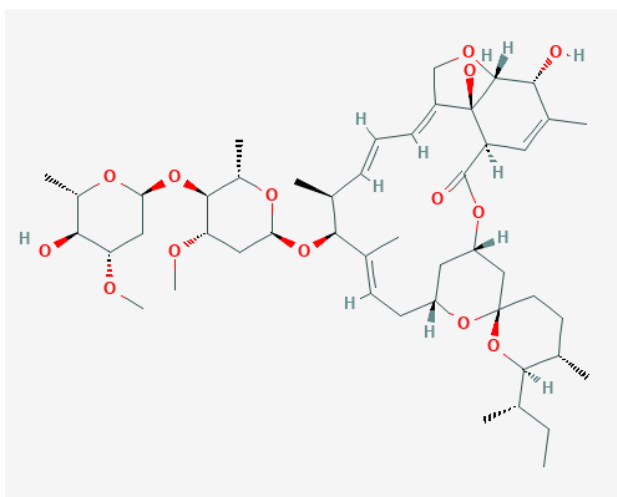


FICHA TÉCNICA RACIM	
Fecha realización (primera versión):	16-octubre-2020
Última actualización (punto 17): versión 2	17-noviembre-2020

IVERMECTINA

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 (<i>Off label</i>)	6
Conclusiones	9
REFERENCIAS	10
REFERENCIAS PARA USO EN TRATAMIENTO DE COVID-19.....	11

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

2

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)

8. VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y PRESENTACIONES

Vía oral

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

Vía tópica

- Loción 0,5%
- Crema 1%

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.

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.

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 filariasis (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 estrogiloidosis o estrogiloidiasis, 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 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 cardíacas, 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 (zooterápicos) ya que son productos desarrollados para uso exclusivo en animales.**

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 et al., Sharun et al., Heidary et al., Mudatsir et al., Jans et al). Además, dado que no todos los 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 este estudio dificultan arribar a conclusiones sobre la eficacia de ivermectina. El panel de expertos de estas guías no recomienda su uso, salvo en contexto de ensayos clínicos, coincidiendo con las recomendaciones de OPS y del Servicio de Asesoría e Información del Medicamento de Navarra, España.

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 única + doxiciclina 100 mg 2 veces al día por 10 días (grupo A); e hidroxiquina 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 hidroxiquina-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. Además, 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.

En el sitio de *Clinical Trials* de EE. UU. (<https://clinicaltrials.gov>), se hallaron 41 estudios utilizando como criterios de búsqueda: ivermectina y COVID-19. De los estudios registrados, 10 figuran como completos, 1 activo, 17 en etapa de reclutamiento, 12 aún sin reclutar y 1 inscripción por invitación. Por su parte, Jans y Wagstaff incluyeron en su revisión una tabla con 54 estudios en curso que utilizan ivermectina frente a SARS-CoV-2.

En Argentina, se hallaron 4 estudios registrados en *Clinical Trials*: 3 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 tres estudios completados en la base de datos son del Hospital Eurnekian (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04425863 y NCT04425850), de la Provincia de Buenos Aires. Sus títulos son: “Evaluación de ivermectina, aspirina, dexametasona y enoxaparina como tratamientos de COVID-19” (IDEA) y “Utilidad de ivermectina y carragenina tópicas para prevenir el contagio de COVID-19 entre la población sana y el personal de salud” (IVER.CAR).

También ha circulado por las redes, y posteriormente fue publicado 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 1.195 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 11.044, 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. 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. Los autores mencionan que se consolida la hipótesis de que la actividad antiviral de ivermectina frente a SARS-CoV-2 es 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 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 como 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".

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. Cabe destacar que el estudio publicado, que involucró solo a 45 pacientes, utiliza como variable principal el aclaramiento viral, una variable subrogada que en algunos casos (hidroxicloroquina) no resultó una buena predictora de beneficios clínicos.

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. Pero, hasta no contar con una indicación aprobada, de ninguna manera debe emplearse en grandes poblaciones.

