



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**“ESTUDIO PROSPECTIVO DE PACIENTES CON NEUMONÍA NO GRAVE POR COVID-19
HOSPITALIZADOS EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL TRATADOS CON
IVERMECTINA”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. LUIS FERNANDO QUIRINO YESCAS**

**ASESORES DE TESIS
DR. CARLOS DÍAZ HUERTA
DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA**



CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna.

Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Olga Lidia Vera Lastra.

Profesora titular del curso de Medicina Interna
UMAE. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Carlos Díaz Huerta

Asesor de tesis
Coordinador de Programas Médicos
División de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Quirino Yescas Luis Fernando

Médico Residente de la Especialidad en Medicina Interna
UMAE. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Número de registro. R-2020-785-124

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
5. RESULTADOS.....	22
6. DISCUSIÓN.....	32
7. CONCLUSIONES.....	36
8. BIBLIOGRAFÍA.....	37
9. ANEXOS.....	48

1. RESUMEN

Introducción. La mortalidad hospitalaria asociada a neumonía por COVID-19 va del 2-26%. Entre los medicamentos reposicionados para el tratamiento del COVID-19 se encuentra la ivermectina.

Objetivos. Evaluar si existe diferencia en la mortalidad hospitalaria al día 14 en los pacientes con neumonía no grave por COVID-19 tratados con ivermectina frente a placebo.

Metodología. Se realizó un ensayo clínico doble ciego, en pacientes adultos con neumonía por COVID-19 no grave (Sociedad Americana del Tórax 2019), participaron 4 centros hospitalarios del IMSS, de enero a diciembre del 2021. Se dividieron en grupo 1 (Tratamiento con ivermectina 400 µg/Kg en dosis única) vs grupo 2 (Tratamiento con placebo). Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se reportaron con estadística descriptiva. Para el análisis de la diferencia en la mortalidad hospitalaria al día 14 entre los grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Resultados.

Se estudiaron 48 pacientes (29 hombres y 19 mujeres), con una edad media de 54.1 ± 10.7 . Las características clínicas basales fueron similares entre los grupos. La mortalidad hospitalaria en los pacientes tratados con ivermectina fue del 24% y en los pacientes que recibieron placebo del 13%, sin diferencia estadísticamente significativa (valor de $p=0.13$).

Conclusiones.

En pacientes adultos con neumonía por COVID-19 hospitalizados, clasificada como no grave con base en los criterios de la ATS/IDSA 2019, el uso de ivermectina 400 µg/Kg en dosis única no mostró diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en la mortalidad hospitalaria al día 14.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, ivermectina

2. ABSTRACT

Introduction. The hospital mortality associated with COVID-19 pneumonia ranges from 2-26%. Among the drugs repositioned for the treatment of COVID-19 is ivermectin.

Objectives. To assess whether there is a difference in hospital mortality at day 14 in patients with non-severe pneumonia due to COVID-19 treated with ivermectin versus placebo.

Methodology. We conducted a double-blind clinical trial in adult patients with non-severe COVID-19 pneumonia (American Thoracic Society 2019), 4 IMSS hospital centers participated, from January to December 2021. It was divided into group 1 (Treatment with ivermectin 400 µg/Kg in a single dose) vs group 2 (treatment with placebo). The clinical and epidemiological characteristics of the patients were reported with descriptive statistics. For the analysis of the difference in hospital mortality on day 14 between the groups, Fisher's exact test was obtained.

Results.

48 patients (29 men and 19 women), with a mean age of 54.1 ± 10.7 , were studied. There was similar baseline clinical characteristics between groups. Hospital mortality in patients treated with ivermectin was 24% and in patients receiving placebo 13%, with no statistically significant difference (p value=0.13).

Conclusions.

In adult patients with hospitalized COVID-19 pneumonia, classified as non-severe based on the ATS/IDSA 2019 criteria, the use of ivermectin 400 µg/kg in a single dose did not show a statistically significant difference compared to placebo in hospital mortality to day 14.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, ivermectin

3. INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China) surgió una enfermedad desconocida caracterizada por causar neumonía y fibrosis pulmonar. El 7 de enero del 2020 el Centro de Prevención y Control de Enfermedades de China identificó un nuevo coronavirus del hisopado faríngeo de un paciente infectado. El 11 de febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a la enfermedad causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2, COVID-19 (por sus siglas en inglés de *CO*rona*V*irus *D*isease). Debido a la rápida propagación del nuevo coronavirus alrededor del mundo, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró oficialmente la pandemia por COVID-19. Desde entonces se han reportado millones de casos nuevos de COVID-19 alrededor del mundo.¹

La presentación clínica es la de una infección respiratoria con una gravedad de los síntomas que va desde una enfermedad leve similar al resfriado común, hasta neumonía viral grave que provoca un síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal. Las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad fueron reportadas inicialmente en un estudio clínico realizado por Chen y colaboradores en Wuhan, China. El estudio se realizó en 99 pacientes que tenían neumonía por COVID-19 confirmada por una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). En este trabajo, la mediana (DE) de edad fue de 55.5 ± 13.1 años, del sexo masculino 68%. Se reportó alguna enfermedad crónica (comorbilidad) en el 51% de los pacientes. Los síntomas de la enfermedad fueron fiebre (83%), tos (82%), disnea (31%), mialgias (11%), confusión (9%), cefalea (8%), dolor faríngeo (5%), rinorrea (4%), dolor torácico (2%), diarrea (2%), náusea y vómito (1%). En la tomografía de tórax, el 75% de los pacientes presentaba neumonía bilateral, el 14% presentaban opacidades múltiples o imagen en vidrio deslustrado y el 1% presentó neumotórax. El 17% de los pacientes desarrollaron Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA), entre ellos, el 11% empeoró en un periodo corto de tiempo y murieron de falla orgánica múltiple (FOM).^{2,3}

Las características epidemiológicas y clínicas reportadas han mostrado variaciones en las diversas publicaciones debido a las características propias de cada región, incluso dentro de un mismo país. Zhou y colaboradores (2020), en un grupo de 191 pacientes

con neumonía confirmada por COVID-19 en otro hospital de China reportó una mediana de edad de 56 años (IQR 46-67), pacientes del sexo masculino 67%, similar a lo descrito por Chen y colaboradores. También reportaron una frecuencia alta de comorbilidades (48%), entre ellas hipertensión (30%), diabetes (19%), enfermedad arterial coronaria (8%) y reportaron una mortalidad hospitalaria de 28.2%. La mediana de duración de la enfermedad a partir del inicio de síntomas hasta el egreso hospitalario fue de 22 días (IQR 18-25), la mediana de tiempo del inicio de síntomas a la muerte fue de 18.5 días (IQR 15-22). Requirieron ventilación mecánica invasiva 32 pacientes de los cuales 31 (97%) murieron. La mediana de tiempo del inicio de síntomas a la ventilación mecánica fue de 14.5 días (IQR 12-19). La complicación más frecuentemente observada fue sepsis (59%), seguida de SIRA (31%), insuficiencia cardíaca (23%) y choque séptico (20%). La mitad de los no sobrevivientes tuvieron una segunda infección o neumonía asociada a la ventilación (10/32). De igual manera Gautret y colaboradores (2020) realizaron un estudio clínico observacional que incluyó 80 pacientes con COVID-19 en un hospital en Francia (con infección respiratoria alta 41.2%, neumonía 53.8%, confirmada por tomografía computarizada) tratados de forma temprana con hidroxiclороquina más azitromicina. La mediana de edad fue de 52.5 años (IQR 42-62), del sexo masculino 53.8%, tenían al menos una enfermedad crónica el 57.5%. El tiempo de inicio de síntomas a la hospitalización fue de 5 días (máximo de 17 días).^{4,5}

En el estudio de Zhou y colaboradores (2020), a través de un análisis univariado en dos grupos (sobrevivientes y no sobrevivientes), se identificaron factores de riesgo relacionados con la mortalidad hospitalaria en pacientes con neumonía por COVID-19 confirmada en dos hospitales de Wuhan y Jinyintan, China. Mediante un modelo de regresión multivariable (incluyó a 53 no sobrevivientes y 118 sobrevivientes) se encontró que las variables que incrementaron el riesgo de mortalidad hospitalaria fueron: la edad (OR = 1.10 (IC95% 1.03-1.17) por año; p = 0.004), mayor puntuación en la escala de SOFA (OR = 5.65 (IC95% 2.61-12.23); p < 0.0001), dímero D > 1 µg/mL (OR = 18.42 (IC95% 2.64-128.55); p = 0.0033, registrado al momento de la admisión hospitalaria. La mediana de replicación viral fue de 20 días (IQR 17-24) en los sobrevivientes, sin embargo, en los pacientes que no sobrevivieron el SARS-CoV2 fue detectable hasta la muerte.⁴

En México existe escasa información publicada respecto a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con neumonía por COVID-19. Valente-Acosta y colaboradores (2020), reportaron las características clínicas de 33 pacientes con neumonía severa por COVID19 atendidos en un hospital privado de la Ciudad de México. La mediana (DE) de edad fue de 60.6 años \pm 12.68, del sexo masculino 69.7%. El 69.6% de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. La mediana de duración de síntomas previo a la admisión hospitalaria fue de 7 días. Todos los pacientes requirieron ventilación mecánica. La mediana (DE) de duración de la ventilación mecánica fue de 12 \pm 12.6 días y se logró extubar a todos los pacientes excepto uno.⁶

La mortalidad asociada a neumonía por COVID-19 también ha sido variable en las diversas publicaciones. Huang y colaboradores (2020) reportaron una mortalidad del 38% y 4% de los pacientes que ameritaron cuidados intensivos y los que no lo requirieron respectivamente. En el estudio de Chen y colaboradores (2020) se reportó una mortalidad en su población del 11%. Otra serie de casos en la ciudad de Nueva York realizada por Richardson y colaboradores (2020), comunicó que las tasas de mortalidad para las personas de 18 a 65 años y los mayores de 65 años que no recibieron ventilación mecánica fueron 1,98% y 26,6% respectivamente. En agosto del 2021 una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 42 estudios, informó que de un total de 423,117 pacientes fallecieron 35,020, obteniendo una prevalencia de mortalidad global del 17.62% (95% IC, 14.26-21.57%).^{3,7,8,9}

