

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA  
COVID-19

# Ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID  
N°04.

Fecha de realización: 13 de mayo de 2021

Fecha de última actualización: 25 de febrero de 2022



Ministerio de Salud  
**Argentina**

## RESUMEN EJECUTIVO

### Conclusiones por dominio

<b>Efectos en la salud</b>	Existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina sobre desenlaces críticos (muy baja certeza ⊕○○○). Su efecto sobre los eventos adversos serios es incierto (muy baja certeza ⊕○○○). Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza ⊕⊕⊕○)	
<b>Implementación: barreras y costo comparativo</b>	La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.	
<b>Recomendaciones</b>	Las recomendaciones identificadas recomiendan consistentemente en contra de su utilización como profilaxis en personas no infectadas, o como tratamiento en pacientes con COVID-19.	

### Conclusiones por población

#### 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. La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización 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 y sin factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)**

El efecto de la ivermectina sobre desenlaces críticos y eventos adversos serios es incierto. Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza  $\oplus\oplus\oplus\circ$ ). El cuerpo de evidencia disponible aporta información de muy baja certeza, por lo que el efecto de ivermectina en esta población es incierto.

La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo, sin embargo, su impacto presupuestario sería importante debido a que la población objetivo sería muy grande. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no utilizar ivermectina como tratamiento en pacientes con COVID-19.

**Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)**

El efecto de la ivermectina sobre desenlaces críticos y eventos adversos serios es incierto. Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza  $\oplus\oplus\oplus\circ$ ). No existe información suficiente para evaluar un efecto diferencial de ivermectina en este subgrupo de pacientes o en aquellos que son tratados precozmente.

La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de la 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 la ivermectina sobre desenlaces críticos y eventos adversos serios es incierto. Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza  $\oplus\oplus\oplus\circ$ ). En pacientes con COVID-19, la ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas. La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización 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.

## GRUPO DE TRABAJO

**Grupo Actualización COVID-19:** Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

**Supervisión CONETEC:** Manuel Donato

Se agradece la contribución financiera y técnica de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

**Contacto:** [conetec.msal@gmail.com](mailto:conetec.msal@gmail.com)

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

## 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 Febrero del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 8.800.000 casos confirmados y 125.775 muertes.(2,3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta con un 88,27% de la población con al menos una dosis, siendo del 79,9% (n=35.897.134) los que cuentan con esquema completo y el 29,5% (n=13.446.638) con una dosis de refuerzo.(4)

Las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con COVID-19 se han propuesto con dos focos bien definidos: 1) Intervenciones para pacientes con enfermedad severa o crítica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico que tienen por objetivo primario el de evitar la progresión a enfermedad severa reduciendo de esta manera tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. En este sentido, desde el comienzo de la pandemia, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones novedosas, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan con otras indicaciones.(5) Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o crítica con riesgo elevado de muerte.(6) Por el contrario, la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta más complicada. El riesgo de progresión a enfermedad severa es sustancialmente mayor para aquellos que presentan factores de riesgo y que no están vacunados (no recibieron un esquema de vacunación completo) o que están vacunados, pero no se espera que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>)(7,8).

COVID-NET es un sistema de vigilancia poblacional que recopila datos sobre hospitalizaciones asociadas con COVID-19 confirmadas por laboratorio entre niños y adultos a través de una red de más de 250 hospitales de cuidados, en diferentes regiones de Estados Unidos donde se recopilan además datos adicionales sobre el estado de vacunación para casos individuales.(9) Este sistema de vigilancia muestra las tasas semanales de hospitalizaciones por COVID-19 según rango etario y estado de vacunación de la población. La tasa de hospitalizaciones mensuales asociadas a COVID-19 cada 100.000 habitantes en adultos  $\geq 18$  años (noviembre de 2021) es 190/100.000 habitantes al mes en no vacunados comparado 12,6/100.000 habitantes al mes en aquellos con esquema de vacunación completa.(10) Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia mas efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.(11–14) De esta forma, el estado de vacunación se torna una variable esencial en el proceso de evaluación de cualquier intervención destinada a tratar pacientes con COVID-19 leve de reciente diagnóstico.

El Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) realizó, con el fin de abordar esta situación, una declaración provisional para brindar orientación sobre qué personas podrían recibir el mayor beneficio de las terapias anti-SARS-CoV-2.(15) Este panel propuso los siguientes cuatro grupos de riesgo con enfermedad leve de reciente comienzo, que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a

menor riesgo (categoría 4). La clasificación se efectuó en función de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico. (15)

Los grupos se enumeran por nivel en orden descendente de riesgo y prioridad para recibir tratamientos:

Nivel	Grupo de riesgo
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se espera que las personas inmunocomprometidas desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna contra el COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2 debido a sus afecciones subyacentes, independientemente del estado de la vacuna (consulte Condiciones inmunocomprometidas a continuación); o</li> <li>• Individuos no vacunados con mayor riesgo de enfermedad grave (cualquier persona <math>\geq 75</math> años o cualquier persona <math>\geq 65</math> años con factores de riesgo adicionales).</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuos no vacunados con riesgo de enfermedad grave no incluidos en el Nivel 1 (cualquier persona <math>\geq 65</math> años o cualquier persona <math>&lt; 65</math> años con factores de riesgo clínicos)</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier persona <math>\geq 75</math> años o cualquier persona <math>\geq 65</math> años con factores de riesgo clínicos)</li> </ul> <p><b>Nota:</b> las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuos vacunados con riesgo de enfermedad grave (cualquier persona <math>\geq 65</math> años o cualquier persona <math>&lt; 65</math> años con factores de riesgo clínico)</li> </ul> <p><b>Nota:</b> las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>

El presente informe pretende evaluar si el uso de ivermectina es eficaz, seguro y resulta conveniente 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) de Argentina, Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos 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.(16,17) 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.(18)

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.(19) 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 sería de más de 50 veces la concentración máxima alcanzada con la dosis estándar.(20)

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 empleo de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

# 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.(21) De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.(22–24) Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia.(12–14,25) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.(26)

## IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, en pacientes hospitalizados se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

## 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.(27)



## 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 diez tratamientos 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

	<p>Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional</p>		<p>Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional</p>
<p>No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.</p>			
<p>Conclusiones globales</p>	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación</li> </ul>	<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"> <li>● Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación</li> <li>● Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación</li> </ul>	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud</li> <li>● Balance incierto en los efectos en salud</li> <li>● Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación</li> <li>● Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación</li> </ul>

### **ACTUALIZACIÓN CONTINUA**

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 cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados. (22,23,28,29)

	BMJ (22-23)	PAHO (28)	COVID-NMA (29)
<b>AMSTAR-2</b>	MODERADA-ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
<b>Última actualización</b>	06/04/2021	26/1/2022	18/2/2022
<b>Análisis realizado</b>	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
<b>Certeza en la evidencia</b>	GRADE	GRADE	GRADE

Se identificaron 35 ECA que incluyeron 6.347 pacientes en los que ivermectina se comparó con el tratamiento estándar en pacientes con COVID-19.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
<b>Shouman y cols. 2020 (30)</b>	Personas expuestas a SARS-CoV-2. N=304  N=203 asignado a ivermectina 15 a 24 mg y N=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
<b>Chowdhury y cols. 2020 (31)</b>	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	Edad media 33,9 ± 14,1, hombres 72,4%	NR	BMJ: No evaluado  PAHO: Alto  COVID-NMA Consortium: Alto

	N=56 asignado a hidroxycloquina más azitromicina			
<b>Podder y cols. 2020 (32)</b>	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
<b>Hashim Ha y cols. 2020 (33)</b>	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	Azitromicina 100%,	BMJ: No evaluado  PAHO: Moderado  COVID-NMA Consortium: Alto
<b>Mahmud y col. 2021 (34) (no publicado) NCT04523831</b>	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
<b>Elgazzar y col. 2020 (leves y moderados) (35)</b>	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 hidroxycloquina	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

