

Astratto

Introduzione

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Nel 2020, le nazioni si sono affrettate a contenere un'emergente pandemia di COVID-19 implementando diversi approcci di salute pubblica, ma le valutazioni conclusive dell'efficacia di questi approcci sono sfuggenti nella maggior parte dei casi. Uno dei farmaci impiegati, l'ivermectina (IVM), un lattone macrociclico avente attività biochimica contro la SARS-CoV-2 attraverso il legame competitivo alla sua proteina spike, ha prodotto risultati misti in studi clinici randomizzati (RCT) per i trattamenti COVID-19. In Perù, è stata fornita l'opportunità di monitorare l'efficacia di IVM con una stretta considerazione dei fattori confondenti attraverso i dati per le morti in eccesso correlate all'uso di IVM nel 2020, nell'ambito di politiche semiautonome nei suoi 25 stati.

Metodi

Per valutare i possibili effetti del trattamento IVM, i decessi in eccesso determinati dai dati sanitari nazionali peruviani sono stati analizzati per stato per età ≥ 60 nei 25 stati del Perù. Questi dati sono stati confrontati con i dati di riepilogo mensili per i decessi in eccesso in Perù per il periodo 2020-2021 pubblicati dall'OMS nel 2022. Per identificare potenziali fattori confondenti, sono stati esaminati anche i dati sulla mobilità di Google, le densità di popolazione, le variazioni genetiche SARS-CoV-2 e i tassi di sieropositività.

Risultati

Le riduzioni dei decessi in eccesso in un periodo di 30 giorni dopo il picco dei decessi sono stati in media del 74% nei 10 stati con l'uso più intenso di IVM. Come determinato in tutti i 25 stati, queste riduzioni dei decessi in eccesso erano strettamente correlate con l'entità dell'uso di IVM

($p < 0,002$). Durante quattro mesi di utilizzo di IVM nel 2020, prima che un nuovo presidente del Perù ne limitasse l'uso, c'è stata una riduzione di 14 volte dei decessi in eccesso a livello nazionale e poi un aumento di 13 volte nei due mesi successivi alla restrizione dell'uso di IVM. In particolare, queste tendenze dei decessi in eccesso a livello nazionale si allineano con i dati riassuntivi dell'OMS per lo stesso periodo in Perù.

Conclusioni

L'esperimento naturale che è stato messo in moto con l'autorizzazione dell'uso di IVM per il COVID-19 in Perù nel maggio 2020, analizzato utilizzando i dati sui decessi in eccesso per località e per stato da fonti sanitarie nazionali peruviane, ha portato a forti prove dell'efficacia del farmaco. Diversi potenziali fattori confondenti, tra cui gli effetti di un mandato di isolamento sociale imposto nel maggio 2020, le variazioni nella composizione genetica del virus SARS-CoV-2 e le differenze nei tassi di sieropositività e nelle densità di popolazione nei 25 stati, sono stati considerati, ma non sembrano aver influenzato in modo significativo questi risultati.

Introduzione

La pandemia di COVID-19 ha travolto il Perù all'inizio del 2020, con il suo primo caso identificato registrato il 26 febbraio 2020 [1]. Prima di imporre l'uso dei vaccini COVID-19, il Perù si basava sulle strategie di mitigazione dei lockdown e sull'introduzione di terapie, come hanno fatto altre nazioni. Il blocco nazionale del Perù è iniziato il 16 maggio 2020 ed è stato esteso fino alla fine di giugno [2]. Come opzione terapeutica, l'8 maggio 2020, il Ministero della Salute peruviano ha approvato il trattamento con ivermectina (IVM) [3], un farmaco di lode del premio Nobel che è stato utilizzato in 3,7 miliardi di dosi umane in tutto il mondo dal 1987 [4-6]. Nel giro di pochi mesi, come esaminato di seguito, sono iniziati a essere pubblicati i risultati degli studi clinici randomizzati (RCT) per il trattamento

IVM del COVID-19.

A seguito dell'autorizzazione dell'8 maggio 2020, ciascuno dei 25 stati del Perù ha implementato trattamenti ospedalieri e ambulatoriali con IVM in misura diversa e in diversi lasso di tempo, come dettagliato di seguito. Il governo del Perù ha monitorato in modo indipendente due indici della mortalità della pandemia, stato per stato, quotidianamente: decessi per casi di COVID-19 e decessi per tutte le cause, quest'ultimo indice che consente di calcolare i decessi in eccesso. A complicare ulteriormente il record epidemiologico, il 17 novembre 2020, un nuovo presidente del Perù, Francisco Sagasti, è entrato in carica [7]. Le distribuzioni governative di IVM, il canale attraverso il quale la maggior parte dei pazienti l'aveva ottenuta in precedenza, sono state poi interrotte, con il suo ulteriore uso consentito solo dalla prescrizione di un medico [8-12]. I cambiamenti a livello nazionale nei decessi giornalieri per tutte le cause prima e dopo queste restrizioni nell'uso di IVM saranno presentati nella sezione Risultati.

Come dettagliato nella sezione sulle fonti di dati, le analisi dei dati presentate qui sono state eseguite nel 2021, con l'istantanea del set di dati sanitario peruviano sottostante scattata il 13 dicembre 2020 utilizzata per l'analisi principale e un'altra istantanea del set di dati sanitari scattata il 23 febbraio 2021 corrispondente a un'analisi dei cambiamenti nei decessi in eccesso a livello nazionale sia depositati che In particolare, l'istantanea dei dati del 23 febbraio 2021 è strettamente allineata con i dati sanitari nazionali peruviani più recenti disponibili e con i dati di riepilogo dell'OMS per i decessi in eccesso in Perù, nel periodo 2020-2021, con le procedure di confronto come dettagliate [14].

Le valutazioni conclusive degli effetti delle distribuzioni e dei trattamenti dei farmaci su scala nazionale, tuttavia, sono tipicamente preclate da influenze confondenti. Una di queste potenziali insidie con l'analisi dei dati sulla mortalità a livello di popolazione è l'uso di statistiche sulla mortalità

dei casi, che sono spesso inaffidabili e che sono state effettivamente sottostimate per il COVID-19 in Perù [15]. Inoltre, l'aggregazione non stratificata di tutte le fasce d'età potrebbe distorcere questa analisi. Diversi stati in Perù hanno distribuzioni di età diverse e le percentuali di casi di COVID-19 tra le fasce d'età potrebbero cambiare nel corso della pandemia. Un'altra influenza estranea che avrebbe potuto influenzare la mortalità da COVID-19 in Perù è stata una diversità di lignaggi genetici di SARS-CoV-2 che circolavano a vari tassi di incidenza stato per stato in Perù e in tutto il mondo nel 2020 [16,17]. Inoltre, un mandato di isolamento sociale imposto a livello nazionale nel maggio 2020 avrebbe influenzato i tassi di mortalità per COVID-19 in Perù. Altri fattori confondenti erano la variazione dei tassi di sieropositività e delle densità di popolazione nei diversi stati peruviani, come dettagliato di seguito nella sezione Discussione.

La disponibilità di dati solidi per queste influenze potenzialmente confondenti e per i valori di morte in eccesso per età ha permesso una valutazione di queste distorsioni e la derivazione di conclusioni affidabili. Inoltre, facilitare l'analisi delle correlazioni tra l'uso di IVM e i decessi in eccesso sono state robuste variazioni nell'estensione e nei tempi delle distribuzioni di IVM nei 25 stati peruviani. In 10 di questi stati, IVM è stato ampiamente distribuito in brevi periodi che sono iniziati in momenti diversi. Un'attenta analisi è stata quindi possibile verificare la presenza di correlazioni di decessi in eccesso con l'estensione e i tempi delle distribuzioni IVM nei 25 stati del Perù. In particolare, per i 10 stati con distribuzioni IVM di massa, le variazioni dei decessi in eccesso potrebbero essere confrontate con le date di inizio delle distribuzioni IVM. Per ridurre al minimo le potenziali distorsioni causate da proporzioni variabili di persone più giovani o anziane nei diversi stati o nei loro pool mutevoli di pazienti COVID-19, tutte le analisi tranne una per i cambiamenti nei decessi in eccesso a livello nazionale, che è stata presentata per indicare le tendenze generali piuttosto che per trarre inferenze statistiche, erano limitate all'età della popolazione ≥ 60 . Poiché il 75% delle morti in eccesso

legate al COVID-19 durante la prima ondata della pandemia in Perù nel 2020 erano nel sottogruppo di età ≥ 60 [18], questa restrizione non ha cambiato significativamente l'analisi, ma ha eliminato un potenziale elemento confondente. Il seguente background sulle 25 entità geopolitiche del Perù e su IVM e il suo utilizzo in Perù nel 2020 pone le basi per la considerazione della progettazione dello studio e della metodologia analitica.

I 25 stati del Perù

Il Perù è diviso in 24 *departamentos*, uno di questi è la regione della capitale Lima, più la *provincia* indipendente di Callao, che si trova interamente all'interno di Lima [19]. Per semplicità di riferimento, questi sono qui designati come i 25 stati del Perù. Le distribuzioni di massa di IVM per i trattamenti ospedalieri e ambulatoriali del COVID-19 si sono verificate autonomamente in questi 25 stati attraverso canali sia pubblici che privati. I trattamenti IVM sono iniziati in diversi periodi di tempo tra aprile e agosto 2020 in ciascuno dei 25 stati peruviani. In alcuni, hanno iniziato anche poche settimane prima dell'autorizzazione nazionale dell'8 maggio. Sono stati forniti i dettagli delle distribuzioni IVM da queste fonti pubbliche e private in nove stati rappresentativi, che coprono diverse latitudini e terreni, [20]. I 25 stati del Perù, con una popolazione totale combinata di 33 milioni, si estendono su terreni dalle giungle ai deserti alle montagne, equivalenti in misura dalla Danimarca all'Italia e alla Grecia in Europa o dalla Florida al Minnesota a New York negli Stati Uniti.

Distribuzioni di IVM nei 25 stati del Perù nel 2020

Una descrizione delle distribuzioni e dei trattamenti IVM in Perù con valori stato per stato per i decessi in eccesso e i decessi per COVID-19 è stata presentata in una precedente analisi [20]. In ogni stato del Perù ad eccezione di Lima, i trattamenti IVM sono stati ampiamente distribuiti al momento dell'impennata iniziale di casi di pandemia e decessi; quel periodo di impennata variava tra i 25 stati tra aprile e agosto 2020. La

dose tipica di IVM fornita sia ai pazienti ricoverati che ai pazienti ambulatoriali COVID-19 è stata di 200 µg/kg per un solo giorno per i casi lievi, ripetuta un secondo giorno per i casi più gravi [3].

La conformità pubblica a questi trattamenti IVM è stata raggiunta con rapporti ben pubblicizzati di risultati di successo per i trattamenti IVM del COVID-19 da parte di celebrità peruviane [20]. Il livello di interesse popolare per i trattamenti IVM per il COVID-19, come stimolato da questi rapporti, era così alto che ha portato a carenze di IVM nelle farmacie peruviane [21], che hanno motivato i contrabbandieri [22] e i contraffattori [23] a coprire la domanda. Nella regione della capitale di Lima, tuttavia, le misure restrittive sulla distribuzione di IVM, comprese le incursioni della polizia sulle farmacie, hanno ritardato i trattamenti IVM di massa per il COVID-19 per quattro mesi dopo l'impennata iniziale della pandemia ad aprile [20,24,25]. Infine, nell'agosto 2020, dopo che a Lima erano stati registrati 10.386 decessi di COVID-19 a Lima, 1,0 per mille abitanti totali, fino al 31 luglio [26], le distribuzioni e i trattamenti IVM sono iniziati lì su larga scala [20].

