

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 y expuestos al SARS-CoV-2

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°04

Fecha de realización: 7 de Mayo de 2021

Fecha de última actualización: 13 de Mayo de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	El efecto de ivermectina sobre desenlaces críticos es incierto (muy baja certeza ⊕○○○). Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza ⊕⊕⊕○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.	
Recomendaciones	Los documentos identificados recomiendan consistentemente en contra de su utilización como profilaxis en personas no infectadas, o como tratamiento en pacientes con COVID-19.	

PERSONAS EXPUESTAS AL SARS-CoV-2

<p>Existe incertidumbre sobre el efecto de la ivermectina para la prevención de la infección sintomática, presunta o confirmada por SARS-CoV-2.</p> <p>Ivermectina no se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan NO utilizar ivermectina como medida preventiva en personas expuestas al virus SARS-CoV-2.</p>	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

<p>No existe información suficiente para evaluar un efecto diferencial de ivermectina en el subgrupo de pacientes con enfermedad leve o en aquellos que son tratados precozmente.</p> <p>Ivermectina no se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan NO utilizar ivermectina como tratamiento en pacientes con COVID-19.</p>	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>El efecto de ivermectina sobre desenlaces críticos es incierto. En pacientes con COVID-19, ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas.</p> <p>Ivermectina no se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.</p> <p>Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan NO utilizar ivermectina como tratamiento en pacientes con COVID-19.</p>	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 7 de mayo del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 3.000.000 casos confirmados y 66.263 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones.

El presente informe pretende evaluar si el empleo de la ivermectina es eficaz, seguro y resulta conveniente para la prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2 y para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

La ivermectina es un fármaco antiparasitario con actividad inmuno-moduladora y antiinflamatoria, no autorizado para mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni para niños de menos de 15 kg de peso corporal. La dosis para el tratamiento antiparasitario varía entre 150 mcg/Kg y 250 mcg/Kg por vía oral y única vez, con un posible re tratamiento a partir de los 14 días para algunas indicaciones. La ivermectina se encuentra aprobada solamente como antiparasitario por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicina (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*).

Durante los años previos, se ha demostrado la capacidad de la ivermectina *in vitro*, de disminuir la replicación viral, a través de diferentes mecanismos, entre los que se incluye la inhibición de la interacción entre la proteína integrasa (IN) del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) y el heterodímero $\alpha/\beta 1$ de importina (IMP) responsable de la importación nuclear de esta proteína.³⁻⁴ Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado que podría existir un rol potencial de la ivermectina a través de este mecanismo de acción de IMP $\alpha/\beta 1$, principalmente durante el proceso de infección a las células del huésped, en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV.⁵

En un modelo de ratón infectado con un virus a ARN de la familia de los coronavirus (virus de la hepatitis del ratón), fueron utilizadas dosis de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en una sola administración, para reducir la concentración media viral de este virus en el hígado de este modelo animal.⁶ Para lograr detener la replicación y provocar aclaramiento viral del SARS-CoV-2 *in vivo*, la dosis que se requeriría de ivermectina para obtener concentraciones equivalentes en humanos es de más de 50 veces la concentración máxima alcanzada con la dosis estándar.⁷

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del uso ivermectina para la profilaxis de la infección por el virus SARS-CoV-2 y para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.⁸ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos separando los efectos del tratamiento sobre pacientes expuestos (infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio) y en pacientes infectados y con COVID-19 (mortalidad, ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, duración de estadía hospitalaria, tiempo a la resolución de síntomas o mejoría clínica al día 7-28 y eventos adversos graves) y la certeza en dichos efectos. Adicionalmente se extractaron datos relacionados a efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad.

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.⁹

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de 10 tratamiento con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud Balance incierto en los efectos en salud

		importantes para la implementación	<ul style="list-style-type: none">• Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación• Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
--	--	------------------------------------	---

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe.