<p><b>Elgazzar y cols. 2020 (graves) (35)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave N=200</p> <p>N=100 asignado a ivermectina 400 µg/kg una vez al día por 4 días y N=100 asignados a hidroxicloroquina</p>	<p>Edad media 58,9 ± 19,5, masculino 71%, hipertensión 16%, diabetes 20%, asma 13%, enfermedad coronaria 7,5%.</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Alto</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Moderado</p>
<p><b>Elgazzar y cols. 2020 (expuestos) (35)</b></p>	<p>Personas expuestas a SARS-CoV-2. N=500</p> <p>N=100 asignados a ivermectina 400 µg/kg dos veces (segunda dosis después una semana) y N=100 asignados a estándar de cuidado</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Alto</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Moderado</p>
<p><b>Krolewiecki y cols. 2020 (36)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo N=32</p> <p>N=20 asignados a ivermectina 600µg/kg durante 5 días y N=12 asignados a estándar de cuidado</p>	<p>Edad media 40,2 ± 12 años, hombres 55,5%, hipertensión 13,3%, diabetes 15,5%, EPOC 11,1%.</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Moderado</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Moderado</p>
<p><b>Niaee y cols. 2020 (37)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a severo. N=180</p> <p>N=120 asignados a Ivermectina 200-800 µg/kg y N=60 asignados a cuidado estándar</p>	<p>Edad mediana 67 ± 22, masculino 50%</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Moderado</p> <p>PAHO: Moderado</p> <p>COVID-NMA Consortium: Alto</p>
<p><b>Ahmed y cols. 2020 (38)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. N=78</p> <p>N=55 asignados a ivermectina 12 mg por día durante 5 días +/- doxiciclina y N=23</p>	<p>Edad media 42 años, masculino 46%,</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Moderado</p> <p>PAHO: Alto</p>

	asignados a cuidado estándar			COVID-NMA Consortium: Moderado
<b>Chaccour y cols. 2021 (39)</b>	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
<b>Chacar y cols. 2020 (39)</b>	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
<b>Babalola y cols. 2021 (40)</b>	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%	NR	BMJ: Bajo  PAHO: Moderado  COVID-NMA Consortium: Moderado
<b>Kirti y cols. 2021 (41)</b>	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=112  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%	Remdesivir 20,5%, hidroxicloroquina 100%, tocilizumab 6,3%, plasma convaleciente 13,4%	BMJ: No evaluado  PAHO: Bajo  COVID-NMA Consortium: Alto

<p><b>Chahla y cols. 2020 (42)</b></p>	<p>Personas expuestas a SARS-CoV-2. N=234</p> <p>N=117 asignados a ivermectina + iotacarragenano, 12 mg por semana + 6 pulverizaciones al día durante 4 semanas y N=117 asignado a tratamiento estándar</p>	<p>Edad mediana 38 ± 12,5 años, masculino 42,7%, hipertensión 9%, diabetes, 7,3%, ERC 2,1%, obesidad 11,9%</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Alto</p>
<p><b>Mohan y cols. 2021 (65)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado N = 40 asignado a ivermectina 200 a 400 µg/kg por única vez o cuidado estándar</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Moderado</p>
<p><b>Shahbaznejad, L y cols. 2021 (66)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=69</p> <p>N=35 asignados a ivermectina 200 a 400 µg/kg por única vez y N=34 asignados a tratamiento estándar</p>	<p>Edad media 46,4 ± 22,5 años. Género masculino 50,7%</p>	<p>Cloroquina 75,4%, Lopinavir-ritonavir 79,7%, Azitromicina 58%</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO: Bajo</p> <p>COVID-NMA Consortium: No evaluado</p>
<p><b>Spoorthi y cols. No publicado (67)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado asignado a ivermectina 200 µg/kg por única vez o tratamiento estándar</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO*: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: No evaluado</p> <p>*evaluación de riesgo de sesgo realizado desde fuentes secundarias</p>