Mega-Operación Tayta (MOT)

IVM era tipicamente distribuito attraverso uffici sanitari regionali, canali volontari e altri gruppi privati, come dettagliato per diversi stati [20]. Tuttavia, 10 stati hanno distribuito IVM su scala di massa attraverso un programma nazionale guidato dal Ministero della Difesa, *Mega-Operación Tayta (MOT)*. Due di questi stati avevano fattori confondenti per le loro distribuzioni di IVM. Pasco aveva tre diverse date di distribuzione, il 23 luglio 5 agosto e il 25 agosto [27-29], mentre l'implementazione *MOT* di Junin, iniziata il 4 agosto, era stata preceduta da distribuzioni statali di IVM ai centri sanitari a partire dal 22 luglio [30,31], 13 giorni prima.

MOT, un'estensione di un programma precursore, *Operación Tayta* [32], è stata guidata dal Ministero della Difesa e dell'Esercito peruviano. Altre undici agenzie governative hanno collaborato a questo sforzo, tra cui i

ministeri della salute, dell'interno, dell'agricoltura e dell'istruzione, mentre il personale partecipante includeva quelli dell'esercito, della marina, dell'aeronautica e della polizia [33]. L'obiettivo di *MOT* era raggiungere ogni parte di una regione mirata utilizzando squadre di risposta rapida che collaboravano con i funzionari sanitari locali. Queste squadre hanno rilevato casi di COVID-19 casa per casa, hanno somministrato IVM a pazienti e familiari nelle loro famiglie e hanno dato loro cibo per incoraggiare il loro isolamento per 15 giorni [34].

In ogni località mirata, l'operazione *MOT* è iniziata con attività di sensibilizzazione, comprese le visite a domicilio, da parte di funzionari locali per identificare le persone a più alto rischio di mortalità per COVID-19, a causa dell'età o di altre vulnerabilità [35]. Nessuna IVM è stata distribuita attraverso *MOT* durante questo periodo preparatorio, ma era liberamente disponibile ovunque in Perù senza prescrizione medica, e le persone identificate come vulnerabili avevano la capacità di acquistarla e prenderla durante quel periodo di propria iniziativa. Una settimana dopo, i lavoratori sul campo di *MOT* hanno poi iniziato la distribuzione di IVM a tutti coloro che sono stati identificati come a rischio, indipendentemente dal fatto che fossero risultati positivi o sintomatici per il COVID-19 [35]. Altri farmaci comunemente distribuiti insieme all'IVM erano il paracetamolo e l'azitromicina [10,36]. // *MOT* è iniziato alla fine di luglio 2020 e ha raggiunto questi 10 stati, con le date di inizio *MOT* come specificato, designando l'inizio della settimana preparatoria: Cajamarca (23 luglio) [37], Pasco (23 luglio, 5 agosto e 25 agosto)[27-29], Moquegua (30 luglio) [38,39], Junín (4 agosto [40], Puno (7

Background sul trattamento IVM del COVID-19

Dall'8 maggio 2020, quando IVM è stata autorizzata per i trattamenti COVID-19 in Perù, i trattamenti ospedalieri e ambulatoriali di COVID-19 con IVM sono stati implementati in 25 paesi [4]. Più di 20 RCT sono stati condotti per tali trattamenti IVM, la maggior parte dei quali ha indicato

l'efficacia per IVM, come esaminato [4,47,48]. Al contrario, alcuni hanno citato in modo prominente gli RCT per il trattamento IVM del COVID-19 eseguiti nel 2021 [49,50] e nel 2022 [51,52] hanno avuto esiti negativi, ma alcuni di questi RCT avevano gravi difetti, che hanno messo in discussione i loro risultati. Uno di questi ha cambiato le dosi di IVM e placebo per 38 pazienti, ha violato sistematicamente il cieco e ha mostrato segni distintivi dell'uso di IVM nel gruppo placebo[49,53]. In un altro di questi RCT, quegli effetti avversi distintivi per IVM (transitivi e non gravi), che in genere si presentano con un'incidenza del 20-30%, tra cui nausea e vertigini, sono stati riportati a tassi quasi identici inferiori all'1% sia nel gruppo di trattamento che in quelli placebo, e lo studio non ha specificato la sua fonte di IVM [52,5

I coautori dello studio TOGETHER 2022, che ha riportato una conclusione negativa per il trattamento IVM del COVID-19 [51], hanno ripetutamente rifiutato di rivelare quattro risultati per protocollo di interesse fondamentale, due ciascuno per decessi e ricoveri [55]; sia il National Institute of Health (NIH) che la Food and Drug Administration (FDA) hanno ritenuto l'esito primario dello studio della piattaforma Uno dei coautori del processo TOGETHER ha indirizzato gli investigatori a un archivio di dati che non ha mai tenuto i dati dello studio [55]; è stato anche coautore di tre RCT successivi che hanno anche concluso che IVM mancava di efficacia del trattamento contro il COVID-19 [58-60]. Un editoriale del *New England Journal of Medicine* (NEJM) dell'agosto 2022 ha categoricamente respinto IVM come inefficace [61], citando come fulcro del suo caso una meta-analisi del giugno 2022 degli studi sul trattamento IVM per il COVID-19 [62]. Notevolmente, tuttavia, in contraddizione con la conclusione di quell'editoriale, il primo risultato primario riportato dalla meta-analisi è stato un rapporto di probabilità di 0,51 per IVM rispetto al placebo per la mortalità, che equivaleva a una doppia riduzione dei decessi.

Tra gli argomenti della ricerca attuale relativa alla valutazione dell'efficacia

dell'IVM contro il COVID-19 c'è la biochimica sottostante, in particolare il legame competitivo da parte dell'IVM ai siti di attacco della proteina spike SARS-CoV-2 che sembrano mediare la morbilità del virus [63-65]. Questo meccanismo molecolare potrebbe spiegare i forti aumenti dei valori di SpO₂ (saturazione periferica di ossigeno) osservati nei pazienti gravi con COVID-19 entro 24 ore dopo i trattamenti IVM in tre studi, che hanno monitorato i valori di SpO₂ senza l'uso di ossigeno supplementare [66-68].

L'IVM è pratica per la distribuzione diffusa su scala globale, essendo stato schierato in campagne mondiali per sradicare due flagelli, oncocercosi e filariosi linfatica [69]. Detiene un record di sicurezza di 34 anni [4,6,70], anche a dosi considerevolmente superiori alla dose standard di 200 µg/kg [71-73]. È stato utilizzato negli RCT per il trattamento COVID-19 a dosi cumulative di 1.500 µg/kg [49], 3.000 µg/kg [74] e 6.000 µg/kg [75] in cinque giorni con solo piccole percentuali di effetti avversi lievi o transitori.

Questo articolo è stato pubblicato come ristampa su OSFPrints nel 2021 [106]. L'analisi qui presentata estende e perfeziona il lavoro riportato nella pre stampa dagli stessi autori.

Materiali e metodi

Progettazione dello studio

È stato utilizzato un disegno di studio ecologico. I valori di monitoraggio della salute utilizzati per l'analisi sono stati compilati quotidianamente dal *Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades* (Centro nazionale per l'epidemiologia, la prevenzione e il controllo delle malattie) e dall'*Instituto Nacional de Salud* (Istituto nazionale della salute, NIH) in Perù. Il valore di tracciamento utilizzato per l'analisi erano i decessi per tutte le cause naturali (esclusi i decessi violenti), di seguito denominati "decessi per tutte le cause". Come

discusso in una precedente analisi completa delle distribuzioni IVM e delle tendenze di mortalità in Perù [20], l'incidenza dei casi è una statistica inaffidabile in tutta una popolazione nazionale e non è stata considerata qui. Anche le statistiche sulla mortalità dei casi di COVID-19 in Perù [14], che sono state sottostimate [15], non sono state utilizzate nell'analisi.

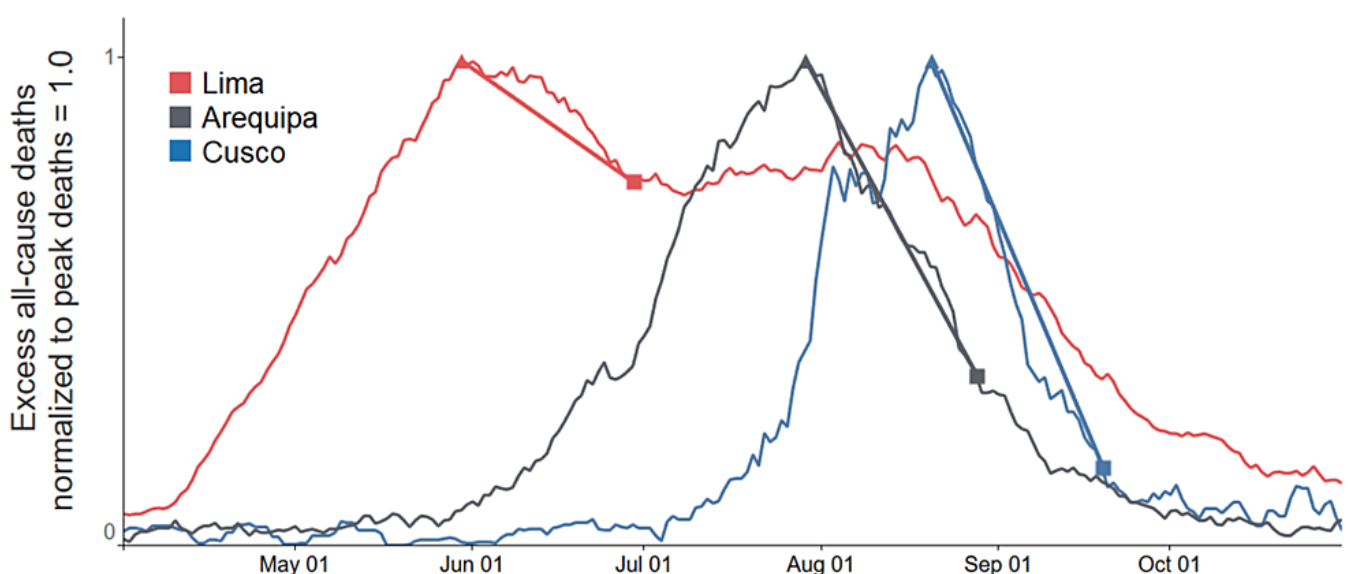
Fonti di dati

La fonte di dati per i decessi per tutte le cause utilizzata in questa analisi era il registro del National Information System of Deaths del Perù (SINADEF) [76], con set di dati congelati associati disponibili dal repository di dati Dryad [13]. Questo database SINADEF per i decessi per tutte le cause è stato strutturato per registrare ogni decesso con un record di database contenente campi per età, sesso, località e diverse altre caratteristiche demografiche. I dati per le popolazioni, per stato e per fasce di età, provengono dall'Istituto Nazionale di Statistica e Informatica del Perù [77]. I dati per i decessi per i casi di COVID-19, che come notato sono stati citati solo perifericamente, provenivano dalla piattaforma di dati aperti COVID-19 del governo peruviano [26]. I database sia per i decessi per tutte le cause che per i decessi per COVID-19 sono soggetti a occasionali aggiustamenti retroattivi, ad esempio, se un decesso in una località remota è stato inizialmente segnalato giorni dopo che si è verificato. Questi aggiustamenti occasionali hanno un impatto molto piccolo sulle statistiche aggregate, ma le date di accesso al database sono citate e le istantanee del database congelate sono state salvate per tutti i valori presentati. Ulteriori dettagli sul contenuto di questi database sanitari nazionali peruviani e sul controllo incrociato eseguito con istantanee di dati più recenti e con i dati riassuntivi mensili dell'OMS per i decessi in eccesso in Perù, 2020-2021, sono come descritti [14]. I dati per le distribuzioni IVM sono stati recuperati dalle comunicazioni ufficiali e dai comunicati stampa, come citati individualmente, e dal database di distribuzione dei farmaci del *Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud* (CENARES, National Center for the

Supply of Strategic Health Resources) [20].