	BMJ ¹⁰⁻¹¹	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹²	PAHO ¹³
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	26/04/2021	30/04/21	21/04/2021
Análisis realizado	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE
Reporta sobre el efecto en individuos expuestos a SARS-CoV-2	SI	NO	SI
Reporta sobre el efecto en pacientes con COVID-19	SI	SI	SI

Se identificaron 28 ECAs que incluyeron 4.871 participantes en los que ivermectina se comparó con la atención estándar u otros tratamientos.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Shouman y cols. 2020 ¹⁴	Personas expuestas a SARS-CoV-2. N=304 N=203 asignado a ivermectina 15 a 24 mg y 101 a cuidado estándar	Edad media 38,72 ± 15,94, hombres 51,3%, hipertensión 10,2%	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Chowdhury y cols. 2020 ¹⁵	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=116 N=60 asignados a ivermectina más doxiciclina 200 µg/kg dosis única + 100 mg dos veces al día por 10 días más azitromicina y N=56 asignado a hidoxicloroquina más azitromicina	Edad media 33,9 ± 14,1, hombres 72,4%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Podder y cols. 2020 ¹⁶	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=62 N=32 asignados a ivermectina 200 µg/kg una vez y N=30 asignado a estándar de cuidado	Edad media 39,16 ± 12,07, hombres 71%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto

Hashim Ha y cols. 2020 ¹⁷	Pacientes con COVID-19 leve a crítico. N=140 N=70 asignado a Ivermectina + doxiciclina 200µg/kg dos o tres dosis + 100 mg dos veces al día durante 5 a 10 días y N=70 asignados a cuidado estándar	Edad media 48,7 ± 8,6	ivermectina 100%, azitromicina 100%,	BMJ: No evaluado PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Alto
Mahmud y col. 2021 ¹⁸ (no publicado) NCT04523831	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=363 N=183 asignados a Ivermectina + doxiciclina 12 mg una vez + 100 mg dos veces al día durante 5 días. N=180 asignados a estándar de cuidado	Edad media 39,6 ± 13,2 años masculino 58.8%.	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Elgazzar y col. 2020 ¹⁹ (leves y moderados)	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=200 N=100 asignados a ivermectina 400 µg/kg una vez por 4 días y N=100 asignados a hidroxicloquina	Edad media 55,2 ± 19,8, masculino 69,5%, hipertensión 11,5%, diabetes 14,5%, asma 5,5%, Enfermedad coronaria 4%.	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Elgazzar y cols. 2020 ¹⁹ (graves)	Pacientes con COVID-19 grave N=200 N=100 asignado a ivermectina 400 µg/kg una vez al día por 4 días y N=100 asignados a hidroxicloquina	Edad media 58,9 ± 19,5, masculino 71%, hipertensión 16%, diabetes 20%, asma 13%, enfermedad coronaria 7,5%.	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Elgazzar y cols. 2020 ¹⁹ (expuestos)	Personas expuestas a SARS-CoV-2. N=500 N=100 asignados a ivermectina 400 µg/kg dos veces (segunda dosis después una semana) y N=100 asignados a estándar de cuidado	NR	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Krolewiecki y cols. 2020 ²⁰	Pacientes con COVID-19 moderado a severo N=32 N=20 asignados a ivermectina 600µg/kg durante 5 días y N=12 asignados a estándar de cuidado	Edad media 40,2 ± 12 años, hombres 55,5%, hipertensión 13,3%, diabetes 15,5%, EPOC 11,1%.	NR	BMJ: Moderado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Niaee y cols. 2020 ²¹	Pacientes con COVID-19 leve a severo. N=180 N=120 asignados a Ivermectina 200-800 µg/kg y N=60 asignados a cuidado estándar	Edad mediana 67 ± 22, masculino 50%	NR	BMJ: Moderado PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Alto