<p><b>Raad y cols.</b> <b>No publicado (68)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve. N=100 asignados a ivermectina 200 µg/kg por única vez</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: No evaluado  PAHO*: Alto  COVID-NMA Consortium: No evaluado  *evaluación de riesgo de sesgo realizado desde fuentes secundarias</p>
<p><b>Bukhari y cols. 2020 (43)</b></p>	<p>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</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Alto  PAHO: Alto  COVID-NMA Consortium: Alto</p>
<p><b>Okumuş N y cols. 2021 (44)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 grave. N=60  N=30 asignados a ivermectina 200µg/kg durante 5 días y N=30 asignado a cuidados estándar</p>	<p>Edad media 62 ± 12, hombre 66%, hipertensión 21,6%, diabetes 45%, EPOC 1,6%, CC 1,6%, cáncer 1,6%</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: NO evaluado  PAHO: Alto  COVID-NMA Consortium: Alto</p>
<p><b>González Beltrán y cols. 2020 (45)</b></p>	<p>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</p>	<p>Edad media 54 ± 23,5, masculino 46,8%, hipertensión 19,1%, diabetes 9,6%, EPOC 1%, CC 7,4%, enfermedad cerebrovascular 5.3%</p>	<p>Ivermectina 9,6%, lopinavir-ritonavir 44,7%</p>	<p>BMJ: NO evaluado  PAHO: Alto  COVID-NMA Consortium: Moderado</p>

<p><b>López Medina y cols. 2021 (46)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=398</p> <p>N=200 asignados a ivermectina 300 µg/kg al día durante 5 días y N=198 asignados a cuidado estándar</p>	<p>Edad mediana 37 ± 19 años, hombre 42%, hipertensión 13,4%, diabetes 5,5%, EPOC 3%, obesidad 18,9%</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Bajo</p> <p>PAHO: Bajo</p> <p>COVID-NMA Consortium: Bajo</p>
<p><b>Bermejo Galán y cols. 2021 (47)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 crítico. N=95</p> <p>N=53 asignado a ivermectina 42 mg y N=115 asignado a hidroxiclороquina o cloroquina</p>	<p>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%</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: Bajo</p> <p>PAHO: Bajo</p> <p>COVID-NMA Consortium: Bajo</p>
<p><b>Pott-Junior H y cols. 2021 (48)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. N=31</p> <p>N=27 asignados a ivermectina 100 a 400 µg/kg y N=4 asignados a cuidados estándar</p>	<p>Edad media 49,4 ± 14,6, masculino 45,2%</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Moderado</p>
<p><b>Kishoria y cols. 2021 (49)</b></p>	<p>Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=25</p> <p>N=19 asignados a ivermectina 12 mg y N=16 asignados a cuidado estándar</p>	<p>Edad media 38, hombre 66%.</p>	<p>Hidroxiclороquina 100%</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: Moderado</p>
<p><b>Seet y cols. 2021 (50)</b></p>	<p>Personas expuestas a la infección por SARS-CoV-2. N=1236</p> <p>N=617 asignados a ivermectina 12 mg por única vez y N=619</p>	<p>Edad media 33 años, hombres 100%, hipertensión 1%, diabetes 0,3%,</p>	<p>NR</p>	<p>BMJ: No evaluado</p> <p>PAHO: Alto</p> <p>COVID-NMA Consortium: No evaluado</p>