Determinazioni dei decessi in eccesso

L'eccesso di decessi per tutte le cause è stato calcolato dai decessi totali, stato per stato, sottraendo le rispettive medie di base per gennaio a febbraio 2020. Questa semplice procedura di normalizzazione è stata ragionevole date le piccole variazioni dei decessi al mese in Perù da gennaio 2017 a febbraio 2020. Durante questo periodo, i decessi mensili per tutte le cause hanno oscillato con un valore medio del 5,2% e una deviazione standard del 3,8% [14]. Tuttavia, i decessi totali in Perù a partire da maggio 2020 hanno oscillato di oltre il doppio del valore di base da gennaio a febbraio 2020, riflettendo l'impatto della pandemia [14]. Per ciascuno dei 25 stati del Perù, negli individui di età pari o superiore a 60 anni, la data del picco dei decessi (tutte le cause) è stata determinata come la data successiva al 1° marzo 2020, quando la media mobile di sette giorni di decessi ha raggiunto il valore massimo nella prima ondata di decessi in aumento di quello stato a causa della pandemia. Anche i decessi in eccesso sono stati poi monitorati a 30 e 45 giorni dalla data del picco dei decessi. La figura 1 fornisce esempi di grafici di medie mobili a sette giorni di decessi in eccesso per tre stati, con segmenti di linea che uniscono i valori dei decessi in eccesso alla data dei decessi di picco e 30 giorni successivi.



Determinazione e deassociazione di influenze estranee sulle morti in eccesso

Per ridurre al minimo le potenziali distorsioni causate da proporzioni variabili di persone più giovani o anziane nella popolazione di un dato stato del Perù o da potenziali cambiamenti nella percentuale di casi di COVID-19 in diverse fasce d'età, tutte le analisi tranne che per i cambiamenti nei decessi in eccesso a livello nazionale erano limitati all'età della popolazione ≥ 60 , come ottenuto filtrando i record. Come notato in precedenza, poiché il 75% dei decessi in eccesso legati al COVID-19 durante la prima ondata della pandemia in Perù nel 2020 si è verificato nella sottopopolazione di età ≥ 60 [18], questa selezione non ha cambiato significativamente l'analisi, ma ha eliminato un potenziale fattore di confusione. Come notato sopra, solo i decessi in eccesso, non l'incidenza dei casi di COVID-19 o i casi di decessi, sono stati utilizzati per monitorare la mortalità associata alla pandemia in Perù a causa dell'inaffidabilità degli ultimi due valori.

Sono stati considerati anche i potenziali effetti delle politiche peruviane per limitare le interazioni sociali. Il Perù ha attuato un blocco nazionale di due settimane il 16 maggio 2020, esteso fino alla fine di giugno, che ha ordinato la chiusura delle frontiere nazionali e la restrizione dei viaggi nazionali e di tutte le attività non essenziali [2]. Tuttavia, come ha riassunto un funzionario politico latinoamericano, questo lockdown "è fallito completamente" perché per il 75% dei residenti peruviani, "se non lavorano un giorno, non possono mangiare" [2]. Un'indicazione dell'effettiva conformità a tali ordini ufficiali di blocco è fornita dai dati del Google Community Mobility Report dai telefoni cellulari all'interno di una determinata località, che consentono una quantificazione oggettiva delle interazioni sociali [78-81]. Anche i cambiamenti effettivi rispetto a quelli obbligatori nella mobilità sociale in altre parti del mondo sono variti considerevolmente durante il periodo pandemico del 2020. In alcuni paesi, come la Svezia, alcune restrizioni alla mobilità sono state intraprese su

single iniziative[79], mentre in altri i mandati ufficiali hanno avuto un impatto limitato sulla mobilità effettiva [80,81]. Pertanto, per valutare in modo più oggettivo i potenziali effetti delle politiche di isolamento sociale sulle tendenze della mortalità in Perù, sei indici dei dati del Google Community Mobility Report sono stati recuperati per ciascuno dei 25 stati del Perù e confrontati con le tendenze della mortalità.

Risultati

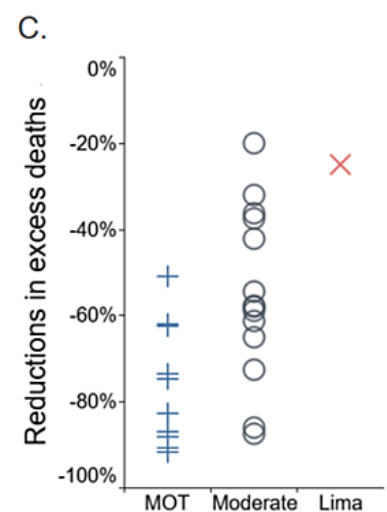
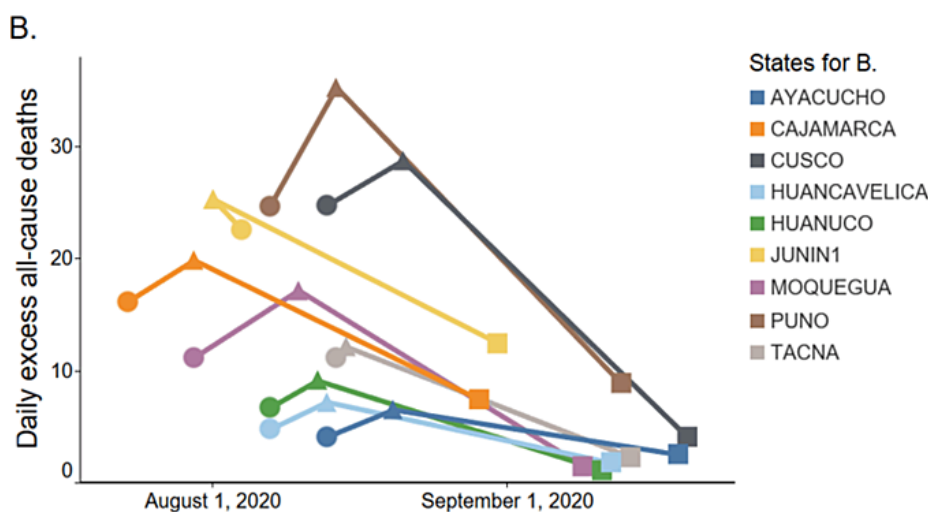
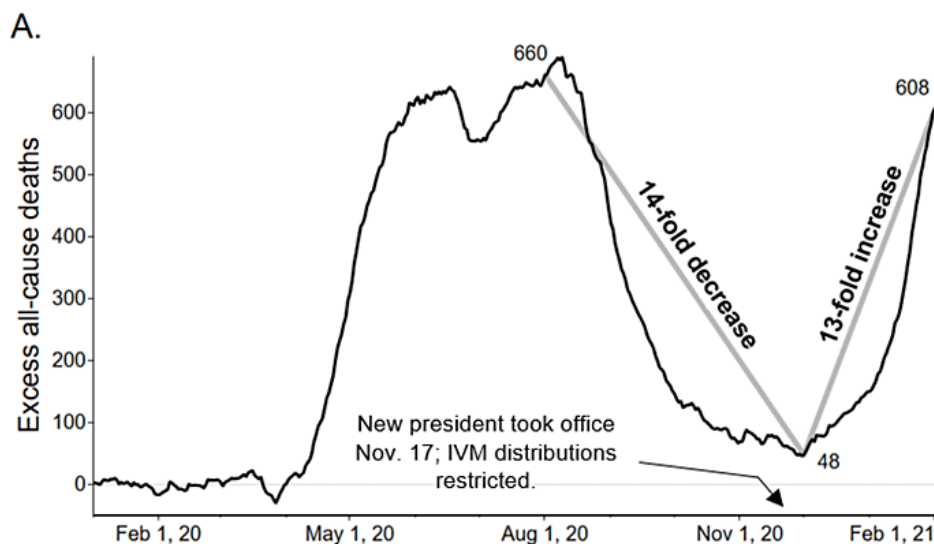
L'analisi sull'eccesso di decessi per tutte le cause è stata eseguita stato per stato, con la popolazione di età ≥ 60 . Per ogni stato, è stata determinata la data del picco di decessi in eccesso nella sua prima ondata della pandemia, come specificato nella sezione Materiali e metodi. Sono state quindi monitorate le diminuzioni dei decessi in eccesso dalla data dei decessi di picco a 30 e 45 giorni dopo. I 25 stati del Perù sono stati raggruppati in base all'estensione delle distribuzioni IVM: massimale (distribuzione IVM di massa attraverso l'operazione *MOT*, 10 stati), media (distribuzione IVM gestite localmente, 14 stati) e minima (Lima, con politiche restrittive). La tabella 1 mostra le riduzioni medie dei decessi in eccesso a 30 e 45 giorni dopo la data di picco dei decessi per il livello di distribuzione IVM, come mostrato anche graficamente per +30 giorni dopo il picco di decessi nella Figura 2C. La tabella 2 mostra questi valori per ogni stato individualmente.

Stato	Picco di decessi in eccesso	+30 giorni		+45 giorni	
		Valore	Cambiare	Valore	Cambiare
Distribuzioni IVM massime tramite operationMOT (10 stati)	164,9	42,3	-74,4%	22,7	-86,2%
Distribuzioni IVM gestite localmente su media scala (14 stati)	396,8	183,3	-52,8%	120,3	-69,7%

Scala minima, distribuzioni IVM limitate (Lima)	263,6	194,6	-25,0%	197,2	-25,2%
Tutti i 25 stati, totale	825.3	427,2	-48.2%	340,2	-58,8%
Kendall tau			$\tau_b=0.5238,$ $p=0.0019$		$\tau_b=0.4869,$ $p=0.0039$
Spearman rho			$\rho=0.6188,$ $p=0.0010$		$\rho=0,5764,$ $p=0,0026$

Stato	Popolazione età ≥ 60	Picco di decessi in eccesso		morti +30 giorni		Morti +4
		Data	Valore	Valore	Cambiare	Valore
Amazonas	35.174	25 luglio	4.4	0.7	-84,1%	0.9
Ancash	150.716	15 giugno	22.0	13.2	-40,0%	14.6
Apurimac	41.253	23 settembre	5.4	2.3	-57,4%	1.6
Arequipa	212.228	28 luglio	64,3	22.5	-65,0%	9.5
Ayacucho	62.206	20 agosto	6.5	2.5	-61,5%	1.5
Cajamarca	133.274	30 luglio	19,9	7.4	-62,8%	6.9
Callao	178.909	21 maggio	42.0	28,5	-32.1%	18,8
Cusco	138.969	21 agosto	28,8	4.0	-86.1%	0.0
Huancavelica	30.834	13 agosto	7,2	1.8	-75,0%	1.8
Huánuco	63.505	12 agosto	9.1	1.1	-87,9%	1.8
Ica	118.348	13 luglio	25,5	16,7	-34,5%	10.9
Junín	149.830	1 agosto	25.3	12.5	-50.6%	4.0
La Libertad	257.655	22 giugno	55,0	35,2	-36,0%	22,4
Lambayeque	177.031	15 maggio	30,4	13.8	-54,6%	8.5
Lima	1.648.028	30 maggio	263,6	194,6	-25,0%	197,2
Loreto	84.137	6 maggio	36,3	10.0	-72,5%	6.4
Madre De	15.441	24 giugno	4.8	1.9	-60,4%	1.1

Dios						
Moquegua	29.157	10 agosto	17.2	1.5	-91,3%	0.9
Pasco	26.384	7 agosto	3.5	0.3	-91,4%	0.5
Piura	234.250	24 maggio	58,5	24,9	-57,4%	15.7
Puno	144.017	14 agosto	35.3	8.9	-74,8%	4.7
San Martin	79.911	22 giugno	16.4	10.3	-37,2%	5.9
Tacna	49.376	15 agosto	12.1	2.3	-81,0%	0.6
Tumbes	28.166	2 giugno	9.7	4.3	-55,7%	2.0
Ucayali	51.639	12 maggio	22,1	3.0	-86,4%	2.0



Si noti che per Lima, come dettagliato in una precedente analisi [20], le

grandi distribuzioni di IVM a partire da agosto hanno segnato la fine della sua precedente politica di restrizioni IVM, con un secondo picco di decessi in eccesso che si è verificato il 4 agosto, seguito da un calo, come mostrato nella Figura 1. Tuttavia, secondo la metodologia di questa analisi, è stata utilizzata la data del primo picco di morte in eccesso di Lima, il 30 maggio, che si è verificata durante il periodo in cui le sue distribuzioni IVM erano minime, per restrizioni allora in vigore.

