



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Análisis breve de la evidencia y recomendaciones sobre el uso de Ivermectina en COVID-19





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Contenido

Antecedentes	3
Resultados de la revisión	4
Conclusiones generales.....	23
Referencias	25





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Antecedentes

La Ivermectina es un derivado 22,23-dihidro de avermectina B1 de lactona macrocíclica producida por la bacteria *Streptomyces avermitilis*. Las lactonas macrocíclicas son compuestos precursores importantes en la química de antibióticos macrólidos, antifúngicos, macrólidos de polieno y algunos antibióticos macrocíclicos contra el cáncer, todos son derivados estructurales de lactonas macrocíclicas. Es un medicamento disponible y asequible, se encuentra en la "Lista de la OMS de medicamentos esenciales" y tiene un largo historial comprobado de seguridad clínica en el uso humano, con el total de dosis distribuidas en los últimos 30 años equivalentes a un tercio de la población mundial actual. En estudios de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, generalmente es bien tolerada, sin indicación de toxicidad asociada al SNC para dosis de hasta 10 veces la dosis más alta (1, 2, 3).

Como antiparasitario, su efecto depende de la activación de los canales de cloro sensibles a glutamato que se encuentran en las células musculares y nerviosas de los parásitos. La activación de estos canales produce hiperpolarización en la placa neuromuscular, causando parálisis tónica y muerte del parásito. También activa canales de cloro sensibles al GABA en los nemátodos. Esto lleva a una parálisis del parásito y a su muerte. Cuando se toma por vía oral, tiene un buen perfil de seguridad con muy pocos efectos adversos, incluso en dosis altas. Las indicaciones en diversas enfermedades antiparasitarias lleva a su indicación en masa en algunas poblaciones (2).

Ivermectina es un agente antiparasitario aprobado por la FDA que en años recientes ha mostrado tener actividad antiviral contra un amplio rango de virus in vitro. Ha mostrado inhibir proteínas virales, limitar la infección por virus RNA como el DENV 1-4, el Virus del Oeste del Nilo, la Encefalitis Venezolana Equina, Influenza, el Virus de la Fiebre Amarilla, Chikungunya Virus y Coronavirus-1. Estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para $IMP\alpha / \beta 1$ durante infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal del SARS-CoV proteína nucleocápside que puede afectar la división celular del huésped (3), por lo que actualmente ya está en ensayos clínicos en todo el mundo, habiendo países que han adoptado el fármaco como una medida profiláctica en la pandemia actual por COVID-19.





Resultados de la revisión

A continuación, se listan de forma resumida las principales características de los estudios sobre el uso de Ivermectina en COVID-19:

Estudio/Lugar/Fecha	Caly L et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro/Australia/Jun 2020
Objetivo del estudio	Probar la actividad antiviral de Ivermectina.
Diseño del estudio	Experimental.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	In vitro. Células Vero/hSLAM.
Intervención	Los autores infectaron células Vero/hSLAM con SARS-COV-2 aislado Australia/VIC01/2020 seguido de la adición de 5 µM de Ivermectina para evaluar su actividad antiviral. El sobrenadante y los pellets de células fueron cosechados al día 0-3 y analizados por RT-PCR para la replicación de SARS-CoV-2 RNA.
Comparador	Vehículo dimetil-sulfóxido.
Resultados	A las 24 horas hubo una reducción del 93% en el RNA viral presente en las muestras tratadas con Ivermectina. A las 48 horas el efecto aumentó en aproximadamente 5,000 veces la reducción del RNA viral en las muestras tratadas con Ivermectina comparadas con el vehículo. No hubo toxicidad celular en ninguna de las concentraciones probadas.
Conclusiones	Ivermectina tiene acción antiviral contra SARS-CoV-2 en aislados clínicos in vitro. Con una dosis única se fue capaz de controlar la replicación viral dentro de las 24 a 48hrs.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Este reporte, junto con el perfil de seguridad, demostró que la Ivermectina es buen candidato a más estudios de investigación como un posible agente antiviral con beneficios en humanos.





Estudio/Lugar/Fecha	Glorial FI, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial)/Iraq/jul 2020 preprint
Objetivo del estudio	Valorar la efectividad de Ivermectina(IVM) adicionada a Hidroxicloroquina (HCQ) y Azitromicina (AZ) en el tratamiento de COVID-19. Outcome primario: porcentaje de pacientes curados. Outcome secundario: tiempo de cura.
Diseño del estudio	Ensayo clínico piloto intervencional con un brazo controlado sintético, de Abril a Mayo 2020 en Hospital Al-Shifa.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	87 pacientes incluidos en el estudio. Adultos hospitalizados con COVID-19 leve a moderado.
Intervención	16 pacientes recibieron 200 mcg/Kg de IVM en dosis única al ingreso, además del tratamiento convencional HCQ y AZ. Se tomaron controles de muestras de PCR.
Comparador	71 controles sin IVM (brazo sintético de pacientes manejados previamente sin IVM, pareados a datos similares de edad y sexo).
Resultados	De los 87 pacientes que incluyeron, todos los pacientes incluidos en el grupo de Ivermectina curaron comparado a los controles (16-100% vs 69-97.2%); 2 pacientes murieron en los controles. El tiempo de estancia fue significativamente menor en el grupo de IVM comparado con los controles (7.62 ± 2.75 vs 13.22 ± 5.9 días), p=0.00005, con un gran efecto de tamaño.
Conclusiones	Adicionar Ivermectina mostró mejores resultados y efectividad, acortamiento de estancia intrahospitalaria y seguridad comparado con los controles. No hubo efectos adversos.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Este estudio demostró que adicionar IVM tuvo tasa alta de curación y acortamiento de estancia intrahospitalaria, durante una pandemia con muertes potenciales, los ensayos clínicos aleatorios son difíciles de conducir y no éticos. Aleatorizar pacientes a placebo conlleva consecuencias por lo que este estudio tiene innovación en el brazo control sintético. Potencial uso en pacientes con cuadros leves a moderados detectados de forma temprana.