Los fármacos veterinarios (zoterápicos) 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 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>

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: 22/09/2020]. 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.whocc.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. Muñoz, 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).
- 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>.
- 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.
- 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>
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine [acceso: 17/11/2020]. 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 septiembre 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, septiembre 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/>
- 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)
- Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal? *Cells.* 2020;9(9):2100. <https://doi.org/10.3390/cells9092100>
- 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. *Preprint SSRN.* 2020 nov 11 [acceso: 12/11/2020]. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3714649
- Ministerio de Salud. Estudios clínicos autorizados - COVID19 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2020 [acceso: 08/10/2020]. 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](https://doi.org/10.3390/scipharm88030036)
- National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Ivermectin [Internet]. Bethesda, MD (EE UU): NIH [actualizado: 27/08/2020; acceso: 08/10/2020]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/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: 01/10/2020]. 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, Fatteh 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
- 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>
- 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 1 heterodimer. Antiviral Res. 2020; 177:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32135219.

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.

Código Legal Creative Commons

Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Las traducciones oficiales de esta licencia están disponibles [en otros idiomas](#) .

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") no es una firma de abogados y no brinda servicios legales ni asesoramiento legal. La distribución de licencias públicas Creative Commons no crea una relación abogado-cliente ni otra relación. Creative Commons pone a disposición sus licencias e información relacionada "tal cual". Creative Commons no ofrece garantías con respecto a sus licencias, cualquier material licenciado bajo sus términos y condiciones, o cualquier información relacionada. Creative Commons se exime de toda responsabilidad por los daños resultantes de su uso en la mayor medida posible.

Uso de licencias públicas de Creative Commons

Las licencias públicas de Creative Commons brindan un conjunto estándar de términos y condiciones que los creadores y otros titulares de derechos pueden usar para compartir obras originales de autoría y otro material sujeto a derechos de autor y otros derechos especificados en la licencia pública a continuación. Las siguientes consideraciones son solo para fines informativos, no son exhaustivas y no forman parte de nuestras licencias.

Consideraciones para los otorgantes de licencias: Nuestras licencias públicas están destinadas a aquellas personas autorizadas para dar permiso al público para usar el material en formas restringidas por los derechos de autor y ciertos otros derechos. Nuestras licencias son irrevocables. Los licenciantes deben leer y comprender los términos y condiciones de la licencia que elijan antes de aplicarla. Los licenciantes también deben asegurar todos los derechos necesarios antes de aplicar nuestras licencias para que el público pueda reutilizar el material como se espera. Los licenciantes deben marcar claramente cualquier material que no esté sujeto a la licencia. Esto incluye otro material con licencia CC o material utilizado bajo una excepción o limitación a los derechos de autor.

Consideraciones para el público: al usar una de nuestras licencias públicas, el licenciante otorga al público permiso para usar el material con licencia bajo los términos y condiciones especificados. Si el permiso del licenciante no es necesario por algún motivo, por ejemplo, debido a cualquier excepción o limitación aplicable a los derechos de autor, ese uso no está regulado por la licencia. Nuestras licencias otorgan solo permisos bajo derechos de autor y ciertos otros derechos que un licenciante tiene autoridad para otorgar. El uso del material con licencia aún puede estar restringido por otras razones, incluso porque otros tienen derechos de autor u otros derechos sobre el material. Un licenciante puede

hacer solicitudes especiales, como pedir que se marquen o describan todos los cambios. Aunque nuestras licencias no lo exigen, se le anima a respetar esas solicitudes cuando sea razonable.

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Licencia Pública Internacional

Al ejercer los Derechos de licencia (definidos a continuación), acepta estar sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia pública internacional Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 ("Licencia pública"). En la medida en que esta Licencia pública pueda interpretarse como un contrato, se le otorgan los Derechos de licencia en consideración de Su aceptación de estos términos y condiciones, y el Licenciante le otorga dichos derechos en consideración de los beneficios que el Licenciante recibe al poner a disposición el Material con licencia. bajo estos términos y condiciones.

Sección 1 - Definiciones.