El tratamiento de esta nueva patología ha sido motivo de búsqueda intensiva de diferentes esquemas terapéuticos; en el momento del brote inicial en Wuhan, Chen, y otros (2019), reportaron que los pacientes recibieron diversos esquemas terapéuticos: antiviral (76%), incluyendo oseltamivir 75 mg cada 12 horas vía oral, ganciclovir 0.25 mg cada 12 horas intravenoso, lopinavir/ritonavir dos veces al día. La duración del tratamiento antiviral fue de 3-14 días (mediana 3 días, IQR 3-6). Recibieron antibiótico en monoterapia 25% y en combinación 45%. Se utilizaron cefalosporinas, quinolonas, carbapenémicos, tigeciclina, linezolid, antifúngicos. La duración del tratamiento fue de 3-17 días (mediana 5 días, IQR 3-7). El 19% de los pacientes recibieron succinato de metilprednisolona de sodio, metilprednisolona, dexametasona por 3-15 días (mediana 5, IQR 3-7).³

El estudio de Valente-Acosta y colaboradores (2020) realizado en México, reportó que a todos los pacientes se les ofreció tratamiento farmacológico en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario y al contar con el diagnóstico de neumonía por COVID-19. Los regímenes incluyeron: Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 400 mg/100 mg dos veces al día por 7 días + interferón beta-1b (IFNB-1b) 0.25 mg cada 48 horas por 3-7 dosis + azitromicina (AZI) 500 mg dosis inicial, luego 250 mg diario por 5 días LPV/r 400 mg/100 mg dos veces al día por 7 días + interferón beta-1b (IFNB-1b) 0.25 mg cada 48 horas por 3-7 dosis + AZI 500 mg dosis inicial, luego 250 mg diario por 5 días + hidroxiclороquina (HCQ) dosis inicial 400 mg dos veces al día, luego 200 mg dos veces al día de 5-10 días. LPV/r 400 mg/100 mg dos veces al día por 7 días + AZI 500 mg dosis inicial, luego 250 mg diario por 5 días + HCQ dosis inicial 400 mg dos veces al día, luego 200 mg dos veces al día de 5-10 días. AZI 500 mg dosis inicial, luego 250 mg diario por 5 días + HCQ dosis inicial 400 mg dos veces al día, luego 200 mg tres veces al día de 5-10 días. Se utilizó tocilizumab 400 mg en adición a alguno de los regímenes previos en caso de progresión clínica y radiológica de la enfermedad.⁶

Anastasiou y colaboradores (2020) mediante una búsqueda sistematizada de medicamentos que tuvieran efecto in vitro sobre SARS-CoV2, en diferentes bases de datos de enero del 2000 a abril del 2020. (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), identificó a la cloroquina e hidroxiclороquina, remdesivir, nitazoxanida, teicoplanina, ivermectina, lopinavir, entre otros como tratamientos prometedores.¹⁰

La ivermectina es un miembro de las avermectinas, lactonas macrocíclicas producidas por el *Streptomyces avermitilis*. Fue descubierta en 1975 por William C. Campbell and Satoshi Ōmura quienes recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2015 por el descubrimiento de una nueva droga, Avermectina la cual fue modificada posteriormente a un derivado semisintético mas efectivo, Ivermectina.^{11,12}

La administración masiva de Ivermectina disminuyó radicalmente la incidencia de la “cequera del rio” y la filariasis linfática en áreas endémicas de África Central, América Latina, India y Sureste de Asia. Ha sido incorporada a la lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualmente el uso ha sido exitoso para el tratamiento de cinco endoparásitos (*Onchocerca volvulus*, *Ascaris*

lumbricoides, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichuriam* *Enterobius vermicolaris*) y nueve ectoparásitos (Escabiasis, Pediculosis, Miasis, Larva migrans cutánea, Demodicidosis, Gnatostomiasis, Neurocisticercosis, Tungiasis, y Toxocariosis). Además, ha mostrado actividad antiviral *in vitro*. En humanos, se ha reportado actividad antiviral contra el virus del dengue, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la inmunodeficiencia humana, así como el virus de la influenza.^{13, 14, 15,16 17 , 18, 19, 20, 21}

Farmacológicamente la concentración plasmática máxima de la ivermectina es proporcional a la dosis y se alcanza después de cuatro horas de su administración oral, siendo absorbida rápidamente por vía digestiva. Se une a las proteínas plasmáticas en un 93%, principalmente a albumina. Tiene una vida media de eliminación de 18 horas tras su administración oral y es metabolizada por los microsomas hepáticos mediante hidroxilación y demetilación a través del citocromo P450 isoenzima 3A4 sin tener efectos inhibidores o inductores que produzcan hepatotoxicidad. Es eliminada por las heces en un 99% proveniente de la bilis.^{22,23}

El mecanismo inhibitorio de Ivermectina en la replicación de los virus estudiados se piensa es a nivel citoplásmico al desestabilizar el heterodímero Imp α / β 1 (Importina) al unirse e impedir la introducción de las proteínas del SARS-Cov-2 al núcleo celular, permitiendo la respuesta antiviral de la célula huésped.²⁴

En el tratamiento de ectoparasitosis como pediculosis, escabiosis, así como en parasitosis causadas por nematodos (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercolaris*, *Onchocerca volvulus*, *Gnathostoma spinigerum* y *Larva migrans*), se recomienda una dosis aproximada de 200 μ g/kg de peso. En pediculosis y escabiasis, es necesario administrar una segunda dosis 7 días después de la primera. En Gnatostomiasis se recomienda 200 μ g/kg/día por 2 días. En el tratamiento de trichuriasis se recomienda 200 μ g/kg/día por 3 días.¹¹ Para el tratamiento de las diferentes parasitosis, la dosis validada en numerosos estudios publicados va de 150-200 μ g/kg aunque esta aprobada la dosis de hasta 400 μ g/kg contra infecciones por *Wuchereria bancrofti* y están en evaluación dosis mayores de 400 μ g/kg para el control de malaria y de helmintos transmitidos por el suelo. Los estudios

de dosis mayores de 200 µg/kg de Ivermectina en humanos ha mostrado eventos adversos en menos de 1% y ninguno grave.^{25, 26}

Buonfrate y colaboradores (2019) informaron que el uso de ivermectina a una dosis de 200 µg/Kg como dosis única no fue superior a un esquema de múltiples dosis de 200 µg/Kg/día durante 4 días (día 1, 2, 15 y 16) para el tratamiento de la infección por *Strongyloides stercoralis*. La mayoría de los eventos adversos fueron leves, con mayor frecuencia en el grupo de múltiples dosis. La administración de millones de dosis de Ivermectina permite tener un perfil de seguridad bastante claro. Por ejemplo, para combatir la “Cequera del río” durante un periodo de 20 años, se han administrado 570 millones de dosis en más de 33 países con un bajo número de eventos adversos (< 1%).²⁷ La mayoría de los eventos adversos son leves y transitorios y están asociados a la respuesta inflamatoria del huésped por la muerte de los parásitos: prurito, exantema, ganglios linfáticos inflamados, artralgias, fiebre y cefalea.²⁸

En un ensayo clínico en pacientes con infección por el virus del dengue, se evaluó la eficacia del uso de ivermectina a una dosis de 400 µg/Kg/día durante 3 días versus placebo. El estudio reportó una eliminación más rápida de la viremia con el uso de ivermectina aunque no se reportó diferencia en la eficacia clínica. No se reportaron eventos adversos serios en el estudio. Varios investigadores han explorado la seguridad ante dosis y esquemas de administración diferentes a los autorizados.²⁹

Por ejemplo, Guzzo y cols. (2002) informaron mediante un estudio de farmacocinética y seguridad con dosis elevadas de Ivermectina en 68 voluntarios sanos en un diseño doble ciego, controlado con placebo y escalamiento de dosis. Se administró 30 o 60 mg tres veces a la semana y 90 o 120 mg en una sola dosis. Se buscaron intencionalmente eventos adversos neurológicos y generales de Ivermectina. El principal objetivo de seguridad fue la detección de midriasis, cuantificada por pupilometría. La Ivermectina fue bien tolerada en todas las dosis, siendo la mayor diez veces más la dosis aprobada por FDA (200 µg/kg). Las reacciones adversas fueron similares entre los grupos de Ivermectina y placebo y no se incrementaron con la dosis. En otro estudio fase 1 de farmacocinética y seguridad publicado por Muñoz y colaboradores en 2018, realizado en 54 adultos voluntarios sanos comparó la administración de una o dos tabletas de 18 mg

con la dosis estándar de 150-200 µg/kg. La exposición sistémica a Ivermectina (AUC_0^t o C_{max}) no se relacionó con el índice de masa corporal y peso, pero si se encontró asociado con vida media ($t^{1/2}$) o concentración máxima probablemente por la alta liposolubilidad del medicamento con mayor tiempo de retención ante mayor tejido adiposo. La cefalea fue el evento adverso más frecuente (6%) en todos los grupos de tratamiento, pero en ningún caso fue severo.^{26, 30}

Las reacciones adversas de ivermectina son raras o menores. Se ha reportado astenia y fatiga, dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náuseas y vómito en menor del 1% de los casos. Con incidencia semejante también se ha descrito somnolencia, vértigo y urticaria. En 2.8% de los enfermos se presentó prurito (comezón). Se ha observado elevación de ALT y AST en 2% de los pacientes tratados, sin que se haya demostrado una relación con el medicamento. En 3% de los casos se observó leucopenia y en un solo paciente se reportó disminución de glóbulos rojos reversible. Se han descrito otras reacciones alérgicas asociadas al uso de ivermectina para tratar microfilariasis u oncocerciasis debido a la reacción inmunológica provocada por la muerte de los parásitos (p. ej.: reacción de Mazzotti). Dentro de las contraindicaciones del medicamento únicamente se describen la hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y embarazo. En cuanto a las interacciones medicamentosas, aunque la ivermectina no penetra en SNC no se recomienda el tratamiento conjunto con medicamentos que tienen actividad potencializadora de GABA como barbitúricos, benzodiacepinas, oxibato sódico y ácido valproico.

