

INCLUSIÓN DE LA IVERMECTINA EN LA PRIMERA LÍNEA DE ACCIÓN TERAPÉUTICA PARA COVID-19

Se reporta una muy significativa disminución de la Tasa de Letalidad con su uso

Aguirre Chang, Gustavo A. Research Gate. 2 de Mayo del 2020.

doi: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.34689.48482/4>

RESUMEN

Se revisa las evidencias existentes al 30 de Abril del 2020 en cuanto al uso de Ivermectina en COVID-19. También se hace un reporte de parte de los casos tratados a nivel local a la fecha.

Un estudio puesto a disposición el 3 abril del 2020 en la web en la revista Antiviral Research, encontró que in vitro con una sola dosis de Ivermectina se redujo el SARS-CoV-2 en 99.8% después de 48 horas. Posteriormente, el 19 de Abril del 2020, fue puesto a disposición en la web de SSRN un estudio que obtuvo participantes de 169 hospitales de todo el mundo, este estudio incluye 704 pacientes tratados con Ivermectina, y sus correspondientes 704 controles. Los Resultados del estudio indican que la Tasa de Letalidad en los pacientes hospitalizados que usaron Ivermectina fue 6.1 veces menor en comparación con los pacientes que no usaron Ivermectina (1.4 vs 8.5%).

Por su parte, en República Dominicana, el Médico Neumólogo Johnny Tavares reporta que va tratando 247 pacientes con Ivermectina con respuesta favorable en todos los casos y no ha manifestado ningún caso fatal.

De manera similar, a nivel local, si bien a la fecha aún no son muchos los casos documentados, se hace evidente que el uso de la Ivermectina resulta en una muy significativa disminución de la Tasa de Letalidad y además se observa que en el 100% de los casos tratados con Ivermectina se presenta una mejoría de la enfermedad y resolución de la fiebre dentro de las 48 horas de iniciado el tratamiento.

Se presenta un Nuevo Esquema Terapéutico según el Grado de Severidad y la Respuesta al Tratamiento, elaborado en base a la experiencia de los pacientes tratados a nivel local.

En la parte final se hace una evaluación del Riesgo-Beneficio del uso de Ivermectina, se da la Conclusión que, al no existir prácticamente riesgo en su uso, se recomienda formalizar su inclusión en la primera línea de acción terapéutica para COVID-19.

Finalmente se da Recomendaciones principalmente relacionadas al abastecimiento en los Establecimientos de Salud de todo el país.

Frente a la actual Pandemia del COVID-19, es necesario difundir con oportunidad las evidencias científicas y experiencias clínicas que se dan día a día, y en base a estas, se debe actualizar nuestros Planes y Esquemas Terapéuticos.

PLAN TERAPÉUTICO PARA COVID-19

Los resultados de las Autopsias en casos con COVID-19, han demostrado que en los pulmones se produce un Daño Alveolar Difuso (DAD) y membranas hialinas en los alveolos, ambos hallazgos característicos del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS), pero además se ha evidenciado un mayor grado de micro y macrotrombosis, incluido tromboembolismo pulmonar, en comparación a lo encontrado en los estudios de Anatomía Patológica de los casos con SARS Cov-1. Esto ha permitido tener un mejor conocimiento de las Etapas Fisiopatológicas de la Infección por SARS Cov-2, estableciéndose un Plan Terapéutico con 3 líneas de acción principales (ver Tabla 1 y Tablas de Anexos).

Tabla 1. PLAN TERAPÉUTICO PARA COVID-19

LAS 3 PRINCIPALES LÍNEAS DE ACCIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO

- 1) REDUCIR CARGA Y REPLICACIÓN VIRAL
- 2) REDUCIR LA HIPERCOAGUBILIDAD Y TROMBOFILIA.
- 3) REDUCIR LA AUTOINMUNIDAD Y EL SIRS.

La Primera Línea de Acción Terapéutica para COVID-19 está dirigida a reducir la Carga y Replicación Viral, siendo muy importante a este nivel el tratamiento precoz. Las evidencias a la fecha mencionan varias alternativas terapéuticas. En este documento, nos ocuparemos de la Ivermectina, por el importante impacto que hemos observado se obtiene en la reducción de la Tasa de Letalidad y la necesidad de Ventilación Mecánica (VM).

ANTECEDENTES Y SEGURIDAD DEL USO DE LA IVERMECTINA

La Ivermectina es un antiparasitario considerado por la OMS como medicamento esencial, aprobada por la FDA de los E.E.U.U., y ampliamente usada en humanos a nivel mundial desde hace casi 40 años. Hasta el año 2008 se habían administrado cerca de 2,000 millones de tabletas en más de 68 millones de personas en África, Latinoamérica y Yemen, con lo cual se logró erradicar la Oncocercosis y fue considerada por la OMS en el 2009 como un triunfo de la humanidad ante la adversidad. Se trata entonces de un medicamento del cual se tiene amplio conocimiento de su uso en humanos, no es un medicamento experimental, está libre de patentes, es fácilmente disponible, su seguridad es alta, es muy bien tolerada a la dosis habitual de 200 mcg. por kilo de peso (0.2 mg/kg.), y no se han reportado efectos secundarios relevantes, incluso al darla en dosis que duplican las habituales (ref. 1,2,3). En resumen, tenemos que se trata de un fármaco del cual ya se cuenta con mucha experiencia en su uso, que no se ha reportado toxicidad en los millones de tratamiento realizados y se puede dar con seguridad incluso a dosis muy por encima de las regulares (ref. 1 a 7).

ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE LA IVERMECTINA

Varios estudios muestran que la Ivermectina posee una actividad antiviral de amplio espectro, se ha encontrado in vitro que tiene efecto contra el HIV-1 y Dengue (8). Según los estudios publicados, la Ivermectina puede disociar al heterodímero IMP α / β 1 preformado, responsable del transporte nuclear de las cargas de proteínas virales (9). El transporte nuclear de proteínas virales es esencial para el ciclo de replicación y la inhibición de la respuesta antiviral del huésped, por lo que actuar en el proceso de transporte nuclear puede ser un enfoque terapéutico viable contra los virus de ARN (8,10,11).

REDUCCIÓN DE LA REPLICACIÓN VIRAL DEL SARS COV-2 CON IVERMECTINA

El primer estudio sobre el efecto de la Ivermectina en COVID-19 ha sido encabezado por Kylie Wagstaff del Biomedicine Discovery Institute (BDI) de la Universidad Monash en Melbourne, Australia (12). Este estudio en versión preliminar o preprinter. está disponible desde el 3 de abril del 2020 on line en la revista Antiviral Research. Ha sido realizado in vitro en cultivos celulares. Se encontró que, con una sola dosis de 5 mM de Ivermectina, dada 2 horas después de la infección con SARS-CoV-2, se redujo el ARN viral en 93% después de 24 horas y en 99,8% después de 48 horas, esto equivale a aproximadamente una reducción de 5,000 veces el ARN del coronavirus en 48 horas. A las 72 horas no se observaron mayores reducciones. El IC50 del tratamiento con Ivermectina se determinó en

~2mM bajo estas condiciones y los autores reportaron que no se observó toxicidad con ninguna de las concentraciones evaluadas.

