

REVISIÓN

Reposicionamiento de ivermectina frente a COVID-19: evidencias científicas que avalan su potencial preventivo y terapéutico

Lifschitz A^{1*}, Alvarez L¹, Ceballos L¹, Lanusse C¹

¹ Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), (CONICET-UNCPBA-CICPBA), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil; Argentina.

* Correspondencia: Adrián Lifschitz. CIVETAN (CONICET-UNCPBA-CICPBA), Argentina.
E-mail: adrianl@vet.unicen.edu.ar

Recibido: 31 Ago 2021. Aceptado: 15 Octubre 2021. Disponible en línea: 29 Octubre 2021

Editor: P. Beldomenico

RESUMEN. En el presente trabajo se presenta una revisión actualizada y esquemática de la información científica disponible sobre el efecto antiviral del fármaco ivermectina frente al SARS-CoV-2 y las propiedades farmacológicas que avalan este efecto. En el marco del reposicionamiento de fármacos, el efecto antiviral de la ivermectina contra diferentes virus ha sido estudiado en diversos modelos in vitro. Desde el punto de vista farmacodinámico, la ivermectina tendría una respuesta antiviral que podría combinar acciones sobre las células del hospedador (inhibición del transporte a través de la membrana nuclear) y efectos directos sobre blancos moleculares del propio virus. Diferentes esquemas de administración de ivermectina se han evaluado en diversos países del mundo como medida de prevención y como herramienta terapéutica contra SARS-CoV-2. Los resultados muestran efectos de ivermectina en la reducción de la carga viral, en la aceleración de la recuperación clínica y prevención del deterioro de los pacientes tratados en la etapa temprana de la enfermedad y en la disminución de la tasa de hospitalización y mortalidad.

RESUMEN. Ivermectin repositioning against covid-19: scientific evidence on its preventive and therapeutic potential. The current work shows a schematic review of the scientific information available on the antiviral effect of the drug ivermectin against SARS-CoV-2 and the pharmacological properties that support this effect. In the context of drug repositioning, the antiviral effect of ivermectin against different viruses has been studied in different in vitro models. From a pharmacodynamic point of view, ivermectin would have an antiviral response that could combine actions on host cells (inhibition of transport across the nuclear membrane) and direct effects on molecular targets of the virus. Different ivermectin administration regimens have been evaluated in various countries around the world as a preventive measure and also as a therapeutic tool against SARS-CoV-2. The results show effects of ivermectin in reducing viral load, in accelerating clinical recovery and preventing deterioration in patients treated in the early stage of the disease, and in reducing the rate of hospitalization and mortality.

Palabras clave: COVID-19, ivermectina, reposicionamiento de fármacos, DisCoVery, herramientas terapéuticas

Keywords: COVID-19, ivermectin, drug repositioning, therapeutic tools

Introducción

La pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 ha generado enormes dificultades a nivel sanitario, económico y social, con un impacto tan significativo que a futuro se hablará de la sociedad pre y post-COVID-19. Los promisorios avances en el desarrollo y aprobación de emergencia de estrategias de inmunización (vacunas) abren la esperanza para que en el corto/mediano plazo esta enfermedad pueda estar controlada. Sin embargo, no existe actualmente una herramienta terapéutica aprobada a nivel global con actividad antiviral demostrada y que muestre elevada eficacia sobre SARS-CoV-2 para utilizarse como complemento de las vacunas.

La ivermectina (IVM) es un fármaco antiparasitario, que tras su lanzamiento en 1981 se convirtió en el medicamento más utilizado en la historia de la medicina veterinaria. Años después fue incorporada para el tratamiento de diferentes enfermedades parasitarias en medicina humana, siendo extensivamente utilizada en muchas regiones del planeta tras su aprobación como agente antiparasitario por diversas agencias regulatorias (Omura, 2008). Hoy se estima que más de 2000 millones de personas han recibido IVM para tratar diferentes enfermedades parasitarias (oncocercosis, geohelminthiasis, pediculosis, etc.) sin observarse efectos adversos de relevancia, lo cual es una prueba elocuente de la seguridad del fármaco. Por todo esto, la IVM está incluida en el listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Por el descubri-

miento de la IVM, los investigadores Satoshi Omura y William Campbell recibieron el Premio Nobel de Medicina en el año 2015. Además de su exitoso uso masivo como antiparasitario en salud animal y humana, grupos de investigación en diferentes partes del mundo han estudiado el potencial terapéutico de la IVM frente a otros tipos de enfermedades, convirtiéndose en un modelo de reposicionamiento de fármacos existentes/aprobados hacia otras indicaciones terapéuticas. En este contexto y mucho antes de la actual pandemia, se reportó la actividad antiviral, antiinflamatoria y antitumoral del fármaco a partir de diferentes estrategias de investigación (Wagstaff et al., 2012; Del Rosso, 2017; Juárez et al., 2018). Desde abril de 2020, la IVM surgió como una molécula promisoriosa por sus potenciales efectos sobre el SARS-CoV-2. A partir de los estudios iniciales *in vitro* para probar su actividad antiviral, se han desarrollado en este último año importantes estudios para evaluar su actividad *in vivo* y medir los beneficios clínicos de su uso preventivo y/o curativo en pacientes con COVID-19. A la fecha, muchos de estos estudios clínicos han sido publicados en revistas especializadas de gran prestigio mundial, tras rigurosos procesos de revisión por pares. En el presente trabajo se describen en forma sucinta las propiedades farmacológicas de IVM que avalan las bases científicas que dan sustento a su reposicionamiento como un fármaco antiviral contra SARS-CoV-2. Se presenta una revisión actualizada y esquemática de la información científica disponible sobre el efecto antiviral del fármaco frente al SARS-CoV-2. La comprensión y análisis de la misma se sustenta en 25 años de experiencia y aportes científicos sobre las propiedades farmacológicas de este fármaco y otros químicamente relacionados, generados desde nuestro Laboratorio de Farmacología Veterinaria, CIVETAN. Este aporte al conocimiento sobre la temática del reposicionamiento de un exitoso fármaco antiparasitario para el tratamiento del COVID-19, se realiza poniendo en evidencia el rol que nuestra profesión veterinaria y aquella de los centros de investigación disciplinar, tienen en el marco del paradigma del abordaje médico de "una salud". Por otro lado, se aclara que la información aquí brindada no justifica ni avala la automedicación ó el uso inapropiado de IVM, remarcando que cualquier decisión de uso del fármaco debiera ser con prescripción y supervisión médica.

