

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

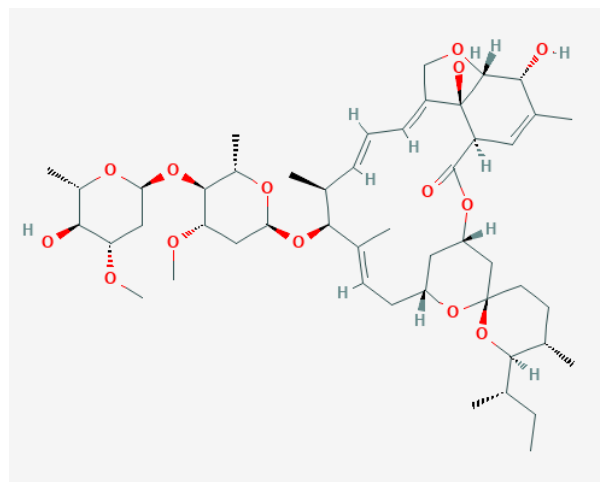
IVERMECTINA

Qué incorpora/actualiza esta versión 3

Punto 8: se actualizaron las presentaciones de las especialidades medicinales disponibles en Argentina.

Punto 17: se han agregado comentarios sobre dos preprints de revisiones sistemáticas y metanálisis, más un informe técnico (Hill et al., Castaneda-Sabogal et al. y Lawrie, enero 2021), Boletín DIME (24/01/2021), Documento de posición de la SADI (octubre 2020), Científicamente comprobado (actualización 28/01/2021), entrevista en El Confidencial (28/01/2021), recomendaciones del Panel de Pautas de Tratamiento de los NIH de EE. UU. (14/01/2021); y actualización de datos de ClinicalTrials.gov (01/02/2021) y de Covid-19 NMA Initiative (29/01/2021).

1



Ivermectina

Fuente: PubChem [Internet] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin>

Índice

1. FAMILIA QUÍMICA	2
2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS	2
3. CONSERVACIÓN	2
4. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC)	2
5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA	2
6. MECANISMO DE ACCIÓN	2
7. INDICACIONES APROBADAS POR ANMAT y FDA.....	2
8. VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y PRESENTACIONES	3
9. CONDICIÓN DE EXPENDIO	3
10. POSOLOGÍA PARA INDICACIONES APROBADAS	3
11. FARMACOCINÉTICA	4
12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	4
13. EFECTOS ADVERSOS	5
14. CONTRAINDICACIONES.....	5
15. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.....	5
16. SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS.....	6
17. USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19 (Off label).....	6
CONCLUSIONES	12
REFERENCIAS.....	13
REFERENCIAS PARA USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19	13

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

1. FAMILIA QUÍMICA

Avermectinas

2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

Polvo inodoro, higroscópico, de color blanco a blanco amarillento, con gran liposolubilidad y escasa hidrosolubilidad.

Es una mezcla de al menos 80% de 22,23- dihidroavermectina B_{1a} y no más de 20% de 22-23- dihidroavermectina B_{1b}.

Fórmula química: C₄₈H₇₄O₁₄

PM: 875,1 g/mol

3. CONSERVACIÓN

A temperatura ≤ 30°C.

4. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC)

Dermatológicos. Otras preparaciones dermatológicas: preparaciones de uso tópico
D11AX22 Ivermectina.

Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes. Antihelmínticos. Antinematodos: avermectinas.

P02CF01 Ivermectina.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Antiparasitario, antihelmíntico (para infecciones producidas por nematodos).

Escabicida y pediculicida.

6. MECANISMO DE ACCIÓN

Ivermectina se une selectivamente a canales de cloruro, principalmente regulados por glutamato, de células nerviosas y musculares de invertebrados (parásitos), produciendo interrupción de la conducción nerviosa y parálisis tónica de los músculos, respectivamente. Es activo frente a nematodos, no así en cestodos ni trematodos.

Se desconoce el mecanismo de acción en las lesiones de rosácea (uso externo).

7. INDICACIONES APROBADAS POR ANMAT y FDA

ANMAT*

- Oncocercosis
- Estrongiloidosis
- Escabiosis
- Lesiones inflamatorias de la rosácea
- Pediculosis

FDA*

- Oncocercosis
- Estrongiloidosis
- Lesiones inflamatorias de la rosácea
- Pediculosis

(*) Agencias reguladoras:

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)

FDA: *Food and Drug Administration* (EE UU)

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

8. VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y PRESENTACIONES

Vía oral

- Comprimidos de 3, 6, 9 y 18 mg
- Gotas 0,6%

Vía tópica

- Loción 0,5%
- Crema 1%

3

9. CONDICIÓN DE EXPENDIO

Venta Bajo Receta

10. POSOLOGÍA PARA INDICACIONES APROBADAS

Vía oral

En oncocercosis, estrombiloidosis y escabiosis las dosis recomendadas son entre 150 y 200 µg/kg (mcg/kg) de peso en adultos y en niños de 5 o más años (o un peso ≥ 15 kg), como dosis única.

En oncocercosis, dependiendo de la prevalencia de la filariasis por *Onchocerca volvulus*, la dosis única es anual o cada 6 meses. En áreas hiperepidémicas, puede reducirse a 3 meses.

En estrombiloidosis o estrombiloidiasis, según el caso se administra esta dosis durante 1 o 2 días.

En escabiosis (sarna), de ser necesario y según criterio médico, se puede repetir la dosis a los 15 días.

Se propone una dosificación aproximada de ivermectina para la vía oral, basada en el peso o la talla (tabla).