Estudio/Lugar/Fecha	Khan, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19/Bangladesh/Dic 2020
Objetivo del estudio	Evaluar la eficacia de la Ivermectina en pacientes con COVID-19.
Diseño del estudio	Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	325 pacientes con SARS-COV-2 confirmados por PCR de hisopados nasales. Hospital Mymensingh situado en Bangladesh, Abril a Junio 2020. Se excluyeron 77 casos.
Intervención	115 pacientes recibieron Ivermectina más los cuidados habituales. Dosis de Ivermectina: una sola vez a una dosis de 12 mg 24 hrs. después de la admisión hospitalaria. Los grupos se compararon en términos de tiempo de negativización, progresión de la enfermedad, duración de estancia intrahospitalaria y tasa de mortalidad.
Comparador	133 recibieron solo los cuidados habituales.
Resultados	La Ivermectina parece controlar el curso de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Ninguno de los pacientes tratados con Ivermectina mostró progresión patológica, como neumonía o complicaciones cardiovasculares. Los pacientes que recibieron cuidados habituales, el 9.8% desarrolló neumonía y el 1.5% presentó un evento vascular cerebral. Un número significativamente menor de pacientes tratados con Ivermectina (9.6 vs 45%), desarrolló distrés respiratorio (2.6% vs 15.8%), o necesitó tratamiento antibiótico (15.7% vs 60.2%), o cuidados en terapia intensiva (0.9% vs 8.3%). Los pacientes tratados con Ivermectina fueron negativos por PCR a SARS-COV-2 más rápidamente (media 4 días vs 15 días; 95% CI, 8.97-10.59; p<0.001), tuvieron menor estancia hospitalaria (media 9 días vs 15 días; 95% CI, 5.09-7.51; p<0.001). El porcentaje de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de Ivermectina que en los de los cuidados habituales (0.9% vs 6.8%; p<0.05). No hubo eventos adversos o complicaciones en los pacientes que fueron tratados con Ivermectina.
Conclusiones	Este estudio muestra que la Ivermectina es segura en pacientes COVID-19 y eficiente para el aclaramiento rápido de SARS-CoV-2 de hisopados nasales (media 4 días) más corto que los pacientes que solo recibieron tratamiento estándar (15 días). En términos de desarrollo de dificultad respiratoria que condujo a admisión a UCI se observó como outcome final (egreso/muerte) un beneficio clínico significativo. Egreso rápido (media 9 días) en 114 de 115 pacientes.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Después de la infección por SARS-CoV-2, la enfermedad generalmente progresa a la semana de inicio de los síntomas debido a la replicación viral descontrolada en la vía respiratoria superior, seguido de tormenta de citocinas y anomalías inmune. Por lo tanto, la Ivermectina podría representar una terapia antiviral efectiva capaz de bloquear la replicación viral en etapas tempranas, y después de la infección podría prevenir la progresión de la enfermedad en grupos específicos.





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Estudio/Lugar/Fecha	Heidary F. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen/Iran/Sept 2020
Objetivo del estudio	Búsqueda de evidencia sobre efectos antivirales de Ivermectina en COVID-19 como régimen complementario.
Diseño del estudio	Revisión narrativa.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Se realizó una búsqueda en PubMed de Enero de 1970 a Abril de 2020.
Intervención	Se resumieron los efectos antivirales de Ivermectina revisando los estudios in vivo e in vitro de los últimos 50 años.
Comparador	-
Resultados	Diversos estudios reportan efectos antivirales de la Ivermectina en virus RNA como Zika, dengue, fiebre amarilla, fiebre del Nilo, Hendra, Newcastle, encefalitis equina Venezolana, Chikungunya, del bosque de Semliki, Sindbis, Influenza aviar A, Síndrome Respiratorio Porcino, síndrome de inmunodeficiencia Humana tipo 1, y SARS-COV-2. Algunos estudios mostraron efectos antivirales en virus DNA.
Conclusiones	In vivo, los estudios en modelos animales revelaron un amplio rango de efectos antivirales de Ivermectina en un amplio rango de virus RNA y DNA. Este estudio presenta la posibilidad que la Ivermectina podría ser un agente antiviral útil, por lo que se requieren también ensayos clínicos para evaluar la eficacia potencial de Ivermectina en escenarios clínicos.
Relevancia y/o potencial uso clínico	La utilidad de la Ivermectina está comprobada ya in vitro y en animales en una gran variedad de virus, juega un papel en diversos mecanismos biológicos, por lo tanto podría servir como un candidato potencial en la prevención y el tratamiento de COVID-19 en etapas tempranas, según la revisión del autor.





Estudio/Lugar/Fecha	Szente Fonseca SN et al, Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis/Brasil/Oct 2020
Objetivo del estudio	Evaluar el riesgo de hospitalización de pacientes tratados con diversos esquemas para COVID-19.
Diseño del estudio	Revisión retrospectiva de expedientes electrónicos de pacientes.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	De mayo a junio se incluyeron 24,927 pacientes en un protocolo en el norte de Brasil. Se permitió a los médicos prescribir medicamentos antivirales inmediatamente y dar prednisona a los 6 días de la sintomatología para tratar la inflamación pulmonar. Se estudió la evolución de 715 pacientes positivos a COVID-19 de 40 años o más que acudieron a los servicios de urgencias.
Intervención	La Ivermectina únicamente se le recetó a (59) 24.2% de los pacientes ambulatorios de una n de 244 pacientes.
Comparador	El protocolo incluyó (todos como medicamentos vía oral), elegidos por médicos y pacientes: Hidroxicloroquina como tratamiento de primera línea, si se utilizaba a dosis de 400 mg dos veces al día por 2 a 5 días; Prednisona 1 mg/kg diario por 5 días, máximo 80 mg/día; Azitromicina 500 mg diario por 5 días; Ivermectina 12 mg diarios por 2 días, más medicamentos para los síntomas. El sulfato de Zinc, Oseltamivir y la Nitazoxanida estaban disponibles para recetar pero no se utilizaron con frecuencia.
Resultados	El uso de Hidroxicloroquina, Prednisona o ambos redujeron significativamente el riesgo de hospitalización de 50 a 60%. Ivermectina, Azitromicina y Oseltamivir no redujeron de forma sustancial la hospitalización (adicionalmente a Hidroxicloroquina, Prednisona o ambos).
Conclusiones	Hay beneficios de HCQ combinado con otros agentes en tratamiento temprano.
Relevancia y/o potencial uso clínico	En este estudio el uso de Ivermectina no mostró resultados favorables, sin embargo el grupo tratado fue muy pequeño comparado al resto de medicamentos utilizados. No se considera un estudio relevante al ser retrospectivo, no documentar la comprobación de casos por PCR y los efectos confusores no controlados de las combinaciones.