Aspectos farmacodinámicos: actividad antiviral *in vitro* de la IVM contra SARS-CoV-2

Ante la urgente necesidad de encontrar agentes terapéuticos contra el SARS-CoV-2 y las dificultades de desarrollar en el corto tiempo nuevos fármacos que muestren eficacia y seguridad, es necesario evaluar compuestos ya disponibles con potencial actividad antiviral. Una larga lista de compuestos entre los que se encuentran: lopinavir, ritonavir, nelfinavir favipiravir ribavirin nitazoxanida, nafamostat cloroquina y remdesivir han sido evaluados *in vitro* e *in vivo* como potenciales tratamientos (Ghanbari et al., 2020). En

este marco del reposicionamiento de fármacos, el efecto antiviral de la IVM contra diferentes virus ha sido estudiado en diversos modelos *in vitro* (Wagstaff et al., 2012, Tay et al., 2013; Yang et al., 2020). Entre los potenciales aspectos farmacodinámicos por los cuales puede explicarse esta actividad antiviral, existe consenso en que el principal mecanismo identifica a la IVM como un inhibidor del transporte nuclear mediado por el heterodímero de la importina alfa/beta1, que es un transportador proteico responsable de la importación nuclear de proteínas virales, lo cual es fundamental para el ciclo de vida de diferentes virus con genoma ARN, tales como el virus del dengue, encefalitis equina venezolana, el virus del oeste del Nilo, Zika y HIV entre otros (Wagstaff et al., 2012, Tay et al., 2013; Yang et al., 2020). Se demostró, además, que la IVM podría ser un importante agente terapéutico o preventivo contra virus con genoma ADN como el de la Pseudorabia porcina (Lv et al., 2018). Recientemente la IVM mostró una importante actividad antiviral *in vitro* contra diferentes virus que intervienen en la enfermedad respiratoria bovina y contra el virus de la aftosa (Yesibag et al., 2021; Naeem et al., 2021).

En abril del año 2020, se corroboró un importante efecto antiviral *in vitro* de la ivermectina contra SARS-CoV-2 (Caly et al., 2020), postulando el mismo mecanismo de acción descrito anteriormente. Dichos investigadores reportaron por primera vez una inhibición total de la replicación viral del SARS-CoV-2 en cultivos celulares tras 48 h de incubación con IVM. Dicho efecto se logró con una concentración inhibitoria 50 (CI50) 2 μ M. Esta concentración es equivalente a 1750 ng/mL de IVM, la cual se encuentra muy por encima de las observadas en la circulación sistémica de diferentes especies animales, incluido el hombre, tras la administración del fármaco a dosis antiparasitarias. Por esta razón, se puso en duda la potencial utilidad clínica de la IVM en el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV-2, dado que alcanzar dichas concentraciones para asegurar el éxito terapéutico tendría potenciales efectos tóxicos.

Además del efecto antiviral indirecto basado en su actividad sobre mecanismos de transporte celular, con el avance en el conocimiento de la patogénesis del SARS-CoV-2, se postularon nuevos blancos mecanísticos para la acción de la IVM sobre este virus. La interacción entre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la proteasa de transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y la proteína S de la espícula viral es determinante para el inicio de la infección a nivel celular (Hoffmann et al., 2020). Utilizando técnicas de acoplamiento molecular *in silico*, se ha demostrado que la IVM tiene afinidad por la proteína S de la espícula viral y por la TMPRSS2 del hospedador, constituyéndose en blancos moleculares responsables de una actividad antiviral directa (Choudhury et al., 2021, Eweas et al., 2021).

Además de su acción antiviral, la actividad antiinflamatoria que muestra la IVM resulta un efecto relevante para atenuar la patología pulmonar que se produce como consecuencia de la evolución de la infección por SARS-CoV-2. Estudios *in vitro* han confirmado la capacidad de IVM para bloquear la producción de citoquinas por parte de macrófagos estimulados por lipopolisacáridos (Zhang et al., 2008, Ci et al., 2009). Dicha actividad antiinflamatoria podría estar sustentada en la capacidad pleiotrópica de la IVM para actuar sobre diversos receptores, por ejemplo, como agonista parcial en receptores de glicina con canales de cloro asociados presentes en diversas células del sistema inmune como macrófagos, neutrófilos alveolares y del endotelio vascular, lo cual contribuiría al efecto sobre el proceso inflamatorio (DiNicolantonio et al., 2021). Por otra parte, está demostrado que la IVM se comporta como un modulador positivo alostérico de receptores nicotínicos (Krause et al., 1998) y recientemente se corroboró que el virus SARS-CoV-2 podría interrumpir mecanismos antiinflamatorios endógenos mediados por la vía colinérgica a través de la interacción de la proteína S viral con dichos receptores (Lagoumintzis et al., 2021). La IVM también ha sido propuesta junto con otros fármacos como una herramienta terapéutica para regular las cascadas mediadas por la familia de enzimas conocida como Janus kinasa (JAKs) que desencadenan efectos inflamatorios y trombóticos ante la presencia de SARS-CoV-2 (Matsuyama et al., 2020). Evidentemente, existen diferentes mecanismos que podrían explicar el efecto antiinflamatorio de la IVM y su potencial contribución para atenuar la exagerada respuesta inflamatoria observada a nivel pulmonar en respuesta a la infección viral.

En resumen, desde el punto de vista farmacodinámico, la IVM tendría una respuesta antiviral que podría combinar acciones sobre las células del hospedador (inhibición del transporte a través de la membrana nuclear) y efectos directos sobre blancos moleculares del propio virus. Además, su efecto benéfico frente a los cuadros asociados a COVID-19 podría verse potenciado por sus acciones antiinflamatorias, las cuales serían de utilidad clínica para atenuar la tormenta de citoquinas desencadenadas durante el desarrollo de la enfermedad.

Propiedades farmacocinéticas y seguridad clínica que sustentan el uso de IVM contra SARS-CoV-2

Existe un gran cuerpo de información sobre los diferentes aspectos que relacionan las propiedades físico-químicas y el comportamiento farmacocinético de IVM. Es importante remarcar que gran parte de esta información científica ha sido generada desde la investigación en Salud Animal y que hoy adquiere una relevancia notable en el abordaje integral de la pandemia bajo el marco del concepto de una "única salud". IVM es una molécula de gran tamaño con un peso molecular de 875 Kd y con una elevada liposolubilidad que determina que el tejido adiposo pueda actuar

como reservorio (Chiu et al., 1990). Está ampliamente demostrado que la eficacia antiparasitaria de la IVM está relacionada con su comportamiento farmacocinético (Lanusse et al., 1997). La elevada lipofilidad de la IVM determina su amplia distribución desde la circulación sistémica hacia los tejidos blanco donde debe ejercer su acción farmacológica (Lifschitz et al., 2000). De hecho, la disponibilidad de la IVM en el tejido pulmonar es 2.7 veces más elevada a la observada en la sangre en la especie bovina (Lifschitz et al., 2000). Esta información generada en el marco de la investigación dentro de la Farmacología Veterinaria ha sido fundamental para interpretar y diseñar el mejor esquema terapéutico relacionado al tratamiento contra SARS-CoV-2 en la actual pandemia. Además, se ha demostrado una elevada correlación entre las concentraciones de IVM en sangre y aquellas cuantificadas en diferentes tejidos blanco (Lifschitz et al., 2000), lo que permite comprender la llegada del fármaco a los diferentes sitios de acción farmacológica. Esto ha sido de mucha utilidad para poder modelar la potencial llegada del fármaco al tracto respiratorio en humanos usando diferentes dosis (Jermain et al., 2020), generando información de valor cuando la discusión sobre la factibilidad de alcanzar concentraciones pulmonares de IVM con actividad antiviral eran un aspecto sin confirmar.