Recientemente Caly y colaboradores (2020) demostraron actividad antiviral in vitro de la ivermectina en cultivos celulares infectados con SARS-Cov-2, con una sola dosis inhibiendo la replicación viral dentro de las primeras 48 horas. Los autores plantean como mecanismo probable, la inhibición de la importación nuclear de proteínas virales al interactuar la Ivermectina con el sistema de transporte de la Importina ($IMP\alpha/\beta1$). Los mecanismos por los que la Ivermectina interfiere con la entrada y replicación de SARS-CoV-2 se están investigando. Existen informes de una alta afinidad de unión de Ivermectina con la proteína espiga SARS-CoV-2 obstaculizando de esta manera, la unión al receptor ACE-2, evitando la entrada del virus a la célula.^{31, 32}

También se ha encontrado la unión o interferencia con varias proteínas estructurales y no estructurales esenciales para la replicación del virus, la unión con la RNA polimerasa dependiente de RNA del SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación. Existe evidencia en ratones infectados por un coronavirus similar al SARS-CoV-2 (virus de la hepatitis murina) de la protección brindada por Ivermectina administrada a dosis de 500 µg/kg con una disminución significativa en la carga viral ($p < 0.05$) y los cambios histológicos hepáticos fueron similares con los ratones controles no infectados. Otro mecanismo de acción de la Ivermectina puede ser la normalización de la inmunosupresión inducida por la infección viral. En 1992, Soboslay y colaboradores demostraron que una dosis única de Ivermectina produjo reversión de la inmunosupresión celular observada en pacientes con oncocercosis con una fuerte respuesta celular específica al parásito y producción sostenida de IFN gamma e IL-2, es decir, favoreciendo la respuesta Th1, y puede estar ligado a lo que produce el virus a través de la proteína ORF3b.^{33,34,35,36,37}

En dos cartas al editor respecto al artículo de Caly y colaboradores, Mike Bray y Francois Noël (2020), mediante modelos de farmacocinética sugieren una dosis mayor de ivermectina (> 600 µg/Kg/día por tres días) para alcanzar la IC₅₀ en plasma y en tejido pulmonar. Sin embargo, los autores expresan que en efecto, las concentraciones plasmáticas de Ivermectina en la terapia estándar son menores que las concentraciones reportadas como inhibitorias de SARS-CoV-2 en cultivos celulares, y que intentar alcanzar dicha concentración sería tóxico. Además comentan que el mecanismo de acción principal que hace a la ivermectina un antiviral de amplio espectro es su efecto sobre el transporte intracelular del huésped (agente dirigido al huésped o por sus siglas en inglés HDA).³⁸

En otro estudio Sharun y colaboradores (2020) concluyeron que la Ivermectina tiene actividad antiviral de amplio espectro contra diversos virus que infectan animales y humanos, incluyendo virus ARN y ADN. El potencial antiviral de la ivermectina contra diversos virus es mediado por las siguientes vías: transporte nuclear mediado por importina α/β de la integrasa del VIH-1 y polimerasa NS5; helicasa NS3; importe nuclear de UL42; señal de localización nuclear mediada por importe nuclear de Cap. Como el SARS-CoV-2 es un virus ARN, la actividad antiviral de ivermectina puede estar dada vía la inhibición del transporte nuclear de proteínas virales mediado por la importina α/β . La

eficacia clínica de ivermectina en pacientes infectados con SARS-CoV-2 es impredecible en este momento ya que se trata de un virus completamente nuevo.^{39,40,41, 42, 43, 44}

Los resultados de un estudio piloto controlado aleatorizado cegado simple demostraron una disminución significativa de la carga viral de SARs-CoV-2 en pacientes con niveles plasmáticos elevados de Ivermectina ($p = 0.004$), en comparación con los pacientes controles y los pacientes con niveles menores de Ivermectina ($<160 \mu\text{g/ml}$). Es el primer estudio que revela actividad antiviral de Ivermectina dependiente de la concentración plasmática. Se administró Ivermectina a dosis de $600 \mu\text{g/kg/día}$ por cinco días a 30 pacientes con infección por SARS-Cov-2 leve a moderada y 15 pacientes recibieron el manejo estándar (grupo control). Los niveles plasmáticos de Ivermectina también mostraron una correlación positiva con la velocidad de caída viral ($r:0.47, p = 0.02$).⁴⁵

Se han concluido seis estudios clínicos en pacientes ambulatorios con enfermedad leve que comprenden cerca de 3,000 pacientes. Cuatro de este grupo de estudios son estudios controlados aleatorizados. Mahmud y colaboradores (2020) realizaron el estudio con el mayor número de pacientes (400 pacientes). Se observó una mayor proporción de pacientes con recuperación temprana (60.7% vs. 44.4% , $p<0.03$) y menor grado de deterioro clínico (8.7% vs. 17.8% , $p<0.13$). No obstante los diferentes diseños de estos estudios, el menor tiempo de recuperación fue una constante en los pacientes con infección leve expuestos a Ivermectina.^{46, 47}

Hashim y colaboradores (2020) reportaron un estudio clínico controlado aleatorizado combinando a pacientes ambulatorios y hospitalizados. De los 96 pacientes con enfermedad leve a moderada, 48 pacientes recibieron Ivermectina-doxiciclina y el otro grupo manejo estándar. Ningún paciente progresó o falleció en los dos grupos pero el tiempo de recuperación fue más corto en los pacientes tratados con Ivermectina (6.3 días vs. 13.7 días, $p<0.0001$). Chowdhury y colaboradores (2020) compararon 60 pacientes tratados con Ivermectina/doxiciclina vs. 60 pacientes tratados con hidroxiclороquina/doxiciclina. El tiempo de recuperación de síntomas fue menor con Ivermectina (5.9 vs. 7 días, $0=0.07$).^{48,49}

Morgenstern y colegas (2020) reportaron una serie de casos con 2,688 pacientes ambulatorios sintomáticos que recibieron Ivermectina $400 \mu\text{g/kg}$ unidosis más

azitromicina por 5 días. Solo 16 (0.59%) necesitaron hospitalización, y se registró solo un deceso.⁵⁰

En otra serie de casos se trataron a 100 pacientes con Ivermectina 200 µg/kg y doxiciclina. Ningún paciente requirió hospitalización ni falleció, y los síntomas mejoraron dentro de un periodo de 72 horas en todos los pacientes. De la misma forma Carvallo y colaboradores reportaron una serie de casos con pacientes manejados con Ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina. De los 135 pacientes con enfermedad leve, todos sobrevivieron.^{51,52}

Existen actualmente seis estudios reportados de Ivermectina en pacientes hospitalizados con enfermedad grave. De estos informes, dos estudios observacionales retrospectivos han sido publicados en revistas médicas reconocidas. El estudio observacional retrospectivo mas grande realizado por Rajter y otros, 2020 (estudio ICON), en cuatro hospitales del sur de Florida, Estados Unidos incluyó 280 pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2, con enfermedad severa 26.8% (definida como requerimiento de $FiO_2 \geq 50\%$, ventilación mecánica no invasiva o invasiva), y con enfermedad no severa 73.2%. Fueron tratados con ivermectina (al menos una dosis durante la hospitalización) 173 pacientes y 107 recibieron el tratamiento hospitalario habitual (a discreción de los médicos tratantes). Se reportó una mortalidad hospitalaria del 25.2% en el grupo de tratamiento habitual y del 15% en el grupo de ivermectina (OR = 0.52, IC95% 0.29-0.96), $p = 0.03$, HR = 0.40 (IC95% 0.22- 0.74), $p = 0.003$. La tasa de mortalidad en el subgrupo de pacientes con enfermedad severa tratados con ivermectina fue del 38.8% vs. grupo de tratamiento habitual 80.7%, OR = 0.15, IC95% 0.05-0.47, $p = 0.001$.⁵³

Otro estudio ambilectivo comparó 115 pacientes tratados con Ivermectina con una cohorte de 133 pacientes que recibieron tratamiento estándar. Se observó menor mortalidad en el grupo tratado con Ivermectina (0.9% vs 6.8%, $p < 0.05$).⁵⁴ Portman-Baracco y colaboradores (2020), publicaron en una comunicación breve los resultados de un estudio observacional retrospectivo con 704 pacientes tratados con una dosis única de Ivermectina (150 µg/kg) comparados con 704 pacientes controles; informa mortalidad disminuida significativamente en el grupo tratado con Ivermectina (1.4% vs.