Los autores manifiestan que puede ser ampliamente utilizada para tratar las poblaciones afectadas puesto que la Ivermectina ya cuenta con la aprobación para su uso en humanos por la FDA.

PRIMER ESTUDIO DEL USO DE IVERMECTINA EN COVID-19

El primer estudio del uso de Ivermectina en enfermos de COVID-19 lleva el título: "Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness" (14,15), fue puesto a disposición on line el 19 de Abril del 2020 en la web de SSRN: Social Science Research Network (Nota: este artículo fue retirado de SSRN posteriormente en Junio del 2020 por críticas en otra publicación a la fuente de datos). Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, que utiliza datos recolectados prospectivamente de pacientes con diagnóstico de COVID-19 entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2020, hospitalizados confirmados por prueba de laboratorio molecular de PCR.

Se utilizó una base de datos internacional de resultados de atención médica, no identificados, multinstitucional, que la publicación menciona cumple con los requerimientos de la FDA respecto a los datos que recopila.

Se obtuvo participantes de 169 hospitales de todo el mundo, el estudio incluye 704 un número elevado de pacientes con COVID-19 tratados con Ivermectina: 704 y sus correspondientes 704 controles. De los 704 tratados con Ivermectina, el 64.1% fueron de Hospitales de Norte América, 17.0% de Europa, 8.7% de Asia, 5.1% de África, 5.0% de Sud América y 0.1% de Australia. Para obtener los 704 controles se revisó 68,230 pacientes hospitalizados que no fueron tratados con Ivermectina. Se hizo el emparejamiento para que se traten de grupos coincidentes por edad, sexo, raza u origen étnico, comorbilidades y un puntaje de gravedad de la enfermedad (SOFA). La edad promedio fue de 53.7 años (+/- 17 años).

El promedio que recibió cada paciente de Ivermectina fue 150 mcg/Kg en una dosis.

Los Resultados del estudio indican que, en aquellos que requirieron VM la Tasa de Letalidad fue significativamente menor en los pacientes del grupo de Ivermectina (7.3% vs 21.3%) y la Tasa de Letalidad General fue más baja en el grupo con Ivermectina (1.4 vs 8.5%, $p < 0.0001$).

Los Resultados de este primer estudio son significativos en cuanto a la reducción de la Tasa de Letalidad, esta fue 6.1 veces menor en comparación con los pacientes que no usaron Ivermectina (1.4 vs 8.5%), esto es en cuanto a la Letalidad General. En el análisis de la Tasa de Letalidad de solo aquellos que requirieron VM, la Letalidad se reduce 2.9 veces (7.3% vs 21.3%) lo cual también es significativo, a pesar de tratarse de un estadio avanzado de la enfermedad. También se debe

tener en cuenta que estos resultados se han sido obtenidos con una dosis promedio de 150 mcg/kg, lo cual está por debajo de la dosis habitual de 200 mcg/kg.

REPORTE DE 247 CASOS CON COVID-19 TRATADOS CON IVERMECTINA POR MÉDICO NEUMÓLOGO EN REP. DOMINICANA

El Médico Neumólogo de República Dominicana, Johnny Tavárez Capellán de la ciudad de Puerto Plata, quien cuenta con casi 30 años de experiencia profesional, desde el 18 de abril del 2020, dio entrevistas a los medios de comunicación manifestando que se encontraba utilizando con éxito la Ivermectina para tratar pacientes con COVID-19 (15,16).

Explicó que el tratamiento que realiza consiste en dar 2 comprimidos de 6 mg (12mg de Ivermectina) al día por 2 días (esto equivale a una dosis por día de entre 150 a 200 mcg por kilo). Y en los que tienen más de 80 kilos la dosis que da es de 3 comprimidos de 6 mg (18mg) al día por 2 días (esto equivale a una dosis por día de entre 150 a 225 mcg por kilo) (16).

El Médico señala que la Ivermectina dada desde las primeras Fases de la enfermedad es muy eficaz y los resultados son muy buenos, en la mayoría de los casos antes de las 24 horas quedaban sin síntomas. También comentó que incluso casos con más de un 50% de compromiso pulmonar respondieron muy bien al tratamiento. Ninguno de los pacientes tratados ha tenido complicaciones. No ha manifestado ningún caso fatal, por lo que vendría obteniendo una Tasa de Letalidad de 0%. Los efectos secundarios han sido mínimos, los más frecuentes fueron náuseas y malestar gástrico, y una paciente presentó urticaria.

El Médico indica que van tratando 247 pacientes con Ivermectina al 28 de abril del 2020 (17), todos con resultados favorables. De los 247 casos, son más de 100 los que han recibido solo Ivermectina, y en los casos restantes recibieron inicialmente Hidroxicloroquina, pero la cual indica descontinuaron ya que este medicamento se agotó en la ciudad y esto también fue uno de los motivos de iniciar con Ivermectina. En la actualidad están realizando un levantamiento de información para un Estudio retrospectivo. En el seguimiento de los casos tratados, ninguno ha regresado complicado y se encuentran aparentemente saludables.

ESTUDIOS EN DESARROLLO

El sitio web Clinicaltrials.gov (18) es una base de datos de estudios clínicos. Al 01.05.20 hay 4 estudios que incluyen a la Ivermectina esperando reclutar pacientes. El primero es un ensayo doble ciego que combinará Hidroxicloroquina con Ivermectina, el segundo y tercero combinará Nitaxozanida con Ivermectina, y el cuarto es un estudio real life³⁶ que prueba varios medicamentos contra COVID-19.

A nivel local, en Perú, se ha elaborado un Protocolo de Investigación para la realización de un estudio para

evaluar la eficacia y seguridad de la Ivermectina frente a la Hidroxicloroquina como tratamiento de primera línea en pacientes con infección COVID-19. Se menciona que el estudio se realizaría en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud (19). En cuanto a las dosis a utilizar en este estudio, para los casos Leves consideran una dosis única de 300 mcg por Kg. de peso en ayunas, y para los Moderados 2 dosis de 300 mcg por Kg de peso en ayunas cada 24 horas.