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Estudio/Lugar/Fecha	Behera P, et al/ Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case control study/India/03 Nov 2020 (Pre-print)
Objetivo del estudio	Explorar la asociación entre la profilaxis con Ivermectina y el desarrollo de infección por COVID-19 en trabajadores de la salud.
Diseño del estudio	Estudio de casos y controles pareados basado en hospital.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Profilaxis en trabajadores de la salud en Hospital Bhubaneswar en India de septiembre a octubre de 2020.
Intervención	Se parearon 186 pares de casos y controles en profesión, género, edad y fecha del diagnóstico que dieron positivos y negativos para COVID-19 por PCR. La exposición fue definida como la ingesta de Ivermectina y/o Hidroxicloroquina y/o Vitamina C. La Ivermectinase tomó por 38 casos.
Comparador	La profilaxis con Ivermectina fue tomada por 77 controles.
Resultados	La profilaxis con Ivermectina con dos dosis se asoció con una reducción del 73% de infección por COVID-19 entre trabajadores de la salud en el seguimiento a un mes (0.27, 95% (CI), 0.15-0.51).
Conclusiones	La profilaxis con Ivermectina a una dosis de 300 µg/kg de peso corporal con una brecha de 72 horas se asoció con una reducción del 73% de infección por COVID-19 entre trabajadores de la salud en el mes siguiente. No hubo mortalidad ni efectos adversos. Esta es una intervención que se puede replicar en otros centros hasta que haya una vacuna disponible.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Esta es una intervención profiláctica que podría replicarse hasta no disponer de la cobertura total por vacunación.





Estudio/Lugar/Fecha	Camprubi D, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients/España/11 Nov 2020
Objetivo del estudio	Estudio de cohorte retrospectivo.
Diseño del estudio	Pacientes hospitalizados diagnosticados con SARS-COV-2 grave y que recibieron Ivermectina entre el 10 y el 30 de marzo del 2020 en el hospital Clínico de Barcelona, España.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	13 de 26 pacientes de países endémicos para <i>Strongyloides stercoralis</i> que recibían inmunosupresores como esteroides o Tocilizumab por COVID-19 grave.
Intervención	Se evaluaron desenlaces clínicos y microbiológicos de 13 pacientes con SARS-COV-2 confirmados con infección grave que recibieron la dosis estándar de Ivermectina. La dosis de Ivermectina empleada correspondió a la misma dosis que para <i>Strongyloides stercoralis</i> (recibiendo fármacos inmunosupresores como corticosteroides o Tocilizumab) para pacientes COVID-19, que fue Ivermectina a una sola dosis de 200 mcg/kg, siguiendo procedimientos estándar del hospital. En el grupo de Ivermectina, 5 pacientes fueron tratados con Tocilizumab, 3 con altas dosis de esteroides, 3 con Tocilizumab y esteroides, y 2 con Tocilizumab, esteroides y Anakinra.
Comparador	Grupo similar de pacientes que no recibieron Ivermectina.
Resultados	No hubo diferencias relevantes en los desenlaces clínicos o microbiológicos entre grupos. La PCR de los hisopos nasofaríngeos realizada a los 3 o 5 días después de recibir Ivermectina resultaron positivos en 5 de 13 pacientes del grupo de Ivermectina; y en 4 de 13 pacientes del grupo que no recibió Ivermectina. Se observó una marcada mejoría clínica en 9 participantes que recibieron Ivermectina y en 10 del grupo que no recibió Ivermectina. No hubo diferencias entre grupos 8 a 11 días después del tratamiento con Ivermectina (o tiempo equivalente en el grupo que no recibió Ivermectina).
Conclusiones	En este estudio no hubo mejoría clínica y resultados microbiológicos de los pacientes con COVID-19 grave comparado al grupo que no recibió Ivermectina. El fármacos fue dado en estadios tardíos (12 días después del inicio de los síntomas) y solo se dio una dosis de IVM. Se sugiere que se evalúe la IVM en dosis más altas en ensayos clínicos en etapas tempranas.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Este estudio orienta a que si la Ivermectina se utiliza en etapas tardías de la enfermedad, su utilidad es prácticamente nula.





Estudio/Lugar/Fecha	Padhy BM, et al. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis/India/23 Nov 2020
Objetivo del estudio	Evaluar la información disponible actualmente de Ivermectina como potencial terapéutico para el tratamiento de COVID-19 como terapia adicional.
Diseño del estudio	Revisión sistemática con meta análisis. El protocolo fue escrito acorde a las guías PRISMA-P Outcome primario: Todas las causas de mortalidad y cualquier muerte durante el periodo de seguimiento. Outcomes secundarios: Tiempo de egreso del hospital, tiempo de negativización del virus por RT-PCR y mejoría clínica.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Se incluyeron ensayos aleatorizados controlados y estudios observacionales que reportaban el uso de IVM como terapia adicional. 629 pacientes fueron incluidos de 4 estudios y todos los pacientes fueron positivos a COVID-19 por PCR.
Intervención	Dosis de Ivermectina variable. 397 recibieron Ivermectina con el tratamiento estándar.
Comparador	Entre el protocolo de tratamiento estándar con y sin Ivermectina.
Resultados	El modelo de efectos aleatorios mostró que la razón de momios fue de 0.53 (95% IC, 0.29 a 0.96) para el desenlace primario (todas las causas de mortalidad) que fue estadísticamente significativo (p=0.04) De forma similar, el modelo de efectos aleatorio muestra que añadir Ivermectina llevó a una mejoría clínica significativa comparado con el tratamiento estándar (razón de momios=1.98, 95% CI:1.11 a 3.53, p=0.02).
Conclusiones	La muestra estimada sugirió una reducción estadísticamente significativa en todas las causas de mortalidad cuando se agregó Ivermectina a la terapia usual con OR de 0.53 (P=0.04). La OR de 1.98 indica mejoría clínica significativa evaluada por la necesidad de soporte respiratorio. La debilidad del estudio es que es un primer meta-análisis que incluye estudios observacionales con confusores y con evidencia de baja calidad.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Actualmente existen muchos ensayos clínicos en curso y la evidencia definitiva para el repropósito de este fármaco para pacientes con COVID-19 va a emerger en el futuro. Se puede sin embargo inferir en los resultados preliminares que hay mayores beneficios en agregar la terapia con Ivermectina a los tratamientos habituales en pacientes con COVID-19 en etapas tempranas.