8.5%, HR 0.2, IC95% 0.12 - 0.37, $p < 0.0001$).⁵⁵ Un estudio retrospectivo, estudió a 70 pacientes (48 con enfermedad leve a moderada, 11 severa y 11 crítica) comparado con 70 pacientes en terapia estándar (48 con enfermedad leve a moderada, 22 severa y ninguno con enfermedad crítica). Los pacientes recibieron Ivermectina 200 µg/kg diario por 2-3 días; junto con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 5-10 días. Se encontró menor progresión a un estado de mayor gravedad ($p=0.15$) en el grupo con Ivermectina-doxiciclina tanto en la población total (4.28% vs. 10%) como en el grupo con enfermedad severa (9% vs. 31.81%) y una diferencia relevante en mortalidad (0% vs. 27.3% $p=0.052$). El tiempo de recuperación fue menor en el grupo de Ivermectina doxiciclina: 10.61 vs. 17.9 días ($p < 0.05$).⁴⁸ El estudio piloto de Gorial y colaboradores (2020) evaluó la efectividad del uso de ivermectina en adición a hidroxicloroquina y azitromicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 leve (60.5%) o moderado (39.5%). Recibieron ivermectina 16 pacientes a una dosis de 200 µg/Kg en dosis única y fueron comparados con 71 controles que fueron tratados con hidroxicloroquina más azitromicina, ajustado por edad, género, características clínicas y comorbilidades. La media de estancia hospitalaria fue menor en el grupo de ivermectina (7.62 días +/- 2.75) respecto al grupo control 13.22 días +/- 5.90, $p = 0.00005$. La mediana de días con prueba de PCR positiva fue menor en el grupo de ivermectina 7 días (IC95% 6-11) vs. grupo control 12 días (IC95% 10-15), $p < 0.001$ con prueba de log rank, tamaño del efecto = 0.82. No se reportaron efectos adversos en el grupo de ivermectina.⁵⁶

La serie de casos comunicada por Carvallo y colaboradores (2020) utilizando el protocolo IDEA (Ivermectina, dexametasona, enoxaparina y aspirina), informa de una mortalidad del 3.1% en los 32 pacientes con enfermedad moderada a severa y ninguna muerte en los 135 pacientes en enfermedad leve.⁵¹

En un metaanálisis conducido por Zein y colaboradores en mayo del 2021, donde se incluyeron 9 ensayos clínicos aleatorizados, se analizó el impacto en la mortalidad de los pacientes infectados con COVID-19 que recibieron tratamiento con ivermectina contra tratamiento estándar, encontrando una disminución en la mortalidad con riesgo relativo de 0.39 (95%, 0.20-0.74, $p=0.004$) y una reducción del riesgo absoluto de 53 personas menos por cada 1000 (95%, 71-21), no obstante el diagrama de embudo fue asimétrico, sugestivo de alto riesgo de sesgo, con alta inconsistencia entre estudios, llegando a la

conclusión de que la calidad de la evidencia era insuficiente para recomendar el uso del medicamento y que era recomendado realizar una mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados, con adecuado poder estadístico, mayor homogeneidad en la población estudiada y las dosis prescritas antes de llegar a alguna conclusión definitiva.⁵⁷

Al momento de desarrollar el presente estudio no existía ningún medicamento diseñado para el tratamiento del COVID-19, por lo que era importante la necesidad de generar información para el reposicionamiento de medicamentos, como la ivermectina, para el tratamiento y prevención de complicaciones fatales relacionadas con la nueva enfermedad.

En enero del 2021 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) autorizó el protocolo número 2020-785-124 titulado “Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo para evaluar el efecto de la ivermectina en adultos con neumonía no grave por COVID-19 hospitalizados en el Instituto Mexicano del Seguro Social”. Dicho protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación en Salud, Comité de Ética Investigación y Comité de Bioseguridad del IMSS el 12 de agosto del 2020. El estudio se autorizó como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Se calculó un tamaño de muestra de 334 pacientes para poder determinar una diferencia de acuerdo al desenlace principal. En diciembre del 2021, se solicitó una enmienda al protocolo debido al cierre de las “Áreas COVID” en las Unidades hospitalarias participantes para ya no reclutar más pacientes, además en enero del 2021 se autorizó el uso de emergencia del primer antiviral específico contra la COVID-19 en México.

El objetivo general del estudio fue evaluar si existe diferencia en la mortalidad hospitalaria al día 14 (mortalidad asociada a COVID-19 y mortalidad por cualquier causa) en los pacientes con diagnóstico de neumonía no grave por COVID-19 tratados con ivermectina más tratamiento estándar en comparación con placebo más tratamiento estándar. Además objetivos particulares se buscó describir las características demográficas, comorbilidades, radiológicas (patrón radiológico y área de afectación pulmonar) y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de neumonía no grave por COVID-19.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio, población y ubicación espacial.

El estudio se autorizó como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Se calculó un tamaño de muestra de 334 pacientes para poder determinar una diferencia de acuerdo al desenlace principal.

Se presentan los resultados obtenidos de manera prospectiva de 48 pacientes reclutados durante un año (enero a diciembre del 2021) en 4 hospitales del IMSS para el protocolo número 2020-785-124. Mediante una enmienda se solicitó cambio del título como aparece en esta tesis para ser congruente con el desarrollo del estudio clínico y los resultados. El estudio se llevó a cabo en hospitales de segundo y tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social, designados como hospitales COVID o híbridos: Hospital General de Zona número 3, San Juan del Río, Querétaro, Hospital General Regional No. 1, Hospital General Regional No. 2 y UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Como criterios de inclusión se estudiaron pacientes ≥ 18 años de edad (previo consentimiento informado), con presencia de al menos una de las comorbilidades consideradas de alto riesgo para la evolución del paciente con COVID-19 (Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y cardiopatía) y diagnóstico de neumonía por COVID-19 (prueba de PCR o antígenos positiva para COVID-19) que ameritaron hospitalización con ≥ 2 puntos del índice CURB-65 ó al menos categoría III del índice de severidad de la neumonía o PSI por sus siglas en inglés, además del juicio clínico pero que no presentaron 3 criterios menores o ninguno de los 2 criterios mayores de neumonía grave (Sociedad Americana de Tórax 2019, Sociedad Británica de Tórax y Guía para el manejo de COVID-19 de China) al ingreso: requerimiento de ventilación mecánica asistida o de vasopresores (Anexo 1).

58,59

Se excluyeron los pacientes con antecedente de alergia o hipersensibilidad a ivermectina, ausencia de criterios de hospitalización o con criterios de neumonía grave, mujeres embarazadas o en lactancia materna, pacientes que estuvieran participando en un protocolo de investigación en los últimos 3 meses, con alteración de la barrera

hematoencefálica como meningitis, con uso de medicamentos con actividad potencializadora de GABA (barbitúricos, bencodiacepinas, oxibato sódico y ácido valproico).

4.2 Estrategia de trabajo y análisis de datos

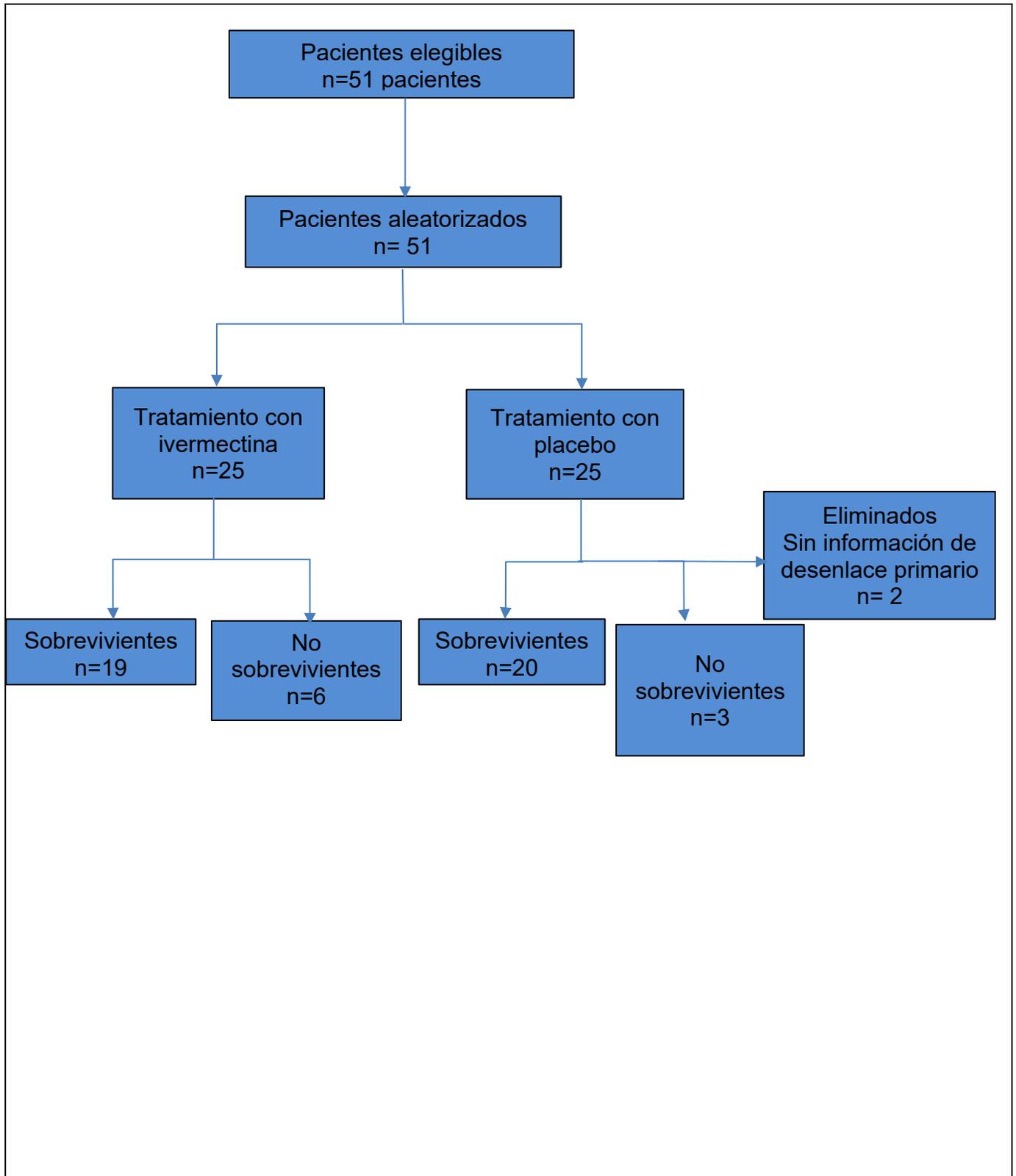
Se estudiaron pacientes adultos con neumonía por COVID-19 no grave (Sociedad Americana del Tórax 2019), todos con previa firma de consentimiento informado. Se realizó recolección de datos en plataforma digital que incluyó información demográfica, exploración física, determinación de PCR o prueba de antígenos para COVID-19, paraclínicos y tomografía computarizada de tórax (anexo 2). Se realizó aleatorización 1:1 en bloques de 6 para recibir tratamiento con ivermectina o placebo. Se utilizó Ivexterm® tabletas de 6 mg, proporcionado por Laboratorios Grossman S.A., sin costo para el paciente. El placebo fue una tableta con la misma forma, tamaño, color y composición química que la de ivermectina (Ivexterm®) pero sin el ingrediente activo, que de igual manera se proporcionó por Laboratorios Grossman, S.A. sin costo para el paciente. La dosis de Ivermectina fue de 400 µg/Kg de peso corporal, administrada en una dosis única al momento de la aleatorización. Posteriormente se realizó seguimiento clínico, bioquímico y de imagen hasta el egreso por mejoría o muerte al día 14 de los pacientes desde la administración de la intervención.