Tabla: Dosificación aproximada de ivermectina para usos aprobados (vía oral) según peso o la talla del paciente

Peso (kg)	Dosis (mg)	Talla (cm)
15-25	3	90-119
26-44	6	120-140
45-64	9	141-158
65-84	12	≥159

Se recomienda su administración en ayunas y con agua, o alejado de las comidas (2 horas previas y posteriores a la toma).

Vía tópica

Loción

En pediculosis, se aplica la loción sobre el cabello seco y el cuero cabelludo, se deja actuar durante 10 minutos y se enjuaga con agua.

Crema

En lesiones inflamatorias de la rosácea, se aplica la crema sobre las partes afectadas del rostro una vez al día.

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

11. FARMACOCINÉTICA

Administrado por vía oral, ivermectina presenta una rápida y buena absorción, con una biodisponibilidad proporcional a la dosis. La presencia de comida incrementaría su biodisponibilidad (aunque no se ha estudiado en las dosis habituales), por lo que se recomienda su ingesta con agua y alejado de las comidas. Las concentraciones plasmáticas de las formulaciones tópicas son mucho menores a las obtenidas tras la administración oral, especialmente la loción (una sola aplicación).

$T_{m\acute{a}x}$ oral: 4-5 h luego de la administración.

$T_{m\acute{a}x}$ tópico (crema): aproximadamente 10 h (luego de 2 semanas de tratamiento).

$V_d = 46,9$ L

Presenta una unión a proteínas plasmáticas del orden del 93%, principalmente albúmina.

Se concentra en el hígado y en tejido adiposo. No atraviesa la barrera hematoencefálica en humanos. Se distribuye en leche materna en bajas concentraciones.

Sufre metabolismo hepático, fundamentalmente por la vía CYP3A4.

La vía de eliminación de ivermectina es casi exclusivamente fecal (en aproximadamente 12 días); en orina, < 1% inalterada.

La eliminación sistémica (*clearance*), tras la administración oral, es de 1,2 L/h.

$T_{1/2}$ oral: 16-28 h

$T_{1/2}$ tópico (crema): 6,5 días

12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se recomienda el uso concomitante de GABA agonistas, tales como barbitúricos, benzodiazepinas y ácido valproico, por la potenciación de sus efectos. Ivermectina interactúa con los receptores GABA del SNC.

Notificaciones de farmacovigilancia (postcomercialización) informaron que el uso concomitante con warfarina elevó los valores de INR (*International Normalized Ratio*).

Dado que ivermectina es un sustrato del sistema transportador glicoproteína-P, asociado a la isoenzima CYP450 3A4, se podrían esperar interacciones potenciales (teóricas). En el caso de los inhibidores o inductores de la isoenzima, se aumentarían o disminuirían las concentraciones de ivermectina, respectivamente.

Inhibidores potentes de la isoenzima CYP450 3A4: eritromicina, idelalisib, ketoconazol, posaconazol, ritonavir. Otros inhibidores moderados: aprepitant.

Inductores de la isoenzima CYP450 3A4: mitotane, rifampicina, fenotiazinas, clotrimazol.

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

Otras interacciones: el alcohol aumenta las concentraciones plasmáticas de ivermectina (se desconoce la importancia clínica) y las comidas aumentarían su biodisponibilidad.

13. EFECTOS ADVERSOS

En general, ivermectina es bien tolerada, particularmente en dosis única.

Ivermectina puede producir prurito, edema, cefaleas, linfadenopatías, artralgias y mialgias, aunque también pueden considerarse reacciones alérgicas a las filarias destruidas, tal como ocurre con la aparición de hipotensión ortostática. En la filariosis (oncocercosis), la ivermectina suele causar una reacción similar a la de Mazzotti, una serie de respuestas alérgicas e inflamatorias a la muerte de las microfilarias. La intensidad y la naturaleza de dichos fenómenos guardan relación con el número de microfilarias.

Reacciones oculares (conjuntivitis, edema palpebral, sensación anormal en los ojos, queratitis, entre otras) pueden ocurrir en personas tratadas por oncocercosis o secundariamente por la enfermedad en sí. Encefalopatía y otros eventos neurológicos serios, e incluso fatales, pueden aparecer con la administración de ivermectina, a personas tratadas por oncocercosis, si presentan niveles altos de coinfección con *Loa loa* (microfilaremia > 30.000 mf/mL).

En estrongiloidosis o estrongiloidiasis, las reacciones adversas con ivermectina incluyen: astenia, fatiga, somnolencia, vértigo, temblor, dolor abdominal, anorexia, constipación, diarrea, náuseas y vómitos, descenso en el recuento leucocitario, eosinofilia, aumento de hemoglobina, elevación de las enzimas hepáticas, urticaria, prurito y *rash*.

En la etapa de farmacovigilancia (post-comercialización), también se informaron, entre otras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exacerbación de asma, dolor de espaldas, confusión, fiebre y convulsiones.

Se ha observado neurotoxicidad en ensayos preclínicos, relacionada con ausencia o disfuncionalidad en la glicoproteína-P o en el gen de la multirresistencia a fármacos (MDR en inglés). Esto aumentaría el riesgo potencial de neurotoxicidad, al igual que el uso concomitante de inhibidores del sistema transportador glicoproteína-P.

En ensayos clínicos con ivermectina loción, se informaron conjuntivitis, hiperemia e irritación ocular. Otras reacciones adversas de formas farmacéuticas de uso externo (crema y loción): caspa, sensación de quemazón, piel seca e irritación ocular.

14. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a ivermectina o a alguno/s de los componentes de la formulación.

Ivermectina está contraindicada en trastornos asociados a la alteración de la barrera hematoencefálica (como la tripanosomosis africana y la meningitis).

15. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- La seguridad no ha sido evaluada en niños menores de 5 años o peso <15 kg, ni en mujeres embarazadas (Categoría C, según la FDA). Se ha administrado inadvertidamente a mujeres

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

embarazadas durante campañas masivas de tratamiento y control de oncocercosis o filariasis linfática, sin aparición de eventos adversos en el embarazo, malformaciones congénitas, ni enfermedades o diferencias de desarrollo en los hijos.

- Utilizar con precaución en adultos mayores debido a la mayor frecuencia de disminución en las funciones renales, hepáticas y/o cardiacas, además de la presencia de patologías y tratamientos farmacológicos concomitantes.
- Ivermectina se excreta por leche materna (<1% de la dosis), por lo que se recomienda evitar su uso o evaluar la relación beneficio-riesgo para la madre y su hijo. La evidencia es inconclusa respecto al riesgo durante la lactancia.
- La presencia de loasis como coinfección en oncocercosis, con valores de microfilaremia de *L. loa* superiores a 30.000 mf/mL, ivermectina puede provocar encefalopatía, coma u otras reacciones neurotóxicas serias.
- **Se recomienda a la población no utilizar fármacos veterinarios (zoterápicos) ya que son productos desarrollados para uso exclusivo en animales.**

6

16. SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS

En general, se exacerban algunas de las reacciones adversas descritas.

Dosis entre 100-130 mg por vía oral producen vómitos, somnolencia y síntomas cardiovasculares moderados en un niño de 15 kg de peso.

En casos de toxicidad leve a moderada, se reportaron: *rash*, urticaria, prurito, edema, dolor de cabeza, mareo, somnolencia, astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y taquicardia leve.

En toxicidad severa pueden desarrollarse convulsiones, coma, neumonía por aspiración, acidosis metabólica, falla respiratoria e hipotensión.

En estudios con animales (preclínicos), se observó toxicosis del SNC: temblores, ataxia, debilidad, incoordinación, postración, deshidratación y coma.

El tratamiento es sintomático y de soporte.

17. USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19 (*Off label*)

Ivermectina estaba en estudio antes de declararse la pandemia como un posible antiviral de amplio espectro, lo que facilitó la hipótesis para su reposicionamiento terapéutico en COVID-19, que fue confirmada *in vitro* frente a SARS-CoV-2 por Caly et al. Se continúa investigando el mecanismo de acción asociado al efecto antiviral de ivermectina y se postula que desestabiliza el heterodímero conformado por Importina α/β , que transporta las proteínas virales al núcleo de las células del huésped. Al bloquear este proceso, se afectarían tanto la replicación viral (carga viral) como la inhibición de la respuesta antiviral del huésped (Yang et al., Chaccour C, Hammann F et al., Sharun et al., Heidary et al., Mudatsir et al., Jans et al). Además, dado que no todos los

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

hallazgos *in vitro* tienen implicancia clínica, se advierte que se requieren ensayos clínicos aleatorizados controlados para evaluar la eficacia y la seguridad del fármaco en COVID-19.

Paralelamente, las concentraciones de ivermectina en el ensayo *in vitro* fueron muy cuestionadas respecto de los posibles problemas de seguridad en su uso clínico, ya que las dosis requeridas podrían resultar potencialmente tóxicas en las personas (Chaccour et al., Schmith et al., Momekov et al., Pandey et al., Garjón Parra).

En las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se comentan los primeros estudios en pacientes con COVID-19 publicados. Estos fueron retrospectivos, sin una dosis claramente establecida de ivermectina, con limitaciones metodológicas, publicados sin revisión de pares (*preprints*) y uno de ellos, envuelto en la polémica de la base de datos suministrada por Surgisphere Corporation, finalmente retractado. En otro estudio observacional de cohorte retrospectivo, se incluyeron pacientes con confirmación de SARS-CoV-2 que recibieron al menos una dosis de ivermectina durante su internación (N=173) y se compararon con el cuidado estándar (N=107); se observó una disminución en la mortalidad del grupo con ivermectina, aunque las cantidades netas fueron 26 y 27 casos, respectivamente (Rajter et al., Garjón Parra).

Para las guías de tratamiento COVID-19 de los NIH (*National Institutes of Health*) de EE UU., las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles dificultan arribar a conclusiones sobre la eficacia y seguridad de ivermectina. El panel de expertos de estas guías ha declarado que la información, actualizada al 14/01/2021, es insuficiente para recomendar, ya sea a favor o en contra, el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19. Los puntos clave en los que se basa este panel incluyen: la mayoría de los ensayos clínicos tuvieron tamaños de muestra pequeños; las dosis de ivermectina variaron entre los estudios y, en la mayoría, fueron marcadamente más bajas que las requeridas para alcanzar niveles plasmáticos que reflejen las concentraciones que permitieron la actividad antiviral *in vitro*; varios de los ensayos aleatorios fueron abiertos (no ciegos); muchos estudios involucraron medicamentos concomitantes que podrían afectar el análisis de la seguridad y eficacia de ivermectina; muchos estudios no tenían medidas de resultado claras ni evaluaron cuidadosamente la gravedad de COVID-19. Así, se necesitan resultados de ensayos clínicos robustos, bien diseñados y correctamente conducidos para proveer una guía más específica y basada en la evidencia sobre el rol de ivermectina para el tratamiento de COVID-19.

Gorial et al. realizaron un ensayo clínico piloto con ivermectina en dosis única de 200 µg/kg, como terapia adicional a hidroxiquina y azitromicina, en pacientes adultos internados con COVID-19 leve a moderada, el cual se publicó en modo *preprint*. El grupo de pacientes con ivermectina, hidroxiquina y azitromicina (N=16) evolucionó favorablemente, mientras que el tratado con hidroxiquina y azitromicina (N=71) tuvo 2 defunciones. El tiempo de internación se redujo significativamente en el grupo con ivermectina ($7,62 \pm 2,75$ versus $13,22 \pm 5,90$; $p=0,00005$), sin observarse efectos adversos asociados a la medicación.