Aunque existen muchas formulaciones disponibles, el uso de IVM en animales de producción es principalmente por la vía inyectable (subcutánea). Sin embargo, las formulaciones aprobadas para uso en medicina humana están destinadas a la administración oral. Mucho se ha discutido a nivel nacional e internacional en relación con que las concentraciones necesarias para asegurar efectividad contra el SARS-CoV-2 *in vitro* no son posibles de alcanzar en personas tratadas con la formulación oral de IVM a la dosis recomendada como antiparasitario (0.2 mg/kg) (Schmith et al., 2020). Existe una gran evidencia que muestra que la concentración nominal utilizada en incubaciones *in vitro* no refleja la concentración efectiva en la biofase (sitio de acción del fármaco). En general, para fármacos muy liposolubles como la IVM, estas concentraciones son mucho más elevadas que las necesarias para tener efecto *in vivo*, tal como fuera observado en diferentes modelos utilizados para evaluar su acción antiparasitaria (Paras y Kaplan, 2020). Por otra parte, en los modelos *in vitro* no se cuenta con la acción del sistema inmune, que podría facilitar/potenciar el efecto contra un patógeno. En consecuencia, podrían alcanzarse efectos antivirales *in vivo* con IVM, aun cuando las concentraciones sistémicas se encuentren muy por debajo de las utilizadas bajo condiciones *in vitro*. De hecho, esto ha sido reportado para otros virus (Lv et al., 2018). Sumado a esto, es posible optimizar el comportamiento farmacocinético de IVM aumentando su disponibilidad sistémica, de forma tal de alcanzar elevadas concentraciones en el tracto respiratorio dentro de los márgenes de seguridad del fármaco. La administración de IVM por vía oral en voluntarios sanos luego del

consumo de alimentos con componentes grasos aumentó la disponibilidad sistémica 2.65 veces respecto a las personas que recibieron el fármaco en ayuno (Guzzo et al., 2000). Teniendo en cuenta que las concentraciones de fármaco en sangre están en estrecha relación con aquellas obtenidas en los “tejidos blanco” en los cuales se produce la acción contra el virus dentro del tracto respiratorio, el consumo de alimentos podría tener un impacto muy importante para lograr concentraciones terapéuticas contra el SARS-CoV-2. A su vez, en la búsqueda de aumentar las concentraciones efectivas en el tracto respiratorio, diferentes alternativas farmacotécnicas están bajo ensayo. Los autores de este trabajo participaron recientemente en un grupo multidisciplinario que desarrolló un ensayo preclínico que utilizó el modelo porcino para reflejar la fisiología farmacológica humana, y donde se evaluó la administración de IVM a través de un spray nasal. Luego de la administración nasal de IVM se lograron elevadas concentraciones del fármaco en la mucosa nasofaríngea y en el pulmón, con menores concentraciones en la sangre, lo cual sería de gran importancia para “dirigir” el fármaco al sitio de replicación inicial del virus (Errecalde et al., 2021).

Desde el punto de vista de la seguridad, la IVM es un fármaco con amplio margen terapéutico tanto en animales domésticos como en humanos, siendo la dosis antiparasitaria estándar de 0.2 mg/kg, mientras que la dosis letal 50 (DL50) reportada en ratas es de 25 mg/kg y en perros de es 80 mg/kg (Lankasy Gordon, 1989). La administración de IVM ha mostrado escasos efectos secundarios, tal lo comprobado desde la creación de las campañas de distribución masiva del fármaco en las cuales se han distribuido más de 2.7 billones de dosis en África, América Latina y Asia (Thylefors et al., 2008; Ejere et al., 2012). Los principales efectos colaterales descriptos son somnolencia, malestar gastrointestinal, irritación ocular leve, incremento en la actividad de enzimas hepáticas y reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por las muertes de microfilarias en personas afectadas por esta parasitosis. Diferentes estudios en humanos han demostrado que este fármaco es bien tolerado cuando se utiliza a dosis más altas o administraciones más frecuentes (Guzzo et al., 2002; Muñoz et al., 2018, Matamoros et al., 2021). El amplio margen de seguridad de este fármaco fue corroborado administrando a personas la dosis de 2 mg/kg (10 veces la dosis antiparasitaria) sin observar signos de toxicidad (Guzzo et al., 2002). Dosis de 0.6 mg/kg administradas durante 3 días no mostraron efectos colaterales severos en adultos tratados contra la malaria (Smith et al., 2018). El mismo esquema de tratamiento mostró su seguridad recientemente en niños infectados con el parásito *Trichuris spp.* (Matamoros et al., 2021). En relación con la necesidad administrar la IVM durante varios días consecutivos, se ha corroborado que la administración diaria de IVM en monos a la dosis de 1.2 mg/kg durante 16 días no presentó efectos adversos (WHO, 2016). En ese contexto y teniendo en cuenta que la vida media de

eliminación de IVM en humanos está en el rango entre 12 a 36 horas (Gonzalez Canga et al., 2008), la administración diaria de IVM a la dosis de 0.6 mg/kg durante 5 días no representa un riesgo en cuanto a la acumulación del fármaco en el organismo con concentraciones que puedan acercarse a las tóxicas. Esto ha sido recientemente corroborado en nuestro estudio piloto multicéntrico en pacientes afectados por COVID-19 (Krolewiecki et al., 2021). La Figura 1 muestra la simulación farmacocinética de las concentraciones de IVM en sangre luego de este esquema de tratamiento, donde se puede observar que no existe una acumulación significativa de fármaco en el organismo, lo cual descarta cualquier riesgo de efecto adverso severo por acumulación exagerada del fármaco tras un tratamiento de varios días consecutivos.