Ahmed y cols. 2020 ²²	Pacientes con COVID-19 leve. N=78 N=55 asignados a ivermectina 12 mg por día durante 5 días +/- doxiciclina y N=23 asignados a cuidado estándar	Edad media 42 años, masculino 46%,	NR	BMJ: Moderado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Chaccour y cols. 2021 ²³	Pacientes COVID-19 leve (temprano, dentro de los 3 días de inicio) N=24 N=12 asignado a la ivermectina 400 µg/kg y N=12 asignados a cuidado estándar	Edad media 26 ± 36 años, masculino 50%.	NR	BMJ: Moderado PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Chacar y cols. 2020 ²⁴	Pacientes con COVID-19 leve. N=50 N=25 asignados a ivermectina 36 mg una vez y N=25 asignados a cuidados estándar	Edad media 40,6 ± 17 años, masculino 62%, hipertensión 26%, diabetes 40%, obesidad 12%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Babalola y cols. 2021 ²⁵	Pacientes con COVID-19 leve a severo. N=62 N=42 asignados a ivermectina de 12 a 24 mg a la semana por 2 semanas y N=20 asignado a lopinavir/ritonavir	Edad media 44,1 ± 14,7 años, masculino 69,4%, hipertensión 14,5%, diabetes 3,2%	Ivermectina 3,2%	BMJ: Bajo PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado
Kirti y cols. 2021 ²⁶	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=55 asignados a ivermectina 24 mg dividido en dos dosis y N=57 asignados a cuidados estándar	Edad media 52,5 ± 14,7 años, masculino 72,3%, hipertensión 34,8%, diabetes 35,7%, EPOC 0,9%, asma 0,9%, ERC 8,9%, ERC 2,7%, cerebrovascular enfermedad 0%, cáncer 5,4%	Ivermectina 100%, remdesivir 20,5%, hidroxiclороquina 100%, tocilizumab 6,3%, plasma convaleciente 13,4%	BMJ: No evaluado PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Alto
Chahla y cols. 2020 ²⁷	Personas expuestas a SARS-CoV-2. N=234 N=117 asignados a ivermectina + iotacarragenano, 12 mg por semana + 6 pulverizaciones al día durante 4 semanas y N=117 asignado a tratamiento estándar	Edad mediana 38 ± 12,5 años, masculino 42,7%, hipertensión 9%, diabetes, 7,3%, ERC 2,1%, obesidad 11,9%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Mohan y cols. 2021 ²⁸	Pacientes con COVID-19 leve a moderado asignado a ivermectina 200 a 400 µg/kg por única vez o cuidado estándar	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado

Shahbaznejad, L y cols. 2021 ²⁹	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N: 69 N:35 asignados a ivermectina 200 a 400 µg/kg por única vez y N: 34 asignados a tratamiento estándar	Edad media 46,4 ± 22,5 años. Género masculino 50,7%	Cloroquina 75,4%, Lopinavir-ritonavir 79,7%, Azitromicina 58%	BMJ: No evaluado PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: No evaluado
Spoorthi y cols. No publicado ³⁰	Pacientes con COVID-19 leve a moderado asignado a ivermectina 200 µg/kg por única vez o tratamiento estándar	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO*: Alto COVID-NMA Consortium: No evaluado *evaluación de riesgo de sesgo realizado desde fuentes secundarias
Raad y cols. No publicado ³³⁰	Pacientes con COVID-19 leve. N=100 N:? asignados a ivermectina 200 µg/kg por única vez y N:? asignado a cuidado estándar	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO*: Alto COVID-NMA Consortium: No evaluado *evaluación de riesgo de sesgo realizado desde fuentes secundarias
Bukhari y cols. 2020 ³¹	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=86 N=45 asignados a ivermectina 12 mg por única vez y N=41 asignados a cuidados estándar	NR	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Okumuş N y cols. 2021 ³²	Pacientes con COVID-19 grave. N=60 N=30 asignados a ivermectina 200µg/kg durante 5 días y N=30 asignado a cuidados estándar	Edad media 62 ± 12, hombre 66%, hipertensión 21,6%, diabetes 45%, EPOC 1,6%, CC 1,6%, cáncer 1,6%	NR	BMJ: NO evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
González Beltrán y cols. 2020 ³³	Pacientes con COVID-19 moderado a severo, N=73; N=36 asignados a ivermectina 12 a 18 mg por única vez y N=37 asignados a cuidados estándar	Edad media 54 ± 23,5, masculino 46,8%, hipertensión 19,1%, diabetes 9,6%, EPOC 1%, CC 7,4%, enfermedad cerebrovascular 5.3%	Ivermectina 9,6%, lopinavir-ritonavir 44,7%	BMJ: NO evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado

López Medina y cols. 2021 ³⁴	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=398 N=200 asignados a ivermectina 300 µg/kg al día durante 5 días y N=198 asignados a cuidado estandar	Edad mediana 37 ± 19 años, hombre 42%, hipertensión 13,4%, diabetes 5,5%, EPOC 3%, obesidad 18,9%	Ivermectina 4.5%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Bajo
Bermejo Galán y cols. 2021 ³⁵	Pacientes con COVID-19 crítico. N=95 N=53 asignado a ivermectina 42 mg y N=115 asignado a hidroxicloroquina o cloroquina	Edad media 53,4 ± 15,6 años, masculino 58,2%, hipertensión 43,4%, diabetes 28,1%, EPOC 5,3%, ERC 2,5%, cáncer 3%, obesidad 37,5%	Ivermectina 98%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Bajo
Pott-Junior H y cols. 2021 ³⁶	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. N=31 N=27 asignados a ivermectina 100 a 400 µg/kg y N=4 asignados a cuidados estándar	Edad media 49,4 ± 14,6, masculino 45,2%	Ivermectina 32,3%	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Kishoria y cols. 2021 ³⁷	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=25 N=19 asignados a ivermectina 12 mg y N=16 asignados a cuidado estándar	Edad media 38, hombre 66%.	Hidroxicloroquina 100%	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Seet y cols. 2021 ³⁸	Personas expuestas a la infección por SARS-CoV-2. N=1236 N=617 asignados a ivermectina 12 mg por única vez y N= 619 asignados a cuidados estándar (vitamina C)	Edad media 33 años, hombres 100%, hipertensión 1%, diabetes 0,3%,	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: No evaluado

NR: no reporta; IFN=interferón; ATB=antibióticos

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos. Se presentan en forma diferencial los efectos del tratamiento en personas expuestas al SARS-CoV-2 y en personas con COVID-19, según reportado por las revisiones identificadas:

Personas expuestas al SARS-CoV-2 (profilaxis de infección)

	PAHO	BMJ	Conclusión	
Infección sospechada, probable o confirmada sintomática por SARS-CoV-2	13,6% menos (de 8,2% menos hasta 15,8% menos)	15,9% menos (de 14,4% menos hasta 16,5% menos)	Existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina sobre la prevención de la infección sintomática, presunta o confirmada por SARS-CoV-2	
	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○		
Infección confirmada por laboratorio por SARS-CoV-2		5 % menos (5,9 % menos hasta 1,6% menos)	Existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina sobre la prevención de la infección confirmada por SARS-CoV-2	
		Muy baja ⊕○○○		