- a. **Material adaptado** significa material sujeto a derechos de autor y derechos similares que se deriva o se basa en el material con licencia y en el que el material con licencia se traduce, altera, organiza, transforma o modifica de otra manera de una manera que requiere permiso en virtud de los derechos de autor y derechos similares. por el Licenciante. Para los fines de esta Licencia Pública, cuando el Material Licenciado es una obra musical, una interpretación o una grabación de sonido, el Material Adaptado siempre se produce cuando el Material Licenciado se sincroniza en una relación de tiempo con una imagen en movimiento.
- b. **Licencia de Adaptador** significa la licencia que Usted aplica a Sus Derechos de Autor y Derechos Similares en Sus contribuciones al Material Adaptado de acuerdo con los términos y condiciones de esta Licencia Pública.
- c. **Licencia compatible BY-NC-SA** significa una licencia enumerada en creativecommons.org/compatiblelicenses , aprobada por Creative Commons como esencialmente el equivalente de esta Licencia pública.
- d. **Derechos de autor y derechos similares** significa derechos de autor y/o derechos similares estrechamente relacionados con los derechos de autor, incluidos, entre otros, derechos de ejecución, transmisión, grabación de sonido y derechos de base de datos Sui Generis, sin importar cómo se etiquetan o categorizan los derechos. A los efectos de esta Licencia Pública, los derechos especificados en la Sección [2\(b\)\(1\)-\(2\)](#) no son Derechos de Autor y Derechos Similares.
- e. **Medidas tecnológicas efectivas** significa aquellas medidas que, en ausencia de la autoridad adecuada, no pueden eludirse conforme a las leyes que cumplen las obligaciones en virtud del artículo 11 del Tratado de la OMPI sobre derechos de autor adoptado el 20 de diciembre de 1996 y/o acuerdos internacionales similares.
- f. **Excepciones y limitaciones** significa uso justo, trato justo y/o cualquier otra excepción o limitación a los derechos de autor y derechos similares que se aplican a su uso del Material con licencia.
- g. **Elementos de la licencia** significa los atributos de la licencia enumerados en el nombre de una licencia pública de Creative Commons. Los Elementos de Licencia de esta Licencia Pública son Atribución, No Comercial y Compartir Igual.

- h. **Material Licenciado** significa la obra artística o literaria, la base de datos u otro material al que el Licenciante aplicó esta Licencia Pública.
- i. **Derechos con licencia** significa los derechos que se le otorgan sujetos a los términos y condiciones de esta Licencia pública, que se limitan a todos los Derechos de autor y derechos similares que se aplican a Su uso del Material con licencia y que el Licenciante tiene autoridad para otorgar la licencia.
- j. **Licenciante** significa la(s) persona(s) o entidad(es) que otorga(n) los derechos bajo esta Licencia Pública.
- k. **No comercial** significa que no está destinado o dirigido principalmente a una ventaja comercial o compensación monetaria. A los fines de esta Licencia pública, el intercambio del Material con licencia por otro material sujeto a derechos de autor y derechos similares mediante el uso compartido de archivos digitales o medios similares no es comercial, siempre que no haya pago de compensación monetaria en relación con el intercambio.
- l. **Compartir** significa proporcionar material al público por cualquier medio o proceso que requiera permiso bajo los Derechos Licenciados, como reproducción, exhibición pública, ejecución pública, distribución, difusión, comunicación o importación, y poner material a disposición del público, incluso en formas en que los miembros del público pueden acceder al material desde un lugar y en un momento elegido individualmente por ellos.
- m. **Derechos sui generis sobre bases de datos** significa derechos distintos de los derechos de autor derivados de la Directiva 96/9/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de marzo de 1996, sobre la protección jurídica de las bases de datos, modificada y/o sucedida, así como otros derechos esencialmente equivalentes. en cualquier lugar del mundo.
- n. **Usted** se refiere al individuo o entidad que ejerce los Derechos Licenciados bajo esta Licencia Pública. **Tu** tiene un significado correspondiente.

Sección 2 - Alcance.

a. **Concesión de licencia** .