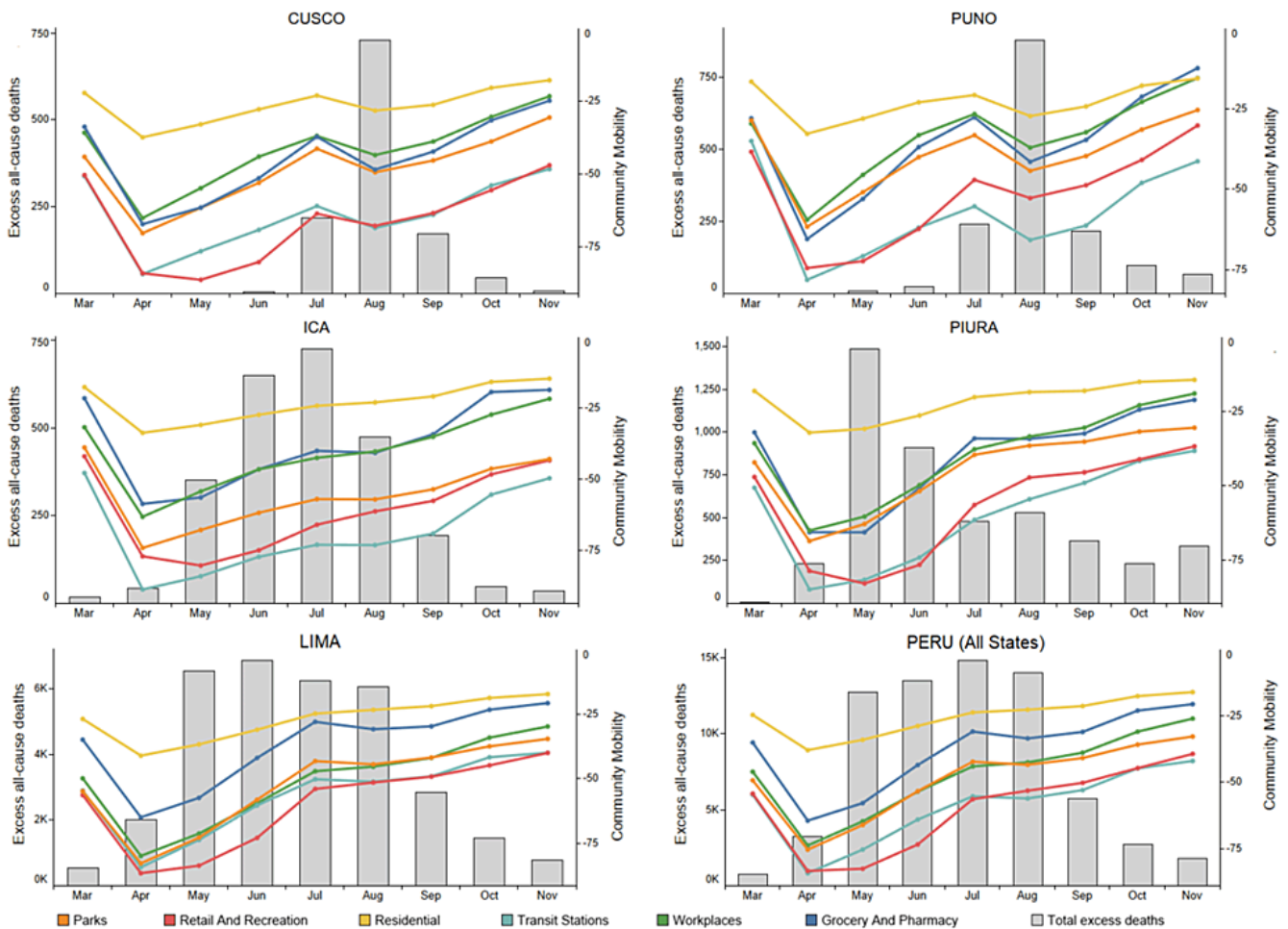
Come mostrato nella tabella 1, le riduzioni medie dei decessi in eccesso 30 giorni dopo la data di picco dei decessi sono state rispettivamente del 74%, del 53% e del 25% per gli stati di distribuzione IVM massima, medi e minima. La figura 2C mostra questi cali dei decessi in eccesso in 30 giorni per i 25 stati, per livello di distribuzione IVM. A 45 giorni dal picco dei decessi, queste riduzioni medie sono state rispettivamente dell'86%, 70% e 25%. Per nove dei 10 stati *MOT* (escluso Pasco, che aveva tre date di distribuzione IVM), le date di inizio *MOT* sono state tracciate insieme alle date dei decessi di picco nella Figura 2B. Come mostrato lì, i decessi in eccesso sono diminuiti bruscamente in tempo ravvicinato con le date di inizio *MOT*. Ad eccezione di Junin, che aveva ulteriori distribuzioni IVM 13 giorni prima della data di inizio *MOT*, il tempo di ritardo tra la data di inizio *MOT* e la data di picco dei decessi variava da uno a 11 giorni.

Per l'analisi utilizzando la correlazione Kendall τ_b , una metodologia statistica appropriata per le variabili ordinali e categoriche utilizzate qui, ai tre gruppi di stati è stata assegnata l'estensione dei valori di distribuzione IVM di 0 per Lima, 1 per i 14 stati di distribuzione IVM locali e 2 per i 10 stati *MOT*. Per le correlazioni tra l'entità delle distribuzioni IVM e le riduzioni delle morti in eccesso (valori assoluti) a 30 giorni dopo il picco delle morti, un calcolo di Kendall tau [82] produce un valore τ_b di 0,524, con un valore p a due code associato di 0,0019. Tuttavia, poiché l'ipotesi in fase di test è se ci sia stata una correlazione positiva tra l'entità della distribuzione IVM e il (valore assoluto di) riduzione delle morti in eccesso per stato, il valore p a una coda di 0,00096 è più appropriato, con il valore

p a due code che è una misura eccessivamente prudente della significatività statistica. Per l'entità della distribuzione IVM correlata con la riduzione dei decessi in eccesso a 45 giorni dopo il picco dei decessi, Kendall τ_b era 0,487, con un valore p a due code di 0,0039 e un valore p a una coda di 0,00195.

Per i periodi di tempo di 30 e 45 giorni dopo il picco delle morti in eccesso, le correlazioni tra le riduzioni delle morti in eccesso e l'entità delle distribuzioni IVM erano considerevolmente più nitide della soglia per un effetto clinico stabilito, come manifestato da valori p associati molto inferiori a 0,05. Queste forti correlazioni complessive sono state ottenute nonostante le anomalie, come alti livelli di distribuzioni pubbliche e private di IVM in alcuni stati non-MOT, come Loretto [20], che ha avuto un calo del 73% dei decessi in eccesso a 30 giorni dopo il picco. Nel frattempo, Callao, che ha avuto una riduzione del 32,1% delle morti in eccesso 30 giorni dopo il picco di morti, il secondo più basso dopo per Lima, è interamente contenuto nello stato di Lima e potrebbe aver avuto restrizioni simili nelle distribuzioni IVM fino a luglio 2020 come è successo a Lima.

Come mostrato nella Figura 3, in concomitanza con la riduzione dei decessi in eccesso per COVID-19 in ogni stato dopo il suo mese di decessi di picco, ci sono stati aumenti in sei indici di mobilità della comunità tracciati da Google. Questi indici di mobilità mostrano un modello simile tra gli stati: un forte calo da marzo ad aprile 2020, seguito da un aumento costante fino a novembre, con una breve e modesta diminuzione ad agosto. Non ci sono state riduzioni della mobilità che possano spiegare le riduzioni dei decessi in eccesso mostrate nella Figura 3 e come mostrato anche per tutti i 25 stati [14].



I cambiamenti a livello nazionale nei decessi giornalieri in eccesso per tutte le cause (media mobile di sette giorni, tutte le età) prima e dopo l'uso di IVM è stato limitato supportano la possibilità che i trattamenti IVM per il COVID-19 fossero efficaci in Perù in quel lasso di tempo. Come mostrato nella Figura 2A, tra il 1° agosto e il 1° dicembre 2020, durante il periodo di utilizzo dell'IVM, i decessi in eccesso a livello nazionale sono diminuiti di 14 volte. Dopo che l'uso di IVM è stato limitato [13,75], tuttavia, i decessi in eccesso sono poi aumentati di 13 volte fino al 1° febbraio 2021.

Discussione

I 25 stati del Perù che hanno condotto trattamenti IVM per il COVID-19 in diversi periodi di tempo forniscono un solido insieme di sottopopolazioni in cui gli impatti del trattamento possono essere valutati. Per i 10 stati *MOT*, i decessi in eccesso sono diminuiti più bruscamente, con valori medi

del 74% a +30 giorni e dell'86% a +45 giorni dopo la data di picco dei decessi. Per i 14 stati con distribuzioni IVM somministrate localmente, i decessi in eccesso sono diminuiti per mezzo del 53% a +30 giorni e del 60% a +45 giorni. A Lima, tuttavia, dove i trattamenti IVM sono stati ritardati fino ad agosto, quattro mesi dopo la sua impennata pandemica iniziale ad aprile, i decessi in eccesso sono diminuiti solo del 25% a +30 giorni e solo del 25% a +45 giorni dopo la data di picco dei decessi il 30 maggio. Gli stati *MOT* hanno avuto un forte calo dei decessi in eccesso dopo aver raggiunto i valori di picco in stretta congiunzione temporale dopo le date di inizio *MOT* (Figura 2B). Per la serie completa di 25 stati, le riduzioni delle morti in eccesso sono correlate con l'entità della distribuzione IVM, massimale, media o minima, con $p < 0,002$ utilizzando il test Kendall τ_b (a due code).

Data l'associazione tra i trattamenti IVM e le forti riduzioni della mortalità rivelata in questa analisi, né la fluttuazione casuale né una causa non identificata e estranea di queste riduzioni dei decessi sembrano probabili. Tuttavia, è utile considerare le potenziali influenze confondanti dell'isolamento sociale, il cambiamento dei tassi di sieropositività, le variazioni dei ceppi virali tra gli stati e altri fattori. Per iniziare con la più semplice di queste considerazioni, sono state escluse potenziali distorsioni causate da proporzioni variabili di persone più giovani o anziane nella popolazione di un dato stato del Perù o da potenziali cambiamenti nella percentuale di casi di COVID-19 in diverse fasce d'età includendo solo la popolazione di età pari o superiore a 60 anni nell'analisi. Inoltre, per ciascuno dei 25 stati del Perù, per la sottopopolazione di età ≥ 60 , si è riscontrato che non più del 2,2% di quel gruppo è morto durante il periodo di marzo-novembre 2020 [14]. Le riduzioni di almeno il 2,2% della popolazione totale di età ≥ 60 in ogni stato sono state molto piccole rispetto alle fluttuazioni legate alla pandemia di oltre il 200% dei decessi per tutte le cause nel 2020 [14].

La possibilità che un ceppo più virulento di SARS-CoV-2 abbia causato

più decessi a Lima che altrove in Perù è stata scontata da un'analisi di 149 genomi di pazienti COVID-19 in Perù ottenuti fino al 4 luglio 2020 da diverse regioni geografiche del paese [16]. Questa analisi genomica ha rilevato che i cladi filogenetici in 11 stati avevano una distribuzione simile a quella di Lima. Si noti che la variante britannica di SARS-CoV-2, rilevata per la prima volta in Perù l'8 gennaio 2021 [84], non può spiegare l'impennata nazionale post-novembre 2020 delle morti in eccesso, come mostrato nella Figura 2A, perché prima di allora, le morti in eccesso (tutte le età) erano già triplicate da 48 il 1 dicembre al 150 il 1 gennaio. Un sondaggio panamericano ha rilevato che non sono state rilevate altre mutazioni di potenziale interesse per la salute pubblica, tra cui 501Y.V2 e P.1, in Perù a metà gennaio 2021 [85].