Chowdhury et al. investigaron y compararon los resultados de ivermectina-doxiciclina frente a hidroxiquina-azitromicina como terapias combinadas en pacientes con COVID-19 leve a moderada. Los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos: ivermectina 200 µg/kg en dosis

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

única + doxiciclina 100 mg 2 veces al día por 10 días (grupo A); e hidroxiclороquina 400 mg el primer día, luego 200 mg 2 veces al día por 9 días + azitromicina 500 mg diarios por 5 días (grupo B). El grupo A (N=60) tuvo una tasa de recuperación del 100%, respecto del grupo B (N=56) 96%; la combinación ivermectina-doxiciclina mostró una tendencia de superioridad sobre hidroxiclороquina-azitromicina en los tiempos de recuperación, atendiendo a la negativización por PCR y a la remisión de los síntomas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En una publicación más reciente, de Khan et al., se valoró la eficacia clínica de ivermectina en pacientes COVID-19 a través de un estudio retrospectivo. Se incluyeron 248 pacientes adultos (PCR positivos) de los cuales 115 recibieron ivermectina (dosis única de 12 mg dentro de las primeras 24 h de la internación) más cuidados estándares y 133, solo cuidados estándares. Se compararon los grupos en cuanto al tiempo de negativización de SARS-CoV-2, progresión de la enfermedad (desarrollo de neumonía a distrés respiratorio severo), duración de la hospitalización y tasa de mortalidad. No se observaron síntomas aberrantes vinculados al uso de ivermectina. El grupo de ivermectina no presentó progresión de la patología en cuanto a neumonía o complicaciones cardiovasculares y, además, resultaron significativas las diferencias en requerimiento de oxígeno, desarrollo de distrés respiratorio, necesidad de antibióticos y requerimiento de cuidados intensivos. A su vez, los pacientes que recibieron ivermectina alcanzaron más rápidamente la negatividad de SARS-CoV-2, tuvieron una estancia hospitalaria más corta y la tasa de mortalidad más baja, con diferencias estadísticamente significativas. También se observó, similar al estudio preclínico publicado (Caly et al.), un rápido aclaramiento (*clearance*) virológico en los pacientes, con una mediana de 4 días.

El 20 de octubre, Rodríguez Mega, bajo el título “La adopción en América Latina de un tratamiento COVID no probado, está obstaculizando los ensayos de medicamentos”, publica una nota en la cual, entrevistó a varios funcionarios e investigadores latinoamericanos dando cobertura a la problemática del uso *off label* extendido de la ivermectina y cómo dificultaba la realización de estudios adecuados, entre ellos Krolewiecki de Argentina:

La popularidad del fármaco "prácticamente cancela" la posibilidad de realizar ensayos clínicos de fase III, que requieren miles de participantes, algunos de los cuales formarían parte de un grupo de control y, por lo tanto, no podrían recibir el fármaco, para establecer firmemente la seguridad y eficacia, dice Krolewiecki. A medida que aumente el uso descontrolado de ivermectina, dice, "más difícil será recopilar la evidencia que las agencias reguladoras necesitan, que nos gustaría tener y que nos acercarán a identificar el papel real de este fármaco".

En enero de 2021, Lawrie presentó su informe técnico como una revisión rápida y un metaanálisis sobre el uso de ivermectina en COVID-19. Analizó 27 estudios entre ensayos clínicos controlados y randomizados, y estudios observacionales controlados. La autora afirma que ivermectina reduce la morbilidad y la mortalidad frente a COVID-19 y apoya las recomendaciones de la *Front Line COVID-19 Critical Care (FLCCC) Alliance*. La revisión incluye datos de estudios con limitaciones metodológicas, *preprints* sin revisión por pares y publicaciones informales, afectando las recomendaciones sobre ivermectina en general y, en particular, su uso preventivo.

La revisión sistemática y metaanálisis de Hill et al., publicación en formato de *preprint* (19/01/2021), identificó e incluyó 18 ensayos clínicos controlados y randomizados, totalizando

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

más de 2000 pacientes, pero excluyendo los estudios de uso preventivo de ivermectina en COVID-19. Las limitaciones principales corresponden al escaso poder estadístico de los estudios individuales, el potencial sesgo de los ensayos abiertos y la diversidad de dosis, duración del tratamiento y puntos de corte o *endpoints*. Las conclusiones preliminares asociaron a ivermectina con un aclaramiento o *clearance* viral más rápido, disminución del tiempo de hospitalización, mejor recuperación clínica y una reducción de la mortalidad del 75%. Aún deben completarse algunos estudios de fase III, actualmente en curso, para complementar la evidencia existente y establecer recomendaciones.

Otra revisión sistemática y metaanálisis en formato *preprint* (27/01/2021), de Castaneda-Sabogal et al., incluyó 12 estudios (5 estudios de cohorte retrospectivos, 6 ensayos clínicos aleatorizados y una serie de casos). En total, se informaron 7412 participantes, edad 47,5 años y 58% hombres. Ivermectina no se asoció con una reducción de la mortalidad (\log_e RR: 0,89; IC del 95%: 0,09 a 1,70; $p = 0,04$, $I^2 = 84,7\%$) ni con una reducción de la recuperación del paciente (\log_e RR 5,52; IC del 95%: -24,36 a 35,4; $p = 0,51$; $I^2 = 92,6\%$). Todos los estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo y mostraron una certeza muy baja de la evidencia. Los autores concluyen que no existe suficiente certeza ni calidad de la evidencia para recomendar el uso de ivermectina para prevenir o tratar a pacientes ambulatorios u hospitalizados con COVID-19.

