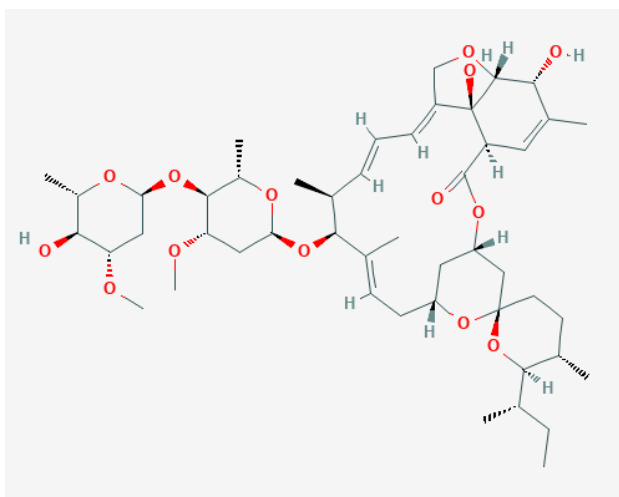


FICHA TÉCNICA RACIM

Fecha realización:	16-octubre-2020
Última actualización:	16-octubre-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.....	6
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.....	10

1. FAMILIA QUÍMICA

Avermectinas

2. CARACTERÍSTICAS FISCOQUÍMICAS

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

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

Fórmula química: C₄₈H₇₄O₁₄

PM: 875,1 g/mol

3. CONSERVACIÓN

A temperatura ≤30°C.

4. CLASE FARMACOLÓGICA (Código ATC)

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

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

P02CF01 Ivermectina.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Antiparasitario, antihelmíntico (para infecciones producidas por nematodos).

Escabicida y pediculicida.

6. MECANISMO DE ACCIÓN

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

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

7. INDICACIONES APROBADAS POR ANMAT y FDA

ANMAT*

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

FDA*

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

(*) Agencias reguladoras:

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

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

8. VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y PRESENTACIONES

Vía oral

- Comprimidos de 3 y 6 mg
- Gotas 0,6%
- Polvo para suspensión, en combinación con albendazol (4,5 mg ivermectina y 400 mg albendazol, en 10 mL de suspensión reconstituida)

Vía tópica

- Loción 0,5%
- Crema 1%

3

9. CONDICIÓN DE EXPENDIO

Venta Bajo Receta

10. POSOLOGÍA PARA INDICACIONES APROBADAS

Vía oral

En oncocercosis, estrogiloidosis 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 estrogiloidosis o estrogiloidiasis, 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 filariosis (oncocercosis), la ivermectina suele causar una reacción similar a la de Mazzotti, una serie de respuestas alérgicas e inflamatorias a la muerte de las microfilarias. La intensidad y la naturaleza de dichos fenómenos guardan relación con el número de microfilarias.

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

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

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

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

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

14. CONTRAINDICACIONES

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

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

15. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- La seguridad no ha sido evaluada en niños menores de 5 años o peso <15 kg, ni en mujeres embarazadas (Categoría C, según la FDA). Se ha administrado inadvertidamente a mujeres 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 (zoterápicos) ya que son productos desarrollados para uso exclusivo en animales.**

16. SÍNTOMAS DE SOBREDOSIS

En general, se exacerbaban 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 39 estudios utilizando como criterios de búsqueda: ivermectina y COVID-19. De los estudios registrados, 6 figuran como completos, 4 activos, 17 en etapa de reclutamiento y 11 aún sin reclutar. 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*: uno completo, dos activos y uno 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”.

Los dos estudios activos 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 tópicos 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, entre aquellos 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.

El estudio que ha finalizado y figura como completo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04381884), corresponde a un “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”, que 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 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.

La noticia fue publicada en el sitio oficial de CONICET (30/09/2020): “Estudio revela que la ivermectina reduce la carga viral en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Se trata de una investigación interdisciplinaria realizada íntegramente en la Argentina, enmarcada en la Unidad Coronavirus, de la que participan investigadores del CONICET de diferentes instituciones y puntos del país”.

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.

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. El estudio que ha tomado difusión pública en los últimos días es un estudio de concepto, el cual involucró solo a 45 pacientes, utilizando 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, pero de ninguna manera su uso 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 en 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.micromedexsolutions.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, República 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> (publicado 03/04/2020)
- 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 (publicado 16/04/2020)

- 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: 08/10/2020]. 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 Buenos Aires; 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> (publicado 15/09/2020)
- 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> (publicado 24/09/2020)
- 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) (publicado 17/08/2020)
- 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> (publicado 14/09/2020)
- 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>

- 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 ([publicado 30/05/2020](#))
- 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 $\alpha/\beta 1$ heterodimer. Antiviral Res. 2020 May;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.