1. Sujeto a los términos y condiciones de esta Licencia Pública, el Licenciante le otorga una licencia mundial, libre de regalías, no sublicenciable, no exclusiva e irrevocable para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Licenciado para:
 - A. reproducir y compartir el material con licencia, en su totalidad o en parte, solo con fines no comerciales; y
 - B. producir, reproducir y compartir material adaptado únicamente con fines no comerciales.
2. Excepciones y limitaciones . Para evitar dudas, cuando se apliquen Excepciones y Limitaciones a Su uso, esta Licencia Pública no se aplica y Usted no necesita cumplir con sus términos y condiciones.
3. Término _ El término de esta Licencia Pública se especifica en la Sección [6\(a\)](#) .
4. Medios y formatos; modificaciones técnicas permitidas . El Licenciante lo autoriza a ejercer los Derechos Licenciados en todos los medios y formatos, ya sean conocidos ahora o creados en el futuro, y a realizar las modificaciones técnicas necesarias para hacerlo. El Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ningún derecho o autoridad para prohibirle realizar las modificaciones técnicas necesarias para ejercer los Derechos Licenciados, incluidas las modificaciones técnicas

necesarias para eludir las Medidas Tecnológicas Efectivas. A los efectos de esta Licencia Pública, la simple realización de modificaciones autorizadas por esta Sección 2(a)(4) nunca produce Material Adaptado.

5. Destinatarios aguas abajo .

A. Oferta del licenciante: material con licencia . Cada destinatario del Material Licenciado recibe automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados bajo los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

B. Oferta adicional del Licenciante – Material Adaptado . Todos los destinatarios de su Material Adaptado reciben automáticamente una oferta del Licenciante para ejercer los Derechos Licenciados en el Material Adaptado bajo las condiciones de la Licencia del Adaptador que Usted aplica.

C. Sin restricciones aguas abajo . Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar Medidas tecnológicas efectivas al Material con licencia si hacerlo restringe el ejercicio de los Derechos con licencia por parte de cualquier destinatario del Material con licencia.

6. Sin respaldo Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como un permiso para afirmar o implicar que Usted es, o que Su uso del Material Licenciado está conectado con, o patrocinado, respaldado o otorgado estatus oficial por el Licenciante u otros designados para recibir atribución según lo dispuesto en la Sección 3(a)(1)(A)(i) .

b. **Otros derechos** .

1. Los derechos morales, como el derecho a la integridad, no se otorgan bajo esta Licencia Pública, ni tampoco los derechos de publicidad, privacidad y/u otros derechos de personalidad similares; sin embargo, en la medida de lo posible, el Licenciante renuncia y/o acepta no hacer valer ninguno de esos derechos que posee el Licenciante en la medida limitada necesaria para permitirle ejercer los Derechos Licenciados, pero no de otra manera.

2. Los derechos de patente y marca comercial no están sujetos a esta Licencia pública.

3. En la medida de lo posible, el Licenciante renuncia a cualquier derecho a cobrarle regalías por el ejercicio de los Derechos Licenciados, ya sea directamente o a través de una sociedad de gestión en virtud de cualquier régimen de licencia obligatorio, obligatorio o obligatorio. En todos los demás casos, el Licenciante se reserva expresamente cualquier derecho a cobrar dichas regalías, incluso cuando el Material Licenciado se utilice para fines distintos a los No Comerciales.

Sección 3 – Condiciones de la Licencia.

Su ejercicio de los Derechos Licenciados está expresamente sujeto a las siguientes condiciones.

a. **atribución** _

1. Si comparte el material con licencia (incluso en forma modificada), debe:

A. conserve lo siguiente si lo proporciona el Licenciante con el Material Licenciado:

- i. identificación de los creadores del Material Licenciado y cualquier otra persona designada para recibir la atribución, de cualquier manera razonable solicitada por el Licenciante (incluso por seudónimo si se designa);
- ii. un aviso de derechos de autor;
- iii. un aviso que haga referencia a esta Licencia Pública;
- iv. un aviso que se refiere a la renuncia de garantías;
- v. un URI o hipervínculo al Material Licenciado en la medida de lo razonablemente posible;

B. indicar si modificó el Material con licencia y conservar una indicación de cualquier modificación anterior; y

C. indicar que el Material Licenciado tiene licencia bajo esta Licencia Pública, e incluir el texto, o el URI o el hipervínculo a, esta Licencia Pública.