Estudio/Lugar/Fecha	Morgenstern J et al, The Use Of Compassionate Ivermectin In The Management Of Symptomatic Outpatients And Hospitalized Patients With Clinical Diagnosis Of Covid-19 At The Medical Center Bournigal And The Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, From May 1 To August 10, 2020/Rep. Dom/Nov 2020 preprint
Objetivo del estudio	Mostrar que la Ivermectina reduce la mortalidad por COVID-19 y demostrar que en pacientes en fase I de la enfermedad, la Ivermectina retarda la progresión de la enfermedad, disminuye el número de hospitalizaciones y disminuye el número de muertes.
Diseño del estudio	Estudio observacional retrospectivo en pacientes ambulatorios.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	3,099 pacientes con sospecha de infección altamente probable o definitiva de COVID-19 leve o moderada fueron evaluados de mayo a agosto 2020 en el Centro Médico Punta Cana, todos recibieron tratamiento compasivo con Ivermectina.
Intervención	2,706 pacientes fueron egresados para manejo ambulatorio (87.3%) luego de la primera evaluación.
Comparador	-
Resultados	2,688 casos (99.3%) de 2,706 que siguieron tratamiento ambulatorio no regresaron para hospitalización; 16 pacientes (0.59%) fueron hospitalizados; 2 (0.08%) pacientes requirieron hospitalización en UCI y 1 (0.04%) murió. 411 (13.3%) fueron hospitalizados inicialmente por enfermedad moderada; de los cuales 3 (1%) murieron; de los hospitalizados por enfermedad crítica o grave 111 (3.6%), 34 (30.6%) murieron. La mortalidad de pacientes admitidos a UCI fue 30.6% y la total fue 1.2%.
Conclusiones	En este estudio no hubo mayores efectos adversos y se observa que en etapas tempranas los pacientes tienen buena evolución con manejo de Ivermectina ambulatoria. En 99.3% de los pacientes ambulatorios tratados con Ivermectina, el establecimiento de tratamiento fue efectivo en estadios tempranos de la enfermedad (promedio 3.6 días de inicio de síntomas) y la infección no progresó.
Relevancia y/o potencial uso clínico	La mayoría de pacientes que se evaluaron desde que acuden a su primer valoración y presentan enfermedad leve egresando para manejo hospitalario con Ivermectina, presentaron una buena evolución, sin complicaciones, efectos adversos, sin requerir hospitalización o muertes.





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Estudio/Lugar/Fecha	Afsar NA et al, Ivermectin use associated with reduced duration of COVID-19 febrile illness in a community setting/Pakistan/Nov 2020
Objetivo del estudio	Estudio de casos y controles.
Diseño del estudio	Evaluar los efectos de Ivermectina en la duración de la enfermedad febril y resultados de la enfermedad en la infección leve a moderada por COVID-19 en un entorno comunitario.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	95 pacientes con sospecha de COVID-19 leve a moderado fueron incluidos, se realizó el estudio en el Colegio Dental y Médico Karachi, entre marzo y agosto 2020.
Intervención	Los casos (Grupo B) recibieron IIVM + AZT + HCQ durante seis días. Un total de 41 pacientes estaban en el Grupo B. La investigación del diagnóstico incluyó PCR, radiografía o tomografía, marcadores inflamatorios
Comparador	54 pacientes controles (Grupo-A) recibieron AZT + HCQ durante siete días.
Resultados	El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que el Grupo A tuvo una enfermedad febril prolongada ($p < 0,001$). El Grupo B tuvo un período de fiebre constante y significativamente más corto en los días 5, 7, 10 y 14, donde la regresión logística mostró a la IVM como el principal ($\text{Exp B } 49 \cdot 55; p < 0 \cdot 001$) factor subyacente. Este estudio incluyó pacientes con enfermedad febril que se presentaron con frecuencia en el día 3 de fiebre (distribución unimodal).
Conclusiones	El uso de Ivermectina se asocia con una menor duración de la enfermedad febril en COVID-19 en manejo de escenario ambulatorio, potencialmente salvando vidas, reduciendo la carga directa en instalaciones sanitarias y la prevención de altos costos de gestión en un entorno comunitario.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Este estudio muestra que el uso de la Ivermectinase se asocia con duración menor de la enfermedad febril en escenarios ambulatorios, promoviendo una recuperación temprana de la infección por COVID-19, especialmente cuando se inicia de forma temprana en el curso de la enfermedad.





Estudio/Lugar/Fecha	Krolewiecki A, et al, Antiviral effect of highdose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicenter trial/Argentina/ Nov.2020 Preprint
Objetivo del estudio	Evaluar la actividad antiviral de altas dosis de Ivermectina en pacientes con COVID-19.
Diseño del estudio	Estudio piloto, aleatorizado, controlado, cegado.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Los pacientes elegibles eran adultos (entre 18 y 69 años de edad) con infección leve o moderada confirmada con PCR dentro de los primeros 5 días de sintomatología. El ensayo fue entre mayo y septiembre 2020 en 4 hospitales en Buenos Aires.
Intervención	45 pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a cuidados estándar más Ivermectina oral a 0.6 mg/kg/día por 5 días contra los cuidados habituales. El desenlace primario fue la reducción de la carga viral en las secreciones respiratorias al quinto día.
Comparador	15 casos en grupo control, no se permitieron otros medicamentos en ningún grupo en la primer semana.
Resultados	No hubo diferencia en la reducción de la carga viral entre grupos pero sí una diferencia significativa en la reducción en pacientes con niveles de Ivermectina más altos en plasma (72% vs 42%, p=0.004). Eventos adversos fueron reportados en 5 pacientes en el grupo control y 13 en el de IVM sin una relación entre los niveles en plasma.
Conclusiones	Una actividad antiviral dependiente de concentración de altas dosis de IVM oral fue identificada en este estudio piloto y la dosis del régimen fue bien tolerada.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Este estudio contribuye al proveer evidencia de la actividad antiviral de Ivermectin acontra SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 en un ensayo aleatorio, controlado, cegado, clínico. La incorporación de determinaciones cuantitativas de carga viral y las mediciones de los niveles plasmáticos de Ivermectina permiten una interpretación de las concentraciones sistémicas de Ivermectina necesarias para un efecto antiviral significativo.