El tratamiento fue determinado por los médicos tratantes con base a lo señalado en el “Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-2019” de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud, los algoritmos interinos para la atención del COVID-19 (25 de junio del 2020), las “Recomendaciones para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19 Versión 6 de julio de 2020”, así como la Guía de Práctica Clínica institucional vigente para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa de Microsoft Excel, se efectuó un análisis descriptivo para explorar las características de la muestra; incluyendo medidas de frecuencia, porcentajes y proporciones para las variables cualitativas como sexo, sintomatología asociada, antecedente de tabaquismo, obesidad, hipertensión

arterial sistémica, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto agudo de miocardio, hiperuricemia y las características tomográficas (CORADS, afectación, patrón tomográfico y área pulmonar afectada); de tendencia central y dispersión para las cuantitativas como edad, talla, peso, tensión arterial, frecuencia respiratoria, saturación arterial de oxígeno, frecuencia cardíaca, temperatura, índice de masa corporal, días entre inicio de síntomas y la hospitalización, así como de las variables bioquímicas basales de los pacientes. Para las variables cuantitativas se realizó el estadístico F únicamente de las variables de interés para el objetivo primario de este estudio. Se realizó la prueba exacta de Fisher dado el pequeño número de la muestra, para las variables cualitativas incluyendo el contraste de la supervivencia a 14 días del grupo de pacientes tratado con ivermectina contra el tratado con placebo. Consideramos como estadísticamente significativo un valor de $p = < 0.05$.

4.4 DIAGRAMA DE FLUJO



5. RESULTADOS.

Ingresaron al estudio un total de 48 pacientes, de los cuales se aleatorizaron 1:1 para recibir el tratamiento con ivermectina (n=25) o placebo (n=23). A todos los pacientes que ingresaron se les realizó historia clínica, toma de muestras de laboratorio, gabinete y firma de consentimiento informado.

Se incluyeron para el análisis de eficacia 48 pacientes, 59.6% mujeres y 60.4% hombres. De los pacientes incluidos 25 recibieron ivermectina a una dosis de 400 mcg/Kg vía oral en dosis única y 23 recibieron placebo de la misma forma. La media de edad de los pacientes que recibieron ivermectina (56 ± 11 años) fue mayor que la media de edad en el grupo de placebo (52 ± 10), sin diferencias significativas.

La presencia de comorbilidades fue similar entre el grupo que recibió ivermectina o placebo. El 60.4% de los pacientes presentaban obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), 47.9% hipertensión arterial sistémica y 41.6% diabetes. Otras comorbilidades fueron poco frecuentes y no se incluyeron pacientes con enfermedad renal o hepática crónica. El tiempo de inicio de síntomas fue similar entre ambos grupos (8.2 ± 4.1 días para la población total), así como la sintomatología al ingreso, siendo lo más frecuente la presencia de disnea, tos, fiebre, mialgias, cefalea y artralgias. Los pacientes reclutados se encontraron sin hipotensión arterial, taquipnea ni hipoxemia, manteniendo una tensión arterial media sistólica de 114.7 ± 15 , diastólica de 71.2 ± 7.9 mmHg, frecuencia respiratoria media de 22 ± 2 latidos por minuto y saturación de oxígeno por oximetría de pulso de $91.1 \pm 7.8\%$ (tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de neumonía no grave por COVID-19 (n=48).				
<u>Variable</u>	<u>Ivermectina</u> n = 25	<u>Placebo</u> n = 23	<u>Global</u> n = 48	<u>Valor de P</u>
Edad (años)	56±11	52 ±10	54.1 ± 10.7	0.37

Sexo masculino (%)	13/25 (52%)	16/23 (69.5%)	29/48 (60.4%)	0.35
Sexo femenino (%)	12/25 (48%)	7/23 (30.5%)	19/48 (59.6%)	0.35
Talla (m)	1.60 ± 0.11	1.65 ± 0.10	1.62 ± 0.11	0.22
Peso (Kg)	87.5 ± 20.9	89.3 ± 19.7	88.4 ± 20.1	0.39
TAS (mmHg)	115 ± 15	113 ± 14	114.7 ± 15	0.30
TAD (mmHg)	71 ± 7	71 ± 8	71.2 ± 7.9	0.29
FR (rpm)	22 ± 2.4	22 ± 2.3	22 ± 2	0.42
SatO2 (%)	91.2 ± 7.2	91 ± 8.5	91.1 ± 7.8	0.20
FC (lpm)	74 ± 10	78 ± 10	76.3 ± 10.8	0.45
Temperatura (°C)	36.4 ± 0.28	36.3 ± 0.4	36.4 ± 0.39	0.003
IMC (Kg/m ²)	34.2 ± 9.0	32.9 ± 7.5	33.6 ± 8.2	0.19
Disnea	24 (96%)	21 (91%)	45 (93.7%)	0.6
Tos	21 (84%)	21 (84%)	36 (75%)	1
Fiebre	19 (76%)	16 (69%)	35 (72.9%)	0.74
Mialgias	18 (72%)	16 (69%)	34 (70.8%)	1
Fatiga	21 (84%)	10 (43.4%)	31 (64.5%)	0.05
Cefalea	13 (52%)	15 (65%)	28 (58.3%)	0.39
Artralgias	16 (64%)	12 (52%)	28 (58.3%)	0.55
Odinofagia	8 (32%)	8 (34%)	16 (33.3%)	1
Dolor torácico	5 (20%)	5 (20%)	14 (29.1%)	1
Disgeusia	3 (12%)	7 (30%)	10 (20.8%)	0.40
Anosmia	4 (16%)	5 (21%)	9 (18.75%)	1

Diarrea	7 (28%)	2 (8.6%)	9 (18.75%)	0.23
Escalofríos	2 (18%)	4 (17%)	6 (12.5%)	0.22
Dolor abdominal	1 (4%)	1 (4%)	3 (133%)	0.47
Rinorrea	3 (12%)	0	3 (6.25%)	0.23
Vómito	0	2 (8.6%)	2 (4.16%)	0.22
Cianosis	0	1 (4.3%)	1 (2.08%)	0.47
Conjuntivitis	0	1 (4.3%)	1 (2.08%)	0.47
Obesidad	16 (64%)	13 (56.5%)	29 (60.4%)	0.43
HAS	11 (44%)	12 (52%)	23 (47.91%)	0.48
Diabetes	10 (40%)	10 (43.4%)	20 (41.6%)	0.47
EPOC	0	1 (4.3%)	1 (2.08%)	-
IAM	1 (4%)	0	1 (2.08%)	-
Hiperuricemia	1 (4%)	0	1 (2.08%)	-
Tabaquismo	1 (4%)	0	1 (2.08%)	-
Días entre el inicio de síntomas y la hospitalización	8.5 ± 3.6	7.9 ± 4.5	8.2 ± 4.1	0.15

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria, HAS: hipertensión arterial sistémica; IAM: infarto agudo del miocardio; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

De los exámenes de laboratorio basales determinados no se obtuvieron los resultados de algunas de las variables bioquímicas. Se encontró una media de glucosa sérica, AST, ALT más elevada en el grupo de ivermectina contra el grupo placebo. La mediana de

ferritina en el grupo de ivermectina fue de 842.3 mg/dL y en el de placebo 719 mg/dL. Dentro de las características gasométricas al ingreso, la PaO₂/FiO₂ fue más baja en el grupo de placebo. Con el estudio de tomografía simple de tórax se demostró que mayoría de los pacientes de ambos grupos presentaron una afectación bilateral (95.8%), con un área pulmonar afectada del 51-75% (56.2%), vidrio despulido (41.6%) y consolidación (20.8%) como los patrones radiológicos más comunes (Tabla 3).