La possibilità che la diversa conformità ai mandati di isolamento sociale nei diversi stati del Perù possa spiegare i diversi impatti della pandemia è scontata dai dati sulla mobilità della comunità di Google mostrati nella Figura 3. Questi dati dimostrano che per Lima, i 10 stati *MOT* e i 14 stati con distribuzioni IVM locali, i modelli di mobilità da marzo a novembre 2020 erano all'incirca gli stessi e che i decessi in eccesso sono diminuiti in tutti gli stati tranne Lima mentre la mobilità è aumentata nelle rispettive prime ondate della pandemia.

La possibilità che lo sviluppo dell'immunità di gregge sia stato responsabile delle maggiori riduzioni dei decessi in eccesso osservati in quasi tutti gli stati del Perù, tranne Lima è scontata dalla considerazione dei tassi di sieropositività stato per stato per novembre 2020 [14]. Sebbene un alto tasso di sieropositività per Loreto, che aveva raggiunto il 75% anche a settembre [86], potrebbe spiegare la riduzione degli impatti pandemici lì, diversi altri stati trattati con IVM con bassi tassi di sieropositività hanno avuto forti cali della mortalità per COVID-19. Per Cajamarca, Cusco, Huancavelica e Tacna, ad esempio, tutti gli stati *MOT*, i tassi di sieropositività erano solo del 20%, 18%, 18% e 15%, rispettivamente, nel novembre 2020. Tuttavia, entro uno-otto giorni dalla

data di inizio del *MOT*, i decessi in eccesso hanno raggiunto il picco e poi sono diminuiti nell'arco di 30 giorni, rispettivamente del 63%, dell'86%, del 75% e dell'81%. Per la correlazione stato per stato della riduzione dei decessi in eccesso alla data dei decessi di picco più 30 giorni con tasso di sieropositività per novembre 2020, il valore p di Pearson era di 0,486, mentre la correlazione per la riduzione dei decessi in eccesso a +45 giorni aveva un valore p di 0,415, non mostrando alcuna associazione e scontando tale dipendenza.

Per considerare la potenziale influenza confondente della densità di popolazione, anche se Lima ha la più alta densità di popolazione per area in Perù, con 10.577 abitanti per km² [87], le densità per altre città non erano molto più basse. Gli abitanti per km² a Trujillo, la capitale di La Libertad, erano 9.431; questa cifra era di 8.216 per Piura e 8.195 per Cusco [87]. Per quanto riguarda le persone che vivono nella stessa famiglia, uno studio demografico del 2017 ha mostrato che le famiglie di Lima con più di cinque persone rappresentavano il 27% del totale; a Loreto, quella cifra era del 42% e a Ucayali, del 36% [14,88]. Pertanto, né le densità di popolazione per area né le densità per famiglia erano marcatamente diverse a Lima rispetto ai centri abitati di altri stati per i quali è stata eseguita questa analisi.

Era stato proposto che l'immunità incrociata dal virus della dengue, che causa la febbre dengue, potesse spiegare livelli inferiori al previsto di mortalità per COVID-19 in alcune regioni del Sud America, incluso il Brasile [89]. Questa teoria crolla in Perù, tuttavia, con riduzioni superiori al 70% a 30 giorni dopo il picco dei decessi, ad esempio, sia negli stati peruviani di Moquegua, che non ha avuto casi di dengue negli ultimi 20 anni, e Loreto, l'epicentro della dengue in Perù [90,91]. Infine, un altro artefatto di dati potrebbe essere che diversi picchi e cali nei diversi distretti di Lima potrebbero spiegare la bassa riduzione delle morti in eccesso. Tuttavia, il modello dei decessi totali, di età ≥ 60 , per la maggior parte di questi distretti, quelli che comprendono la maggior parte della

popolazione, è lo stesso: i decessi salgono a un picco intorno alla fine di maggio 2020 e poi un plateau di tre mesi dopo [14].

Un potenziale fattore di confusione che non può essere risolto in modo conclusivo è il ruolo potenziale nell'operazione *MOT* della distribuzione di IVM per la profilassi ai membri delle famiglie di pazienti COVID-19 e altri ad alto rischio per la malattia che non erano risultati positivi per essa (vedi sezione su *MOT* sopra). Un effetto preventivo di IVM contro il COVID-19 potrebbe aver contribuito alla forte riduzione delle morti in eccesso che hanno seguito il suo uso nei 10 stati *MOT*. La potenziale efficacia di IVM per la prevenzione del COVID-19 è stata indicata in due studi di profilassi umana, entrambi utilizzando IVM in dosi di almeno 150 µg/kg a settimana. Questi RCT hanno riportato riduzioni statisticamente significative ($p < 0,001$) dell'87% e dell'83% delle incidenze di COVID-19 rispetto ai controlli, con riduzioni del 93% e del 100%, rispettivamente, delle incidenze di casi gravi [92,93]. Un terzo RCT di prevenzione IVM ha riportato una riduzione del 72% dell'incidenza del COVID-19 ($p < 0,0001$) [94]. Un quarto RCT per la prevenzione del COVID-19 ha somministrato una sola dose di IVM a 12 mg (circa 150 µg/kg) a 617 soggetti il primo giorno di un periodo di osservazione di 42 giorni, mentre altri tre agenti sono stati somministrati quotidianamente ad altri braccio di studio nello stesso periodo [95]. IVM a quella singola dose bassa il primo giorno ha prodotto i migliori risultati dei quattro agenti, con riduzioni altamente statisticamente significative di quasi il 50% sia nel COVID-19 sintomatico ($p = 0,01$) che nei sintomi respiratori acuti ($p = 0,0034$) rispetto ai controlli. Uno studio osservazionale prospettico su 54.000 soggetti a Itajaí, in Brasile, ha rilevato una riduzione dell'86% della mortalità per COVID-19 negli utenti regolari di IVM rispetto ai controlli [96].

Pertanto, l'uso profilattico di IVM potrebbe aver contribuito alla riduzione media del 74% dei decessi in eccesso a 30 giorni dopo il picco dei decessi nei 10 stati *MOT*, e vari gradi di uso profilattico nei 14 stati non-*MOT* che IVM distribuiti potrebbero aver contribuito alla riduzione media

del 53% dei decessi in eccesso in quel periodo in quegli stati. Un effetto preventivo da parte di IVM contro il COVID-19 potrebbe anche aver contribuito alla riduzione di 14 volte dei decessi in eccesso a livello nazionale dal 1° agosto al 1° dicembre 2020, come tracciato nella Figura 2A. Data la comprovata esperienza di sicurezza di IVM in 3,7 miliardi di dosi umane in tutto il mondo dal 1987 (vedi sezione sullo sfondo sui trattamenti IVM di COVID-19), l'uso del dosaggio preventivo per integrare la somministrazione dei trattamenti sarebbe ragionevole da considerare per qualsiasi dispiegamento nazionale contro il COVID-19. Il suo basso costo è un altro fattore che rende fattibile la distribuzione di massa. La possibilità di efficaci sia preventive che terapeutiche dell'IVM è stata sollevata dai risultati in un'altra regione del mondo in cui l'IVM è stata distribuita alla popolazione a rischio di COVID-19 su scala di massa. Questa distribuzione IVM si è verificata nell'Uttar Pradesh, il più grande stato dell'India, con una popolazione di 229 milioni. Come ha riferito l'Organizzazione Mondiale della Sanità il 7 maggio 2021, le squadre governative si sono spostate in 97.941 villaggi in 75 distretti in un programma di gestione del COVID-19 iniziato due giorni prima il 5 maggio [97]. Come descrivono le fonti governative dell'Uttar Pradesh, al centro di questo programma di mitigazione del COVID-19 è stata la distribuzione di kit di farmaci per la casa costituiti da IVM, doxiciclina, zinco, vitamine C e D3 e compresse di paracetamolo (acetaminofene) [98,99].

Il 7 maggio 2021, data di questo rapporto dell'OMS, la media mobile a sette giorni di decessi per COVID-19 per milione di popolazione era all'incirca la stessa nell'Uttar Pradesh, in tutta l'India e negli Stati Uniti, cioè rispettivamente 1,4, 3,2 e 1,9 [100]. Tra il 7 maggio 2021 e il 7 luglio 2021, tuttavia, dopo l'inizio della distribuzione di massa di IVM, la media mobile di sette giorni di decessi per COVID-19 nell'Uttar Pradesh è scesa del 97%, da 328 a 10. Il totale cumulativo dei decessi per COVID-19 per milione di popolazione dal 7 luglio 2021 al 1 aprile 2023 è stato di 4,3 nell'Uttar Pradesh, rispetto a 70,4 in tutta l'India e 1.909,3 negli Stati Uniti [100]. Questi dati provengono dall'Institute for Health Metrics and

Evaluation (IHME), Università di Washington (Seattle, USA), come riportato fino a dicembre 2022 e modellato successivamente fino al 1° aprile 2023. Il numero molto più basso di decessi per COVID-19 per popolazione in tutta l'India rispetto agli Stati Uniti in quel periodo potrebbe riflettere l'uso di questi stessi kit di trattamento domiciliare contenenti IVM, doxiciclina e zinco in alcuni altri stati dell'India [99,101]. L'entità della copertura vaccinale COVID di queste tre popolazioni tra il 7 maggio 2021 e il 1° aprile 2023, la più bassa nell'Uttar Pradesh e la più alta negli Stati Uniti [100], non può spiegare le tendenze dei decessi per COVID-19 che si sono verificati.

A differenza del Perù, dove i dati granulari per stato e per periodo di tempo per le morti in eccesso consentono una correlazione ben fondata delle tendenze per le morti in eccesso con l'entità dell'uso di IVM, i dati per l'Uttar Pradesh sono suggestivi ma non conclusivi per l'efficacia di IVM nel trattamento e forse anche per la prevenzione del COVID-19. La possibilità che tale efficacia sia stata raggiunta nell'Uttar Pradesh, tuttavia, è supportata dall'efficacia particolarmente elevata di IVM in combinazione con doxiciclina e zinco nel trattamento COVID-19 (la combinazione utilizzata in Uttar Pradesh) come riportato in due studi clinici [66,67].

L'eccezionale profilo di sicurezza e il basso costo di IVM ne supportano certamente l'uso come nell'operazione *MOT in Perù* e nell'Uttar Pradesh come politica nazionale attraente per la mitigazione del COVID-19. Queste significative riduzioni della mortalità ottenute in Perù e nell'Uttar Pradesh suggeriscono che l'impatto di un tale dispiegamento IVM nazionale sarebbe osservabile in un periodo relativamente breve. Tuttavia, i farmaci generici sono spesso andati male in competizione con le offerte brevettate nei decenni passati, sulla base della sfortunata vulnerabilità della scienza alla mercificazione e alla cattura normativa [102,103]. Ad esempio, la tripla terapia economica per le ulcere peptiche, dimostrata curativa al 96% nel 1990 e ora lo standard di cura, è stata ritardata di un decennio nel suo dispiegamento in tutto il mondo fino alla scadenza dei

brevetti per due farmaci palliativi più venduti per le ulcere peptiche [48]. Un tale potenziale pregiudizio contro IVM è stato suggerito da un comunicato stampa del 4 febbraio 2021 di Merck, che stava quindi sviluppando la propria terapeutica brevettata COVID-19, sostenendo che c'era "una preoccupante mancanza di dati di sicurezza" per IVM [104]. Tuttavia, IVM è il farmaco di Merck, trovato sicuro a dosi considerevolmente superiori alla sua dose standard in diversi studi, come citato nella sezione sullo sfondo sui trattamenti IVM del COVID-19, e il comitato del Premio Nobel ha specificamente notato il record di sicurezza di IVM nel rendere onore della scoperta di questo farmaco nel suo premio 2015 per la medicina [105].