El Boletín DIME titulado "Ivermectina en COVID-19: entre el limbo terapéutico y el revuelo mediático" manifiesta la preocupación por los sesgos metodológicos de algunas publicaciones, incluyendo revisiones y metaanálisis, sumado a la falta de transparencia de los protocolos y del análisis de los resultados. Todo ello limita la valoración del uso de ivermectina para prevenir o tratar la enfermedad. Se destaca la problemática del uso extendido del fármaco en Latinoamérica y lo atribuye a varias circunstancias: "1. la promoción de su uso por gobiernos locales y territoriales; 2. la prescripción del medicamento por profesionales de la salud -preocupados por la ausencia de tratamientos y vacunas- y; 3. la automedicación". La frase final del Boletín concluye diciendo "que la ivermectina está al borde de sumarse a la historia de otros medicamentos estudiados para COVID-19 con mucho revuelo mediático y sin claros beneficios".

La última actualización de "Científicamente comprobado", de Salud con Lupa, avalado por la Fundación Epistemonikos, elevó a la ivermectina a la categoría de "prometedora". La decisión fue fundamentada en la prepublicación del metanálisis de Hill et al., a través del cual se dieron a conocer los resultados de varios ensayos que evalúan el rol de la ivermectina en la prevención o el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, destacan que "la mayoría de estos ensayos son pequeños y tienen limitaciones importantes. A pesar de ello, al combinar todos los resultados concluimos que el uso de ivermectina podría resultar en una evolución más favorable de los pacientes con COVID-19 y que incluso podría disminuir la mortalidad." Concluyendo que "Ahora bien, que la ivermectina sea "prometedora" no significa que esté lista para su uso. Para que la ivermectina esté "lista" es importante seguir evaluándola en nuevos ensayos aleatorizados con un número mayor de pacientes reclutados y un mejor diseño metodológico."

En una entrevista brindada el 28 de enero (ver referencia de Villarreal), el Dr. Carlos J. Chaccour, investigador del Instituto de Salud Global de Barcelona, que acaba de publicar un ensayo clínico piloto (Chaccour et al.) que muestra indiciariamente resultados positivos, señala que "a mí me encantaría que funcionara, y me dedico a esto, pero creo que tenemos que tener mucho cuidado

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

porque hay mucho aficionado abogando por una cosa que no está probada del todo". Por otro lado, señala que está "totalmente en desacuerdo con algunos dislates como que está todo comprobado y no hace falta hacer más estudios porque sería antiético –como dice un grupo de estadounidenses en respuesta a otro de Oxford que va a iniciar ahora un ensayo– dar placebo cuando ya está claro que funciona. Eso no es así. Está en juego no solo la seguridad causada por el propio medicamento, sino el efecto que podría tener un tratamiento masivo sobre el virus, hay que tener cuidado. [...] Los datos que tenemos son muy alentadores, pero desde luego no son definitivos, desde luego, no para hacer lo que se ha hecho en Perú y Bolivia de meterlo en la guía nacional de tratamiento. [...] En general, los resultados son mixtos, y el problema es que los estudios son muy variados: en algunos se da como profilaxis, en otros precozmente, pacientes ya en la UCI, con o sin factores de riesgo, en diferentes dosis... Sacar conclusiones de todo esto es difícil."

10

En el sitio de *Clinical Trials* de EE. UU. (<https://clinicaltrials.gov>), al 30 de enero de 2021, se hallaron 56 estudios utilizando como criterios de búsqueda: ivermectina y COVID-19. De los estudios registrados, 16 figuran como completos, 29 en etapa de reclutamiento, 10 aún sin reclutar y 1 con inscripción por invitación.

En la base de datos de *COVID-19 living NMA initiative* (<https://www.covid-nma.com/dataviz/#>), el consorcio multidisciplinario registraba, al 29 de enero de 2021, 78 estudios con ivermectina de 2497 investigaciones vinculadas a COVID-19, extraídas de la *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta iniciativa internacional, que trabaja en conjunto con la OMS, es liderada por un equipo de investigadores de Cochrane y otras instituciones. De los 78 estudios con ivermectina, 40 se hallaban en etapa de reclutamiento, 28 sin reclutar y 10 completos.

Estudios realizados en Argentina

En Argentina, se hallaron 5 estudios registrados en *Clinical Trials*: 4 completos y 1 en etapa de reclutamiento.

El proyecto que está reclutando participantes es el del Ministerio de Salud de la Provincia de Corrientes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04529525), titulado "Ivermectina para prevenir hospitalizaciones de COVID-19: randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo".

Dos de los cuatro estudios completados y con resultados en *Clinical Trials* –publicados en esta base de datos en octubre de 2020– son del Hospital Eurnekian (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT04425863 y NCT04425850), de la Provincia de Buenos Aires. Sus títulos son: "Evaluación de ivermectina, aspirina, dexametasona y enoxaparina como tratamientos de COVID-19" (protocolo IDEA) y "Utilidad de ivermectina y carragenina tópicas para prevenir el contagio de COVID-19 entre la población sana y el personal de salud" (protocolo IVERCAR). La publicación de Carvallo et al. como *preprint* (15/09/2020) refiere al protocolo IDEA: un estudio de intervención no aleatorizado, prospectivo, en 167 pacientes con COVID-19 (135 en estadio leve y 32 moderado + severo). Durante el estudio, de mayo a julio de 2020, solo falleció un paciente que ya se hallaba con COVID-19 severo desde el inicio; mientras que los restantes no evolucionaron hacia estadios más graves. En los resultados publicados en *Clinical Trials* se detallan cada uno de los subgrupos y se consideran ambos estudios (para tratamiento y preventivo de COVID-19) como

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

observacionales, prospectivos y de cohortes. El estudio correspondiente al protocolo IVERCAR, uso preventivo de ivermectina+carragenina, reclutó 229 voluntarios sanos del equipo de salud (131 en el grupo intervención y 98 en el grupo control) y presentó un 11% de infectados en el grupo control frente a ninguno en el grupo intervención, a los 28 días. La fecha final de recolección de datos de este estudio fue el 10/08/2020.