Tabla 3. Características bioquímicas y de imagen de los pacientes con diagnóstico de neumonía no grave por COVID-19 (n=48).			
<u>Variable</u>	<u>Ivermectina</u>	<u>Placebo</u>	<u>Global</u>
	n = 25	n = 23	n = 48
Glucosa mg/dL	188 ± 100	151 ± 66	171 ± 87
Creatinina mg/dL	0.71 ± 0.7	0.87 ± 0.2	0.78 ± 0.25
Urea mg/dL	33.2 ± 19.6	35.4 ± 11.5	34.2 ± 16.2
BUN mg/dL	15.2 ± 8.1	16.7 ± 5.5	15.9 ± 7.0
Sodio mEq/L	136 ± 4.9	138 ± 4.5	137.3 ± 4.7
Potasio mEq/L	4.2 ± 0.05	4.2 ± 1.05	4.1 ± 0.8
Cloro mEq/L	100 ± 4.0	101 ± 3.5	100.9 ± 3.8
BT mg/dL	0.65 ± 0.23	0.70 ± 0.27	0.67 ± 0.25
AST U/L	61.7 ± 53.8	40.3 ± 15.5	51.2 ± 41
ALT U/L	68.7 ± 77.5	45.9 ± 40.3	57.5 ± 62
DHL U/L	396 ± 148	378 ± 104	387 ± 127
Albúmina g/dL	3.6 ± 0.38	3.5 ± 0.4	3.4 ± 0.4
Colesterol tota mg/dL	154 ± 79	139 ± 78	150 ± 78

Triglicéridos mg/dL	171 ± 106	151 ± 82	163 ± 96
C-LDL mg/dL	72.7 ± 35.1	48.4 ± 24.5	60 ± 29
C-HDL mg/dL	25.05 ± 12	58.1 ± 32	41 ± 23
Proteína C reactiva mg/L	16.9 ± 14.1	11.3 ± 4.1*	41 ± 80
Ferritina µg/L	1416 ± 1406	957.2 ± 916	1171 ± 1166
CPK U/L	126 ± 81	142 ± 132	134 ± 106
CK-MB U/L	58 ± 60	31.4 ± 21.7	44.9 ± 45.3
Leucocitos x10 ⁹	8.9 ± 3.8	7.3 ± 2.8	8.13 ± 3.42
Hb mg/dL	14.3 ± 2.2	13.9 ± 2.5	14.1 ± 2.3
Hto %	43.1 ± 6.1	43.5 ± 5.4	43.3 ± 5.7
Plaquetas x10 ⁹	225,478 ± 82,784	219,800 ± 71,784	222,520 ± 76,468
Neutrófilos x10 ⁹	7.4 ± 3.6	5.9 ± 2.8	6.66 ± 3.30
Linfocitos x10 ⁹	0.96 ± 0.65	0.93 ± 0.42	0.95 ± 0.541
Eosinófilos x10 ⁹	0.06 ± 0.18	0.04 ± 0.23	0.03 ± 0.13
Dímero D µg/mL	0.39 ± 0.45	0.37 ± 0.33	0.39 ± 0.37
VSG s	36.1 ± 18.1	32.5 ± 17.5	34.3 ± 17.5
TPT s	28.7 ± 5.8	29.2 ± 1.1	28.9 ± 6.1
TP s	12.3 ± 1.36	12.2 ± 1.02	12.2 ± 1.16
INR	1.15 ± 0.12	1.11 ± 0.08	1.1 ± 0.10
Fibrinógeno mg/dL	998 ± 466	831 ± 293	373 ± 900
pH	7.45 ± 0.04	7.45 ± 0.03	7.45 ± 0.03
PaCO2 mmHg	32 ± 6.6	29.4 ± 4.9	30.8 ± 5.9
PaO2 mmHg	77.3 ± 26.9	63.3 ± 14.5	70.8 ± 22.9

HCO ₃ mEq/L	22.2 ± 3.5	20.8 ± 3.4	21.6 ± 3.5
Lactato mmol/L	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.6
SatO ₂ %	91.3 ± 11.2	91.4 ± 5.5	91.3 ± 8.9
FiO ₂ %	41.1 ± 20.3	40.6 ± 17.8	40.9 ± 19
PaO ₂ /FiO ₂	213 ± 84	179 ± 72	197.6 ± 80.2
Tomografía simple de tórax			
CORADS 4	1 (4%)	0	1 (2.08%)
CORADS 5	24 (96%)	22 (95.6%)	46 (95.8%)
Afectación bilateral	24 (96%)	22 (95.4%)	46 (95.8%)
Patrón**			
Vidrio despulido	10 (40%)	10 (43.4%)	20 (41.6%)
Empedrado	1 (4%)	1 (4.3%)	2 (4.16%)
Consolidación	7 (28%)	8 (34.7%)	15 (31.25%)
Área pulmonar afectada			10 (20.8%)
0-25	1 (4%)	0	1 (2.08%)
26-50	4 (16%)	6 (26%)	10 (20.8%)
51-75	14 (56%)	13 (56.5%)	27 (56.2%)
>75	5 (20%)	4 (17.3%)	9 (18.7%)
<p>ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; BT: bilirrubina total; BUN: nitrógeno ureico en sangre; CPK: creatina-fosfoquinasa; CK-MB: isoenzima MB de creatina-fosfoquinasa; DHL: deshidrogenasa láctica; Hb: hemoglobina; HCO₃: bicarbonato; Hto: hematocrito; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de trombosplastina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PaCO₂:</p>			

presión arterial de dióxido de carbono; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Los resultados respecto al desenlace de mortalidad a 14 días, de los pacientes tratados con ivermectina, demostraron no tener diferencia significativa comparado con los pacientes tratados con placebo, habiendo fallecido 6 pacientes en el grupo de ivermectina y 3 en el grupo de placebo (Prueba exacta de Fisher, $p=0.13$). De los 9 pacientes que fallecieron, 2 requirieron de ventilación mecánica invasiva (Tabla 4).

Tabla 4. Desenlaces de eficacia de los pacientes con neumonía no grave por COVID-19 (n=48).				
Desenlace	Ivermectina (n = 25)	Placebo (n = 23)	Total (n = 48)	Valor de p
Mortalidad por cualquier causa	6 (24%)	3 (13.04%)	9 (18.75%)	0.13
Supervivencia a los 14 días	19 (76%)	20 (86.9%)	39 (81.25%)	0.13
Pacientes con AMV	1 (2.08%)	1 (2.08%)	2 (4.16%)	0.41
AMV: asistencia mecánica ventilatoria				

Dentro de las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio e imagen de los pacientes que murieron tanto en el grupo de ivermectina como en el de placebo, respecto a los pacientes que sobrevivieron se encontró una mayor edad (> 65 años), comorbilidades (obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes), una media de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas menor y una PaO2/FiO2 más baja. Del total de los pacientes que murieron, el 100% tuvo una afectación mayor al 50% del área pulmonar con tomografía computarizada, 44% de los pacientes más del 75% de afectación del área pulmonar (Tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes no sobrevivientes con diagnóstico de neumonía no grave por COVID-19 (n=48).		
No sobrevivientes		
Variables	Ivermectina (n = 6)	Placebo (n = 3)
Edad (años)	58.8 ± 8.3	55 ± 10.5
Días entre el inicio de síntomas y la hospitalización	6.3 ± 1.8	8.3 ± 5.5
Comorbilidades		
Edad ≥ 65	1/6 (16.6%)	1/3 (33.3%)
Obesidad	3/6 (50%)	2/3 (66.6%)
Hipertensión arterial sistémica	3/6 (50%)	3/3 (100%)
Diabetes	3/6 (50%)	3/3 (100%)
Resultados de laboratorio		
Glucosa mg/dL	162.5 ± 73	180 ± 104
BUN mg/dL	14.5 ± 9.0	17.4 ± 8.5
AST U/L	97.9 ± 108	41.6 ± 8.9
ALT U/L	101.4 ± 143	42.5 ± 27.5
DHL U/L	566 ± 232	529 ± 235
PCR* mg/L	23 ± 26	334 ± 167
Ferritina* µg/L	NA	2033 ± 1606

CPK* U/L	144 ± 60	100 ± 94
Leucocitos x 10 ⁹ /L	6.3 ± 2.8	8.1 ± 3.5
Plaquetas x 10 ⁹ /L	170000 ± 25461	178,000 ± 49729
Neutrófilos x 10 ⁹ /L	5.1 ± 2.7	6.5 ± 3.1
Linfocitos x 10 ⁹ /L	0.80 ± 0.32	0.83 ± 0.18
Fibrinógeno	360 ± 365	537 ± 120
TPT	26.3 ± 0.89	31.3 ± 3.0
Dímero D µg/mL	0.22 ± 0.02	0.31 ± 0.02
PaO ₂ /FiO ₂	164 ± 64	188 ± 95
PaO ₂ mmHg	69.8 ± 14	70 ± 21
Área de afectación pulmonar- Tomografía simple de tórax (CORADS)		
Daño bilateral	6/6 (100%)	3/3 (100%)
0-25	0	0
26-50	0	0
51-75	4/6 (66.6%)	1/3 (33.3%)
>75	2/6 (33.3%)	2/3 (66.6%)
ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; CPK: creatina-fosfoquinasa; DHL: deshidrogenasa láctica; PCR: proteína C reactiva; TPT: tiempo parcial		

de trombosplastina; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

*Se obtuvo el valor de PCR en 2/3 pacientes en el grupo placebo y 3/6 pacientes en el grupo de ivermectina. Se obtuvo el valor de ferritina solo en 1 paciente del grupo de ivermectina = 405, y de 2/3 pacientes en el grupo de placebo. Se obtuvo el valor de CPK en 2/3 pacientes en el grupo placebo.

En cuanto a los eventos adversos registrados en nuestro estudio, únicamente se reportaron en 5 pacientes del grupo de ivermectina (20%) contra 3 pacientes en el grupo placebo, siendo las náuseas la sintomatología más reportada en los pacientes tratados con ivermectina. No se reportaron efectos adversos graves (Tabla 6).

Tabla 6. Eventos adversos de los pacientes tratados con ivermectina y con neumonía no grave por COVID-19.		
Eventos adversos n(%)	Ivermectina N = 25	Placebo N = 23
Cualquier evento adverso	5 (20%)	3 (13%)
Náusea	2 (8%)	0
Cefalea	1 (4%)	1 (4.3%)
Ansiedad	1 (4%)	1 (4.3%)
Dispepsia	1 (4%)	0 (0%)
Diarrea	0 (0%)	1 (4.3%)
Eventos adversos serios	0 (0%)	0 (0%)

6. DISCUSIÓN.

En el presente estudio prospectivo se encontró una mortalidad hospitalaria al día 14 del 24% en los pacientes del grupo que recibió ivermectina 400 µg/Kg en dosis única y del 13% en el grupo que recibió placebo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.13$).