Estudio/Lugar/Fecha	Ahmed S, et al. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness/Bangladesh/Dic 2020
Objetivo del estudio	Determinar la rapidez del aclaramiento viral y la seguridad de la Ivermectina entre pacientes adultos con SARS-COV-2 leve.
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control de 3 brazos.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Se incluyeron 72 pacientes hospitalizados en Dhaka, Bangladesh que se asignaron en 3 grupos.
Intervención	3 brazos de Ivermectina oral, 72 pacientes fueron enrolados con 24 pacientes por brazo. La dosis de Ivermectina oral empleada fue de 12 mg una vez al día durante 5 días.
Comparador	Ivermectina más Doxiciclina vs placebo, 24 pacientes por brazo. La combinación de Ivermectina más Doxiciclina fue de 12 mg dosis única y 200 mg de Doxiciclina en el día 1 seguidos de 100 mg cada 12 hr durante 4 días. Se compararon síntomas clínicos de fiebre, tos y odinofagia.
Resultados	El aclaramiento o negativización viral se dio más rápido en el tratamiento con Ivermectina de 5 días comparado contra el grupo placebo (9.7 días vs 12.7 días; p=0.02), pero no en el grupo de Ivermectina más Doxiciclina (11.5 días, p=0.27). Los cambios en los síntomas de los pacientes no fueron estadísticamente significativos para fiebre (p=0.35 y 0.09), tos (p=0.18 y 0.23), o dolor de garganta (p=0.35 y 0.09) en el grupo de Ivermectina y Doxiciclina y en el grupo de 5 días de Ivermectina comparados con placebo. No hubo eventos adversos serios durante el estudio.
Conclusiones	Se encontró que un curso de 5 días de Ivermectina es seguro y efectivo en tratar adultos con COVID-19 con síntomas leves. Hubo una negativización temprana del virus comparado con el placebo (p=0.005) lo que indica que la intervención temprana puede limitar la replicación viral en el huésped.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Corresponde a un estudio en pacientes con síntomas leves y se refiere esperanzador que el tratamiento temprano en el curso de la infección pueda disminuir la carga viral, acortar la duración de la enfermedad y cortar la transmisión. Aunque el estudio es pequeño, los resultados proveen evidencia del potencial beneficio aclaramiento viral rápido lo cual podría incrementar la probabilidad de recuperación y a reducir la carga viral disminuyendo potencialmente la transmisión de la enfermedad.





Estudio/Lugar/Fecha	Alam MT et al. Ivermectin as Pre exposure Prophylaxis for COVID 19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka An Observational Study/ Bangladesh/15 Dic 2020
Objetivo del estudio	Determinar la efectividad de Ivermectina cuando se administra como profilaxis preexposición para COVID-19 en personal de salud.
Diseño del estudio	Cohorte prospectiva observacional en un hospital de tercer nivel en Dhaka Bangladesch, de mayo a agosto 2020.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	118 profesionales de la salud (internos, enfermeros, residentes y adscritos, fueron enrolados propositivamente), dos grupos: uno experimental y otro control.
Intervención	El grupo experimental (58 sujetos) recibió 12 mg de Ivermectina mensual por 4 meses, ambos grupos se expusieron a COVID-19 en hospital. Los pacientes sintomáticos fueron evaluados para examen físico, RT-PCR y tomografía de tórax.
Comparador	60 controles.
Resultados	73.3% (44 de 60) del grupo control fueron positivos mientras que solo 6.9% (4 de 58) se diagnosticaron con COVID-19 ($p < 0.05$).
Conclusiones	Ivermectina es segura, barata, disponible y podría ser utilizada en gran escala en el mundo para evaluar efectividad y utilizar como profilaxis pre-exposición, no hubo efectos adversos.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Este estudio muestra el impacto en prevenir la transmisión y disminución de COVID-19 en el escenario más vulnerable de un hospital que son los trabajadores de la salud. A pesar de las limitaciones del estudio por ser pequeño, muestra resultados favorables evidentes.