Por otro lado, en la página web de un medio de comunicación de Argentina, se publica la noticia “Investigadores impulsan determinados fármacos para el tratamiento del COVID 19” (20), en su contenido se muestra el estudio a realizar en un Hospital de Argentina a cargo de un grupo de Médicos liderados por Héctor E. Carvallo. En el esquema que presentan, para los casos Moderados, la dosis establecida es de 24 mg o 400 mcg por kilo dados oralmente, en 1 dosis. Para los casos Severos la indicación es dar 24 mg. o 400 mcg por kilo vía sonda nasogástrica. Quedando la dosis de 200 mcg por kilo para los casos Leves.

Finalmente, la compañía biotecnológica MedinCell se encuentra trabajando desde antes en una versión inyectable de acción prolongada de Ivermectina para su uso contra la Malaria. Señalan que es un medicamento conocido, utilizado durante mucho tiempo y con pocos efectos indeseables. Ahora es de interés de la compañía investigar sobre su potencial eficacia contra el SARS CoV-2 (21).

ELABORACIÓN DE UN PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON IVERMECTINA

A nivel local, en la Ciudad de Lima, algunos Médicos de forma individual iniciaron a dar tratamiento con Ivermectina desde mediados de abril del 2020. En base a los estudios y experiencias mencionadas, un grupo de Médicos egresados de la Promoción 1983 de la Facultad de Medicina de San Fernando de la UNMSM, todos con más de 27 años de experiencia profesional, revisamos la seguridad del uso de la Ivermectina. Fue consenso que no se han reportado mayores efectos secundarios y que estos son poco frecuentes y leves. Se reporta con mayor frecuencia la presencia de malestar o dolor a nivel de estómago, mareos, visión borrosa, náuseas, diarrea y disminución de apetito. Se procedió entonces a elaborar un Primer Esquema de Tratamiento con Ivermectina para COVID-19 (ver Tabla 2).

Este Esquema se incluyó en una tabla más amplia en la cual se describe el PLAN TERAPÉUTICO Y TERAPIAS POTENCIALES PARA COVID-19 la cual se difundió tanto dentro del grupo de Médicos egresados de la UNMSM, como fuera del grupo.

En base a la experiencia con los casos que se iban tratando y ya con mayor seguridad en el uso de la Ivermectina, se procedió a actualizar la Tabla del PLAN TERAPÉUTICO la cual se compartió de forma desinteresada con muchos más Médicos, aquí se incluye el

Esquema de Tratamiento con Ivermectina. A la fecha, varios Hospitales y Establecimientos de Salud del MINSA, EsSalud y Privados del país, así como Médicos en su ejercicio individual, han iniciado a usar la Ivermectina en la primera línea de Acción Terapéutica contra el COVID-19.

Tabla 2. PRIMER ESQUEMA DE TRATAMIENTO ELABORADO DE IVERMECTINA PARA COVID-19 (versión del 22-04-20)

IVERMECTINA PARA COVID-19	
Presentación:	Frasco de 6mg/ml.
Dosis en general:	1 gota por Kilo de peso. 1 vez al día por 2 días.
Presentación:	Tabletas de 6mg.
Dosis para Adultos:	2 tab. al día por 2 días. Si pesa entre 80 a 110 Kg: dar 3 tab. al día x 2 días. Si pesa más de 110 Kg: dar 4 tab. al día x 2 días.
No tomarlo junto con jugo de naranja (reduce su efecto) ni limonada u otros cítricos. Mejor tomarlo solo y después tomar un vaso de agua. Tomarlo después de alimentos.	
En caso de antecedente de gastritis, malestar gástrico, náuseas o de algún motivo de mayor intolerancia oral, dar la dosis fraccionada en 2 partes con una diferencia de 3 horas, esto para reducir los efectos secundarios (con más frecuencia gastrointestinales) que pudiera ocasionar. En los Casos Severos y Críticos, en los que la carga viral es mayor y persistente, en caso no se presente una casi total mejoría después de la 2da dosis, se recomienda dar Dosis diarias adicionales hasta que no presente síntomas y signos evidentes de enfermedad pulmonar, tales como disnea, radiografía o ecografía patológica.	

En nuestro país la presentación más disponible es en Frascos de 6mg/ml. En esta presentación se indica que 30 gotas equivalen a 1 mililitro, lo cual es una diferencia con la equivalencia entre 20 gotas y 1 mililitro que habitualmente se maneja con otros medicamentos que se dan en gotas.

Cada gota contiene 200 mcg, y 30 gotas equivalen a 6 mg de Ivermectina. Estas equivalencias son importantes tenerlas claras, para no dar Dosis más bajas ni más altas a lo que se señala en el Esquema.

Otra situación a tener en cuenta es que, si bien según lo indicado en el frasco, este rinde 150 gotas en total, en la práctica se tiene que el rendimiento oscila entre 130 a 160 gotas, siendo más frecuente que rinda entre 140 a 145 gotas.

Entonces, si el paciente pesa más de 74 kg, con 1 frasco no le va a alcanzar para completar la 2da dosis, pero si se trata de un caso Leve o Moderado cuya evolución no es desfavorable, es muy probable que con la 1ra dosis la mejoría sea significativa, por lo que la 2da dosis puede ser menor en cantidad de gotas que la 1ra dosis (lo que quede del frasco).

Es importante conocer que se ha identificado que el jugo de naranja disminuye la biodisponibilidad oral de la Ivermectina (22). Por lo tanto, no debe darse con jugo de naranja o de otras frutas ya que estas contienen

componentes que son inhibidores de ciertos transportadores de la Ivermectina y reduce su efecto.

Se debe indicar al paciente y a la familia que no debe tomar antipiréticos como el Paracetamol y el Metamizol, debido a que estos enmascaran cómo evoluciona la enfermedad y no permite una buena valoración de la respuesta al tratamiento, con lo que la enfermedad avanza sigilosamente y puede ocasionar que la carga viral continúe incrementándose sin control. En la literatura médica se menciona Interacciones Medicamentosas con Barbitúricos, benzodiazepinas, valproato de sodio, señalándose que la asociación con potenciadores de la actividad del GABA no está recomendada. El Alcohol incrementa la concentración plasmática de Ivermectina.

CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS SEGÚN SU SEVERIDAD PARA EL TRATAMIENTO CON IVERMECTINA

Para indicar las dosis para el Tratamiento con Ivermectina, se debe clasificar primero el caso según su severidad. Con esta información se inicia el tratamiento. En cuanto a la clasificación según la severidad del caso, de manera práctica manejamos los siguientes tipos de casos yendo de menor a mayor severidad:

- Asintomático.
 - Leve.
 - Moderado.
 - Severo.
 - Crítico.
- ASINTOMÁTICO:** sin síntomas, no ameritan sean tratados con Ivermectina. Verificar que no toma Antipiréticos ni Antinflamatorios, ya que reduce la fiebre y malestares y pueden ser enmascarados.
 - LEVE:** Para determinar que un caso es Leve, lo importante es corroborar que no presenta disnea ni síntomas ni signos de afectación pulmonar. Su frecuencia respiratoria es menor a 22.
 - MODERADO:** que ya presentan disnea o dificultad respiratoria, pero al esfuerzo (al subir escaleras, caminar, bañarse), y presentan un aumento en la frecuencia respiratoria, la que suele ser mayor de 22.
 - SEVERO:** en estos casos es evidente la presencia de infección respiratoria aguda con compromiso pulmonar bilateral, la disnea es casi constante o se da al realizar actividades con pequeños esfuerzos, al conversar o alimentarse. Pueden presentar signos clínicos de fatiga muscular como aleteo nasal, uso de músculos accesorios (tiraje), desbalance tóraco-abdominal.
 - CRÍTICO:** son los pacientes que califican para atención en UCI con Ventilación Mecánica (VM). En el estudio realizado por Liu Y. y col. se ha encontrado que la carga viral en los casos Severos era 60 veces mayor que la de los casos Leves. Los casos Severos aparte de la mayor carga viral presentan un período más largo de eliminación del virus.

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y ESTIMACIÓN DEL NIVEL DE CARGA VIRAL

Al día siguiente de iniciado el Tratamiento, se debe valorar la Respuesta al Tratamiento con Ivermectina, y de acuerdo con esto se va estableciendo si va a ser necesario adicionar, incrementar o reducir otros medicamentos como Antiinflamatorios, Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM), Antibióticos, etc. Según la respuesta al tratamiento, uno puede estimar la Carga Viral. Si la respuesta se da dentro de las 12 horas y con resolución de todos los síntomas, se estima que la Carga Viral ha sido baja.

En caso de que, la respuesta sea solo parcial al 3er día, luego de 2 días con tratamiento con Ivermectina, se estima que la Carga Viral es alta.

REPORTE DE CASOS CON COVID-19 TRATADOS CON IVERMECTINA EN PERÚ

En cuanto a los casos tratados por nuestro grupo de Médicos egresados de la Facultad de Medicina de San Fernando de la UNMSM, a la fecha van 36. A continuación, se describen 7 de los casos tratados:

Caso 1: Reportado por el Dr. Gustavo Aguirre Chang. Varón de 86 años, que vive muy cerca del Hospital Angamos en Miraflores, Lima, con 8 días de fiebre de entre 38 a 39°C, con diagnósticos de Diabetes e Hipertensión Arterial controlados. no llegó a presentar disnea de esfuerzo. Se mantuvo en su domicilio esos días tomando Paracetamol para la fiebre y haciendo gárgaras 2 a 3 veces al día. Pesa 74 kg. Se indicó suspender los Antipiréticos para no enmascarar la respuesta al tratamiento.

Al 8vo día del Inicio de Síntomas tomó una 1ra dosis de 70 gotas a las 4pm y Dexametasona 1 tab. de 4mg a las 6pm. A las 7pm presentó sudoraciones. A las 7.30pm ya no presentaba fiebre y no la volvió a presentar posteriormente. A las 11pm del mismo día volvió a presentar sudoración.

Al día siguiente amaneció sin malestar y sin fiebre. A las 9am tomó la 2da dosis, solo 64 gotas que es lo que quedaba del frasco. A las 11.30am llamó por teléfono manifestando que ya se sentía curado. En el control al día siguiente no refiere sintomatología.

Este paciente se clasifica como: a) Caso Leve con Factores de Riesgo y b) Con Muy Rápida Respuesta al Tratamiento (3.5 horas)/Baja Carga Viral. Las gárgaras realizadas 3 veces al día han ayudado a bajar la Carga Viral, y esto hizo posible una muy rápida respuesta en reducir la fiebre y el malestar general.

Caso 2: Reportado por el Dr. George Bernui Velarde. Mujer de 62 años, con HTA y Ca en tratamiento, con 3 días con dolor de garganta y cefalea que se hace intensa desde el 2do día. Al 3er día aumentan los síntomas y se agrega tos, mialgias y disnea de esfuerzo y al conversar (médico la escucha con disnea al comunicarse con ella).

No ha referido fiebre, se entiende ha sido porque estuvo tomando 1gr. de Paracetamol para la Cefalea intensa. Pesa 65Kg. Inicia 1ra dosis de Ivermectina ese 3er día a las 4pm (60 gotas). Al día siguiente, a las 9am, toma 2da dosis (55 gotas) y se agrega Dexametasona de 4mg. por 2 días. Presenta mejoría clínica progresiva. A los 2 días de tomar la 2da dosis (6to día desde inicio de síntomas) solo refiere leve cefalea y mialgias, ya no hay disnea. Al 7mo día refiere una sensación de bienestar de 8 en una escala del 1 al 10. Se le indica que tome lo que resta del frasco de ivermectina como 3ra dosis, fueron 35 gotas.

Se evalúa el caso con Dr. Gustavo Aguirre, se clasifica a la paciente como: a) Caso Moderado a Severo (por presentar disnea al conversar) con Factores de Riesgo y b) Con Respuesta del 70% en 2 días y Total en 7 días/Mediana Carga Viral.

Caso 3: Reportado por la Dra. Ruth Aranibar Rivero y el Dr. Martín Santos Reyes.

Varón de 60 años, con Diabetes controlada. Inició enfermedad con afonía, sensación de molestia ligera en faringe, discreta congestión nasal. Realizó gárgaras de agua con limón y sal, acudió a una farmacia donde le indican un antibiótico con el cual presenta mejoría al ya no presentar afonía. Al 6to día desde el inicio de síntomas empieza a presentar dolor de espalda que se intensifica progresivamente y presenta malestar general. A partir del 9no día desde el inicio de los síntomas presenta sudoración en las noches (inusual para él), no se midió la temperatura esos días. Al no mejorar, el 13avo día en la mañana acude a Clínica en SJL, manifiesta que al ingreso a la Clínica tuvo sensación de falta de aire intenso, le hacen la Prueba Rápida para COVID-19 que salió Positiva, le hacen Tomografía de pulmones el cual informan el Diagnóstico de Neumonía Atípica COVID-19 vs Influenza, le indican Azitromicina de 500mgs por 5 días y Paracetamol, manifiesta que le dijeron que la saturación de oxígeno estaba bien. En su domicilio se sentía cansado, la noche de ese 13avo día presenta fiebre con 38.5°C axilar, Glucosa 130 (no había tomado su medicamento en la mañana por el apuro). La Dra. Aranibar presenta el caso al Dr. Martín Santos y se decide iniciar tratamiento con Ivermectina. Pesa 78Kg, el 14avo día a las 2pm toma 1ra dosis de 78 gotas, sin alimentos 2 horas antes ni después, además se le indica 2 tomas de Dexametasona de 4 mg. VO y continuar con Azitromicina.