Previo a la publicación de resultados en *Clinical Trials*, circuló por las redes y fue divulgado en el sitio web *Pharmabaires* (31/08/2020) un comentario que refería a los “Resultados positivos del protocolo IVER.CAR en la profilaxis de los agentes de salud”: *“El uso combinado de IOTA-CARRAGENINA E IVERMECTINA (PROTOCOLO IVER.CAR) en la profilaxis de los agentes de salud arrojó una efectividad del ciento por ciento en los que recibieron el tratamiento”*, reveló el estudio. En el protocolo IVER.CAR participaron voluntariamente 1195 agentes de salud de diferentes centros asistenciales, entre el primero de junio y el 10 de agosto, repartidos en cuatro centros asistenciales de Ezeiza, Caseros y Cañuelas.

Cabe aclarar que un informe del Gobierno de la Provincia de Buenos Aires (03/09/2020), en referencia a los “Protocolos IDEA-IVERCAR”, expresa: *“Se están difundiendo públicamente resultados de ambos estudios los cuales no fueron aprobados para su realización por parte de ningún Comité de Ética acreditado ni por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires; razón por la cual nuestra Jurisdicción procederá con las denuncias y/o investigaciones correspondientes por violación de la Ley 11044, solicitando al Comité Nacional Asesor se comparta el presente informe con el resto de las jurisdicciones para su toma de conocimiento”*. El informe fue dirigido al Comité Nacional Asesor en Ética de la Investigación, firmado por miembros del Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Mediante la Disposición 120/2020 HIFJM del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en septiembre de 2020 se autorizó el “Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de ivermectina en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud”, en el Hospital de Infecciosos F. J. Muñiz.

El 12 de noviembre de 2020 se publicaron los resultados del “Estudio piloto de prueba de concepto de la eficacia de ivermectina en la reducción de la replicación de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de COVID-19” de Krolewiecki et al., correspondiente al tercer estudio que figura en *Clinical Trials* como completo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04381884), en la modalidad de *preprint*. Es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, controlado que valoró la actividad antiviral y la seguridad de ivermectina en alta dosis frente a no tratamiento (en una relación 2:1, respectivamente), en 45 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 leve a moderada. Los pacientes del grupo de intervención recibieron ivermectina vía oral durante 5 días consecutivos, en dosis de 0,6 mg/kg/día. Se midieron la carga viral de SARS-CoV-2 por PCR en hisopados nasofaríngeos y los niveles plasmáticos de ivermectina. El estudio se realizó entre los meses de mayo y septiembre de 2020. En el análisis global de los datos viables de carga viral, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (no tratado versus ivermectina) durante el periodo de estudio, ni en el descenso de la carga viral a lo largo del tiempo. Sin embargo, hubo una correlación positiva en la reducción de la carga viral en el grupo de pacientes que alcanzaron mayores concentraciones plasmáticas de ivermectina (>160 ng/mL). Los autores mencionan que se consolida la hipótesis de que la actividad antiviral de ivermectina frente a SARS-CoV-2 es

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

dependiente de la concentración plasmática del fármaco. Se requieren estudios de mayor envergadura para confirmar estos hallazgos y establecer la utilidad de ivermectina como estrategia terapéutica para el control de la pandemia, ya sea sola o en combinación con otras intervenciones.

El patrocinador fue el Laboratorio Elea Phoenix S.A., contando con la colaboración de la Universidad Nacional de Salta, el Centro de Investigación Veterinaria Tandil (CIVETAN), el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan y la Universidad Nacional de Quilmes. Este estudio figura en el sitio web del Ministerio de Salud de la Nación dentro del listado de “Estudios clínicos autorizados - COVID19” (Disposición 2893/2020 ANMAT).

El cuarto estudio que figura en *Clinical Trials* como completo, pero sin resultados publicados (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04701710), es del Ministerio de Salud de la Provincia de Tucumán. Se titula “Un ensayo clínico randomizado – Tratamiento intensivo basado en ivermectina y iota-carragenina como profilaxis para COVID-19 en agentes del equipo de salud” (protocolo IVERCAR-TUC). La fecha final de recolección de datos de este estudio fue el 18/12/2020.

La Sociedad Argentina de Infectología (SADI), en su documento de posición sobre el uso de ivermectina (octubre de 2020), expresa:

Siguiendo los lineamientos de ANMAT, la utilización de una medicación en carácter de uso compasivo, solo se encuentra autorizada para pacientes debidamente identificados, lo que excluiría la utilización de la ivermectina en forma masiva como actualmente se pretende.

Por todo lo anteriormente expresado, y mientras no existan evidencias de mayor calidad, SADI recomienda que no se utilice la ivermectina para el tratamiento y/o profilaxis del SARS-CoV2 al margen de estudios bien diseñados, debidamente registrados, y que sean éticamente aceptables.

CONCLUSIONES

En definitiva, queda bastante incertidumbre sobre la real efectividad de la ivermectina en el tratamiento de COVID-19, principalmente debido a la escasez de pruebas provenientes de ensayos clínicos controlados publicados. Se necesitan resultados suficientes de este tipo de ensayos para que las autoridades reguladoras los revisen y puedan expedirse.