La mortalidad reportada en nuestro estudio es contrastante con los resultados de otros ensayos clínicos aleatorizados como el de Niaee y colaboradores (2020) un ensayo clínico doble ciego controlado por placebo, donde el 87% de la población reclutada fue catalogada como neumonía no grave por COVID-19 ($n=180$), compuesto por 6 grupos entre los que se incluyeron tratamiento en dosis única con ivermectina (200 µg/kg), tres dosis bajas de intervalo de ivermectina (200, 200, 200 µg/kg), dosis única de ivermectina (400 µg/kg) y tres dosis altas de ivermectina a intervalos (400, 200, 200 µg/kg), encontrando una reducción en el riesgo de mortalidad alrededor del 15% en los brazos tratados con ivermectina. De igual manera Khan y colaboradores (2020) en otro estudio ambilectivo compararon 115 pacientes tratados con Ivermectina con una cohorte de 133 pacientes que recibieron tratamiento estándar. Se observó menor mortalidad en el grupo tratado con ivermectina (0.9% vs 6.8%, $p<0.05$), así mismo se hizo mención que hasta la fecha, se han utilizado diversas pautas posológicas del tratamiento, lo cual refleja que no se tiene clara la dosis más apropiada.^{60,54}

A pesar de lo ya mencionado, recientemente un metaanálisis conducido por Zein y colaboradores (2021), donde se incluyeron 9 ensayos clínicos aleatorizados ($n=1788$ pacientes) y en que se encontró un descenso en la mortalidad (RR 0.39 [95% 0.20-0.74], $p=0.004$, $I^2:58.2\%$, $p=0.051$), encontró que la heterogeneidad entre los estudios (debida a la diferencia en la población reclutada, el grupo control comparado y dosis de ivermectina) y la baja potencia estadística de los mismos (por el bajo número de pacientes reclutados) hacen factible un alto riesgo de sesgo, con una baja certeza de evidencia para extrapolar conclusiones sólidas que permitan demostrar la eficacia de este medicamento.⁵⁷

Por lo tanto, para poder identificar si existe beneficio del uso de ivermectina en alguna etapa del COVID-19, se sugiere realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados, así como lo sugieren las Guías de Práctica Clínica internacionales (Guía NIH). Sin embargo, ante la disponibilidad de vacunas y nuevos tratamiento específicos contra el SARS-CoV-2, el estudio del reposicionamiento de otras terapias se vuelve cada vez menos factible.^{57,73}

En cuanto a la población reclutada en nuestro estudio, esta fue homogénea, las características clínicas y epidemiológicas basales fueron balanceadas entre los grupos. La edad media de los pacientes fue similar a la reportada en China (media de edad de 56 años) y mayor a la reportada en otras series nacionales. Dentro de las características basales, la presencia de disnea, tos, fiebre, mialgias, cefalea y artralgias fueron la sintomatología asociada más frecuente, mientras que la obesidad (IMC >30 kg/m²), hipertensión arterial sistémica y diabetes fueron las comorbilidades asociadas más comunes. Estos hallazgos son similares a las características epidemiológicas previamente reportadas a nivel nacional o internacional. En cuanto a las características bioquímicas basales, estas no fueron diferentes a lo reportadas en otras cohortes internacionales, de igual manera reportamos una media basal de AST de 51.2 ± 41 U/L, DHL 387 ± 127 U/L, tendencia a la hipoalbuminemia (3.4 ± 0.4 g/dL) y una media de linfocitos de 0.95 ± 0.541 x 10⁹ (linfopenia), así como un amplio deterioro radiográfico, hallazgos que se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad. Es importante destacar que no se realizaron determinaciones en todos los pacientes de otros marcadores inflamatorios para identificar complicaciones como el síndrome de hiperinflamación o síndrome de tormenta de citocinas los cuales incrementan el riesgo de mortalidad.^{4,61, 62, 63,64,65, 66}

La mortalidad hospitalaria en la población total fue del 18% siendo todas asociadas al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda como parte de la progresión de la infección por COVID-19, similar a lo expresado en otros estudios de pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19, donde se reporta un rango de mortalidad del 2-26%, como ejemplo de ello se encuentra la cohorte de Huang y colaboradores (2020) donde se reportó una mortalidad del 38% y 4% de los pacientes que ameritaron cuidados intensivos y los que no lo requirieron respectivamente. En Nueva York, Richardson y

colaboradores (2020), comunicaron que las tasas de mortalidad para las personas de 18 a 65 años y los mayores de 65 años que no recibieron ventilación mecánica fueron 1,98% y 26,6% respectivamente. Recientemente una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 42 estudios, informó que de un total de 423,117 pacientes fallecieron 35,020, obteniendo una prevalencia de mortalidad global del 17.62% (95% IC, 14.26-21.57%).^{7,8,9}

A la fecha se han publicado diversas herramientas predictoras de gravedad y mortalidad asociadas a COVID-19 tales como MuLBSTA, CALL score, COVID-GRAM y 4C que incluyen parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos. Además se han publicado varias actualizaciones de los parámetros clínicos y bioquímicos de gravedad en diversas guías internacionales (IDSA, China, NIH) agregándose la presencia de saturación de oxígeno $\leq 93\%$ y una afectación pulmonar $>50\%$ como factores determinantes de neumonía grave. Algunos estudios publicados posteriormente, como el de Neto y colaboradores (2021) evaluaron escalas de estratificación de riesgo en una cohorte retrospectiva binacional de pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 en Sao Paulo y Barcelona, incluyendo el Índice de Severidad de Neumonía (PSI), CURB, CURB-65, qSOFA, Infectious Disease Society of America y American Thoracic Society Minor Criterios, REA-UCI, SCAP, SMART-COP, CALL, COVID GRAM y 4C, los autores concluyeron que los criterios ATS/IDSA-2019 no eran los más adecuados para estratificar la gravedad en los pacientes con neumonía por COVID-19 ni para predecir la progresión de la enfermedad o muerte.^{67,68, 69, 70,71, 72, 73, 74}

El presente estudio tuvo como limitación principal la falta de posibilidad de continuar con el reclutamiento de pacientes, mismo que afectó el poder estadístico para detectar diferencias estadísticamente significativas de nuestro objetivo primario, así mismo. No se contó con la determinación de las variantes del virus de SARS-CoV-2, debido a que se han reportado diferencias tanto en los cuadros clínicos como en la gravedad de la enfermedad relacionado con la variante del SARS-CoV-2 causante de la enfermedad. La autorización de nuestro estudio se realizó con el uso de los criterios de la ATS/IDSA 2019 para la estratificación de la gravedad de los pacientes con neumonía por COVID-19. En la población estudiada se reportó una media basal de saturación de oxígeno de 91.3 $\pm 8.9\%$, sin embargo, la afección pulmonar por tomografía simple de tórax fue $>50\%$ en la mayoría de los pacientes. Es decir, con los nuevos criterios de estratificación de la

gravedad de la neumonía por COVID-19, la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio podrían ser reclasificados como portadores de neumonía grave, lo cual podría explicar en parte la mortalidad hospitalaria reportada.

7. CONCLUSIONES.

En pacientes adultos con neumonía por COVID-19 hospitalizados no grave, el uso de ivermectina 400 µg/Kg en dosis única no mostró diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en la mortalidad hospitalaria al día 14.

Se requieren de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, con un adecuado poder estadístico para determinar si existe beneficio del uso de ivermectina en alguna etapa del COVID-19.

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report-149. 2020.06.17. En: World Health Organization [página de internet]. Consultado el [29/06/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

² BMJ Best Practice. Enfermedad de coronavirus (COVID-19). Abril 17, 2020.

³ Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

⁴ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adults inpatients with COVID 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

⁵ Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxyclozoquine and azithromycin in 80 COVID-10 patients with at least a six-day follow up. A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease*. Abril, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>

⁶ Valente-Acosta B, Hoyo-Ulloa I, Espinosa-Aguilar L, et al. COVID-19 severe pneumonia in Mexico City – First experience in a Mexican hospital. Mayo 1, 2020. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20080796>

⁷ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

⁸ Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York area. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

⁹ Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21:855. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.

¹⁰ Anastasiou IA, Eleftheriadou I, Tentolouris A, et al. In Vitro Data of Current Therapies for SARS-CoV2. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2020;27(27):4542-4548. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867327666200513075430>

¹¹ Información para Prescripción Amplia. Ivermectina (Ivexterm®). Laboratorios Grossman, S.A. Junio del 2015.

¹² Molyneux DH Ward SA Reflections on the Nobel Prize for Medicine 2015--The Public Health Legacy and Impact of Avermectin and Artemisinin. *Trends Parasitol* 2015 Dec;31(12):605-607. doi: 10.1016/j.pt.2015.10.008

¹³ Tisch DJ, Michael E, Kazura JW. Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 514–23.

¹⁴ Smit MR, Ochomo EO, Aljanyoussi G et al. 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* 2018; 18: 615–26

¹⁵ Laing R., Gillan V, Devamey E. Ivermectin- Old Drug, New Tricks. *Trends in Parasitology*. 2017; 33(6): 463-472. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.004>.

¹⁶ Chaccour C, Rabinovich NR. Ivermectin to reduce malaria transmission III. Considerations regarding regulatory and policy pathways. *Malar J* 2017; 16: 162.

¹⁷ Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.*, 443 (3) (2012), pp. 851-856

¹⁸ Tay MY, Fraser JE, Chan WKK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antivir. Res.*, 99 (3) (2013), pp.301-306

¹⁹ Gotz V, Magar L, Dornfeld D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci. Rep.*,6(2016), p. 23138

²⁰ Xu T-L, Han Y, Liu W, Pang X-Y, Zheng B, Zhang Y, et al. (2018) Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*. *PLoS Negl Trop Dis* 12(11): e0006934. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006934>

²¹ Yamasmith E, Avirutnan P, Mairiang D, et al. Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial: He 34th Annual Meeting the Royal College of Physicians of Thailand, Internal Medicine and One Health, Chonburi, Thailand (2018).