A las 8pm del mismo día ya no presenta fiebre, y casi sin malestar, en la comunicación telefónica cerca de las 10pm no presenta tos ni disnea.

Al día siguiente (15avo día), manifiesta que después de varios días ha dormido corrido desde las 12pm hasta las 5 am, ya no presenta fiebre ni tos, se ha levantado para limpiar y ordenar un poco su cuarto, no siente cansancio, solicita permiso para bañarse, se siente bien. A las 11.00 am toma la 2da dosis de Ivermectina para terminar con el tratamiento.

Revisando, tenemos que este paciente se clasifica como: a) Caso Moderado (por presentar Disnea) con Factores de Riesgo y b) Con Rápida Respuesta al Tratamiento (6 horas)/Leve a Moderada Carga Viral. Las gárgaras que realizó le han ayudado a bajar la Carga Viral, lo que a su vez hizo posible una rápida respuesta en reducir la fiebre y los demás síntomas.

Caso 4: Reportado por el Dr. Fernando Zarzosa Salcedo Mujer de 70 años, con diagnóstico de bronquiectasias leves, inicia síntomas con fiebre y malestar general, a los 6 días se agrega disnea, dolor torácico y fiebre mayo de 38°C. en las noches,

Al 8vo día del inicio de síntomas toma una 1ra Dosis de 80 gotas, y al día siguiente toma una 2da Dosis de 65 gotas (lo que quedó del frasco). Luego de tomar la 2da Dosis bajó la fiebre, persiste la disnea, pero manifiesta que se siente mejor. Al 10mo día presenta 38°C de temperatura y malestar general leve.

Se evalúa es caso con Dr. Gustavo Aguirre, se le clasifica como: a) Caso Moderado a Severo con Factores de Riesgo y b) Con Respuesta del 70% en 2 días/Alta Carga Viral y Persistencia. Se indica 2 dosis adicionales de Ivermectina. Al día siguiente de tomar la 3ra dosis la paciente refiere sentirse mejor, ya no presenta fiebre ni malestar general.

Caso 5: Reportado por el Dr. Miguel Zapata Rojas.

Varón de 60 años, con Obesidad, Peso: 86 Kg., con 5 días de fiebre entre 38 a 39°C, con tos, dolor de garganta, inicia a presentar disnea al 5to día que se incrementa progresivamente. Es llevado a la Emergencia de un Hospital Nacional, donde ingresa con Diagnósticos Neumonía por COVID-19 e Insuficiencia Respiratoria Aguda, se le pone Oxígeno. Al ingreso del ingreso toma la 1ra dosis de 80 gotas de Ivermectina. A las 7 horas se le realiza Tomografía que muestra infiltrados pulmonares bilaterales. Se confirma Prueba Positiva de PCR. Tiene análisis del día 24.04.20= Dímero D 1.12, DHL: 521, PCR: 362, HB: 11.8, PLAQ: 349, LEUC: 17,020 (EOS: 0%, LIF: 10%, ABAST. 0%).

Y del día 28.04.20 = Dímero D 0.62, DHL: 482, PCR: 186, HB: 11.8, PLAQ: 413, LEUC: 9,850 (ABAST. 0%). Ferritina: 1.650, FA: 114, GCTP: 373, CPK: 95

Al día siguiente de su ingreso al Hospital (6to día desde el inicio de síntomas) recibe 2da dosis en la mañana consistente en 70 gotas (lo que quedaba del frasco). Presenta mejoría clínica progresiva, reduciéndose significativamente la Disnea y deja de requerir oxígeno después de 2 días de iniciado. No tomó más dosis de Ivermectina ya que había oposición de los Médicos del hospital en dar más dosis. En los días 9 y 10 desde el inicio de Síntomas presenta episodios de Disnea con disminución de la saturación de oxígeno a entre 90 a 94%, y llegando en una ocasión tras esfuerzo a 84%.

Se evalúa el caso con Dr. Gustavo Aguirre, se le clasifica como: a) Caso Severo a Crítico con Factores de Riesgo y b) Con Respuesta del 70% en 2 días, del

75% en 3 días, de 70% en 7 días y 50% en 9 días/Alta Carga Viral y Persistencia. Presentó mejoría los primeros días después de las 2 dosis de Ivermectina, pero sin resolución de los síntomas. Requiere al menos 2 nuevas Dosis de Ivermectina para reducir la Carga Viral Persistente. Se indica 129 gotas, esto es 300 mcg/kg y se reevaluará para continuar con más dosis.

Caso 6: Reportado por el Dr. Manuel Yui Cerna.

Varón de 83 años, con Diagnóstico de Adenoma de Próstata con tratamiento quirúrgico postergado por el Estado de Emergencia. Refiere presentar fiebre, tos y malestar general durante 7 días. Acudió a Médico Particular al 3er día de inicio de los síntomas y le indicaron Penicilina x 3 días, empeora y se agrega disnea a partir del 6to día.

Al 7mo día desde el inicio de síntomas acude a Hospital de VES (distrito donde domicilia), y le indican que por su muy mal estado debe acudir al Hospital Nacional, la familia refiere que optan por no llevarlo al Hospital Nacional.

Familiar se comunica con Dr. Manuel Yui, quien indica iniciar con Ivermectina. Pesa 70 kg, por lo que las 5 primeras dosis que se le ha dado han sido de 70 gotas.

Por decisión del paciente y sus familiares optan por intentar realizar el tratamiento en su domicilio. Toma la 1ra dosis el 7mo día a las 9pm.

El 8vo día desde el inicio de síntomas, toma la 2da dosis a las 10am, y en horas de la tarde deja de presentar fiebre y se redujo la disnea.

Al 9no día, se le realiza radiografía de Tórax en la que se muestra infiltrado pulmonar bilateral con compromiso del alrededor del 40% de los campos pulmonares.

Se revisa el caso con el Dr. Gustavo Aguirre, se le clasifica como: a) Caso Severo a Crítico con Factores de Riesgo y b) Con Respuesta del 65% en 2 días y 75% en 4 días/Alta Carga Viral y Persistente, y que ha respondido al tratamiento con Ivermectina, ya no tiene fiebre, pero se mantiene la disnea y compromiso pulmonar evidenciada por radiografía.

La Familia pide continuar con manejo domiciliario, pero se le explica que debe ser bajo la modalidad de Hospitalización Domiciliaria, es decir, con dotación de oxígeno y con controles médicos más frecuentes. Se concluye que para reducir el compromiso pulmonar y la Carga Viral requerirá de al menos 2 dosis más, además se le indica Corticoides y Azitromicina.