	asignados a cuidados estándar (vitamina C)			
<b>Abd-Elsalam et al; revisado por pares; 2021 (51)</b>	Pacientes con infección moderada por COVID-19.  N=82 asignados a ivermectina 12 mg al día durante 3 días y N=82 asignados a SOC	Edad media 40,8 ± 16,5, hombres 50%, hipertensión 19,5%, diabetes 16,4%	NR	BMJ: No evaluado  PAHO: Alta  COVID-NMA Consortium: Alta
<b>Biber et al; preimpresión; 2021 (52)</b>	Pacientes con infección leve por COVID-19 de inicio reciente .  N=47 asignados a ivermectina 48 a 55 mg administrados durante tres días y 42 asignados a SOC	Edad media 35 ± 19 años, hombres 78,4%	NR	BMJ: No evaluado  PAHO: Alto  COVID-NMA Consortium: Muy alto
<b>Faisal et al; revisado por pares; 2021 (53)</b>	Pacientes con infección leve por COVID-19.  N=50 asignados a ivermectina 12 mg al día durante 5 días y N=50 asignados a SOC	Edad media 46 ± 3 años, hombres 80%	NR	BMJ: No evaluado  PAHO: Alta  COVID-NMA Consortium:
<b>Vallejos et al; revisado por pares; 2021 (54)</b>	Pacientes con infección leve por COVID-19.  N=250 asignados a ivermectina 24-36 mg y N=251 asignados a SOC	Edad media 42,5 ± 15,5, hombres 52.7%, hipertensión 23.8%, diabetes 9,6%, EPOC 2,8%, asma 7,2%, CHD 1,8%, cáncer 1,2%	NR	BMJ: No evaluado  PAHO: Baja  COVID-NMA Consortium: Moderada
<b>Ensayo COVER; Buonfrate et al; revisado por pares ; 2021 (55)</b>	Pacientes con infección leve a moderada por COVID-19 .  N=61 asignados a ivermectina de 600 a 1200 µg/kg una vez al	Media de edad de 47 ± 27 años, hombres 58.1%, diabetes 9.7%	NR	BMJ: No evaluado  PAHO: Baja  COVID-NMA Consortium: Moderada

	día durante 5 días y N=32 asignados a SOC			
<b>Manomaipiboon et al. preimpresión. 2022 (56)</b>	Pacientes con COVID-19 leve. N= 36 asignados a ivermectina 12 mg por día por 5 días y N= 36 asignados a SOC	Media de edad de 48.6 ± 14.8 años, hombres 37.5%, diabetes 23.6% e hipertensión 40.3%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Baja COVID-NMA Consortium: No evaluado
<b>Lim et al. revisado por pares; 2022 (57)</b>	Pacientes con COVID-19 leve de alto riesgo. N=241 asignados a ivermectina oral, 0,4 mg/kg de peso corporal al día durante 5 días, y N=249 atención estándar o atención estándar sola	Media de edad de 62,5 ± 8,7 años, mujeres 54,7%, diabetes 23.6% e hipertensión 73,9%, diabetes 52%	Vacunados 56,4% Corticoides 26,5% Baricitinib 2,8% Tocilizumab 1%	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 de ivermectina para pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

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

	PAHO (29)	BMJ (23)	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 (29)	COVID-NMA Consortium (28)	BMJ (58)	Conclusión	
Mortalidad	3% menos (de 8% menos hasta 5,3% 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 efecto de la ivermectina sobre la mortalidad	
	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○	Muy baja ⊕○○○		

<b>Ventilación mecánica</b>	1,7% menos (de 7,4% menos hasta 7,3% 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 ⊕⊕○○	
<b>Mejoría clínica al día 7 al 28</b>	1,8% más (desde 2,4% menos hasta 6,1% 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 ⊕⊕○○	
<b>Tiempo a la resolución de síntomas</b>			0,14 días menos (de 3,7 días menos hasta 3,5 días más)	
			Baja ⊕⊕○○	
<b>Duración de la estadía hospitalaria</b>			0,5 días menos de internación (1,7 días menos hasta 1,1 días más)	Ivermectina podría no tener efecto sobre el tiempo de internación

			Baja ⊕⊕○○		
<b>Hospitalizaciones en pacientes no graves</b>	1,6% menos (de 2,9% menos hasta 0,7% más)  (Estimación basada en el subgrupo de estudios con bajo riesgo de sesgo)		3,2% menos (de 5% menos hasta 1,8% más)	El efecto de la ivermectina sobre las hospitalizaciones en pacientes no graves es incierto.	
	Muy Baja ⊕○○○		Baja ⊕⊕○○		
<b>Eventos adversos graves</b>	3% más (de 5,7% menos hasta 2,9% 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