Conclusioni

L'esperimento naturale che è stato messo in moto con l'autorizzazione dell'uso di IVM per il COVID-19 in Perù l'8 maggio 2020, ha portato a forti prove dell'efficacia del farmaco. Nei 25 stati del Perù, c'era una correlazione significativa tra l'entità delle distribuzioni IVM e le riduzioni dei decessi in eccesso in 30 giorni ($p < 0,002$). I 10 stati coinvolti nell'operazione *MOT*, con la maggiore estensione delle distribuzioni IVM, hanno visto una riduzione media dei decessi in eccesso del 74% a 30 giorni dopo il picco dei decessi. Diversi potenziali fattori confondenti, tra cui gli effetti di un mandato di isolamento sociale imposto nel maggio 2020, le variazioni nella composizione genetica del virus SARS-CoV-2 e le differenze nei tassi di sieropositività e nelle densità di popolazione nei 25 stati, sono stati considerati, ma non sembrano aver influenzato in modo significativo questi risultati.

Questi risultati incoraggianti dei trattamenti IVM in Perù e simili indicazioni positive dall'Uttar Pradesh, in India, che hanno popolazioni rispettivamente di 33 milioni e 229 milioni, offrono modelli promettenti per ulteriori dispiegamenti di massa di IVM, in base alle esigenze, sia per il trattamento che per la prevenzione del COVID-19. Il meccanismo d'azione

proposto da IVM contro la SARS-CoV-2, che comporta il legame del farmaco alla proteina spike del virus, limitando la morbilità e l'infettività del virus, può consentire di conservare l'efficacia di IVM contro i ceppi mutanti virali che possono emergere. Ulteriori indagini aiuteranno a stabilire la generalizzabilità di questi risultati, ad esempio, alle applicazioni terapeutiche alle sequele post-acute del COVID-19 (PASC), e ad esplorare il potenziale uso di IVM per il trattamento e la prevenzione del COVID-19 mentre la pandemia continua ad evolversi.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Riferimenti

1. [Primo caso di coronavirus in Perù: la storia del contagio nel pilota \[Articolo in spagnolo\]](https://gestion.pe/peru/primer-caso-de-coronavirus-en-peru-los-detalles-del-contagio-del-piloto-noticia/). (6 marzo 2020). Accesso: 3 luglio 2023: <https://gestion.pe/peru/primer-caso-de-coronavirus-en-peru-los-detalles-del-contagio-del-piloto-noticia/>.
2. [Disuguaglianza e corruzione: perché il Perù sta perdendo la sua battaglia COVID-19](https://www.devex.com/news/inequality-and-corruption-why-peru-is-losing-its-covid-19-battle-97604). (1 luglio 2020). Accesso: 3 luglio 2023: <https://www.devex.com/news/inequality-and-corruption-why-peru-is-losing-its-covid-19-battle-97604>.
3. Ministero della Salute: [Risoluzione ministeriale #270-2020 \[Articolo in spagnolo\]](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF). Lima, Perù; 8 maggio 2020. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF.
4. Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Omura S: [Tendenze globali negli studi clinici sull'ivermectina nel COVID-19](#). Jpn J Antibiot. 2021, 74:44-95.
5. Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A: [Il farmaco multitargeted ivermectina: da un agente antiparassitario a un farmaco antitumorale riposizionato](#). Am J Cancer Res. 2018, 8:317-31.
6. Campbell WC: [Storia di avermectina e ivermectina, con note sulla storia di altri agenti antiparassitari macrociclici lattone](#). Curr Pharm Biotechnol. 2012, 13:853-65. [10.2174/138920112800399095](https://doi.org/10.2174/138920112800399095)
7. [New York Times: il Perù sceglie il 3° presidente in una settimana tra le](#)

- [proteste di strada](#). (16 novembre 2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.nytimes.com/2020/11/16/world/americas/Peru-president-Francisco-Sagasti.html>.
8. [Mazzetti sull'ivermectina: Minsa non può consegnare liberamente farmaci senza accreditamento internazionale \[Articolo in spagnolo\]](#). (29 gennaio 2021). Accesso: 3 luglio 2023:<https://elcomercio.pe/lima/sucesos/pilar-mazzetti-sobre-ivermectina-minsa-no-puede-entregar-farmacos-sin-acreditacion...>
 9. [Violeta Bermúdez: "Se un medico valuta una persona e prescrive l'ivermectina, può usarla" \[Articolo in spagnolo\]](#). (22 gennaio 2021). Accesso: 3 luglio 2023:<https://rpp.pe/peru/actualidad/violeta-bermudez-si-un-medico-evalua-a-una-persona-y-le-receta-ivermectina-puede-utili...>
 10. [COVID-19: Vizcarra ha raccomandato l'uso dell'ivermectina per curare la malattia \[Articolo in spagnolo\]](#). (9 gennaio 2021). Accesso: 3 luglio 2023: <https://canaln.pe/actualidad/covid-19-martin-vizcarra-recomendo-uso-ivermectina-tratamiento-enfermedad-n429808>.
 11. [frangiflutti. IDL Reporters \[Articolo in spagnolo\]](#). (20 gennaio 2021). Accesso: 3 luglio 2023: <https://www.idl-reporteros.pe/el-rompeolas/>.
 12. [Dalla sciarpa all'ivermectina \[Articolo in spagnolo\]](#). (3 febbraio 2021). Accesso: 3 luglio 2023: <https://www.idl-reporteros.pe/del-panuelazo-a-la-ivermectina/>.
 13. [Archivio dati Dryad; istantanee di dati congelati dal sistema nazionale peruviano di informazioni sulla morte SINADEF dal 13 dicembre 2020 al 23 febbraio 2021 e documentazione dei dati associati. Repository di dati Dryad. \(2021\). \(2022\)](#). Accesso: 3 luglio 2023:<https://datadryad.org/stash/dataset/doi:10.5061/dryad.dv41ns1xr>.
 14. [La stagionalità dei decessi, le tendenze della mobilità della comunità di Google, i tassi di sieropositività, i confronti dei dati SINADEF con i dati di riepilogo di chi e altri elementi di dati utili nell'analisi dei decessi in eccesso durante la pandemia di COVID-19 in Perù, 2020-](#)

- [2021 \(Chamie-Quintero JJ, Hibberd, JA, Scheim DE \(2023\)\). Accesso: 13 luglio 2023:https://osf.io/a9ex5/.](#)
15. [Covid-19: il secondo rapporto per aggiornare il bilancio delle vittime sarà pubblicato questa settimana. Andina Peruvian News Agency \[Articolo in spagnolo\]. \(26 luglio 2020\). Accesso: 3 luglio 2023:https://andina.pe/agencia/noticia-covid19-segundo-informe-para-actualizar-cifra-fallecidos-se-conocera-esta-semana-80....](#)
 16. Juscamayta-López E, Carhuaricra D, Tarazona D, Valdivia F, Rojas N, Murrano L, Gavilán R: [La filogenomica rivela introduzioni multiple e diffusione precoce di SARS-CoV-2 in Perù](#). J Med Virol. 2021, 93:5961-8. [10.1002/jmv.27167](#)
 17. Padilla-Rojas C, Vega-Chozo K, Galarza-Perez M, et al.:[L'analisi genomica rivela la trasmissione locale di SARS-CoV-2 nella fase iniziale della pandemia in Perù](#). bioRxiv. 2020,[10.1101/2020.09.05.284604](#)
 18. Sempé L, Lloyd-Sherlock P, Martínez R, Ebrahim S, McKee M, Acosta E: [Stima della mortalità in eccesso per tutte le cause per modelli di mortalità specifici per età per i paesi con statistiche vitali incomplete: uno studio basato sulla popolazione del caso del Perù durante la prima ondata della pandemia di COVID-19](#). Lancet Reg Health Am. 2021, 2:10.1016/j.lana.2021.100039
 19. Repubblica del Perù: [Costituzione politica del Perù Edizione del Congresso della Repubblica \[Articolo in spagnolo\]. 2016.http://www.congreso.gob.pe/Docs/files/documentos/constitucion1993-01.pdf.](#)
 20. [Forti riduzioni dei casi di decessi per COVID-19 e dei decessi in eccesso in tempo ravvicinato, stato per stato, con trattamenti con ivermectina \(Chamie-Quintero JJ, Hibberd, JA, Scheim DE\). \(2022\). Accesso: 27 settembre 2022:https://osf.io/h7zbg/.](#)
 21. [Ivermectina: crece la demanda de fármaco antiparasitario para casos de covid-19. Realidadpe | Noticias relevantes del Perú | Francisco Sagasti, Elecciones 2021, COVID-19, Reactiva Perú, Arranca Perú,](#)

- [Cuarentena focalizada. 29 aprile 2020. Accesso: 3 luglio 2023:](#)<https://realidad.pe/salud/ivermectina-crece-la-demanda-de-farmaco-antiparasitario-para-casos-de-covid-19/>.
22. [Piura: una coppia viene intervenuta con più di 200 dosi di ivermectina di contrabbando \[Articolo in spagnolo\]. \(19 giugno 2020\). Accesso: 3 luglio 2023:](#)<https://elcomercio.pe/peru/piura-detienen-a-dos-personas-con-mas-de-200-dosis-de-ivermectina-de-contrabando-coronavir...>
 23. [San Martín de Porres: 20.000 fiale di ivermectina sequestrate e 12 persone arrestate \[Articolo in spagnolo\]. \(27 maggio 2020\). Accesso: 3 luglio 2023:](#) <https://andina.pe/agencia/noticia-san-martin-porres-incautan-20000-frascos-ivermectina-y-detienen-a-12-personas-79910...>
 24. [El Comercio: Un viaggio al mercato nero del COVID-19 \[Articolo in spagnolo\]. \(17 maggio 2020\). Accesso: 3 luglio 2023:](#)<https://www.facebook.com/watch/?v=292349115157434>.
 25. COVID-19 in Perù: è intervenuta la farmacia in SJM che vendeva ivermectina adulterata e farmaci rubati allo Stato [Articolo in spagnolo]. (14 giugno 2020). Accesso: 3 luglio 2023: <https://elcomercio.pe/lima/sucesos/intervienen-farmacia-en-sjm-que-vendia-ivermectina-adulterada-y-medicamentos-sus....>
 26. [Dati aperti COVID-19; Piattaforma nazionale di dati aperti. Digital Government Secretariat Presidenza del Consiglio dei Ministri \[Articolo in spagnolo\]. \(2020\). Accesso: 3 luglio 2023:](#) <https://www.datosabiertos.gob.pe/group/datos-abiertos-de-covid-19>.
 27. [Più di 500 anziani sono curati dal Mimp durante l'operazione Tayta a Pasco \[Articolo in spagnolo\]. \(30 luglio 2020\). Accesso: 3 luglio 2023:](#)<https://andina.pe/agencia/noticia-mas-500-adultos-mayores-son-atendidos-por-mimp-durante-operacion-tayta-pasco-807916...>
 28. [Risoluzione della direzione, n. 133-2020-HMPP-A/GM. Gestione municipale e provinciale di Pasco \[Articolo in spagnolo\]. \(5 agosto](#)

2020). Accesso: 3 luglio

2023:<https://www.munipasco.gob.pe/admin/files/1669x9xf7f741e17z7417z7ze17a79xf79xf78179x9xa73670E4g3670E4g3670E4g0E4g.pdf>.