El 10mo día recibe 4ta dosis de 70 gotas de Ivermectina. Al 11vo día, aún presenta disnea y refieren presentó un poco de diarrea. Se inicia a reportar mediciones con Oxímetro de Pulso con Saturaciones de entre 90 a 91% sin Oxígeno, y con Oxígeno medicinal sube a 98%. Se aplica 1ra ampolla de Enoxaparina, continua con dosis de 50mg de Prednisona VO y gárgaras. Toma 5ta dosis de Ivermectina, se indica 100 gotas en lugar de 70 (300 mcg/kg), se indica tomarlo faccionado en 2 partes por haber informado que presentó diarrea en el día y para reducir efectos adversos. Informan que en el domicilio

viven 8 personas, se les indica ventilar y desinfectar los ambientes del domicilio. Deja de tomar Azitromicina. El 12avo día, mejora la Saturación de Oxígeno a 92 a 94%. El 13avo día toma 6ta Dosis con 100 gotas. Se realiza Radiografía de control donde se observa un compromiso del 15 a 20% de ambos campos pulmonares. Su Saturación de Oxígeno está en 94%.

El 15avo día, ya sin oxigenoterapia, su Saturación de Oxígeno está en 95%. Completa su 10mo día con Hidroxicloroquina y el 3er día de Ceftriaxona 1gr IM al día. Se realizará radiografía de control.

Este caso, a la fecha es el único en el cual se ha requerido 6 dosis, se entiende por la severidad que alcanzó la enfermedad al no recibir tratamiento específico y por lo cual se le indicó acudir a un Hospital Nacional para que sea internado. Luego de la 2da dosis dejó de presentar fiebre, pero la disnea se mantuvo. Ha requerido más días de Ivermectina para reducir la Alta Carga Viral y que hemos observado persiste varios días más en los casos Severos y Críticos.

Caso 7: Reportado por el Dr. Eduardo A. Castillo Saavedra.

Paciente varón de 58 años, inicia enfermedad el 13 de Abril con malestar general, dolor corporal a predominio de grandes articulaciones.

Día 2: se agrega fiebre en picos de 38.4 hasta 39.6°C,

Día 3 Se agrega diarrea, se inicia aislamiento, se le da tratamiento con Paracetamol 4 gr. al día e hidratación a demanda. Día 4: Se agregan náuseas. Día 5: La diarrea se asocia a tenesmo, presenta 2 vómitos alimenticios, la fiebre se hace más frecuente. Se agrega tos seca.

Día 6: dolor torácico súbito durante la madrugada. Amanece con FR: 30-32 rpm y Saturación de O₂ 92%, es llevado a HNERM donde se realiza Prueba Rápida que sale No reactiva. Se indica tratamiento ambulatorio con Azitromicina 500mg/d y lo envían a su casa.

Día 7: toma Azitromicina 2da dosis, continua con paracetamol, aumenta la dificultad respiratoria a pequeños esfuerzos (al cepillarse los dientes). Aparece crepitantes en base izquierda.

Día 8: Azitromicina 3ra dosis, la disnea es mayor hasta hacerse en reposo. Se agregan tirajes, Saturación de O₂ (SatO₂): 89%, se agregan crepitantes en base derecha. Ceden los picos febriles; persiste diarrea y vómitos (2 oportunidades). Es llevado a Hospital Nacional, su resultado de Prueba Molecular (PCR) es Positivo, pasa a observación de emergencia con Diagnóstico de Neumonía. Se inicia Oxigenoterapia de bajo flujo FiO₂: 40% por CBN.

Día 9: Familia por iniciativa propia le da Ivermectina 90 gotas (el 2do frasco se queda en el bolsillo del paciente con la indicación que lo tome a las 24 horas, pero no se cumple). En observación de Emergencia le inician Hidroxicloroquina, Enoxaparina, continua con Azitromicina y pasa a Venturi a FiO₂ 100%

Día 10: AGA: PaO₂/FiO₂ (PaFiO₂): 308, SatO₂ 95% con Mascara de Venturi a Fio 100%. Pasa a Prioridad II en el CELIM. Se reciben resultados de laboratorio:

LDH: 680, Ferritina en 1993, Linfopenia 645. La TAC evidenciaba un CORADS 6.

Día 13 (26 de abril): en la noche la Familia le da 2da Dosis de Ivermectina, le dan todo el contenido de 1 frasco que equivale a 30mg (150 gotas).

Día 14: El PaFi cae a 211, se decide sedación con Haloperidol, se inicia pronación.

Día 15: la SatO₂ está en 100% con Mascara de Venturi, pasa a CBN 5 litros, inicia a tolerar tomar alimentos. AGA muestra aumento de PaFiO₂.

Día 16: Sigue en pronación, con SatO₂: 97%, pasa a CBN con 4 litros, empieza hablar sin disnea.

Día 17: Baja CBN a 1 litro: con SatO₂: 98% en reposo, puede ir al baño sin desaturar, se alimenta normal, ingiere todos sus alimentos.

Día 18: Controles de laboratorio muy favorables. La Prueba Rápida para COVID resulta con IgM e IgG Positivos. Día 19: es dado de alta del Hospital Nacional, recuperado.

Revisando, tenemos que este paciente se clasifica como: a) Caso Severo y b) Con Respuesta Total al Tratamiento en 6 días/Moderada Carga Viral.

Aparte de los casos tratados por nuestro grupo de Médicos egresados de la UNMSM, en muy reciente entrevista radial (23), el Médico Cardiólogo Walter Mogrovejo manifestó que ha tratado 12 pacientes con Ivermectina, con respuesta favorable en todos y no manifestó ningún caso letal en los que recibieron tratamiento. Afirmó que “ningún paciente ha referido que no ha sido beneficiosa” y que es muy seguro el uso de la Ivermectina. El Médico informó que luego de recibir la comunicación de 3 pacientes tratados con Ivermectina por el Dr. Gil Malca inició su experiencia propia. Manifestó además que los Médicos Antonio Camargo y Hudson Oliva también han tratado pacientes con Ivermectina de manera exitosa. Sumando los casos tratados por los Médicos mencionados, estos ascienden a 46 pacientes. Los casos mencionados cuentan con Consentimiento informado, y recibieron el tratamiento en uso compasivo, se indica.

Revisando los casos tratados a nivel local con Ivermectina, se tiene a la fecha que, el Porcentaje de pacientes con mejoría de la enfermedad fue del 100%, la Tasa de resolución de fiebre a las 24 horas fue de 94% y del 100% a las 48 horas, la Tasa de resolución de disnea a las 48 horas fue 86%, la Tasa de Letalidad fue de 0% y el Porcentaje de pacientes con progresión de enfermedad fue de 0%.