Aunque las estimaciones agrupadas incluyendo todos los estudios identificados, sugieren beneficios significativos con la ivermectina para algunos resultados críticos, estos se basan principalmente en estudios con importantes limitaciones metodológicas. Los resultados de los estudios clasificados como de bajo riesgo de sesgo, difieren significativamente de los que presentan limitaciones metodológicas, sugiriendo ausencia de beneficios importantes con ivermectina. (29,59)

Personas expuestas al SARS-CoV-2

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

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

<p>Ivermectina podría no tener un efecto importante sobre la necesidad de hospitalización en personas de alto riesgo. 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>	
--	--

Pacientes con COVID-19 con enfermedad moderada a crítica

<p>Ivermectina podría no mejorar el tiempo de resolución de los síntomas o la duración de la internación (Baja certeza ⊕⊕○○). Existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina sobre la mortalidad o el ingreso en ventilación mecánica y sobre los efectos adversos graves (Muy baja certeza ⊕○○○)</p>	
--	--

**IMPLEMENTACIÓN**

Barreras y facilitadores

La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. Solamente se encuentra autorizado para su uso como antiparasitario y antihelmíntico en nuestro país.

El precio de venta al público, actualizado a febrero del 2022, de dos comprimidos de 6 mg es de ARS 1466 (USD 9).(60) El costo del tratamiento completo sería de ARS 7330.

<p>La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo es bajo.</p>	
---	--



## 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%:

	IDSA (24)	WHO(61)	Australian guidelines(62)	Ministerio de Salud de Chile(63)	OPS-PAHO (64)
<b>AGREE</b>	Alcance y propósito: 80,6%	Alcance y propósito: 86,1%	Alcance y propósito: 83,3%	Alcance y propósito: 82%	Alcance y propósito: 80%
	Rigor de metodológico: 79,2%	Rigor de metodológico: 87.5%	Rigor de desarrollo: 74%	Rigor de desarrollo: 78%	Rigor de desarrollo: 83%
	Independencia editorial: 91,7%	Independencia editorial: 91,7%	Independencia editorial: 70,8%	Independencia editorial: 80%	Independencia editorial: 91%
<b>Última actualización</b>	10 de Septiembre de 2021	31 de Marzo de 2021	02 de Febrero de 2022	25 de Mayo de 2021	5 de Mayo 2021
<b>Metodología</b>	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
<b>El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado</b>	SI	SI	SI	SI	SI

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

	<b>Recomendación</b>	<b>Fuerza</b>	
<b>IDSA</b>	Sugiere no indicar ivermectina en pacientes internados con COVID-19 grave o crítico Sugiere no indicar ivermectina en pacientes ambulatorios, con COVID-19 leve o moderado	Condicional	
<b>WHO</b>	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	
<b>Guías Australianas</b>	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	
<b>Ministerio de Salud de Chile</b>	En personas con COVID-19, el Ministerio de Salud SUGIERE NO UTILIZAR Ivermectina como parte del tratamiento habitual.  Comentarios del panel:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• En la actualidad existe incertidumbre respecto a si la ivermectina ofrece o no algún beneficio en personas con COVID-19, por otra parte, su uso podría aumentar el riesgo de efectos adversos.</li> <li>• Hasta que no exista evidencia de mayor calidad, el uso de ivermectina no parece apropiado como parte del tratamiento habitual de personas con COVID-19</li> </ul>	Condicional	
<b>Guía OPS-PAHO</b>	Sugiere no utilizar ivermectina en pacientes con COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos	Condicional	

### 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, el efecto de la ivermectina sobre la mortalidad, ingreso en ventilación mecánica, los eventos adversos serios o la duración de la internación es incierto 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, sin embargo, la población objetivo para la cual se propone su empleo es muy amplia. 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.