29. [Risoluzione della direzione, n. 154-2020-HMPP-A/GM. Gestione municipale e provinciale di Pasco \[Articolo in spagnolo\]](#). (25 agosto 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2065537/Resoluci%C3%B3n%20Gerencial%20%20N%C2%B0%20133%20-%20Aprobar%20e...>
30. [Junín: il governo regionale produce ivermectina per il trattamento precoce del COVID-19 \[Articolo in spagnolo\]](#). (22 luglio 2020). Accesso: 3 luglio 2023: <https://andina.pe/agencia/noticia-junin-gobierno-regional-elabora-ivermectina-para-tratamiento-temprano-covid19-80686...>
31. [L'ospedale Unanue mantiene una produzione regolare di ivermectina. Governo regionale di Tacna \[Articolo in spagnolo\]](#). (6 agosto 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://www.gob.pe/institucion/regiontacna/noticias/548716-hospital-unanue-mantiene-produccion-regular-de-ivermectina>.
32. [Il governo avvia l'operazione TAYTA per proteggere la popolazione vulnerabile dal COVID-19 nelle aree a rischio. Lima, Perù: Ministero della Difesa del Perù \[Articolo in spagnolo\]](#). (1 giugno 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://www.gob.pe/institucion/mindef/noticias/168091-gobierno-inicia-operacion-tayta-para-proteger-a-la-poblacion-vu...>
33. [Pianifica le azioni del gruppo di lavoro multisetoriale chiamato "Mi prendo cura di te Perù", Ministero della Difesa, Direzione Generale di Politica e Strategia \[Articolo in spagnolo\]](#). (2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://drive.google.com/file/d/1s-EQwuT59Na8umvxqWthXCo2Borl0JPG/view?usp=condivisione>.
34. [Il sindaco di Lima deve convocare imprese e governo per applicare](#)

[massicce recinzioni familiari \[Articolo in spagnolo\]](#). (31 agosto 2020).

Accesso: 3 luglio

2023:<https://www.lampadia.com/analisi/gobernanza/alcalde-de-lima-debe-convocar-a-empresariado-y-gobierno-para-aplicar-cer...>

35. [Coronavirus in Perù: scopri come funziona l'Operazione Tayta](#). (12 agosto 2020). Accesso: 3 luglio

2023:<https://rpp.pe/peru/actualidad/coronavirus-en-peru-conoce-como-funciona-la-operacion-tayta-noticia-1286058>.

36. [L'operazione Tayta è arrivata a Huánuco per rafforzare la lotta contro il COVID-19 \[Articolo in spagnolo\]](#). (12 agosto 2020). Accesso: 3 luglio

2023:<https://www.gob.pe/institucion/regionhuanuco/noticias/288607-operacion-tayta-llego-a-huanuco-para-fortalecer-lucha-co...>

37. [Covid-19: più di 22.000 persone sono state frequentate dall'Operazione Tayta-Yo Me Apunto a Cajamarca](#). Andina, Agenzia di stampa peruviana [Articolo in spagnolo]. (2 agosto 2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://andina.pe/agencia/noticia-covid19-a-mas-22000-personas-atendio-operacion-taytayo-me-apunto-cajamarca-808221.aspx>.

38. [Moquegua: arrivano altri 45 medici da Lima per rafforzare la lotta contro il coronavirus](#). Editoriale The Republic [Articolo in spagnolo]. (5 agosto 2020). Accesso: 3 luglio

2023:<https://larepublica.pe/sociedad/2020/08/05/moquegua-llegan-otros-45-medicos-desde-lima-para-reforzar-lucha-contra-el-....>

39. [Una squadra del Ministero della Salute svolge l'operazione Tayta e fornisce assistenza tecnica a Moquegua](#). Ministero della Salute [Articolo in spagnolo]. (6 agosto 2020). Accesso: 3 luglio

2023:<https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/286591-equipo-del-ministerio-de-salud-realiza-operacion-tayta-y-brinda-....>

40. [Attraverso l'iscrizione eseguita da 60 brigadisti della mph e della "protezione". Comune provinciale del Perù di Huancayo \[Articolo in spagnolo\]](#). (6 agosto 2020). Accesso: 3 luglio

- 2023:<https://www.munihuancayo.gob.pe/portal/s2/noticias-1/593-mediante-empadronamiento-ejecutado-por-60-brigadistas-de-la-...>
41. [Ministro della Difesa: l'operazione Tayta consente il rafforzamento delle cure primarie per i casi di COVID-19 \[Articolo in spagnolo\]](#). (15 agosto 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://www.gob.pe/institucion/mindef/noticias/294084-ministro-de-defensa-operacion-tayta-permite-fortalecer-la-atenc...>
42. [Puno: A partire da domani attueranno l'operazione Tayta guidata dall'esercito peruviano \[Articolo in spagnolo\]](#). (13 agosto 2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://radioondaazul.com/puno-desde-manana-implementaran-la-operacion-tayta-liderado-por-el-ejercito-peruano/>.
43. [L'operazione Tayta servirà 10.000 persone vulnerabili a Huánuco. Andina, Agenzia di stampa peruviana \[Articolo in spagnolo\]](#). (14 agosto 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://andina.pe/agencia/noticia-operacion-tayta-atendera-a-10000-personas-vulnerables-huanuco-810025.aspx>.
44. [Il governo consegna a Huancavelica più di 17.000 unità di DPI e medicinali per combattere il Covid-19 \[Articolo in spagnolo\]](#). (27 agosto 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://www.gob.pe/institucion/produce/noticias/296401-gobierno-entrega-a-huancavelica-mas-de-17-000-unidades-de-epp-....>
45. [Il piano Mega Tayta 2020 inizia in ayacucho per diagnosticare, trattare, isolare e assistere i casi positivi con il cibo \[Articolo in spagnolo\]](#). (20 agosto 2020). Accesso: 3 luglio
2023:<https://www.gob.pe/institucion/regionayacucho/noticias/294735-inician-plan-mega-tayta-2020-en-ayacucho-para-diagnosti...>
46. [Covid-19: l'operazione Tayta è iniziata con l'applicazione di 3.000 test di scarto \[Articolo in spagnolo\]](#). (20 agosto 2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.apnoticias.pe/peru/exitosa-noticias/covid-19-inicio-operacion-tayta-con-aplicacion-de-3000-pruebas-de->

[des....](#)

47. Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE: [revisione delle prove emergenti che dimostrano l'efficacia dell'ivermectina nella profilassi e nel trattamento del COVID-19](#). Am J Ther. 2021, 28:e299-318. [10.1097/MJT.0000000000001377](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001377)
48. Santin AD, Scheim DE, McCullough PA, Yagisawa M, Borody TJ: [Ivermectina: un farmaco poliedrico di distinzione onorato dal premio Nobel con efficacia indicata contro un nuovo flagello globale, il COVID-19](#). Nuovi microbi Nuovi infetti. 2021, 43:100924. [10.1016/j.nmni.2021.100924](https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100924)
49. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al.: [Effetto dell'ivermectina in tempo per la risoluzione dei sintomi tra gli adulti con COVID-19 lieve: uno studio clinico randomizzato](#). JAMA. 2021, 325:1426-35. [10.1001/jama.2021.3071](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071)
50. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, et al.: [Ivermectina per prevenire i ricoveri nei pazienti con COVID-19 \(IVERCOR-COVID19\) uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo](#). BMC Infect Dis. 2021, 21:635. [10.1186/s12879-021-06348-5](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06348-5)
51. Reis G, Silva EA, Silva DC, et al.: [Effetto del trattamento precoce con ivermectina tra i pazienti con COVID-19](#). N Engl J Med. 2022, 386:1721-31. [10.1056/NEJMoa2115869](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115869)
52. Lim SC, Hor CP, Tay KH, et al.: [Efficacia del trattamento con ivermectina sulla progressione della malattia tra gli adulti con covid-19 da lieve a moderato e comorbilità: lo studio clinico randomizzato I-TECH](#). JAMA Intern Med. 2022, 182:426-35. [10.1001/jamainternmed.2022.0189](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0189)
53. [Violazioni del protocollo in López-Medina et al.: 38 dosi commutate di ivermectina \(IVM\) e placebo, fallimento dell'accecamento, uso onnipresente di IVM OTC a Cali e AE quasi identici per i gruppi IVM e di controllo \(Scheim DE, Hibberd JA, Chamie-Quintero JJ\)_ \[\(2021\). Accesso: 20 marzo 2023: <https://osf.io/u7ewz/>.](#)
54. [Il farmaco utilizzato in Lim et al. 2022, fonte non specificata, aveva](#)

[un'incidenza <1% di eventi avversi distintiva e comune per l'ivermectina alla dose molto elevata di questo studio, 2 mg/kg \(Schein DE\) \[PREPRINT\].](#) (2022). Accesso: 20 settembre 2022:<https://osf.io/5cwmr/>.

55. Schein DE, Aldous C, Osimani B, Fordham EJ, Hoy WE: [Quando le caratteristiche degli studi clinici richiedono risultati per-protocollo e intention-to-treat per trarre conclusioni affidabili: tre esempi.](#) J Clin Med. 2023, 12:10.3390/jcm12113625
56. [Linee guida per il trattamento NIH COVID-19. Fluvoxamina: dati clinici selezionati, limitazioni e interpretazione. Tabella 4c.](#) (2022). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/fluvoxamine-data/>.
57. [Memorandum che spiega la base per il rifiuto della richiesta di autorizzazione all'uso di emergenza del maleato di fluvoxamina. Stati Uniti Food & Drug Administration.](#) (2022). Accesso: 20 marzo 2023:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/EU A%20110%20Fluvoxamine%20Decisional%20Memo_Redacted.pdf.
58. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al.: [Studio randomizzato su metformina, ivermectina e fluvoxamina per il Covid-19.](#) N Engl J Med. 2022, 387:599-610.10.1056/NEJMoa2201662
59. Naggie S, Boulware DR, Lindsell CJ, et al.: [Effetto dell'ivermectina vs placebo sul recupero prolungato in pazienti ambulatoriali con COVID-19 da lieve a moderato: uno studio clinico randomizzato.](#) JAMA. 2022, 328:1595-603.10.1001/jama.2022.18590
60. Naggie S, Boulware DR, Lindsell CJ, et al.: [Effetto di ivermectina a dosi più elevate per 6 giorni rispetto al placebo in tempo per il recupero sostenuto nei pazienti ambulatoriali con COVID-19: uno studio clinico randomizzato.](#) JAMA. 2023, 329:888-97.10.1001/jama.2023.1650
61. Abdool Karim SS, Devnarain N: [È ora di smettere di usare farmaci COVID-19 inefficaci.](#) N Engl J Med. 2022, 387:654-

5.10.1056/[NEJMe2209017](#)

62. Shafiee A, Teymouri Athar MM, Kohandel Gargari O, Jafarabady K, Siahvoshi S, Mozhgani SH: [Ivermectina sotto esame: una revisione sistematica e una meta-analisi dell'efficacia e delle possibili fonti di controversie nei pazienti COVID-19](#). Virol J. 2022, 19:102. [10.1186/s12985-022-01829-8](#)
63. Aminpour M, Cannariato M, Safaeeardebili ME, et al.: [Analisi in silico della modalità d'azione multi-targeted dell'ivermectina e dei composti correlati](#). Calcolo. 2022, 10:51. [10.3390/calcolo10040051](#)
64. Scheim DE: [Un abbraccio mortale: emoagglutinazione mediata dalla proteina spike SARS-COV-2 nei suoi 22 siti di n-glicosilazione, sialoglicoproteine di superficie dei globuli rossi e anticorpi](#). Int J Mol Sci. 2022, 23:10.3390/[ijjms23052558](#)
65. Lehrer S, Rheinstein PH: [L'ivermectina si aggancia al dominio di legame del recettore spike SARS-CoV-2 collegato a ACE2](#). In Vivo. 2020, 34:3023-6. [10.21873/invivo.12134](#)
66. Stone JC, Ndarukwa P, Scheim DE, et al.: [Cambiamenti nella SpO2 sull'aria ambiente per 34 pazienti gravi COVID-19 dopo il trattamento combinato a base di ivermectina: normalizzazione del 62% entro 24 ore](#). Prodotti biologici. 2022, 2:196-210. [10.3390/biologica2030015](#)
67. Hazan S, Dave S, Gunaratne AW, Dolai S, Clancy RL, McCullough PA, Borody TJ: [Efficacia della terapia multifarmaco a base di ivermectina in pazienti COVID-19 gravemente ipossici e ambulatoriali](#). Futuro microbiolo. 2022, 17:339-50. [10.2217/fmb-2022-0014](#)
68. Babalola OE, Ndanusa Y, Adesuyi A, Ogedengbe OJ, Thairu Y, Ogu O: [uno studio randomizzato controllato di monoterapia con ivermectina rispetto alla terapia combinata HCQ, IVM e AZ in pazienti Covid-19 in Nigeria](#). J Infect Dis Epidemiol. 2021, 7:233. [10.23937/2474-3658/1510233](#)
69. Crump A, Ōmura S: [Ivermectina, "droga miracoloso" dal Giappone: la prospettiva dell'uso umano](#). Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2011, 87:13-28. [10.2183/pjab.87.13](#)