Actividad antiviral in vivo y eficacia clínica en pacientes afectados por SARS-CoV-2

Al inicio de la pandemia gran parte de la evidencia generada acerca del efecto de la IVM sobre el SARS-CoV-2 provenía del registro de los ensayos clínicos en el sitio especializado del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov) o de publicaciones tipo “pre-prints” de descripción de los trabajos realizados. En la actualidad se cuenta con numerosa evidencia científica publicada en prestigiosos ámbitos de circulación internacional y con el aval de la comunidad científica involucrada en el proceso de revisión por pares. Diferentes ensayos clínicos realizados en pacientes cursando la enfermedad COVID-19 han corroborado el efecto de la IVM sobre la reducción de la carga viral en secreciones nasofaríngeas. El tratamiento con IVM en un rango entre 0.1 y 0.4 mg/kg redujo la carga viral en pacientes con cuadros leves de COVID-19 y acortó el tiempo para que los pacientes tengan dos análisis de PCR negativos al SARS-CoV-2 (Pott-Junior et al., 2021). Otro estudio con un régimen de tratamiento de 0.2 mg/kg durante tres días consecutivos mostró que el 72 % de los pacientes tratados con IVM arrojó resultados negativos de PCR para la detección viral al día 6, mientras que en el grupo placebo la negativización alcanzó sólo al 50 % de los pacientes (Biber et al., 2021). Es relevante remarcar que las muestras positivas fueron cultivadas para evaluar la viabilidad viral. Mientras que en el grupo placebo el 48% de las muestras tuvieron virus activo con posibilidades de replicación en el cultivo celular, solamente en el 13% de las muestras de los pacientes tratados con IVM se pudo recuperar material vírico viable (Biber et al., 2021). A su vez, en un estudio multicéntrico realizado en Argentina y donde participaron los autores de este artículo, se demostró la relación directa entre exposición sistémica (concentraciones de IVM) y la disminución de la carga viral en pacientes tratados al inicio de los síntomas de la enfermedad (Krolewiecki et al., 2021). Este trabajo mostró por primera vez la existencia de una correlación entre aspectos farmacocinéticos (PK) y el efecto antiviral como indicador farmacodinámico (PD). La evidencia de una relación PK/PD para el efecto de IVM

frente al virus se evidenció con una correlación positiva entre los niveles de IVM en sangre y la reducción de la carga viral en las secreciones nasofaríngeas de los pacientes tratados. En los pacientes que mostraron las mayores concentraciones de IVM en sangre luego de un régimen de tratamiento de 0.6 mg/kg durante 5 días consecutivos, la vida media de eliminación del virus fue 2.9 veces más corta respecto al grupo control. Un 55% de las muestras de estos pacientes tratados resultaron por debajo del límite de cuantificación del virus, mientras que en el grupo control no tratado sólo el 8% de los pacientes estuvo en esta condición al día 5 de seguimiento (Krolewiecki et al., 2021). En estos pacientes con mayor exposición a la IVM las concentraciones máximas promedio estuvieron en el rango entre 161 y 484 ng/ml. Al día 7, dos días después del haber recibido el último tratamiento con IVM, las concentraciones en plasma fueron en promedio un 40 % respecto a las medidas en el día 5, lo que refleja que este esquema de tratamiento fue seguro y no hubo una acumulación del fármaco en el organismo. El importante efecto de la IVM sobre la carga viral del SARS-CoV-2 observado tanto *in vitro* como *in vivo* ha sido corroborado también a través de modelos de simulación, que han mostrado como un régimen de tratamiento con IVM a 0.6 mg/kg por tres días reduce la exposición viral en el hospedador (Kern et al., 2021). El efecto de la IVM sobre la carga viral puede tener un impacto clínico-epidemiológico importante al disminuir la propagación y transmisibilidad del virus, así como también ayudar a reducir la severidad de la enfermedad.

Diferentes ensayos enfocados en objetivos clínicos han mostrado un efecto positivo de la IVM en pacientes tratados bajo diferentes regímenes de dosificación. La administración de 0.4 mg/kg en una dosis única a pacientes con COVID-19 leve produjo una significativa reducción en la anosmia/hiposmia y en la tos, respecto al grupo placebo (Chaccour et al., 2021). Los mismos resultados fueron encontrados luego del tratamiento con una dosis de 0.15 mg/kg en pacientes asintomáticos, pero con PCR positivo a COVID-19 en los primeros 5 días de haber sido contactos estrechos de individuos positivos. Los pacientes tratados con IVM desarrollaron menos síntomas (hipertermia, anosmia, mialgias) y no necesitaron hospitalización, en comparación a los pacientes con tratamiento estándar dentro de los cuales el 6% necesitó ser hospitalizado (Samaha et al., 2021). En otro estudio realizado en la provincia de Tucumán (Argentina), pacientes positivos ambulatorios que fueron tratados con 24 mg totales de IVM cada 7 días, tuvieron menor cantidad de síntomas que el grupo control. A los 28 días de ser enrolados en el estudio, el 98 % de los pacientes tratados con IVM recibió el alta médica comparado al 86 % en el grupo control (Chahla et al., 2021). Otros estudios han evaluado el efecto clínico de la IVM en conjunto con otros fármacos como el antimicrobiano doxiciclina. En estos ensayos la mediana del periodo de recuperación fue de 7 días para los tratados contra 9 días del grupo placebo. En los primeros 7 días, el 60 % de los pacientes tratados se recuperaron, mientras que este indicador sólo alcanzó al 44 % de los pacientes que recibieron placebo (Mahmud et al., 2021).

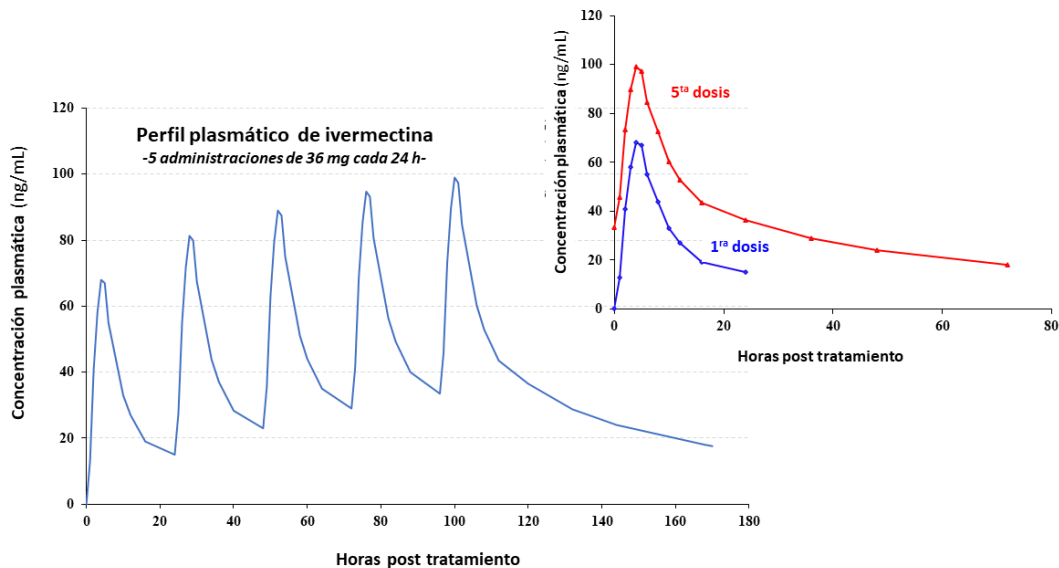


Figura 1. Simulación farmacocinética para la administración de un esquema de tratamiento con ivermectina en voluntarios sanos. La simulación indica los niveles de concentración plasmática obtenidos tras la administración oral (comprimidos) de ivermectina a la dosis de 36 mg totales, repetido cada 24 h durante 5 días. Los valores de concentración descritos tras la primera dosis fueron tomadas de Muñoz et al., 2018. El inserto muestra la comparación de los perfiles plasmáticos de ivermectina luego de la primera y última dosis del tratamiento descrito.