### Conclusiones por dominio

<b>Efectos en la salud</b>	Existe incertidumbre en el efecto de la ivermectina sobre desenlaces críticos (muy baja certeza ⊕○○○). Su efecto sobre los eventos adversos serios es incierto (muy baja certeza ⊕○○○). Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza ⊕⊕⊕○)	
<b>Implementación: barreras y costo comparativo</b>	La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo.	
<b>Recomendaciones</b>	Las recomendaciones identificadas recomiendan consistentemente en contra de su utilización como profilaxis en personas no infectadas, o como tratamiento en pacientes con COVID-19.	

## Conclusiones por población

### 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. La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización 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 y sin factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

El efecto de la ivermectina sobre desenlaces críticos y eventos adversos serios es incierto. Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza  $\oplus\oplus\oplus\circ$ ). El cuerpo de evidencia disponible aporta información de muy baja certeza, por lo que el efecto de ivermectina en esta población es incierto.

La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de ivermectina es bajo, sin embargo, su impacto presupuestario sería importante debido a que la población objetivo sería muy grande. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no utilizar ivermectina como tratamiento en pacientes con COVID-19.

### Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

El efecto de la ivermectina sobre desenlaces críticos y eventos adversos serios es incierto. Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza  $\oplus\oplus\oplus\circ$ ). No existe información suficiente para evaluar un efecto diferencial de ivermectina en este subgrupo de pacientes o en aquellos que son tratados precozmente.

La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización para su uso en pacientes con COVID-19, ni en personas expuestas al virus SARS-CoV-2. El costo comparativo de la 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 la ivermectina sobre desenlaces críticos y eventos adversos serios es incierto. Ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas (moderada certeza ⊕⊕⊕○). En pacientes con COVID-19, la ivermectina probablemente no mejore significativamente el tiempo a la resolución de los síntomas. La tecnología está disponible en nuestro país pero no está autorizada su comercialización 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) – World Health Organization [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Argentina, reporte diario de casos de COVID-19 [Internet]. Argentina.gob.ar. 2022 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/informacion-epidemiologica/enero-2022>
4. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>
5. Pan. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM. [cited 2022 Jan 14]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
6. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug 1;20(8):e192–7.
7. Centers for Disease Control and Prevention C. Enfermedades subyacentes y otras condiciones asociadas a un mayor riesgo de COVID-19 grave: información para proveedores de atención médica [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>
8. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241955>
9. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) | [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
10. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
11. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1355–71.
12. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Dezfuli AAZ, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Jan 17] p. 2021.11.03.21265819. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
13. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
14. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Abril;384(15):1412–23.
15. NIH. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>
16. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*. 2016 Mar

- 18;6:23138.
17. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417684/>
  18. Frontiers | Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses | Microbiology [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00553/full>
  19. Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model | Scientific Reports [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-86679-0>
  20. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251768/>
  21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
  22. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732190/>
  23. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis | The BMJ [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n949/rapid-responses>
  24. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
  25. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1355–71.
  26. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jan 1;81:101–10.
  27. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Mar 8;352:i1152.
  28. COVID-19 NMA [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://covid-nma.com/dataviz/>
  29. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
  30. Shoumann WM, Hegazy AA, Nafae RM, Ragab MI, Samra SR, Ibrahim DA, et al. Use of Ivermectin as a Potential Chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res*. 2021;6–6.
  31. 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. [Internet]. In Review; 2020 Jul [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-38896/v1>
  32. 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. *IMC J Med Sci*. 2020;14(2):002.
  33. 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 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Oct [cited 2020 Oct 30]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.26.20219345>
  34. 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 [cited 2022 Feb 13].