El Porcentaje de pacientes que requirió ingresar a UCI y/o Ventilación Mecánica (VM) fue 0%.

Estadísticamente la cantidad de pacientes tratados son pocos, pero se hace evidente que el uso de la Ivermectina resulta en una muy significativa disminución de la Tasa de Letalidad.

Debemos mencionar además que, se observó un progresivo desabastecimiento del medicamento en las farmacias, lo cual puede continuar en la medida que se den a conocer los resultados favorables de su uso.

Tabla 3
NUEVO ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON IVERMECTINA PARA COVID-19 ver 24.06.20

PRESENTACIÓN SEVERIDAD	TABLETAS de 6mg. y FRASCOS al 0.6% no perforados de fábrica, en los que 1 ml. equivale a 6mg*** (Dosis para personas con más de 56 Kg.**)	FRASCO GOTERO al 0.6% (6mg/ml) en los cuales 30 gotas equivalen a: 1 ml y a 6mg.
LEVE	2 TB o 2 ML después del almuerzo (1 vez al día) por 2 a 4 días.* Si pesa más de 85 Kg. dar 3 TB o 3 ML al día por 2 a 4 días.	1 gota por Kg. de peso después del almuerzo (1 vez al día) por 2 a 4 días*
MODERADO	2 TB o 2 ML de dosis inicial (lo más antes posible), luego continuar con: 2 TB o 2 ML después del desayuno y de la cena por 3 a 6 días.* Si pesa de 85 a 115 Kg. dar 3 TB o 3 ML después de desayuno y cena. Si pesa más de 115 Kg. dar 4 TB o 4 ML después de desayuno y cena.	1 gota por Kg. de peso de dosis inicial (lo más antes posible), luego continuar con 1 gota/ Kg. de peso después del desayuno y de la cena por 3 a 6 días*.
SEVERO	2 TB o 2 ML después del desayuno, almuerzo y cena (3 veces al día) por 5 a 9 días, según respuesta al tratamiento y presencia de efectos secundarios* Si pesa de 85 a 115 Kg. dar 3 TB o 3 ML después de desayuno, almuer. y cena. Si pesa más de 115 Kg. dar 4 TB o 4 ML después de desayuno, almuer. y cena.	1 gota x Kg. de peso después del desayuno, almuerzo y cena (3 veces al día) por 5 a 9 días, según respuesta al tratamiento y presencia de efectos secund.*
CRÍTICO (hospitalizado)	3 TB o 3 ML cada 8 horas (3 veces al día) después de alimentos por 6 a 11 días, según respuesta al tratamiento y presencia de efectos secundarios.* Si pesa de 85 a 115Kg. dar 4 TB o 4 ML cada 8 horas (3 veces al día). Si pesa más de 115Kg. dar 5 TB o 5 ML cada 8 horas (3 veces al día).	1 gota por Kg. de peso cada 6 horas (4 veces al día) x 6 a 11 días, según respuesta al tratamiento y presencia de efectos secundarios.*

* Si persisten los síntomas debe continuar tratamiento por más días hasta que no presente ningún síntoma, incluido malestar general, hiposmia, deposiciones semilíquidas. Los efectos secundarios que son motivo para reducir las dosis son: urticaria, visión borrosa, mareos, diarrea acuosa.
** Para pesos menores calcular la dosis por kg.: en Leves dar 0.2 mg/kg., en Moderados 0.4 mg/kg., en Severos 0.6 mg/kg. en Críticos 0.8 ó + mg/kg.
*** Para frascos sin perforación, usar una jeringa de 5ml para medir la dosis, y trabajar con la equivalencia de: 1 ml. de Fco al 0.6% = 1 tab de 6mg.
No tomarlo con jugo de frutas, limonada, leche o alimentos que contengan naranja o limón (reduce efecto). Considerar que en los casos Severos y Críticos la Carga Viral (total corporal) es Alta y Persistente, y el virus esta presente en varios órganos (pulmones, intestinos, corazón, pericardio, etc).

Fuente: Aguirre Chang, Gustavo A. Inclusión de la Ivermectina en la primera línea de acción terapéutica para COVID-19. Se reporta una muy significativa disminución de la Tasa de Letalidad con su uso. Research Gate. 2 de Mayo 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.34689.48482/4>

EVALUACIÓN RIESGO VS BENEFICIO DEL USO DE IVERMECTINA

Sumando los casos reportados, se supera a la fecha los 1,000 casos tratados con Ivermectina a nivel mundial (704 del estudio multicéntrico, 247 en República Dominicana y al menos 82 casos en Perú).

Por tratarse de un medicamento aprobado y ampliamente utilizado en humanos en los últimos 40 años, sin reportarse casos importantes de toxicidad, y solo se reportan efectos secundarios menores, lo cual da seguridad en su uso, y frente a la elevada severidad a la cual puede progresar la enfermedad COVID-19, con el consiguiente requerimiento de Camas de UCI, de VM y la elevada Tasa de Letalidad que conlleva esta enfermedad, se justifica ampliamente se formalice la inclusión de la Ivermectina dentro del Plan Terapéutico para COVID-19.

ELABORACIÓN DE UN NUEVO ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON IVERMECTINA

En base a la experiencia con los casos tratados, se procede a elaborar un Nuevo Esquema de Tratamiento con Ivermectina.

En los casos Leves se observó que se tiene una buena respuesta al tratamiento con la dosis habitual promedio de 0.2 mg (ó 200 mcg) por Kg. de peso.

En los casos Leves se tiene que, dentro de las 4 a 12 horas después de la 1ra dosis se inicia a presentar disminución de la fiebre, del malestar general, la disnea, y en sí de cualquier síntoma que haya presentado de COVID-19 antes de tomar la 1ra dosis de tratamiento. En estos casos, se estima que la Carga Viral ha sido baja, observándose que ayuda en la reducción de la

Carga Viral el hacer gárgaras de 1 vaso con agua con media cucharita de sal entre 4 a 6 veces al día durante los primeros 4 días de la enfermedad.

En los casos Moderados y Severos la disminución de la fiebre, el malestar general y la disnea se dan dentro de las 12 a 48 horas.

En caso de que la respuesta solo sea parcial después de 2 días de tratamiento con Ivermectina, se estima que la Carga Viral es alta. En los casos Severos y Críticos, se viene observando que se produce una mejoría de entre el 65 a 90% dentro de las 48 horas, siendo necesario en estos casos dar una mayor dosis y por más días, y según respuesta. En la Tabla 3 se presenta el Nuevo Esquema Terapéutico con Ivermectina según el Grado de Severidad y la Respuesta al Tratamiento.