Estudio/Lugar/Fecha	Elgazzar A et al, Efficacy and Safety for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic/ Egipto/ Dic 2020 Pre-print
Objetivo del estudio	Evaluar la eficacia de Ivermectina más la atención estándar en el tratamiento de casos de enfermedad leve/moderada y grave con infección por COVID 19, así como profilaxis de la atención médica y/o contactos domésticos.
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, multicéntrico.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Tratamiento habitual (Azitromicina, Vitamina C, Zinc, Lactoferrina, Acetilcisteína y anticoagulación terapéutica o profiláctica si el Dímero D > 1000). Se comparó la profilaxis de los contactos de los profesionales de la salud o de sus familiares con la Hidroxicloroquina más el estándar de tratamiento.
Intervención	600 sujetos se dividieron en 6 grupos. Grupo 1: 100 pacientes con COVID-19 leve o moderado recibieron 4 días de Ivermectinaa 400 mcg/kg de peso, a razón de 4 tabletas de 6 mg una vez al día antes del desayuno más los cuidados estándar establecidos por protocolo para el tratamiento de COVID-19.
Comparador	Grupo 2: 100 pacientes con COVID-19 leve o moderado recibieron Hidroxicloroquina (400 mg cada 12 horas por un día seguidos de 200 mg cada 12 hr por 5 días) más los cuidados estándar. Grupo 3: 100 pacientes con COVID-19 grave recibieron un curso de Ivermectina de 400 mcg/kg una vez al día antes del desayuno más los cuidados estándar. Grupo 4: 100 pacientes con COVID-19 grave recibieron Hidroxicloroquina (400 mg cada 12 hr por un día seguidos de 200 mg cada 12 horas por 9 días) más los cuidados estándar. Grupo 5: 100 contactos de pacientes, trabajadores de la salud, miembros de la familia, con dosis profiláctica de Ivermectina 400 mcg/kg única dosis vía oral antes del desayuno y repetirla una semana después añadido a uso de equipo de protección personal. Grupo 6: 100 contactos de pacientes, trabajadores de la salud, miembros de la familia, recibieron únicamente equipo de protección personal.
Resultados	Los pacientes que recibieron los cuidados estándar más Ivermectina reportaron mejoría sustancial temprana en los parámetros de laboratorio y de gravedad; el conteo total de linfocitos, el % de linfocitos, la proteína C reactiva, Dímero D, días de conversión de PCR de transcripción reversa, comparados con el grupo 2, tratados con los cuidados estándar, una semana después del inicio del tratamiento (p<0.001).
Conclusiones	El pronóstico de la enfermedad reportó una mejoría significativa en los grupos que recibieron Ivermectina más los cuidados estándar (grupos 1 y 3, 99% y 94% respectivamente) comparados con aquellos que recibieron Hidroxicloroquina más los cuidados estándar únicamente (grupos 2 y 4, 74% y 50% respectivamente) (valor de p <0.001). La tasa de mortalidad se redujo de forma significativa en los pacientes tratados con Ivermectina en los grupos 1 a 3 (0.0% y 2% respectivamente) versus los grupos 2 y 4 de Hidroxicloroquina (4% y 20% respectivamente).





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Relevancia y/o potencial uso
clínico

La adición temprana de Ivermectina al cuidado o tratamiento estándar es efectivo para tratamiento de pacientes COVID-19 con reducción significativa de la mortalidad, conversión de RT-PCR en días, recuperación en tiempo de estancia intrahospitalaria. El uso temprano de Ivermectina puede ser potencialmente útil para controlar la infección por COVID-19, en profilaxis y en mejoría de la tormenta de citocinas.





Estudio/Lugar/Fecha	Niaee MS et al, Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multicenter clinical trial/Irán/ Dic 2020 Pre print
Objetivo del estudio	Evaluar la eficacia y seguridad de Ivermectina en pacientes con COVID-19 leves y moderados.
Diseño del estudio	Ensayo clínico fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, diseñado para 5 hospitales para determinar la dosis de eficacia de Ivermectina para 45 días.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	180 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmada, con enfermedad moderada a grave. Los hallazgos radiográficos, hospitalización, baja saturación de O ₂ , así como la duración del curso de la enfermedad, y los resultados clínicos como la mortalidad y las variables de las muestras de sangre.
Intervención	Los participantes fueron colocados aleatoriamente en 6 brazos que incluyeron: i) el régimen común de tratamiento (Hidroxicloroquina 200 mg/kg 2 veces al día), ii) placebo más régimen común, iii) dosis única de Ivermectina(200 mcg/kg una tableta un día), iv) tres dosis de intervalos bajos de Ivermectina (200 mcg/kg cada una de las tres dosis y tres tabletas en los días de intervalo uno, tres, y cinco), v) dosis única de Ivermectina (400 mcg/kg dos tabletas un día) y, vi) tres dosis de intervalos altos de Ivermectina (400, 200 y 200 mcg/kg y cuatro tabletas, en los días de intervalo uno, tres y cinco).
Comparador	Hidroxicloroquina 200 mg/kg dos veces al día, placebo más régimen común.
Resultados	La evaluación completa de la biometría hemática estándar y placebo y del tratamiento con Ivermectina (brazos tres a seis) mostraron que la Ivermectina tuvo buen efecto en los marcadores sanguíneos y que mejoró otros parámetros clínicos como el conteo absoluto de linfocitos, la proteína C reactiva, el conteo de trombocitos, el porcentaje de sedimentación globular, la lactato deshidrogenasa, el nitrógeno ureico, y la creatinina. Una disminución de la hospitalización y de los términos de baja saturación de oxígeno fue significativa en los brazos del tratamiento con Ivermectina comparados con los controles sin tratamiento (p=0.006 and p=0.025 respectivamente). Los resultados primarios mostraron cambios significativos entre el día 0 y 5 de admisión en términos de duración de baja saturación de oxígeno, duración de hospitalización, riesgo de mortalidad, entre otros parámetros.
Conclusiones	La Ivermectina como complemento redujo la tasa de mortalidad, la duración de requerimiento de O ₂ y la duración de hospitalización en pacientes adultos con COVID 19. La mejora de otros parámetros clínicos mostró que la Ivermectina, con un amplio margen de seguridad, tuvo un alto efecto terapéutico sobre COVID-19.





Relevancia y/o potencial uso clínico	En este ensayo clínico, se adicionaron dosis únicas y múltiples de Ivermectina a tratamiento estándar, al momento del estudio se suspendió el uso de HCQ por la OMS. Los resultados de IVM en los subgrupos tratados mostraron una diferencia significativa, se acortó la duración de hospitalización y baja en saturación de oxígeno. Al utilizar IVM se puede nuevamente corroborar su utilidad clínica en pacientes con enfermedad por COVID-19 lo cual resulta significativo para los protocolos a implementar en nuestra institución.
--------------------------------------	--

Estudio/Lugar/Fecha	Procter BC, et al, Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection/Texas USA/Dic 2020
Objetivo del estudio	Evaluar un protocolo utilizado para manejo de pacientes ambulatorios.
Diseño del estudio	Estudio descriptivo, retrospectivo para manejo de pacientes ambulatorios.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	922 pacientes ambulatorios de marzo a septiembre 2020 recibieron tratamiento empírico vía telemedicina.
Intervención	Recibieron por lo menos 2 agentes antivirales, Zinc, HCQ e Ivermectina y algún antibiótico, Budesonida inhalada o Dexametasona IM.
Comparador	-
Resultados	97.8 % de los pacientes permanecieron con manejo ambulatorio, 2.2% se hospitalizaron y 0.3% murieron
Conclusiones	La terapia ambulatoria temprana (en casa) es segura, accesible y asociada a tasas bajas de hospitalización y muerte. El tratamiento temprano debe considerarse para pacientes de alto riesgo como una medida emergente.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Hay una necesidad urgente de tratamiento ambulatorio temprano de la enfermedad por COVID-19 en orden de reducir la progresión de la enfermedad y el riesgo de hospitalización y muerte. El seguimiento vía telemedicina y manejo temprano ambulatorio es una estrategia que puede utilizarse para manejo de pacientes ambulatorios con buenos resultados.