- Report No.: NCT04523831. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831>
35. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic [Internet]. In Review; 2020 Nov [cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v1>
  36. 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 proof-of-concept randomized trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Jul;37:100959.
  37. Niaee MS, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Karampour A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pac J Trop Med*. 2021 Jan 6;14(6):266.
  38. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:214–6.
  39. 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 Feb;32:100720.
  40. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, Alakaloko FM, Akase IE, Otrofanowei E, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2021 Feb 18;hcab035.
  41. 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 placebo-controlled trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Enero [cited 2021 Jan 11]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.05.21249310>
  42. Chahla RE, Medina Ruiz L, Ortega ES, Morales, RN MF, Barreiro F, George A, et al. Intensive Treatment With Ivermectin and Iota-Carrageenan as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 in Health Care Workers From Tucuman, Argentina. *Am J Ther*. 2021 Aug 16;28(5):e601–4.
  43. Bukhari KHS, Asghar A, Perveen N, Hayat A, Mangat SA, Butt KR, et al. Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. *medRxiv*. 2021 Feb 5;2021.02.02.21250840.
  44. 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. *BMC Infect Dis*. 2021 Diciembre;21(1):411.
  45. Gonzalez JLB, González Gámez M, Enciso EAM, Maldonado RJE, Hernández Palacios D, Dueñas Campos S, et al. Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR287110>
  46. 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*. 2021 Apr 13;325(14):1426–35.
  47. Galan LEB, Santos NMD, 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. *Pathog Glob Health*. 2021 Jun;115(4):235–42.
  48. Pott-Junior H, Paoliello MMB, Miguel A de QC, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, et al. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicol Rep*. 2021;8:505–10.
  49. 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. *PARIPEX INDIAN J Res*. 2020 Agosto;1–4.
  50. Seet RCS, Quek AML, Ooi DSQ, Sengupta S, Lakshminarasappa SR, Koo CY, et al. Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: An open-label randomized trial. *Int J Infect Dis*. 2021 May;106:314–22.
  51. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled

- Study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Agosto [cited 2020 Aug 25]; Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.20-0873>
52. Biber A, Mandelboim M, Harmelin G, Lev D, Ram L, Shaham A, et al. Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo-controlled trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 May [cited 2021 Jun 4]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.31.21258081>
  53. Faisal R, Shah SFA, Hussain M. Potential use of azithromycin alone and in combination with ivermectin in fighting against the symptoms of COVID-19. *Prof Med J*. 2021 May 10;28(05):737–41.
  54. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021 Diciembre;21(1):635.
  55. High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999239/>
  56. Efficacy and safety of ivermectin in the treatment of mild-to-moderate COVID-19 infection: A randomized, double blind, placebo, controlled trial | Research Square [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1290999/v1>
  57. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB, et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2022 Feb 19]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0189>
  58. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980.
  59. Izcovich A, Peiris S, Ragusa M, Tortosa F, Rada G, Aldighieri S, et al. Bias as a source of inconsistency in ivermectin trials for COVID-19: A systematic review. Ivermectin's suggested benefits are mainly based on potentially biased results. *J Clin Epidemiol*. 2022 Apr 1;144:43–55.
  60. IVER P PRECIO [Internet]. [cited 2022 Feb 16]. Available from: <http://alfabeta.net/precio/iver-p.html>
  61. WHO Guideline Development Group Living Guidelines for COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-guideline-development-group-living-guidelines-for-covid-19-biographies>
  62. Home - National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://covid19evidence.net.au/>
  63. Recomendaciones - #SigamosCuidándonos [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
  64. Guidelines for Care of Critically Ill Adult Patients with COVID-19 in the Americas. Summary, version 3 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/guidelines-care-critically-ill-adult-patients-covid-19-americas-summary-version-3>
  65. Mohan A, Tiwari P, Suri TM, Mittal S, Patel A, Jain A, et al. Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-centre randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. diciembre de 2021;27(12):1743-9.
  66. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, et al. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Ther*. junio de 2021;43(6):1007-19.
  67. Spoorthi: Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARSCoV-2 [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://c19ivermectin.com/spoorthi.html>

68. Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: Addressing Potential Bias and Medical Fraud. *Open Forum Infect Dis.* 1 de febrero de 2022;9(2):ofab645.

[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)