2. Puede cumplir las condiciones de la Sección 3(a)(1) de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el Material con licencia. Por ejemplo, puede ser razonable satisfacer las condiciones al proporcionar un URI o un hipervínculo a un recurso que incluya la información requerida.
3. Si lo solicita el Licenciante, debe eliminar cualquier parte de la información requerida por la Sección 3(a)(1)(A) en la medida de lo razonablemente posible.

b. **CompartirIgual** .

Además de las condiciones de la Sección 3(a) , si comparte material adaptado que produce, también se aplican las siguientes condiciones.

1. La Licencia del Adaptador que solicita debe ser una licencia Creative Commons con los mismos Elementos de Licencia, esta versión o posterior, o una Licencia Compatible BY-NC-SA.
2. Debe incluir el texto, el URI o el hipervínculo a la Licencia del adaptador que solicita. Puede satisfacer esta condición de cualquier manera razonable según el medio, los medios y el contexto en el que comparte el material adaptado.
3. Usted no puede ofrecer ni imponer términos o condiciones adicionales o diferentes, ni aplicar ninguna Medida Tecnológica Efectiva al Material Adaptado que restrinja el ejercicio de los derechos otorgados bajo la Licencia del Adaptador que usted aplica.

Sección 4 - Derechos Sui Generis de la Base de Datos.

Cuando los Derechos con licencia incluyen Derechos de base de datos Sui Generis que se aplican a Su uso del Material con licencia:

- a. para evitar dudas, la Sección 2(a)(1) le otorga el derecho de extraer, reutilizar, reproducir y Compartir todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos solo para fines no comerciales;
- b. si incluye todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos en una base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis, entonces la base de datos en la que tiene Derechos de base de datos Sui Generis (pero no su contenido individual) es Material adaptado, incluso para fines de Sección 3(b) ; y

- c. Debe cumplir con las condiciones de la Sección 3(a) si comparte todo o una parte sustancial del contenido de la base de datos.

Para evitar dudas, esta Sección 4 complementa y no reemplaza Sus obligaciones bajo esta Licencia Pública donde los Derechos Licenciados incluyen otros Derechos de Autor y Derechos Similares.

Sección 5 – Renuncia de Garantías y Limitación de Responsabilidad.

- a. **A menos que el Licenciante acuerde lo contrario por separado, en la medida de lo posible, el Licenciante ofrece el Material con licencia tal como está y disponible, y no hace representaciones ni garantías de ningún tipo con respecto al Material con licencia, ya sea expresa, implícita, estatutaria u otra. . Esto incluye, sin limitación, garantías de título, comerciabilidad, idoneidad para un propósito particular, no infracción, ausencia de defectos latentes o de otro tipo, precisión, o la presencia o ausencia de errores, sean o no conocidos o detectables. Cuando las exenciones de responsabilidad de las garantías no estén permitidas en su totalidad o en parte, es posible que esta exención de responsabilidad no se aplique a usted.**
- b. **En la medida de lo posible, en ningún caso el Licenciante será responsable ante Usted por cualquier teoría legal (incluida, entre otras, la negligencia) o de otro modo por cualquier pérdida, costo directo, especial, indirecto, incidental, consecuente, punitivo, ejemplar u otro , gastos o daños que surjan de esta Licencia Pública o del uso del Material Licenciado, incluso si el Licenciante ha sido advertido de la posibilidad de tales pérdidas, costos, gastos o daños. Cuando no se permita una limitación de responsabilidad en su totalidad o en parte, es posible que esta limitación no se aplique a usted.**
- c. La renuncia de garantías y la limitación de responsabilidad proporcionada anteriormente se interpretará de manera que, en la medida de lo posible, se aproxime lo más posible a una renuncia absoluta y renuncia a toda responsabilidad.