En pacientes con COVID-19

	PAHO	COVID-NMA Consortium	BMJ	Conclusión	
Mortalidad	1% menos (de 7,8% menos hasta 11,7% más) Estimación basada en el subgrupo de estudios con bajo riesgo de sesgo	2,4% menos (de 3,3% menos hasta 0,5% más)	10,3 % menos (de 7,8% menos hasta 11,7% menos)	Existe incertidumbre en el impacto del uso de ivermectina sobre la mortalidad. El análisis de subgrupo de los estudios con bajo riesgo de sesgo sugiere posible ausencia de beneficios relevantes.	
	Baja ⊕⊕○○	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○		
Ventilación mecánica	0,2% más (de 7,3% menos hasta 13,5% más)	0,2% más (desde 0,2% menos hasta 3,3% más)	5,4% menos (de 10 % menos hasta 8% más)	Ivermectina podría no tener efecto sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva	
	Muy baja ⊕○○○	Baja ⊕⊕○○	Baja ⊕⊕○○		
Mejoría clínica al día 7 al 28	0% (desde 10,7% menos hasta 18,5% más) Estimación basada en el subgrupo de estudios con bajo riesgo de sesgo)	0% (desde 5,5% menos hasta 8,1% más)		Ivermectina probablemente no tenga efecto importante sobre la velocidad de resolución de los síntomas	
	Moderada ⊕⊕⊕○	Moderada ⊕⊕⊕○	Baja ⊕⊕○○		
Tiempo a la resolución de síntomas			0,14 días menos (de 3,7 días menos hasta 3,5 días más)		
			Baja ⊕⊕○○		

Duración de la estadía hospitalaria			0,5 días menos de internación (1,7 días menos hasta 1,1 días más)	Ivermectina podría no disminuir ni aumentar la duración del tiempo de internación	
			Baja ⊕⊕○○		
Hospitalizaciones en pacientes no graves	2,5% menos (de 6% menos hasta 9,6% más)		3,2% menos (de 5% menos hasta 1,8% más)	Ivermectina podría no tener impacto sobre las hospitalizaciones en pacientes no graves	
	Estimación basada en el subgrupo de estudios con bajo riesgo de sesgo)		Baja ⊕⊕○○		
Eventos adversos graves	0,4% más (de 6,9% menos hasta 24,3% más)	0,5% más (desde 0,3% menos hasta 3,6% más)	2,6% más eventos adversos (de 0,2% menos hasta 18,7% más)	Existe incertidumbre en el efecto de ivermectina sobre los eventos adversos graves.	
	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○	Baja ⊕⊕○○		

Consideraciones de subgrupo

En pacientes con COVID-19 los estudios incluyeron pacientes con enfermedad leve a grave, como lo muestran las tasas de mortalidad en los grupos de control, que oscilaron entre el 0% y el 21,7%.¹³

En personas expuestas al SARS-CoV-2, 4 estudios randomizados incluyeron 2.274 personas generalmente jóvenes (edad promedio 30 ± 10 años), en su mayoría varones y con baja prevalencia de factores de riesgo.^{14,19,27,38}

Como parte de la RS publicada en BMJ sobre las iteraciones en red de esta revisión sistemática viva, se exploraron los efectos de subgrupos para la ivermectina y la interleucina-6.¹⁰ Para la ivermectina, no hubo diferencias en los efectos relativos para ninguno de los subgrupos evaluados, incluida la dosis acumulada, las dosis únicas versus múltiples de ivermectina o el riesgo de sesgo. No hubo información suficiente para examinar el efecto de la edad o la gravedad de la enfermedad. No hubo información suficiente para examinar el efecto de la edad sobre cualquiera de estos resultados. Tampoco hubo una diferencia de efecto creíble entre los pacientes con proteína C reactiva más alta versus más baja en una combinación de mortalidad y ventilación mecánica.¹⁰

Personas expuestas al SARS-CoV-2

Existe incertidumbre sobre el efecto de ivermectina para la prevención de la infección sintomática, presunta o confirmada por SARS-CoV-2. Muy baja certeza □○○○	
---	--

Pacientes con COVID-19 con enfermedad leve o de reciente comienzo

No existe información suficiente para evaluar un efecto diferencial de ivermectina en el subgrupo de pacientes con enfermedad leve o en aquellos que son tratados precozmente.	
--	--

Pacientes con COVID-19 con enfermedad moderada a crítica

Existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina sobre la mortalidad, los eventos adversos graves. Muy baja certeza ⊕○○○	
Ivermectina podría no reducir el ingreso en ventilación mecánica ni mejorar el tiempo de resolución de los síntomas o la duración de la internación. Baja certeza ⊕⊕○○.	