Este Nuevo Esquema se ha incluido en la última actualización de la Tabla más amplia en la cual se describe el Plan Terapéutico y las Terapias Potenciales para COVID-19 con el detalle de las líneas de acción principales que se mencionaron en la Tabla 1. Esta Tabla amplia va como Anexo 2 del presente documento. Además, se ha incluido como Anexo 1 la Tabla que incluye el Diagnóstico de Laboratorio, Días de mayor transmisión, Fases, Etapas Fisiopatológicas, Localización, Severidad, Lugar de Atención y Plan Terapéutico. Se debe tener en cuenta que la negativización de pruebas moleculares y el IgM se produce después de muchos más días en los Severos y Críticos.

IMPACTO EN LA TASA DE LETALIDAD Y REQUERIMIENTO DE VM

De la experiencia de los casos tratados con Ivermectina a nivel local, los que completaron el tratamiento indicado y se les realizó un seguimiento médico,

ninguno progresó a requerir VM ni falleció, esto nos indica que se tendría un gran impacto en la reducción en la Tasa de Letalidad y el requerimiento de VM el hecho de incorporar el uso de Ivermectina para ser dada en todos los casos Leves y Moderados, antes que estos progresen a la enfermedad Severa.

En los casos que se presenten al momento de su atención como casos Severos y Críticos, del mismo modo se debe recurrir a indicar Ivermectina, ya que se ha observado que hay una relación directa entre la Carga Viral y la severidad de la enfermedad, por lo que es muy probable que la Ivermectina, en estos casos avanzados de la enfermedad, tendrá un importante impacto en la Tasa de Letalidad.

RECOMENDACIONES

- Orientar los procesos logísticos destinados a garantizar el abastecimiento de Ivermectina en los Establecimientos de Salud del país, incluido los del Primer Nivel de Atención, con el objetivo de facilitar el inicio de tratamiento en los casos Leves con Factores de Riesgo, los Moderados y los que estén iniciando síntomas de mayor afectación pulmonar, y antes que estos progresen a casos Severos y Críticos que requieran ser derivados para Hospitalización.
- Para un mejor abastecimiento y distribución de la Ivermectina a nivel nacional, las adquisiciones a realizar deben incluir la presentación en tabletas, ya que tienen un menor peso y volumen y no es material frágil como el de los frascos.
- Se recomienda gestionar con la Industria Farmacéutica a fin de garantizar la continuidad en el abastecimiento necesario para satisfacer la demanda en el país de este medicamento.

REFERENCIAS

- (1) Navarro, M. et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 75, Issue 4, April 2020, Pages 827–834.
- (2) Muñoz J, Ballester MR, Antonijoan RM, et al. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2018 Jan;12(1).
- (3) Moura EB, Maia Mde O, Ghazi M et al. Salvage treatment of disseminated strongyloidiasis in an immunocompromised patient: therapy success with subcutaneous ivermectin. *Braz J Infect Dis* 2012; 16: 479–81.
- (4) Zeitler K, Jariwala r, restrepo-Jaramillo r, et al. *BMJ Case Rep* published. 2018.
- (5) Barrett J., et al. Subcutaneous ivermectin use in the treatment of severe *Strongyloides stercoralis* infection: two case reports and a discussion of the literature, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 71, Issue 1, January 2016, Page. 220–225.
- (6) Smit MR, Ochomo EO, Waterhouse D, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of High-Dose Ivermectin with Dihydroartemisinin-Piperaquine on Mosquitocidal Activity and QT-Prolongation (IVERMAL). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2019 Feb;105(2): 388-401. DOI: 10.1002/cpt.1219.
- (7) Gardon J, Boussinesq M, Kamgno J, et al. Effects of standard and high doses of ivermectin on adult worms of *Onchocerca volvulus*: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002 Jul;360(9328):203-210
- (8) Wagstaff, K.M.; Sivakumaran, H.; Heaton, S.M.; Harrich, D.; Jans, D.A. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem. J.* 2012, 443, 851–856
- (9) Tay MY, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013 Sep;99(3):301-6.
- (10) Yang SNY, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.* Mar 2020.
- (11) Caly, L.; Wagstaff, K.; Jans, D.A. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: Potential target for antivirals? *Antivir. Res.* 2012, 95, 202–206.
- (12) Caly, L.; Druce, J.D.; Catton, M.G.; Jans, D.A.; Wagstaff, K.M. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir. Res.* 2020.
- (13) Bray, M., Rayner, C., Noël, F., Jans, D., Wagstaff, K., Ivermectin and COVID-19: a report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses, *Antiviral Research*.
- (14) Patel, Amit, Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). Disp. en: <https://ssrn.com/abstract=3580524>
- (15) Entrevista al Médico Neumólogo Johnny Tavárez Capellán (22 Abril 2020). Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=tw1hDAiwZQQ>
- (16) Periódico El Caribe. Medicamento ayuda a 150 con COVID-19 en centro de Puerto Plata (20 Abril 2020). Disponible en: <https://www.elcaribe.com.do/2020/04/20/medicamento-ayuda-a-150-con-covid-19-en-centro-de-puerto-plata/#>
- (17) Entrevista al Médico Johnny Tavárez Capellán (28 Abril 2020). Disponible en: <https://youtu.be/FtMznp-3VsI>
- (18) Sitio web Clinicaltrials.gov. Consulta realizada el 01.05.20 sobre Ivermectina. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=ivermectin&cntry=&state=&city=&dist=>
- (19) Protocolo de Investigación: Estudio aleatorizado, abierto, controlado, de fase II B para evaluar la eficacia y seguridad del Ivermectina frente tratamiento estándar de hidroxiclороquina como tratamiento de primera línea en pacientes con Infección COVID-19 leve y moderada en el Hospital Nac. Edgardo Rebagliati Martins. *EsSalud*. 2020.
- (20) Cadena Nueve: “Investigadores impulsan determinados fármacos para el tratamiento del COVID 19”. Disponible en: <https://www.cadenanueve.com/2020/04/25/investigadores-impulsan-determinados-farmacos-para-el-tratamiento-del-covid-19/>
- (21) MedinCell Continues its Investigational Pursuit of Ivermectin Targeting COVID-19 Patients, Disponible en: <https://www.trialsitenews.com/medincell-continues-its-investigational-pursuit-of-ivermectin-targeting-covid-19-patients/>
- (22) S. R. Vanapalli, Y. Chen, V. et al. Orange juice decreases the oral bioavailability of ivermectin in healthy volunteers. 2003 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2– 5 April, 2003.
- (23) Radio RPP: Coronavirus en Perú: Experiencia médica funcionó en pacientes peruanos (30 Abril 2020). Disponible en: <https://rpp.pe/peru/actualidad/coronavirus-en-peru-tratamiento-experimental-funciono-en-pacientes-peruanos-audiogaleria-noticia-1262296>