Sección 6 – Plazo y Terminación.

- a. Esta Licencia Pública se aplica durante el término de los Derechos de Autor y Derechos Similares licenciados aquí. Sin embargo, si no cumple con esta Licencia pública, Sus derechos bajo esta Licencia pública terminarán automáticamente.
- b. Cuando su derecho a utilizar el Material con licencia haya terminado en virtud de la Sección 6(a) , se restablece:
1. automáticamente a partir de la fecha en que se solucione la infracción, siempre que se solucione dentro de los 30 días posteriores a su descubrimiento de la infracción; o
 2. previa reposición expresa por parte del Licenciante.
- Para evitar dudas, esta Sección 6(b) no afecta ningún derecho que el Licenciante pueda tener para buscar remedios por Sus violaciones de esta Licencia Pública.
- c. Para evitar dudas, el Licenciante también puede ofrecer el Material con licencia bajo términos o condiciones separados o dejar de distribuir el Material con licencia en cualquier momento; sin

embargo, hacerlo no rescindirá esta Licencia Pública.

d. Las Secciones 1 , 5 , 6 , 7 y 8 sobreviven a la terminación de esta Licencia Pública.

Sección 7 – Otros Términos y Condiciones.

- a. El Licenciante no estará obligado por ningún término o condición adicional o diferente comunicado por Usted a menos que se acuerde expresamente.
- b. Cualquier arreglo, entendimiento o acuerdo con respecto al Material Licenciado que no se establezca en este documento es independiente de los términos y condiciones de esta Licencia Pública.

Sección 8 – Interpretación.

- a. Para evitar dudas, esta Licencia pública no reduce, limita, restringe ni impone condiciones sobre ningún uso del Material con licencia que podría hacerse legalmente sin el permiso de esta Licencia pública, y no se interpretará como tal.
- b. En la medida de lo posible, si alguna disposición de esta Licencia Pública se considera inaplicable, se reformará automáticamente en la medida mínima necesaria para hacerla exigible. Si la disposición no puede ser reformada, se separará de esta Licencia Pública sin afectar la exigibilidad de los términos y condiciones restantes.
- c. No se renunciará a ningún término o condición de esta Licencia Pública y no se permitirá el incumplimiento a menos que el Licenciante lo acepte expresamente.
- d. Nada en esta Licencia Pública constituye o puede interpretarse como una limitación o renuncia a los privilegios e inmunidades que se aplican al Licenciante o a Usted, incluidos los procesos legales de cualquier jurisdicción o autoridad.

Creative Commons no es parte de sus licencias públicas. No obstante, Creative Commons puede optar por aplicar una de sus licencias públicas al material que publica y, en esos casos, será considerado el "Licenciante". El texto de las licencias públicas Creative Commons está dedicado al dominio público bajo la [Dedicación de Dominio Público CC0](#) . Excepto con el propósito limitado de indicar que el material se comparte bajo una licencia pública de Creative Commons o según lo permitan las políticas de Creative Commons publicadas en creativecommons.org/policies, Creative Commons no autoriza el uso de la marca comercial "Creative Commons" o cualquier otra marca comercial o logotipo de Creative Commons sin su consentimiento previo por escrito, lo que incluye, entre otros, en relación con cualquier modificación no autorizada de cualquiera de sus licencias públicas o cualquier otro acuerdo, entendimientos o acuerdos relacionados con el uso de material con licencia. Para evitar dudas, este párrafo no forma parte de las licencias públicas.

Se puede contactar a Creative Commons en creativecommons.org .

Idiomas adicionales disponibles: العربية , čeština , Dansk , Deutsch , Ελληνικά , Español , euskara , suomeksi , français , Frysk , hrvatski , Bahasa Indonesia , italiano , 日本語 , 한국어 , Lietuvių , latviski , te reo Māori , Nederlands , norsk , polski , portugués , română , русский , Slovenščina , svenska ,

[Türkçe](#) , [українська](#) , [中文](#), [華語](#). Lea las [preguntas frecuentes](#) para obtener más información sobre las traducciones oficiales.