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La ivermectina se encuentra ampliamente disponible en Argentina, está aprobada por ANMAT para su uso como antiparasitario y antihelmíntico. No se encuentra aprobada para ser utilizada en el tratamiento de personas expuestas a SARS-CoV-2 (profilaxis) o personas con enfermedad COVID-19.

Costos

El precio de venta al público, actualizado a febrero del 2021, de dos comprimidos de 6 mg es de ARS 831 (USD 9).³⁹

Ivermectina no se encuentra aprobado por la agencia regulatoria para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo es bajo.	
---	--

RECOMENDACIONES

Se identificaron siete recomendaciones de las cuales cinco cumplen con los criterios de inclusión del presente informe. Las dos recomendaciones excluidas fueron: La recomendación del Instituto Nacional de Salud (NIH, su sigla del inglés *National Health institute*) de los Estados Unidos ya que el rigor metodológico fue calificado como insuficiente (<70%), y la del Desarrollo de la Recomendación Británica de Ivermectina (del inglés *British Ivermectin Recommendation Development*) también con un rigor metodológico insuficiente (<70%) e independencia editorial del panel menor al 10%.^{43,47}

	IDSA ⁴⁰	WHO ⁴¹⁻⁴²	Australian guidelines ⁴⁴	Ministerio de Salud de Chile ⁴⁵	OPS-PAHO ⁴⁶
AGREE	Alcance y propósito: 80,6% Rigor de metodológico: 79,2% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 86,1% Rigor de metodológico: 87,5% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%	Alcance y propósito: 80% Rigor de desarrollo: 83% Independencia editorial: 91%
Última actualización	14 de Abril de 2021	31 de Marzo de 2021	18 de Enero de 2021	14 de Octubre de 2020	Mayo 2021
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
La evidencia se encuentra actualizada	SI	SI	SI	NO	SI

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
IDSA	Sugiere no indicar ivermectina en pacientes internados con COVID-19 grave o crítico	Condiciona	
	Sugiere no indicar ivermectina en pacientes ambulatorios, con COVID-19 leve o moderado	Condiciona	
WHO	Recomienda no usar ivermectina en pacientes con COVID-19 excepto en el contexto de un ensayo clínico. Esta recomendación se aplica a pacientes con cualquier gravedad de la enfermedad y cualquier duración de los síntomas.	Fuerte	
Guías Australianas	Recomienda en contra del uso de ivermectina fuera del contexto de ensayos clínicos. No hay pruebas suficientes para respaldar el uso seguro y eficaz de ivermectina, doxiciclina y zinc (ya sea por separado o en combinación) para la prevención o el tratamiento de COVID-19.	Fuerte	
Ministerio de Salud de Chile	En personas con COVID-19, sugiere no utilizar ivermectina como parte del tratamiento habitual	Condiciona	
Guía OPS-PAHO	Sugiere no utilizar ivermectina en pacientes con COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos	Condiciona	

Personas expuestas a SARS-CoV-2 (profilaxis)

Las recomendaciones identificadas NO recomiendan el uso de ivermectina como profilaxis en personas no infectadas.

Pacientes con COVID-19

Todos los documentos identificados coinciden en sugerir o recomendar en contra de su uso en pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19), cualquiera sea su severidad.

CONCLUSIONES

En personas no infectadas expuestas al SARS-CoV-2, existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina para prevenir la infección sintomática, presunta o confirmada por este virus.