Estudio/Lugar/Fecha	Chaccour C et al, The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial/España/ Dic 2020 Preprint
Objetivo del estudio	Determinar la eficacia de una dosis única de Ivermectina en reducir la proporción de PCR positivas y carga viral al día 7 de tratamiento.
Diseño del estudio	Estudio piloto, aleatorio, doble ciego, placebo controlado.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Pacientes consecutivos con SARS-Cov-2 confirmado. 24 pacientes que acudieron a Urgencias de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona, España).
Intervención	12 pacientes que acudieron para recibir 400 mcg/kg de Ivermectina no más de 72 horas de fiebre o tos y PCR positiva para SARS-CoV-2.
Comparador	12 pacientes placebo.
Resultados	Los pacientes tratados con Ivermectina mostraron una disminución significativa de la presencia de síntomas a lo largo del tiempo (Coeff: -0,06 [IC 95%: -0,08, -0,03]). Esta diferencia es impulsada por una tendencia creciente en la presencia de anosmia / hiposmia en el grupo placebo (Coeff: 0,07 [IC 95%: 0,04, 0,10]) que desaparece en el grupo de Ivermectina (Coeff: -0,02 [IC 95%: -0,05, 0,01]) y una disminución de la tos con el tiempo en el grupo de Ivermectina (Coeff: -0,05 [IC del 95%: -0,09, -0,02]) que no se observa en el grupo de placebo (Coeff: 0,01 [IC del 95%: -0,02, 0,04]). El grupo de IVM tuvo carga viral más baja en día 4 y 7 post tratamiento así como títulos menos de IgG en día 21.
Conclusiones	Este estudio muestra una tendencia a carga viral menor en el grupo de IVM y menores niveles de IgG.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Estudio que correlaciona con los reportes en Bangladesh y Argentina, tiene limitaciones por los pocos pacientes incluidos. El estudio se restringió a pacientes con enfermedad leve y sin factores de riesgo.





**GOBIERNO DE
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Estudio/Lugar/Fecha	Hellwig MD. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin/USA/Ene 2021
Objetivo del estudio	Investigar si se debe la Ivermectina ser usada de forma profiláctica contra el SARS-COV-2.
Diseño del estudio	Análisis de datos retrospectivos de bases de datos nacionales.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	La correlación reportada es altamente significativa cuando se compara incluso entre las mismas naciones Africanas así como en el contexto del mundo. Se utilizó una base de datos de la OMS que provee información sobre datos actuales e históricos de campañas.
Intervención	Información recolectada de países africanos, que utilizan de forma rutinaria quimioterapia profiláctica utilizando diversos fármacos que incluyen a la Ivermectina. Dosis de Ivermectina variable.
Comparador	Países que no incluyen Ivermectina como profilaxis.
Resultados	Los países que utilizan la administración en masa de quimioterapia profiláctica que incluye Ivermectina tienen una incidencia significativamente menor de COVID-19 ($P < 0.01$).
Conclusiones	Se ha observado en dos determinaciones de las bases de datos desde abril y mayo que la asociación observada entre países que usan profilaxis con IVM y los que no, con menor incidencia de COVID-19 crece sobre el tiempo. Para junio la significancia mejoró a $P < 0.001$.
Relevancia y/o potencial uso clínico	A medida que COVID-19 continúa propagándose rápidamente por todo el mundo, la incidencia varía mucho entre los diferentes países. Estas diferencias plantean la cuestión de si las naciones con una menor incidencia comparten factores que expliquen esa menor incidencia. Hubo una correlación del uso en masa de IVM.





Estudio/Lugar/Fecha	Rajter JC, et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ICON study/Florida USA/Jan 2021
Objetivo del estudio	Evaluar si la Ivermectina beneficia pacientes hospitalizados por COVID-19.
Diseño del estudio	Estudio multicéntrico, retrospectivo de cohorte. Outcome primario: Mortalidad por todas las causas. Outcome secundario: Mortalidad en pacientes, tasas de extubación para pacientes con ventilación mecánica y estancia intrahospitalaria.
No. de pacientes/ Severidad de la enfermedad	Se revisaron expedientes de 280 pacientes consecutivos hospitalizados en 4 hospitales (Broward Health) de Florida, entre marzo y mayo de 2020 tratados con Ivermectina.
Intervención	173 pacientes recibieron Ivermectina. La mayoría de los pacientes en ambos grupos también recibieron Hidroxicloroquina, Azitromicina, o ambos.
Comparador	107 sin Ivermectina.
Resultados	El análisis univariado mostró una mortalidad menor en el grupo de Ivermectina (15.0% vs 25.2%; OR, 0.52;95% IC. 0.29-0.96; P=0.03). La mortalidad también fue menor entre los pacientes tratados con Ivermectina y que presentaron datos pulmonares graves (38.8% vs 80.7%; OR, 0.15; 95% IC, 0.05-0.47; P=0.001). No hubo diferencias significativas en porcentajes de extubación (36.1% vs 15.4% p=0.07) o en la duración de la estancia hospitalaria. Se incluyeron 196 pacientes en la cohorte emparejada de propensión. La mortalidad fue significativamente menor en el grupo de Ivermectina (13.3% vs 25.4%; OR, 0.47; 95% IC, 0.22-0.99; P<0.05) un 11.2% (95% IC, 0.38%22.1%) de reducción del riesgo absoluto con un número necesario a tratar de 8.9 (95% IC, 4.5-263). Después de un análisis multivariado ajustado, la diferencia en la mortalidad permaneció como significativa.
Conclusiones	El tratamiento con Ivermectina se asoció con una menor mortalidad durante el tratamiento de COVID-19, específicamente en los pacientes con datos pulmonares graves.
Relevancia y/o potencial uso clínico	Se observa una asociación significativa con el uso de Ivermectina representada por una mejoría en la supervivencia de los pacientes admitidos con COVID-19. Es el primer estudio que documenta un efecto positivo incluso en fases con afectación pulmonar. Su modelo multivariado ajustó por comorbilidades y diferencia entre grupos en una cohorte pareada de propensión. Los factores de riesgo encontrados fueron similares a otros estudios. Si bien es un estudio con limitaciones por el número de pacientes incluidos y su diseño, se muestra un potencial beneficio clínico.