²² Edwards G, Dingsdale A, Helsby N, et al. The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 35 (6):681–4. PMID: 3234475

²³ Gonzalez Canga A, Sahagun Prieto AM, Diez Liebana MJ, et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J.* 2008; 10(1):42–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9> PMID: 18446504

²⁴ Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics* (2017) 70, 495–505

²⁵ Navarro M, Camprub D, Requena-Mendez A et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob Chemother* 2020; 75: 827–834
doi:10.1093/jac/dkz524

²⁶ 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. PMID: 12362927

²⁷ Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectine for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. 2019. *The Lancet Infectious Diseases*. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30289-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30289-0)

²⁸ Gardon J, Boussinesq M, Kamgno J, et al. Effects of standard and high doses of ivermectin on adult worms of *Onchocerca volvulus*: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 20;360(9328)-19. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09456-4.

²⁹ Navarro M, Camprub D, Requena-Mendez A et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob Chemother* 2020; 75: 827–834
doi:10.1093/jac/dkz524

³⁰ Muñoz J, Ballester MR, Antonijoan RM, Gich I, Rodríguez M, Colli E, et al. (2018). Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *PLoS Negl Trop Dis* 12(1): e0006020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006020>

³¹ Caly L, Druce JD, Catton MG et al. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS CoV-2 in vitro. March 2020. *Antiviral Research*. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

³² Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020;34(5):3023-3026.

³³ Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido J, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model, *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.363242>

³⁴ Konno Y, Kimura I, Uriu K, et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferón antagonist whose activity is further increased by a naturally occurring elongation variant. *bioRxiv preprint*. May 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088179>.

³⁵ Sen Gupta PS, Biswal S, Panda SK, Ray AK, Rana MK. Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin-alpha with in-vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-10.

³⁶ 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* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-73308/v1>.

- ³⁷ Soboslay PT, Ldder CGK, Hoffmann WH, et al. Ivermectin-facilitated immunity in onchocerciasis; activation of parasite-specific Th1-type responses with subclinical *Onchocerca volvulus* infection. *Clin Exp Immunol* 1994; 96:238-244.
- ³⁸ Bray M, Rayner C, Noël F, et al. Ivermectine and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the author responses. *Antiviral research.* 2020; 178. doi: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805>
- ³⁹ Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV 2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19:23. doi: [10.1186/s12941-020-00368-w](https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w)
- ⁴⁰ Gonzalez Canga A, Sahagun Prieto AM, Diez Liebana MJ, Fernandez Martinez N, Sierra Vega M, Garcia Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J.* 2008; 10(1):42–6. <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9> PMID: 18446504
- ⁴¹ Edwards G, Dingsdale A, Helsby N, Orme ML, Breckenridge AM. The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 35 (6):681–4. PMID: 3234475
- ⁴² Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(10):1122–33. PMID: 12362927
- ⁴³ Kudzi W, Doodoo AN, Mills JJ. Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of

ivermectin in humans? *BMC Med Genet.* 2010; 11:111. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-111> PMID: 20630055

⁴⁴ Verrest L, Dorlo TPC. Lack of Clinical Pharmacokinetic Studies to Optimize the Treatment of Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(6):583–606. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0467-3> PMID: 27744580

⁴⁵ Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial (Preprint).

⁴⁶ Mahmud R. Clinical Trial of Ivermectin Plus doxycycline for the treatment of COVID-19 Infection. *ClinicalTrials.Gov.* 2020. NCT04523831

⁴⁷ Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque W. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID 19 cases: a single centre, open label, randomized controlled study. *IMC J Med Sci* 2020; 14(2).

⁴⁸ Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv.* 2020

⁴⁹ Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A randomized trial of Ivermectin Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>.

⁵⁰ Morgenstern J, Redondo JN, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical

diagnosis of COVID-19 at the medical center Bournigal and Punta Cana, Dominican Republic. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>.

⁵¹ Robin RC, Alam RF, Saber S, Bhiuyan E, Murshed R, Alam MT. A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. 2020:10-15

⁵² Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin, and Aspirin. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>.

⁵³ Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). *Chest*. 2020.

⁵⁴ Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*. 2020.

⁵⁵ Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in Covid-19. *Arch Bronconeumol*. 2020

⁵⁶ Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). medRxiv. 2020

⁵⁷ Zein AF, Sulistiyana CS, Raffaello WM, et al. Ivermectin and mortality in patients with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021; 15. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102186>

⁵⁸ Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382.

⁵⁹ Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250.

⁶⁰ Niaee MS, Namdar P, Allami A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2021;14(6):266-273.

⁶¹ Brizuela EO, Villanueva M, González MF, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City: A prospective cohort study. *Rev Invest Clin*. 2020;72(3):165-77. Doi: 10.24875/RIC-20000211

⁶² Fernández FA, Luna MA, Esparza L, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104: 572-579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.086>

⁶³ Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>

⁶⁴ Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan China. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

- ⁶⁵ Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations:systematic review and meta-analysis. *BJM*. 2020;0(0). Doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536
- ⁶⁶ Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults A Systematic Review. *JAMA*.2021;4(9):e2126456. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26456
- ⁶⁷ Guo L, Wei D, Zhang X, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: The MuLBSTA score. *Front. Microbiol*. 2019;10: 2752. Doi: 10.3389/fmicb.2019.02752
- ⁶⁸ Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 Pneumonia: The CALL score. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(6): 1393-9. Doi:10.1093/cid/ciaa414
- ⁶⁹ Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8): 1081-1089. Doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
- ⁷⁰ Knight SR, Ho A, Pius R, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: development and validation of the 4C mortality score. *BMJ*.2020;370:m3339. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3339>.
- ⁷¹ Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Disease Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa478. Doi:10.1093/cid/ciaa478

⁷² National Health Commission. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (7th trial versión). Chin Med J (Engl). 2020 May 5;133(9):1087-1095. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.

⁷³ COVID-19 Treatment guidelines panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 Apr 21-2022 May 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>

⁷⁴ Neto FL, Marino LO, Torres A, et al. Community-acquired pneumonia severity assessment tolos in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study Clinical Microbiology and Infection. 2021;27:1037.e1-1037e8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.002>

9. ANEXOS.

Anexo 1.

Tabla 1. Criterios de neumonía grave Sociedad Americana de Tórax 2019, Sociedad Británica de Tórax y Guía para el manejo de COVID-19 de China. Se requiere un criterio mayor o ≥ 3 menores.

Criterios menores

Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto

PaO₂ / FiO₂* ≤ 250 mmHg

Infiltrados multilobares

Confusión / desorientación

Uremia (BUN > 20 mg/dL)

Leucopenia** (leucocitos < 4,000 células/mcL)

Trombocitopenia (plaquetas < 100,000/mcL)

Hipotermia (temperatura corporal < 36° C)

Hipotensión que requiera resucitación agresiva con líquidos

Criterios mayores

Choque séptico con necesidad de vasopresores

Falla respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica

*Nota: Con altitud > 1000 metros sobre el nivel del mar, esta fórmula se debe corregir de la manera siguiente: $PaO_2/FiO_2 \times [\text{presión atmosférica (mmHg)/760}]$.

**Secundaria solamente a infección (no inducida por quimioterapia u otra causa).

Fuente: Sociedad Americana de Tórax 2019.

Anexo 2.

Plataforma electrónica remota (Fractals Clinical Research) Disponible en:

http://fractalscro.com.mx/BDI_IMSS/app_Login/



En la plataforma se registraron los siguientes datos:

1. Datos de identificación del paciente
2. Historia clínica.
3. Exploración física.
4. Laboratorio.
5. Tomografía computarizada de tórax
6. Eventos adversos.

VARIABLES REGISTRADAS				
No. Paciente	Talla	Glucosa	CORADS	Patrón
Hospital	Peso	Urea	1	Vidrodespulido
NSS	TAS	Creatinina	2	Consolidación
Fecha de nacimiento	TAD	BUN	3	Empedrado
Edad	FR	Ácido úrico	4	Mixto

Género	SATO2	P	5	
Fecha de ingreso	FC	Ca	6	
Fecha de egreso	T	Mg		
Alta por mejoría	Tos	Na		Afectación pulmonar
Alta por defunción	Mialgias	K		Bilateral
Fecha del alta				Unilateral
Días hospitalización	Fatiga	Cl		
Fecha de ventilación mecánica invasiva	Fiebre	Amilasa		Área pulmonar afectada (%)
Fecha de inicio de apoyo aminérgico	Disnea	Lipasa		0-25
Fecha de inicio de síntomas	Cefalea	BT		26-50
Días Síntomas al ingreso	Artralgias	BD		51-75
Fecha de positividad	Odinofagia	BI		75-100
Número de serie de tratamiento	Escalofríos	AST		
Número de tabletas	Dolor Torácico	ALT		
Diabetes	Rinorrea	GGT		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Anosmia	DHL		
Índice de masa corporal	Disgeusia	Proteínas T		
Obesidad	Conjuntivitis	Albumina		
Hipertensión arterial sistémica	Diarrea	ALKP		
Hiperuricemia	Dolor Abdominal	Globulinas		
Tabaquismo	Vómito	COL/T		
	Cianosis	Trigliceridos		

		C-LDL		
		CHDL		
		PCR		
		Procalcitonina		
		Ferritina		
		CPK		
		CKMB		
		Troponina I		
		Leucocitos		
		HB		
		HTO		
		Plaquetas		
		Neutrofilos		
		Linfocitos		
		Monocitos		
		Eosinofilos		
		Basofilos		
		Dimero D		
		VSG		
		TP		
		TPT		
		INR		
		Fibrinógeno		
		pH arterial		
		PaCO2a		
		PaO2a		
		HCO3a		
		Lactato		
		SatO2 art		

		FiO2		
		PaO2/FiO2		

ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; BT: bilirrubina total; BUN: nitrógeno ureico en sangre; CPK: creatina-fosfoquinasa; CK-MB: isoenzima MB de creatina-fosfoquinasa; DHL: deshidrogenasa láctica; Hb: hemoglobina; HCO3: bicarbonato; Hto: hematocrito; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de trombosplastina; PaO2: presión arterial de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; VSG: velocidad de sedimentación globular.