El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento muestra que, en pacientes con COVID-19, existe incertidumbre en el efecto de ivermectina sobre la mortalidad y los eventos adversos graves. La ivermectina podría no tener efecto sobre el ingreso en ventilación mecánica o la duración de la internación y probablemente no tenga efecto en el tiempo de resolución de los síntomas

La ivermectina se encuentra ampliamente disponible en Argentina y está aprobada por ANMAT para el tratamiento de infecciones parasitarias. Sin embargo, no se encuentra aprobada para su uso en la prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2 o para el tratamiento de personas con COVID-19. Su costo comparativo es bajo. Las guías de práctica clínica identificadas consistentemente brindan recomendaciones en contra del empleo de ivermectina en personas expuestas al virus SARS-CoV-2 o con enfermedad por COVID-19.

Efectos en la salud	El efecto de ivermectina sobre desenlaces críticos es incierto. (muy baja certeza ⊕○○○) Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza ⊕⊕⊕○)	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se encuentra aprobado por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-COV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.	
Recomendaciones	Los documentos identificados recomiendan consistentemente en contra de su utilización como profilaxis en personas no infectadas, o como tratamiento en pacientes con COVID-19.	

PERSONAS EXPUESTAS AL SARS-CoV-2

Existe incertidumbre sobre el efecto de la ivermectina para la prevención de la infección sintomática, presunta o confirmada por SARS-CoV-2. Ivermectina no se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan NO utilizar ivermectina como medida preventiva en personas expuestas al virus SARS-CoV-2.	
---	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

No existe información suficiente para evaluar un efecto diferencial de ivermectina en el subgrupo de pacientes con enfermedad leve o en aquellos que son tratados precozmente. Ivermectina no se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan NO utilizar ivermectina como tratamiento en pacientes con COVID-19.

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

El efecto de ivermectina sobre desenlaces críticos es incierto. En pacientes con COVID-19 ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas.

Ivermectina no se encuentra aprobada por la agencia regulatoria en Argentina para su uso en pacientes con COVID-19 ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan NO utilizar ivermectina como tratamiento en pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
3. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, Kong BW, Jans DA, Beer M, Haller O, Schwemmle M. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific reports*. 2016 Mar 18;6(1):1-5. 7.
4. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 2012 May 1;443(3):851-6.
5. Wulan WN, Heydet D, Walker EJ, Gahan ME, Ghildyal R. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Frontiers in microbiology*. 2015 Jun 2;6:553.
6. Arévalo, A.P., Pagotto, R., Pórfido, J.L. et al. Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model. *Sci Rep* 11, 7132 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86679-0>
7. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* [Internet]. 2020;178:104787.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, y col. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
9. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
10. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, y col. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980
11. Bartoszko, J. J., Siemieniuk, R. A. C., Kum, E., Qasim, A., Zeraatkar, D., Ge, L., Han, M. A., Sadeghirad, B., Agarwal, A., Agoritsas, T., Chu, D. K., Couban, R., Darzi, A. J., Devji, T., Ghadimi, M., Honarmand, K., Izcovich, A., Khamis, A., Lamontagne, F., ... Brignardello-Petersen, R. (2021). Prophylaxis against covid-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 373, n949. <https://doi.org/10.1136/bmj.n949>
12. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
13. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
14. Shouman W., Nafae M., Awad Hegazy A., et al. Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt : A Randomised clinical trial *Journal of Clinical and*

Diagnostic Research, doi:10.7860/JCDR/2020/46795.0000

15. 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 [Preprint]. ResearchSquare 2020. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>.
16. Podder C, Chowdhury N, Sina M, Haque W. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study [Internet]. IMC J Med Sci 2020;14(2):002. Available from: http://www.imcjms.com/registration/journal_abstract/353141.
17. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq [Preprint]. MedRxiv 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>.
18. Mahmud DR. A Phase III Trial to Promote Recovery From Covid 19 With Combined Doxycycline and Ivermectin Along Standard Care [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [citado 29 de abril de 2021]. Report No.: NCT04523831. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831>
19. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic [Preprint]. ResearchSquare 2020. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1>
20. 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]. 2020 Available from SSRN: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3714649>
21. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Amin Karampour, et al. 2020. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial [Preprint]. ResearchSquare 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>.
22. Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., Phru, C. S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., Yasmin, R., Hasnat, M. A., Kabir, A., Aziz, A. B., & Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 214-216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
23. 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 Jan;100720.
24. Zeeshan Khan Chachar A, Ahmad Khan K, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *ijSciences*. 2020;9(09):31–5
25. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, Alakaloko FM, Akase IE, Otofano E, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate Covid19 disease: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Jan [cited 2021 Jan 7]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.05.21249131>

26. Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19: A double blind randomized placebocontrolled trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Jan [cited 2021 Jan 11]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.05.21249310>
27. Chahla RE, Medina Ruiz L, Ortega ES, Morales MF, Barreiro F, George A, et al. A Randomized trial-Intensive treatment based in ivermectin and iota-carrageenan as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare agent [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Mar [cited 2021 Apr 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.26.21254398>
28. Anant Mohan, Pawan Tiwari, Tejas Suri et al. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial, 02 February 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-191648/v1>]
29. Shahbaznejad, L., Davoudi, A., Eslami, G., Markowitz, J. S., Navaeifar, M. R., Hosseinzadeh, F., Movahedi, F. S., & Rezai, M. S. (2021). Effect of ivermectin on COVID-19: A multicenter double-blind randomized controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.007>
30. Andrew Hill, Ahmed Abdulamir, Sabeena Ahmed et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, 19 January 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-148845/v1>]
31. Shah Bukhari KH, Asghar A, Perveen N, Hayat A, Mangat SA, Butt KR, et al. Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Feb [cited 2021 Mar 9]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.02.21250840>
32. Okumuş N, Demirtürk N, ÇetiNkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, et al. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Adding Ivermectin to Treatment in Severe COVID-19 Patients [Internet]. In Review; 2021 Feb [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-224203/v1>
33. Gonzalez, J. L. B., González Gámez, M., Enciso, E. A. M., Maldonado, R. J. E., Hernández Palacios, D., Dueñas Campos, S., Robles, I. O., Macías Guzmán, M. J., García Díaz, A. L., Gutiérrez Peña, C. M., Medina, L. M., Colin, V. A. M., & Manuel, A. G. J. (2021). Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.21252037>
34. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 4 [cited 2021 Mar 9]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
35. Galan LEB, Santos NM dos, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathogens and Global Health*. 2021 Mar 8;1–8.
36. Pott-Junior H, Bastos Paoliello MM, de Queiroz Constantino Miguel A, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, et al. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: a pilot trial. *Toxicology Reports*. 2021 Mar;S2214750021000445.

37. Kishoria N, Mathur SL, Parmar V, Kaur RJ, Agarwal H, Parihar BS, et al. IVERMECTIN AS ADJUVANT TO HYDROXYCHLOROQUINE IN PATIENTS RESISTANT TO STANDARD TREATMENT FOR SARS-CoV-2: RESULTS OF AN OPEN-LABEL RANDOMIZED CLINICAL STUDY. *PIJR*. 2020 Aug 15;1–4.
38. Seet RCS, Quek AML, Ooi DSQ, Sengupta S, Lakshminarasappa SR, Koo CY, So JBY, Goh BC, Loh KS, Fisher D, Teoh HL, Sun J, Cook AR, Tambyah PA, & Hartman M. (2021). Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: An open-label randomized trial. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.035>
39. Alfabeto.Net. Ivermectina (2021, February 22). <http://alfabeto.net/precio/seguro.html>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
40. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
41. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
42. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
43. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
44. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
45. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso ivermectina como parte del tratamiento estándar. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-ivermectina-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed May 6, 2021.
46. Pan American Health Organization. (2020a, July 29). Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión corta). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.
<https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas-0>
47. The British Ivermectin Recommendation Development (BIRD). Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19. The evidence based medicine consultancy Ltd. Datos no publicados. Disponible en: <https://www.e-bmc.co.uk/> Accessed May 6, 2021.

argentina.gob.ar/salud