Su uso *off label* (fuera de indicación aprobada) requiere de consentimiento informado y un registro minucioso que permita la individualización de las personas tratadas y su evolución, siguiendo un protocolo para la trazabilidad de los casos. Pero, hasta no contar con una indicación aprobada para COVID-19, no debería emplearse en grandes poblaciones.

Los fármacos veterinarios (zooterápicos) merecen una advertencia particular: los medicamentos con ivermectina para uso exclusivo en animales no son recomendados ni desarrollados para su uso en humanos. La FDA de EE. UU. y el Colegio de Médicos Veterinarios de la Provincia de Santa Fe (2da Circunscripción), entre otras entidades sanitarias, han circulado alertas dirigidas a la población general y a los equipos de salud al respecto.

Actualmente, el uso de ivermectina en COVID-19 debería enmarcarse en estrictos protocolos de investigación de ensayos clínicos de fase III, registrados y avalados por un comité de ética, que

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

permitan establecer claramente su eficacia con resultados clínicos relevantes, determinar el momento propicio para su uso e identificar una dosis con un apropiado balance beneficio/riesgo. Solo así se podrá realizar una recomendación adecuada.

En el sitio web oficial del Ministerio de Salud de la Nación, se publican los “Estudios clínicos autorizados - COVID19”, donde se incluyen los ensayos clínicos presentados bajo Disposición ANMAT 6677/2010:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>

13

REFERENCIAS

- American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information Monographs [Internet]. Bethesda (MD): AHFS; © 2000-2020 Drugs.com. Ivermectin [revisado: 06/05/2020; acceso: 22/09/2020]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/ivermectin.html>
- ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 11/01/2021]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª Ed. México: Mc Graw-Hill; 2012.
- Clinical Pharmacology [Internet]. EEUU: © 2020 Elsevier Inc. [acceso: 08/04/2020]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (Acceso restringido).
- Flórez J, director. Farmacología Humana. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Masson España; 2014.
- IBM Micromedex® DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health. Ivermectin [revisado: 06 /12/2019; acceso: 08/04/2020]. Disponible en: <http://www.micromedexolutions.com/> (acceso restringido).
- PubChem. Ivermectin [Internet]. Bethesda, MD (EE.UU.): PubChem® National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine [modificado: 06/06/2020; acceso: 08/06/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2020 [Internet]. [actualización: 16/12/2019; acceso: 08/06/2020]. Disponible en: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/

REFERENCIAS PARA USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19

- Autorización del Estudio de eficacia y seguridad para evaluar el uso de ivermectina en la profilaxis de la enfermedad COVID-19 en el personal de salud, Disposición 120/2020, Hospital F. J. Muñiz, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, República Argentina (septiembre 1, 2020).
- Autorización del Estudio piloto de prueba de concepto de la eficacia de ivermectina en la reducción de la replicación de SARS-Cov-2 en estadios tempranos de COVID-19, Disposición 2893/2020, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación, Rep. Argentina (mayo 11, 2020).
- Boletín DIME #33. Ivermectina en COVID-19: entre el limbo terapéutico y el revuelo mediático. DIME (decisiones informadas sobre medicamentos), Observatorio Medicamentos de Alto Impacto Financiero (MAIF); 2021 ene 24 [acceso: 28/01/2021]. Disponible en: http://pensamiento.unal.edu.co/fileadmin/recursos/focos/medicamentos/docs/ACTUALIZACION_DIME_COVID-Boletin_33.pdf
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KMG. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020; 178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

- Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin and Aspirin against COVID 19. medRxiv [Preprint]. 2020 sept 15. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>
- Castaneda-Sabogal A, Chambergo-Michilot D, Toro-Huamanchumo CJ, Silva-Rengifo C, Gonzales-Zamora J, Barboza JJ. Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021 ene 27. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250420>
- Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(6):1156-7. doi:10.4269/ajtmh.20-0271.
- Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine. 2021 ene 19:100720. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100720. Epub ahead of print. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30464-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30464-8/fulltext)
- Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. Research Square [Preprint]. 2020 julio 15 [acceso: 08/10/2020]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-38896/v1>
- Científicamente comprobado: un análisis de los tratamientos más usados contra el Covid-19 [Internet]. Salud con lupa. 2021 enero 28;Ivermectina [acceso: 30/01/2021]. Disponible en: <https://saludconlupa.com/comprueba/cientificamente-comprobado-un-analisis-de-los-tratamientos-mas-usados-contra-el-covid-19/>
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [acceso: 01/02/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>
- Comité de Ética Central. Informe de Firma Conjunta: IF-2020-18169067-GDEBA-CECMSALGP. Referencia: Protocolos IDEA-IVERCAR. La Plata: Comité de Ética Central, Ministerio de Salud de la Provincia de Bs. As.; 2020 sept 3.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Estudio revela que la ivermectina reduce la carga viral en pacientes infectados con SARS-CoV-2 [Internet]. Buenos Aires: CONICET; 2020, sept 30 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.conicet.gov.ar/estudio-revela-que-la-ivermectina-reduce-la-carga-viral-en-pacientes-infectados-con-sars-cov-2/>
- COVID-19 living NMA initiative [Internet]. París: The Initiative; c2020- [actualizado: 29/01/2021; acceso: 01/02/2021]. Disponible en: <https://www.covid-nma.com/dataviz/#>
- Garjón Parra J. Ivermectina como potencial terapia para la COVID-19 [Internet]. Navarra (España): Servicio de Asesoría e Información del Medicamento; 2020 junio 25 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6EAA15A8-75D9-4C43-B218-98D590FC247D/463506/IvermectinaparaCOVID_1920200625.pdf
- Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AlMashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv [Preprint]. 2020 Julio 08 [acceso: 08/10/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.07.20145979v1>
- Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot. 2020; 73:593–602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z> (publicado 12/06/2020)
- Hill A; International Ivermectin Project Team. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Research Square [Preprint]. 2021 ene 19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1
- Khan SI, Khan SI, Debnath CR, Nath PN, Malitab MA, Nabeka H, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients with COVID-19. Arch Bronconeumol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>
- Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. SSRN [Preprint]. 2020 nov 11 [acceso: 12/11/2020]. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3714649
- Lawrie TA. Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Informe técnico. Reino Unido: Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd.; 2021 enero. DOI: 10.13140/RG.2.2.27751.88486

