Biol.* 2022; 71: 126954. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126954
- 227) Parvathaneni V, Gupta V: Utilizing drug repurposing against COVID-19—efficacy, limitations, and challenges. *Life Sci.* 2020; 259: 118275. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118275
- 228) Kaur B, Blavo C, Parmar MS: Ivermectin: a multifaceted drug with a potential beyond anti-parasitic therapy. *Cureus.* 2024; 16(3): e56025. DOI: 10.7759/cureus.56025
- 229) Halma M, Vottero P: Ivermectin, a molecular Swiss army knife: a review of mechanisms, indications and safety concerns in drug repurposing. *J Indep Med.* 2025; 1(1): 37–69. DOI: 10.71189/JIM/2025/V01N01A05
- 230) Castillejos-López M, Torres-Espíndola LM, Huerta-Cruz JC, et al.: Ivermectin: a controversial focal point during the COVID-19 pandemic. *Life.* 2022; 12: 1384. DOI: 10.3390/life12091384
- 231) Farfán-Castillo AM, Moreno-Núñez RS, Zárate-Yuyes FM, Fernández-Rodríguez LJ, BardalesZuta VH: Use of ivermectin and chlorine dioxide for COVID-19 treatment and prophylaxis in Peru: a narrative review. *Cureus.* 2022, 14(11): e31836. DOI: 10.7759/cureus.31836
- 232) Marques LLM, Beneti SC, Pinzon C, Cardoso FAR: Ivermectin as a possible treatment for COVID-19: a review of the 2022 protocols. *Braz J Biol.* 2024; 84: e258325. DOI: 10.1590/15196984.258325
- 233) Salama HAESA, El-Shayeb MAE-RH, Hassan ANED, et al.: Ivermectin for treatment of COVID-19? *World J Med Microbiol.* 2022; 1(1): 30–1. DOI: 10.31586/wjmm.2022.474
- 234) Rao MVV, Juneja A, Maulik M, et al.: Emerging trends from COVID-19 research registered in the Clinical Trials Registry—India. *Indian J Med Res.* 2021; 153: 26–63. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_2556_20
- 235) Kaur H, Shekhar N, Sharma S, et al.: Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacol Rep.* 2021; 73: 736–49. DOI: 10.1007/s43440-020-00195-y
- 236) Alfaqeeh M, Zakiyah N, Suwantika AA, Shabrina Z: Evaluation of global post-outbreak COVID19 treatment interventions: a systematic review and bibliometric analysis of randomized controlled trials. *J Multidiscip Healthc.* 2023; 16: 4193–209. DOI: 10.2147/JMDH.S448786
- 237) Watari T, Tokuda Y, Taniguchi K, Shibuya K: Incidence of and ivermectin prescription trends for COVID-19 in Japan. *J Gen Intern Med.* 2022; 38(4): 1078–80. DOI: 10.1007/s11606-022-07877-8
- 238) Jans DA, Wagstaff KM: The broad spectrum host-directed agent ivermectin as an antiviral for SARS-CoV-2? *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 538: 163–72. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.042
- 239) Siedner MJ: Ivermectin for the Treatment of COVID-19 Disease: too good to pass up or too good to be true? *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(11): ofab318. DOI: 10.1093/ofid/ofab318

BIBLIOGRAFÍA

- 240) Van Scoy LJ, Duda SH, Scott AM, et al.: A mixed methods study exploring requests for unproven COVID therapies such as ivermectin and healthcare distrust in the rural South. *Prev Med Rep.* 2023; 31: 102104. DOI: 10.1016/j.pmedr.2022.102104
- 241) Toussi SS, Hammond JL, Gerstenberger BS, Anderson AS: Therapeutics for COVID-19. *Nature Microbiol.* 2023; 8: 771–86. DOI: 10.1038/s41564-023-01356-4
- 242) Hill A, Mirchandani M, Pilkington V: Ivermectin for COVID-19: addressing potential bias and medical fraud. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9(2): ofab645. DOI: 10.1093/ofid/ofab645
- 243) Hill A, Garratt A, Levi J, et al.: RETRACTED: meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(11): ofab358. DOI: 10.1093/ofid/ofab358
- 244) Schellack N, Padayachee N, Schellack G: Ivermectin in the treatment of COVID-19—friend or foe? *South African General Practitioner.* 2021; 2(1): 15–8. DOI: 10.36303/SAGP.2021.2.1.0055
- 245) Ministry of Health Malaysia: Ivermectin for the treatment of COVID-19 infection. *Pharm Res Rep.* 2022; 5: Special Issue. https://pharmacy.moh.gov.my/sites/default/files/document-upload/prr-vol5-special-ivermectin_0.pdf
- 246) Scheim DE, Hibberd JA, Chamie-Quintero JJ: Protocol violations in López-Medina et al.: 38 switched ivermectin (IVM) and placebo doses, failure of blinding, widespread IVM sales OTC in Cali, and nearly identical AEs for the IVM and control groups. *OSF Preprint.* March 9, 2021. DOI: 10.31219/osf.io/u7ewz