Con el objetivo de prevenir o atenuar la hospitalización y muerte de pacientes ambulatorios afectados por COVID-19 en México, se evaluó sobre 768 pacientes positivos una dosis única de IVM junto al antimicrobiano azitromicina, el antitrombótico ácido acetil salicílico y el inhibidor de los receptores de leucotrienos montelukast. El 85 % de los pacientes se recuperó dentro de los 14 días, con un 9 % de pacientes hospitalizados, mientras que en el grupo control se recuperaron en el mismo periodo sólo el 59 % y debieron ser hospitalizados el 31 % de los pacientes (Lima-Morales et al., 2021). La administración de IVM también redujo la probabilidad de muerte en pacientes afectados por COVID-19. El reciente meta-análisis publicado por Bryant et al., (2021) muestra que tras analizar 15 ensayos clínicos con 2438 pacientes, el tratamiento con IVM redujo 62 % el riesgo de muerte. En contraste con estas evidencias, la controversia a nivel internacional está planteada con otros meta-análisis, los cuales usando diferentes criterios de inclusión en los estudios clínicos controlados concluyen que la evidencia disponible es de baja certeza y no muestra que IVM sea un tratamiento viable para COVID-19 (Roman et al., 2021; Popp et al., 2021). Un estudio clínico aleatorizado y con placebo no mostró diferencias estadísticas entre los pacientes que recibieron 5 días de IVM a 0.3 mg/kg respecto al grupo placebo (López Medina et al., 2021). Sin embargo, diversos cuestionamientos sobre el diseño experimental de este estudio (recopilados por Chosidow et al., 2021) ponen en discusión los datos reportados. Por otra parte, un importante estudio clínico aleatorizado y con placebo realizado en la provincia de Corrientes con 250 pacientes en cada grupo, tuvo como objetivo primario la prevención de hospitalización luego de un tratamiento con 0.2 mg/kg durante dos días a pacientes con COVID-19 leve o moderado. En el grupo tratado el 5.6 % fue hospitalizado mientras que en el grupo placebo el porcentaje fue 8.37 % pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Vallejos et al., 2021). Los autores remarcaron como limitaciones del estudio la baja tasa de hospitalización entre los pacientes enrolados y la baja dosis usada en el esquema terapéutico (Vallejos et al., 2021). La corroboración del efecto clínico del uso local de la IVM a través de un spray nasal conteniendo una nanosuspensión mucoadhesiva fue recientemente reportado en pacientes con COVID-19 leve/moderado (Aref et al., 2021). De los pacientes tratados con IVM solamente 3 progresaron a un curso más severo (5.3 %) mientras que 14 (24.5 %) de los que recibieron tratamiento estándar sin IVM progresaron a síntomas más severos de enfermedad. En los pacientes tratados con la IVM nasal el tiempo de resolución de síntomas como hipertermia, tos, disnea y anosmia fue significativamente más corto y los parámetros de laboratorio indicadores de reacción inflamatoria sistémica como Proteína C Reactiva y Dímero D fueron significativamente más bajos respecto al grupo control con tratamiento estándar (Aref et al., 2021).

Por otro lado, diferentes esquemas de administración de IVM se han evaluado en diversos países del mundo como medida de prevención al contagio por SARS-CoV-2. Esto se ha realizado particularmente en trabajadores de la salud con alto riesgo de infección. La administración semanal de IVM sola o junto a la administración nasal de carragenina mostró una significativa reducción en la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en las personas que habían recibido el esquema profiláctico en Argentina (Carvalho et al., 2021) y República Dominicana (Morgersten et al., 2021). Este mismo esquema de administraciones semanales de IVM junto a varias administraciones diarias de carragenina nasal fue evaluado en trabajadores de la salud por el Ministerio de Salud de la Provincia de Tucumán. En un estudio con 234 participantes, solamente el 3.4 % fue diagnosticado positivo con COVID-19 en el grupo tratado con IVM/carragenina mientras que en el grupo control el valor de positivos alcanzó 21.4 % (Chahla et al., 2021b). En otro estudio, la administración de dos dosis de IVM separadas por 72 horas redujo un 73 % la infección en trabajadores de salud en India (Behera et al., 2021). Por otra parte, existe evidencia que un número importante de pacientes puede desarrollar el llamado “COVID-largo” con persistencia de síntomas durante semanas más allá de la fase aguda de la enfermedad. Aunque aún no está del todo claro la fisiopatología del “COVID largo”, existen elementos consistentes que lo vinculan con una atípica activación de los mastocitos que se produce en el organismo ante la presencia del SARS-CoV-2, desencadenando el síndrome de activación de células mastocíticas (MCAS) en un cierto porcentaje de pacientes. Se observa en estos pacientes una sintomatología variada con alteraciones a nivel de los sistemas digestivo, cardiovascular, respiratorio, nervioso, músculo-esquelético y/o urogenital (Afrin et al., 2020). La IVM ha sido propuesta en conjunto con fármacos anti-histamínicos y estabilizadores de los mastocitos como una opción terapéutica para el COVID-largo (Peers et al., 2021).

Más allá de requerir una estandarización de los diferentes esquemas de tratamiento evaluados en cuanto a dosis, duración y etapa de la enfermedad en donde se interviene, los resultados muestran promisorios efectos de IVM sobre el SARS-CoV-2. A manera de resumen de lo descripto, la Figura 2 enuncia los principales aspectos farmacológicos que sustentan el efecto antiviral y el uso de IVM como herramienta de utilidad frente al COVID-19. Por otro lado, las principales estrategias de su utilización en el marco de la infección por COVID-19 se resumen en el Cuadro 1.