70. Chaccour C, Lines J, Whitty CJ: [Effetto dell'ivermectina sulle zanzare *Anopheles gambiae* alimentate sull'uomo: il potenziale degli insetticidi orali nel controllo della malaria](#). J Infect Dis. 2010, 202:113-6. [10.1086/653208](#)
71. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al.: [Sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica dell'escalation di alte dosi di ivermectina in soggetti adulti sani](#). J Clin Pharmacol. 2002, 42:1122-33. [10.1177/009127002401382731](#)
72. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, et al.: [Sicurezza dell'ivermectina ad alte dosi: una revisione sistematica e una meta-analisi](#). J Antimicrob Chemother. 2020, 75:827-34. [10.1093/jac/dkz524](#)
73. de Castro CG Jr, Gregianin LJ, Burger JA: [I'ivermectina ad alte dosi continue sembra essere sicura nei pazienti con leucemia mieloide acuta e potrebbe informare il riutilizzo clinico per l'infezione da COVID-19](#). Linfoma di Leuk. 2020, 61:2536-7. [10.1080/10428194.2020.1786559](#)
74. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, et al.: [Effetto antivirale dell'ivermectina ad alte dosi negli adulti con COVID-19: uno studio randomizzato proof-of-concept](#). EClinicalMedicine. 2021, 37:100959. [10.1016/j.eclinm.2021.100959](#)
75. Buonfrate D, Chesini F, Martini D, et al.: [Ivermectina ad alte dosi per il trattamento precoce del COVID-19 \(studio COVER\): uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di fase II, dose-finding, proof-of-concept](#). Agenti antimicrobici Int J. 2022, 59:106516. [10.1016/j.ijantimicag.2021.106516](#)
76. Ministerio de Salud de Peru: [National Death Information System \(SINADEF\); questo set di dati, aggiornato quotidianamente, era accessibile al pubblico fino a dicembre 2022. Le istantanee dei dati congelati utilizzate qui sono disponibili nel repository di dati Dryad a questo URL](#). Dryad, Stati Uniti; 2021.10.5061/dryad.dv41ns1xr
77. [Popolazione stimata per età semplice e gruppi di età, secondo](#)

[dipartimento, provincia e distretto. Ufficio di gestione delle informazioni, Ministero della Salute, Istituto Nazionale di Statistica e Informatica \(INEI\). Censimenti nazionali \[Articolo in spagnolo\].](#)

(2020). Accesso: 27 settembre

2022:<https://www.gob.pe/institucion/inei/tema/censos>.

78. Badr HS, Du H, Marshall M, Dong E, Squire MM, Gardner LM: [Associazione tra modelli di mobilità e trasmissione del COVID-19 negli Stati Uniti: uno studio di modellazione matematica](#). Lancet Infect Dis. 2020, 20:1247-54. [10.1016/S1473-3099\(20\)30553-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30553-3)
79. Stokes J, Turner AJ, Anselmi L, Morciano M, Hone T: [Gli effetti relativi degli interventi non farmaceutici sulla mortalità da Covid-19 dell'onda 1: esperimento naturale in 130 paesi](#). BMC Public Health. 2022, 22:1113. [10.1186/s12889-022-13546-6](https://doi.org/10.1186/s12889-022-13546-6)
80. Oh J, Lee HY, Khuong QL, et al.: [Le restrizioni di mobilità sono state associate a riduzioni dell'incidenza del COVID-19 all'inizio della pandemia: prove da una valutazione in tempo reale in 34 paesi](#). Sci Rep. 2021, 11:13717. [10.1038/s41598-021-92766-z](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92766-z)
81. Unwin HJ, Mishra S, Bradley VC, et al.: [monitoraggio a livello statale del COVID-19 negli Stati Uniti](#). Nat Commun. 2020, 11:6189. [10.1038/s41467-020-19652-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19652-6)
82. [Wessa.net Free Statistics Software, Ufficio per lo sviluppo della ricerca e l'istruzione, versione 1.2.1](#). (2021). Accesso: 3 luglio 2023: <https://www.wessa.net/>.
83. [Rapporti sulla mobilità della comunità COVID-19 di Google](#). (2020). Accesso: 10 gennaio 2020:<https://www.google.com/covid19/mobility/>.
84. [Il Perù conferma il caso di variante britannica del coronavirus](#). (9 gennaio 2020). <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-peru/peru-confirms-case-of-british-variant-of-coronavirus-idUSL1N2....>
85. [Aggiornamento epidemiologico: occorrenza di varianti di SARS-CoV-2 nelle Americhe - 26 gennaio 2021](#). (26 gennaio 2021). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.paho.org/en/documents/epidemiological->

- [update-occurrence-variants-sars-cov-2-americas-26-january-2021](#).
86. [Covid-19: la sieroprevalenza nella città di Iquitos è del 75 per cento](#). [Andina Peruvian News Agency \[Articolo in spagnolo\]](#). (25 settembre 2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://andina.pe/agencia/noticia-covid19-seroprevalencia-la-ciudad-iquitos-es-75-ciento-815197.aspx>.
 87. [Commissione europea, insediamento umano globale, database dei centri urbani 2018 visualizzazione; database dei centri urbani UCDB R2019A](#). (30 novembre 2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://ghsl.jrc.ec.europa.eu/ucdb2018visual.php>.
 88. [Istituto Nazionale di Statistica e Informatica \(INEI\), Censimenti Nazionali \[Articolo in spagnolo\]](#). (2017). Accesso: 3 luglio 2023:https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1539/cap06.pdf.
 89. Nicolelis MA, Raimundo RL, Peixoto PS, Andreazzi CS: [L'impatto delle città super-spreader, delle autostrade e della disponibilità di terapia intensiva nelle prime fasi dell'epidemia di COVID-19 in Brasile](#). *Sci Rep*. 2021, 11:13001. [10.1038/s41598-021-92263-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92263-3)
 90. [Ministero della Salute, Centro Nazionale di Epidemiologia, Prevenzione e Controllo delle Malattie, Health Situation Room](#). [Ministero della Salute, Centro Nazionale di Epidemiologia \[Articolo in spagnolo\]](#). (2020). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2020/SE13/dengue.pdf>.
 91. Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F: [Dengue in Perù: un quarto di secolo dopo la sua riemergere \[Articolo in spagnolo\]](#). *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2015, 32:146-56.
 92. Shouman W, Hegazy A, Nafae R, et al.: [Uso dell'ivermectina come opzione profilattica in stretti contatti familiari asintomatici con pazienti affetti da COVID-19 \(numero NCT: 04422561\)](#). *J Clin Diagnostic Res*. 2021, 15:27.

93. Chahla RE, Medina Ruiz L, Ortega ES, et al.: [Trattamento intensivo con ivermectina e iota-carragenina come profilassi pre-esposizione per il COVID-19 negli operatori sanitari di Tucuman, Argentina](#). Am J Ther. 2021, 28:e601-4.10.1097/MJT.0000000000001433
94. [Lo studio SAIVE, uso post-esposizione di ivermectina nella prevenzione del COVID-19: risultati di efficacia e sicurezza](#). Desort-Henin V, Kostova A, Babiker EA, Caramel A, Malamut R. [Presentazione del poster, Congresso europeo di microbiologia clinica e malattie infettive](#). (18 aprile 2023). Accesso: 16 maggio 2023: <https://www.medincell.com/wp-content/uploads/2023/04/Poster-SAIVE-April2023-OK3.pdf>.
95. Seet RC, Quek AM, Ooi DS, et al.: [Impatto positivo dello spray orale per la gola con idrossiclorochina e povidone-iodio per la profilassi COVID-19: uno studio randomizzato in aperto](#). Int J Infect Dis. 2021, 106:314-22. 10.1016/j.ijid.2021.04.035
96. Kerr L, Baldi F, Lobo R, et al.: [L'uso regolare dell'ivermectina come profilassi per il COVID-19 ha portato a una riduzione del 92% del tasso di mortalità per COVID-19 in modo dose-risposta: risultati di uno studio osservazionale prospettico su una popolazione strettamente controllata di 88.012 soggetti](#). Cureus. 2022, 14:e28624. 10.7759/cureus.28624
97. [L'Uttar Pradesh sta facendo l'ultimo miglio per fermare il COVID-19. Organizzazione Mondiale della Sanità](#). (7 maggio 2021). Accesso: 3 luglio 2023: <https://www.who.int/india/news/feature-stories/detail/uttar-pradesh-going-the-last-mile-to-stop-covid-19>.
98. Boretti A: [Lo zinco aumenta il potenziale antivirale di HCQ/CQ e ivermectina per ridurre i rischi di esiti più gravi dall'infezione da COVID-19](#). J Trace Elem Med Biol. 2022, 71:126954. 10.1016/j.jtemb.2022.126954
99. [Il miracolo non sentito in tutto il mondo: il successo dell'Uttar Pradesh - parte 3](#). (14 agosto 2022). Accesso: 3 luglio 2023: <https://pierrekory.substack.com/p/the-miracle-not-heard-around->

[the-1ee.](#)

100. [Foglio di calcolo e screenshot dei decessi per COVID-19, medie di 7 giorni per date selezionate, in Uttar Pradesh, in tutta l'India e negli Stati Uniti, con dati sottostanti \(https://covid19.healthdata.org/\) dall'Institute for Health Metrics and Evaluation \(IHME\) dell'Università di Washington \(Seattle, USA\).](#) Accesso: 3 luglio 2023:https://drive.google.com/file/d/1ww64SlaXI5KPgmzNf2aNu6pVxJvjVCVJ/view?usp=drive_link.
101. [Lo stato indiano offrirà l'ivermectina a tutta la popolazione adulta, anche se l'OMS mette in guardia contro il suo uso come trattamento COVID-19.](#) (2021). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.forbes.com/sites/siladityaray/2021/05/11/indian-state-will-offer-ivermectin-to-entire-adult-population---...>
102. Saltelli A, Dankel DJ, Di Fiore M, Holland N, Pigeon M: [Science, la frontiera infinita della cattura normativa.](#) Futures. 2022, 135:102860. [10.1016/j.futures.2021.102860](https://doi.org/10.1016/j.futures.2021.102860)
103. Ioannidis JP: [La medicina basata sull'evidenza è stata dirottata: un rapporto a David Sackett.](#) J Clin Epidemiol. 2016, 73:82-6. [10.1016/j.jclinepi.2016.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.02.012)
104. [Il mortale playbook Vioxx di Merck, redux: una campagna diffamatoria smentita contro il suo farmaco concorrente: l'ivermectina approvata dalla FDA e premiata dal premio Nobel \(Schein DE\).](#) (7 settembre 2021). Accesso: 3 luglio 2023:<https://trialsitenews.com/mercks-deadly-vioxx-playbook-redux-a-debunked-smear-campaign-against-its-competing-drug-the...>
105. [Il premio Nobel per la fisiologia o la medicina 2015, Comunicato stampa, Solna, Svezia: L'Assemblea del Nobel al Karolinska Institutet.](#) (5 ottobre 2015). Accesso: 3 luglio 2023:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/press-release/>.
106. [Ivermectina per COVID-19 in Perù: riduzione di 14 volte dei decessi in eccesso a livello nazionale, \$p < 0,002\$ per effetto per stato, poi](#)

[aumento di 13 volte dopo l'uso limitato di ivermectina \(Chamie-Quintero JJ, Hibberd JA, Scheim DE\)_\[PREPRINT\]. \(2021\). Accesso: 3 luglio 2023: <https://osf.io/9egh4/>.](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>