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Conclusiones generales

Si bien este documento integra solo un resumen rápido de la evidencia disponible y apreciaciones sobre su potencial uso clínico; y pese a que varios de los artículos publicados corresponden a estudios con grupos pequeños de pacientes, la mayoría ha documentado resultados favorables con el uso de Ivermectina en el orden de su uso como profiláctico en personal de salud así como en pacientes con atención ambulatoria donde se observó que con un manejo temprano y seguimiento estrecho se puede limitar la progresión de la enfermedad y disminuir potencialmente la necesidad de requerir servicios hospitalarios.

Ponderando el riesgo- beneficio de la Ivermectina en etapas tempranas que pueda beneficiar y evitar complicaciones a etapas moderadas y severas ante la falta de un tratamiento comprobado, la utilidad de este fármaco de uso compasivo se hace relevante. Comparativamente la Ivermectina vs. otras terapias con efectos controversiales y que requieren de un manejo hospitalario, es un medicamento muy noble, económico, seguro y que se sigue estudiando por sus efectos inhibitorios en proteínas virales, demostrando cada vez mejores resultados en la práctica clínica y en los estudios incluidos y comentados en esta revisión.

Hay muchos países en el mundo que utilizan ya Ivermectina y diversos grupos médicos importantes que abogan por su uso, es el caso de los Estados Unidos de Norteamérica, India, Egipto, Perú, Paraguay y República Dominicana (es estos últimos documentando la disminución de sus tasas de mortalidad al incluir el tratamiento en masa en algunos estados). Se encuentran otros estudios en Iraq, Brasil, Argentina que también han arrojado resultados favorables. Países de África tienen pocos casos planteando la hipótesis de que la Ivermectina como profiláctico antiparasitario habitual tiene una correlación negativa con la prevalencia de COVID-19 (23).

En resumen, existe evidencia que documenta los efectos positivos de la Ivermectina tanto en la profilaxis del COVID-19, como en el tratamiento temprano en la fase ambulatoria del COVID-19 que pese a su gradación debe ser sometida a criterio médico como de su uso compasivo en tanto se avance con un programa de vacunación que minimice el riesgo de exposición.





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Referencias

1. WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. [cited 2020 May 4]; Available from <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
2. Guzzo CA, Furtek CI, Porrás AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lasseter KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;42(10):1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731. PMID: 12362927.
3. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):827 - 834. doi:10.1093/jac/dkz524.
4. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
5. Glorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial) medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
6. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF, Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19, *Archivos de Bronconeumología* (2020),doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007>
7. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Sep;73(9):593-602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533071; PMCID: PMC7290143.
8. Szente FSN, de Queiroz Sousa A, Wolkoff AG, Moreira MS, Pinto BC, Valente Takeda CF, et al. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;38:101906. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101906>.
9. Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, S.R RK, Pradhan SK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>.
10. Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, Grau-Pujol B, Krolewiecki A, Muñoz J. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One*. 2020 Nov 11;15(11):e0242184. doi: 10.1371/journal.pone.0242184. PMID: 33175880; PMCID: PMC7657540.
11. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457. PMID: 33227231.
12. Morgenstern J, Redondo J, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of covid-19 at the medical center bournigal and the medical center Punta Cana, rescue group, dominican republic, from may 1 to august 10, 2020. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>
13. Afsar, Nasir and Chauri, Muhammad Ishaq and Abbas, Muslim and Mukarram, Muhammad Shariq and Peracha, Muhammad Yahya and Ishaq, Khizra, Ivermectin Use Associated with Reduced Duration of COVID-19 Febrile Illness in a Community Setting (11/18/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3734478> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3734478>





GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



14. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso D, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. SSRN; 2020.
15. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec 2;103:214–6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub ahead of print. PMID: 33278625; PMCID: PMC7709596.
16. Alam MT, Murshed R, Gomes PF, Masud Z, Saber S, Chaklader MA et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka –An Observational Study. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 15 Dec, 2020. doi:10.24018/ejmed.2020.2.6.599, <https://ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/599>.
17. Elgazzar A, Basma H, Shaimaa Abo Y, Basma H, Mohy H, Hany M. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-100956/v1 <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>
18. Niaee MS, Nematollah G, Peyman N, Abbas A, Leila Z, Amir J, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>
19. Procter BC, Ross C, Pickard V, Smith E, Hanson C et al. Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Reviews in Cardiovascular Medicina* 2020 vol. 21 (4),611-614. DOI:10.31083/j.rcm.2020.04.260.
20. Chaccour C, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, Moncunill G, Casellas A, Carmona-Torre F, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial, *Research Square*, doi:10.21203/rs.3.rs-116547/v1. <https://www.researchsquare.com/article/rs-116547/v1>.
21. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents.* 2021 Jan;57(1):106248. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106248. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33259913; PMCID: PMC7698683.
22. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The ICON Study. *Chest.* 2020 Oct 13;159(1):85–92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009. Epub ahead of print. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.
23. Kory, Pierre, MD, G. U. Meduri, MD, Jose Iglesias, Joseph Varon, Keith Berkowitz, MD, Howard Kornfeld, MD, Eivind Vinjevoll, et al. 2020. “Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19.” OSF Preprints. November 13. doi:10.31219/osf.io/wx3zn.