De los ensayos de laboratorio y estudios clínicos al dilema del uso extramamete y la aprobación de emergencia

Desde la aparición de los resultados científicos que corroboraron los efectos *in vitro* de la IVM sobre el virus del SARS-CoV-2, se han desarrollado una importante

cantidad de estudios de investigación para evaluar el uso de este fármaco dentro de una estrategia de tratamiento preventivo y/o terapéutico. Los resultados obtenidos han generado un elevado interés y un enorme debate público a escala nacional e internacional. Por una parte, la Organización Mundial de la Salud (WHO) y los entes regulatorios internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Drogas de los Estados Unidos (FDA), al igual que el Ministerio de Salud de la Nación en Argentina, han comunicado que la información disponible hasta el momento no es aún suficiente para realizar una extensión de la indicación terapéutica de la IVM para tratamiento del COVID-19, dando sin embargo autorización/validez al uso del fármaco en ensayos clínicos controlados. Por otra parte, importantes organizaciones de notable alcance internacional conformadas por profesionales médicos e investigadores del área biomédica de diferentes países han recopilado y procesado toda la información científica disponible, lo cual incluye estudios de meta-análisis sobre todos los ensayos en los que la IVM se ha utilizado frente al COVID-19. Estas organizaciones médicas que hoy lideran el trabajo y la lucha legal para el desarrollo y aprobación de IVM en el mundo son: *BIRD* (British Ivermectin Recommendation Development) con base en el Reino Unido y la *FLCCC Alliance* (Front Line COVID-19 Critical Care) que lo hace desde Estados Unidos. De la recopilación realizada y aún con las dificultades que conlleva la heterogeneidad de los protocolos seguidos en diferentes partes del mundo, se han realizado diferentes meta-análisis que en resumen aportan la siguiente evidencia científica sobre el efecto que produce la IVM (Kory et al., 2021; Bryant et al 2021) frente al COVID-19:

-Disminución significativa de la carga viral en las secreciones respiratorias de los pacientes tratados.

-Aceleración de la recuperación clínica y prevención del deterioro de los pacientes tratados en la etapa temprana de la enfermedad,

-Disminución de la tasa de hospitalización y mortalidad

Dichas conclusiones tienen correlato directo con las bases farmacológicas emergentes del trabajo realizado en Argentina (Krolewiecki et al. 2021), donde se muestra que la utilización de IVM en altas dosis y en la etapa temprana de la enfermedad produce una disminución significativa de la carga viral en las secreciones nasofaríngeas de los individuos enfermos. Tal como se ha descrito en este artículo, existen al momento numerosos estudios desarrollados a nivel mundial que muestran que la IVM ayuda a una evolución clínica favorable del cuadro infeccioso generado por el virus SARS-CoV-2. Por otro lado, nuestro aporte original que corrobora que el efecto antiviral del fármaco (tasa de desaparición del virus) es concentración dependiente, marca la importancia que tiene el proceso de absorción de IVM (cantidad de fármaco que alcanza la circulación

sanguínea) tras su administración por vía oral en la etapa inicial de evolución de la enfermedad, asegurando un alto nivel de exposición sin efectos adversos para los pacientes tratados. Teniendo en cuenta toda la evidencia existente y en base al uso extendido y regulatoriamente correcto del uso extramarbete de fármacos, el análisis sobre el uso de IVM en casos de COVID-19 debería simplificarse. De hecho, el uso extramarbete de fármacos se observa en alta proporción en pediatría (Bazzano et al., 2009) y en muchos casos se da con fármacos antiguos a los que se les encuentra un uso nuevo pero sin que cuenten con un sponsor para generar los datos adicionales necesarios que formalmente exigen las agencias para aprobar el mismo.

En resumen, con la información científica disponible y en el contexto sanitario impuesto por la pandemia, países de Europa como Eslovaquia y República Checa han autorizado el uso de IVM para el tratamiento del COVID-19. Por otro lado, diferentes estados o provincias de países como México, Brasil e India han incorporado este fármaco como herramienta terapéutica. En nuestro país las provincias de Corrientes, Salta, Tucumán, Misiones y La Pampa y algunos municipios de la Provincia de Buenos Aires como San Antonio de Areco, están desarrollando programas de uso de IVM bajo monitoreo médico. Recientemente, las autoridades sanitarias de la Pampa han comunicado que dentro del grupo de pacientes con COVID-19 que recibieron el esquema de tratamiento con IVM (3269 pacientes), la frecuencia de internación en terapia intensiva se redujo un 38 % y las muertes en un 33 %. En el mismo sentido, los responsables del programa de administración de IVM en la provincia de Misiones han comunicado que la incidencia de hospitalización en pacientes afectados con COVID-19 se redujo de 4.7 % a 1.24 % en los pacientes que recibieron el esquema completo de tratamiento con la IVM.

La aprobación de emergencia temprana del tratamiento con IVM sin resultados generados en estudios clínicos de envergadura de Fase 3, asumiría el riesgo de que posteriormente se demuestre que el efecto terapéutico no sea el esperado. Sin embargo, la aprobación tardía del fármaco o la inacción regulatoria actual podría implicar perder la oportunidad para que una cantidad importante de los efectos deletéreos de la enfermedad puedan evitarse. La respuesta al dilema planteado aún no se ha obtenido y los caminos divergentes entre la posición de los entes regulatorios, el peso de las corporaciones farmacéuticas y el intento de la ciencia de aportar evidencias clarificadoras, han jugado contra la posibilidad de disponer de una herramienta de utilidad para ayudar a paliar los efectos devastadores de la actual pandemia, aun cuando existe un importante cuerpo de evidencia científica disponible en la literatura (que incluye eficacia y seguridad del fármaco) que corroboran el efecto favorable de la IVM sobre el SARS-CoV-2 tanto en esquemas de uso preventivo como de uso terapéutico.

Cuadro 1. Resumen del potencial uso de ivermectina en COVID-19 y fundamentos farmacológicos que lo avalan.

USOS	FUNDAMENTO FARMACOLOGICO
PREVENTIVO	- Ocupación pre-infección del transportador nuclear importina alfa/beta1 previniendo el proceso de infección y replicación viral.
TERAPEUTICO <i>COVID-19 Leve/Moderado</i>	- Efecto antiviral directo/indirecto con disminución de la carga viral e incremento de la tasa de eliminación viral en secreciones respiratorias
<i>COVID-19 Severo Patología pulmonar</i>	- Efecto antiviral. - Efecto antiinflamatorio a nivel pulmonar. - Potencial efecto modulador de la respuesta inmune.
<i>COVID-19-largo Síntomas a nivel de diferentes sistemas</i>	- Potencial efecto favorable por acción inhibitoria sobre los mastocitos dentro del síndrome de activación de células mastocíticas (MACS)