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

- Ministerio de Salud. Estudios clínicos autorizados - COVID19 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2020 [acceso: 28/01/2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>
- Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. medRxiv [Preprint]. 2020 may 22 [acceso: 08/10/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804> [Publicado en *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2020; 34(1): 469-74. DOI: 10.1080/13102818.2020.1775118]
- Mudatsir M, Yufika A, Nainu F, Frediansyah A, Megawati D, Pranata A, et al. Antiviral Activity of Ivermectin Against SARS-CoV-2: An Old-Fashioned Dog with a New Trick—A Literature Review. *Sci Pharm.* 2020; 88(36). doi:10.3390/scipharm88030036
- National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Use of Ivermectin for the Treatment of COVID-19 [Internet]. Bethesda, MD (EE UU): NIH [actualizado: 14/01/2021; acceso: 28/01/2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-ivermectin/>
- Organización Panamericana de la Salud. Recomendación sobre uso de ivermectina en el tratamiento de COVID-19 [Internet]. Washington DC (EE UU): OPS; 2020 junio 22 [acceso: 11/01/2020]. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1100598/ops-tratamiento-ivermectina-junio-22-2020.pdf>
- Pandey S, Pathak SK, Pandey A, Salunke AA, Chawla J, Sharma A, et al. Ivermectin in COVID-19: What do we know? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020; 14:1921-2. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.027>
- Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19. medRxiv [Preprint]. 2020 junio 10 [acceso: 08/10/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20124461v2>
- Resultados positivos del protocolo IVER.CAR en la profilaxis de los agentes de salud [Internet] Pharmabaires © 2012; 2020, agosto 31 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <http://www.pharmabaires.com/1739-resultados-positivos-del-protocolo-iver-car-en-la-profilaxis-de-los-agentes-de-salud.html>
- Rodríguez Mega E. Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature.* 2020; 586:481-2. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02958-2>
- Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LR. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; May 7. PMID: 32378737. DOI: 10.1002/cpt.1889
- Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):23. doi:10.1186/s12941-020-00368-w
- Sociedad Argentina de Infectología. Ivermectina para el tratamiento y/o profilaxis de COVID-19. Documento de posición [Internet]. SADI; 2020 oct 10 [acceso 30/01/2021]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/documentos-de-posicion/item/1329-ivermectina-para-el-tratamiento-y-o-profilaxis-de-covid-19>
- US Food and Drug Administration. Carta de la FDA a las partes interesadas: No use Ivermectina destinada a animales como tratamiento para el COVID-19 en humanos [Internet]. Silver Spring, MD (EE. UU.): FDA; 2020, abril 10 [acceso: 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/carta-de-la-fda-las-partes-interesadas-no-use-ivermectina-destinada-animales-como-tratamiento-para>
- Villarreal A. La ivermectina es barata, segura y eficaz: recetarla contra el covid-19 es un peligro [Internet]. El Confidencial. 2021 enero 28; Tecnología|Ciencia [acceso: 30/01/2021]. Disponible en: https://www.elconfidencial.com/tecnologia/ciencia/2021-01-28/covid19-ivermectina-tratamiento_2925240/
- Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, Jans DA. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Res.* 2020; 177:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32135219.

RACIM Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos	FICHA TÉCNICA RACIM: ivermectina	
	Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
	Última actualización (puntos 8 y 17): versión 3	01-febrero-2021

La RACIM está integrada por los siguientes Centros de Información de Medicamentos

- **CIMEFF** Centro de Información de Medicamentos Fundación FEMEBA. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA)
- **CIMF** Centro de Información de Medicamentos Farmacéutico. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.
- **Centro de Vigilancia y Seguridad de Medicamentos.** Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires
- **CIME-FFyB-UBA.** Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires)
- **CIME-FCQ-UNC** Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
- **Servicio de Información de Medicamentos.** Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Provincia de Córdoba
- **SIMAP** Servicio de Información de Medicamentos y Actualización Profesional. Colegio de Farmacéuticos de Entre Ríos
- **CIME-UMAZA** Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Juan Agustín Maza
- **CIMED** Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Católica de Cuyo
- **Centro de Información de Medicamentos-Farmacia FCByF-UNR.** Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario
- **SIM** Sistema de Información de Medicamentos. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1ª Circunscripción
- **CRF-UNNE** Centro Regional de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste
- **Unidad de Farmacovigilancia.** Farmacología de la Facultad de Química Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de San Luis (FQBF-UNSL)

Coordinadora: Prof. Susana C Nuñez Montoya - E-mail: sununez@unc.edu.ar

Secretaria: Prof. María Teresa Rocha – E-mail: trissirocha@gmail.com

La información brindada por la RACIM tiene como fin promover el uso racional del medicamento y está destinada a profesionales de la salud y público en general.

No se suministra asesoramiento médico específico, siendo responsabilidad de los lectores su interpretación y uso. La información contenida en los artículos y notas elaborados por la RACIM puede ser reproducida citando la fuente.

En vista de la actualización dinámica de la información sobre COVID-19, en base al avance acelerado de las investigaciones, la información brindada en este documento como las recomendaciones de los organismos nacionales e internacionales pueden ser modificadas. Por tanto, solicitamos se consulten las fuentes bibliográficas citadas y disponibles on line.