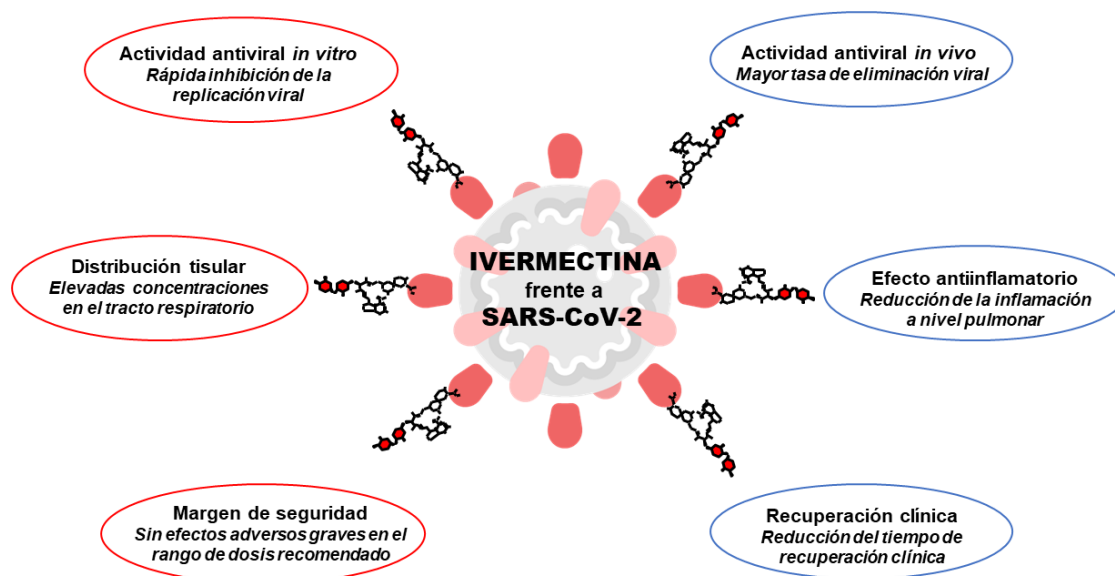


Figura 2. Representación esquemática de las evidencias farmacológicas distintivas que avalan el efecto de ivermectina sobre el SARS-CoV-2. La adaptación de la ilustración del virus proviene de la imagen de Davian Ho del Innovative Genomics Institute.

Bibliografía

Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. 2020. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int. J. Infect. Dis.* 100:327-332.

Aref ZF, Bazeed SEES, Hassan MH, Hassan AS, Rashad A, Hassan RG, Abdelmaksoud AA. 2021. Clinical, Biochemical and Molecular Evaluations of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Reducing Upper Respiratory Symptoms of Mild COVID-19. *Int. J. Nanomedicine.* 16:4063-4072.

Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. 2009. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 9:81-8.

Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, S R R, Pradhan SK, Pentapati SSK, Batmanabane G, Mohapatra PR, Padhy BM, Bal SK, Singh SR, Mohanty RR. 2021. Role of ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among health care workers in India: A matched case-control study. *PLoSOne.* 16: e0247163. doi: 10.1371/journal.pone.0247163.

Biber A, Mandelboim M, Harmelin G, Lev D, Ram L, Shaham A, Nemet I, Kliker L, Erster O, Schwartz E. 2021. Favorable outcome on viral load and culture viability using ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021.05.31.21258081; doi:<https://doi.org/10.1101/2021.05.31.21258081>

Bryant A, Lawrie TA, Dowsnell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, Tham TC. 2021. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am. J. Ther.* doi: 10.1097/MJT.0000000000001402

Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. 2020. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral. Res.* 178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.

Carvalho H, Hirsch R, Alkis P, Contreras V. 2020. Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota- Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation.* Volume 2 Issue 1.1007, DOI: <https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007>

Chahla R, Medina Ruiz L, Mena T, Brepe Y, Terranova P, Ortega E, Barrenechea G, Goroso D, Peral de Bruno M. 2021a. Cluster Randomised Trials – Ivermectin Repurposing For COVID-19 Treatment Of Outpatients With Mild Disease In Primary Health Care Centers, Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-495945/v1>.

Chahla, R, Medina Ruiz, L., Ortega, E., Morales, M., Barreiro, F., George, A., Mancilla, C., D' Amato, S., Barrenechea, G., Goroso, D., Peral de Bruno, M. 2021b. A randomized trial - intensive treatment based in ivermectin and iota-carrageenan as pre-exposure prophylaxis for covid- 19 in healthcare agents. medRxiv 03.26.21254398; doi:<https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254398>.

Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, Rodríguez-Mateos M, Jordán-Iborra C, Brew J, Carmona-Torre F, Giráldez M, Laso E, Gabaldón-Figueira JC, Dobaño C, Moncunill G, Yuste JR, Del Pozo JL, Rabinovich NR, Schöning V,

Hammann F, Reina G, Sadaba B, Fernández-Alonso M. 2021. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Eclinical Medicine.* 32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720.

Chiu, S, Green, M, Baylis, F, Eline, D, Rosegay, A, Meriwether, H, Jacob. T.1990. Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labelled ivermectin in cattle, sheep, and rat. *J. Agric. Food Chem.* 38: 2072-2078.

Chosidow O, Bernigaud C, Guillemot D, Giraudeau B, Lespine A, Changeux JP, Bourhy H, Lecuit M, Amoura Z. 2021. Ivermectin as a potential treatment for COVID-19? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 15:e0009446. doi: 10.1371/journal.pntd.0009446.

Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC, Mukherjee S. 2021. Exploring the binding efficacy of ivermectin against the key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an in silico approach. *Future Virol.* 2021;10.2217/fvl-2020-0342 <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0342>.

Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, Song Y, Deng X. 2009. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol;* 23:449-55.

Del Rosso JQ. 2017. Topical Ivermectin: Data Supporting Dual Modes of Action in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 10:39-42.

Di Nicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF. 2021. Anti-inflammatory activity of ivermectin in late-stage COVID-19 may reflect activation of systemic glycine receptors. *Open Heart* 8:e001655. doi:10.1136/openhrt-2021-001655.

Ejere HOD, Schwartz E, Wormald R, Evans JR. 2012. Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness). *Cochrane Data base of Systematic Reviews, Issue 8.* Art. No.: CD002219. DOI: 10.1002/14651858.CD002219.pub2.

Errecalde J, Lifschitz A, Vecchioli G, Ceballos L, Errecalde F, Ballent M, Marín G, Daniele M, Turic E, Spitzer E, Toneguzzo F, Gold S, Krolewiecki A, Alvarez L, Lanusse C. 2021. Safety and Pharmacokinetic Assessments of a Novel Ivermectin Nasal Spray Formulation in a Pig Model. *J. Pharm. Sci.* 110: 2501-2507.

Eweas AF, Alhossary AA, Abdel-Moneim AS. 2021. Molecular docking reveals Ivermectin and Remdesivir as potential repurposed drugs against SARS-CoV-2. *Front. Microbiol.* 11:592908 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.592908>.

Ghanbari R, Teimoori A, Sadeghi A., Mohamadkhani A, Rezasoltani S, Asadi E, Jouyban A, Sumner SC. 2020. Existing antiviral options against SARS-CoV-2 replication in COVID-19 patients. *Future Microbiol.*15: 1747–1758.

González Canga A, Sahagún Prieto AM, Diez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. 2008. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J.* 10: 42-6.

Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lasseeter KC. 2002. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high

- doses of ivermectin in healthy adults subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 42:1122-33.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 181:271-280.e8.
- Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG. 2020. 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.* 109:3574-3578.
- Juarez M, Scholnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A. 2018. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am. J. Cancer Res.* 8:317-331.
- Kern C, Schöning V, Chaccour C, Hammann F. 2021. Modeling of SARS-CoV-2 Treatment Effects for Informed Drug Repurposing. *Front. Pharmacol.* 10;12:625678. doi: 10.3389/fphar.2021.625678.
- Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, Bertrand D. 1998. Ivermectin: a positive allosteric effector of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol. Pharmacol.* 53:283-94.
- Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. 2021. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am. J. Ther.* 28(3):e299-e318. doi:10.1097/MJT.0000000000001377.
- Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso D, Solari R, Tinelli M, Cimino R, Álvarez L, Fleitas P, Ceballos L, Golemba M, Fernández F, Fernández de Oliveira D, Astudillo G, Baeck I, Farina J., Cardama G, Andrea M, Spitzer E, Gold S, Lanusse C. 2021. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. *EClinical Medicine*, 37, 100959, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100959>.
- Lagoumintzis G, Chasapis CT, Alexandris N, Kouretas D, Tzartos S, Eliopoulos E, Farsalinos K, Poulas K. 2021. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: In silico identification of interactions between $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and the cryptic epitopes of SARS-CoV and SARS-CoV-2 Spike glycoproteins. *Food Chem. Toxicol.* 149:112009. doi: 10.1016/j.fct.2021.112009.
- Lankas G, Gordon R. 1989. Toxicology, pp. 89-112. En *Ivermectin and Abamectin*, Ed. Campbell, W., Springer-Verlag New York Inc., New York, USA.
- Lanusse C, Lifschitz A, Virkel G, Alvarez L, Sánchez S, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. 1997. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 20:91-9.
- Lifschitz A, Virkel G, Sallovitz J, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M, Lanusse C. 2000. Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. *Vet. Parasitol.* 87:327-38.
- Lima-Morales R, Méndez-Hernández P, Flores YN, Osorno-Romero P, Sancho-Hernández CR, Cuecuecha-Rugiero E, Nava-Zamora A, Hernández-Galdamez DR, Romo-Dueñas DK, Salmerón J. 2021. Effectiveness of a multidrug therapy consisting of Ivermectin, Azithromycin, Montelukast, and Acetylsalicylic acid to prevent hospitalization and death among ambulatory COVID-19 cases in Tlaxcala, Mexico. *Int. J. Infect. Dis.* 105:598-605.
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. 2021. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 325:1426-1435.
- Lv C, Liu W, Wang B, Dang R, Qiu L, Ren J, Yan C, Yang Z, Wang X. 2018. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Res.* 159:55-62.
- Matamoros G, Sánchez A, Gabrie JA, Juárez M, Ceballos L, Escalada A, Rodríguez C, Martí-Soler H, Rueda MM, Canales M, Lanusse C, Cajal P, Álvarez L, Cimino RO, Krolewiecki A. 2021. Efficacy and safety of albendazole and high-dose ivermectin co-administration in school-aged children infected with *Trichuris trichiura* in Honduras: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* ciab365. doi: 10.1093/cid/ciab365.
- Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir AKMH, Sayeed SKJB, Rassel MA, Monayem FB, Islam MS, Islam MM, Barshan AD, Hoque MM, Mallik MU, Yusuf MA, Hossain MZ. 2021. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J. Int. Med. Res.* 49:3000605211013550. doi: 10.1177/03000605211013550.
- Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, Pfeffer K, Mak TW. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. 2020. *Cell Death Differ.* 27:3209-3225.
- Morgenstern J, Redondo J, Olavarría A, Rondon I, Roca S, De León A, Canela J, Tavares J, Minaya M, López, O Castillo A, Plácido A, Peña Cruz R, Merette Y, Toribio, M, Francisco J. 2021. Retrospective cohort study of Ivermectin as a SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis method in Healthcare Workers medRxiv 04.10.21255248; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21255248>.
- Muñoz J, Ballester MR, Antonijoan RM, Gich I, Rodríguez M, Colli E, Gold S, Krolewiecki AJ. 2018. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12:e0006020. doi: 10.1371/journal.pntd.0006020.
- Naeem Z, Raza S, Afzal S, Sheikh AA, Ali MM, Altaf I. 2021. Antiviral potential of ivermectin against foot-and-mouth disease virus, serotype O, A and Asia-1. *Microb Pathog.* 155:104914. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104914.
- Omura S. 2008. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 31:91-8.
- Paras KL, Kaplan RM. 2020. Motility based assays using cultured fourth stage larvae fail to provide consistent discrimination between known ivermectin-resistant and -susceptible isolates of *Cooperia* spp. *Vet. Parasitol.* 284:109197. doi: 10.1016/j.vetpar.2020.109197.

- Peers, T., 2021. Treating a long COVID cohort of patients. In International Ivermectin for COVID Conference, British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) <https://bird-group.org/conference-post-event/>.
- Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. 2021. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7. Art. No.: CD015017. DOI: 10.1002/14651858.CD015017.pub2.
- Pott-Junior H, Bastos Paoliello MM, Miguel AQC, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, da Silva de Avó LR, Roscani MG, Dos Santos SS, Chachá SGF. 2021. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicol. Rep.* 8:505-510.
- Roman Y, Burela A, Pasupuleti V, Piscocoya A, Vidal J, Hernandez A. 2019. Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Inf. Dis.* ciab591, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>.
- Samaha AA, Mouawia H, Fawaz M, Hassan H, Salami A, Bazzal AA, Saab HB, Al-Wakeel M, Alsaabi A, Chouman M, Moussawi MA, Ayoub H, Raad A, Hajjeh O, Eid AH, Raad H. 2021. Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon. *Viruses.* 26;13:989.
- Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. 2020. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin. Pharmacol. Ther.* 108:762-765.
- Smith MR, Ochomo EO, Aljayyousi G, Kwambai TK, Abong'o BO, Chen T, Bousema T, Slater HC, Waterhouse D, Bayoh NM, Ginnig JE, Samuels AM, Desai MR, Phillips-Howard PA, Kariuki SK, Wang D, Ward SA, Ter Kuile FO. 2018. Safety and mosquitocidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*;18:615–26.
- Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA. 2013. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 99:301-6.
- Thylefors B, Alleman MM, Twum-Danso NA. 2008. Operational lessons from 20 years of the Mectizan Donation Program for the control of onchocerciasis. *Trop. Med. Int. Health.* 13:689-96.
- Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Medina MF, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Farizano Salazar D, Andino G, Kawerin P, Dellamea S, Aquino AC, Flores V, Martemucci CN, Martinez SM, Segovia JE, Reynoso PI, Sosa NC, Robledo ME, Guarrochena JM, Vernengo MM, Ruiz Diaz N, Meza E, Aguirre MG. 2021. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 21:635.
- Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. 2020. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 177:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760.
- Yesilbag K, Toker EB, Ates O. 2021. Ivermectin also inhibits the replication of bovine respiratory viruses (BRV, BPIV-3, BoHV-1, BCoV and BVDV) in vitro. *Virus Res.* 297:198384. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198384.
- Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. 2012. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear importable to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.* 443:851-6.
- World Health Organization. 2016. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food additives series: 72 pp 49-73.
- Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, Wang X, Han C, Cui J, Deng X. 2008. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm. Res.* 57:524-9.
-