



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 823

Ivermectina versus tratamiento de sostén en COVID-19

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula*	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

*Alto riesgo de sesgo debido a la inclusión de diseños abiertos y no revisados por pares. Inconsistencia debido a la utilización de diferentes dosis del fármaco y en combinación o en comparación con fármacos no recomendados para la patología. Imprecisión por la cantidad insuficiente de participantes para evaluar el desenlace mortalidad. Sesgo de publicación debido a que existen dudas sobre la inclusión de estudios en las revisiones sistemáticas.

IMPORTANTE: Dada la naturaleza de la pandemia y su evolución, el presente documento podría sufrir una actualización antes de dar por finalizado su período abierto a consulta pública.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Donato M, Garcia Martí S, Alfie V, Klappenbach R, Augustovski F, Ciapponi A, Bardach A, Alcaraz A, Pichon Riviere. **Ivermectina para COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 823, Buenos Aires, Argentina. 18 de febrero de 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir sobre la eficacia y seguridad del uso de ivermectina para el tratamiento de personas con diagnóstico de COVID-19. Existen resultados promisorios sobre desenlaces críticos e importantes, como la reducción de la mortalidad, de los marcadores inflamatorios, y del tiempo al aclaramiento viral por PCR, para el uso de ivermectina a diferentes combinaciones y dosis, frente al cuidado estándar en pacientes con enfermedad de leve a severa. Sin embargo, actualmente las limitaciones metodológicas no permiten dar una recomendación a favor del uso de ivermectina en pacientes con COVID-19. A su vez, estos estudios no hallaron diferencias frente al cuidado estándar para otros desenlaces importantes como la mejora clínica, la progresión de la enfermedad, la incidencia del aclaramiento viral por PCR a los siete días y en la incidencia de eventos adversos serios.

Ninguna de las guías de práctica clínica y/o recomendaciones de sociedades científicas nacionales e internacionales relevadas mencionan o recomiendan el uso de ivermectina para COVID-19. Ninguna de las políticas de cobertura de Latinoamérica y de países de altos ingresos relevados mencionan o brindan cobertura a la tecnología en la indicación evaluada.

No se hallaron evaluaciones económicas que nos permitan concluir sobre su costo-efectividad o impacto presupuestario, aunque la ivermectina es un medicamento de bajo costo.

Si bien la evidencia actual no permite establecer claramente su beneficio y recomendar su uso en forma rutinaria, los resultados obtenidos y las necesidades insatisfechas en relación al tratamiento de COVID-19 justifican su uso en el contexto de investigaciones de buena calidad metodológica que ayuden a aclarar la actual incertidumbre.

Ivermectin for COVID-19

CONCLUSIONS

Very-low quality evidence does not allow to draw conclusions on the efficacy and safety of ivermectin use for the treatment of patients with diagnosed COVID-19. There are promising results on critical and important outcomes, such as reduced mortality, reduced inflammatory markers and viral clearance by PCR for ivermectin use in different combinations and doses, compared with standard of care in patients with mild to severe disease. However, the current methodological limitations do not allow to positively recommend ivermectin for patients with COVID-19. Also, these studies did not show differences when compared to standard of care for other important outcomes such as clinical improvement, disease progression, and incidence of viral clearance by PCR at seven days or in the incidence of serious adverse events.

None of the clinical practice guidelines and/or recommendations by national and international scientific societies surveyed mention or recommend ivermectin use for COVID-19. None of the Latin American coverage policies and of high-income countries surveyed mention or cover this technology for the assessed indication.

No economic assessment that would allow to draw conclusions on its cost-effectiveness or budget impact were found, although ivermectin is an inexpensive drug.

Although the current evidence does not allow to establish a clear benefit and recommend its use in routine practice, the results obtained and the unmet needs in relation to COVID-19 treatment warrant its use in the context of investigations of good methodological quality, which would allow to clarify this uncertainty.

To cite this document in English: Donato M, Garcia Martí S, Alfie V, Klappenbach R, Augustovski F, Ciapponi A, Bardach A, Alcaraz A, Pichon Riviere. *Ivermectin for COVID-19*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 823, Buenos Aires, Argentina. 18 February 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida 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 la infección por COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 16 de Febrero de 2021, la circulación del virus SARS-CoV-2 se ha reportado en más de 200 países reportándose más de 100.000.000 casos a la fecha y más de 87.000.000 casos cerrados de los cuales el 3% de estos murió (2.423.838 casos).²

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen de persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³

El curso de la enfermedad tiene diferentes etapas:

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca.⁴

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado.⁴

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.⁵

Actualmente el tratamiento del COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo, si bien algunas drogas como la dexametasona, o las heparinas de bajo peso tienen un rol importante en el manejo actual.⁶ Estudios in vitro, han demostrado que la ivermectina posee cierta actividad antiviral pero a concentraciones más altas que las alcanzadas en el plasma humano después de una dosis oral normal.⁷

En este documento se evalúa el uso de la ivermectina en el manejo clínico de la enfermedad COVID-19.

2. Tecnología

La ivermectina, un agente antihelmíntico semisintético, es activo contra muchos nematodos en diversas etapas del ciclo de vida. La ivermectina deriva de la fermentación del *Streptomyces avermitilis*, y es utilizado para el tratamiento de oncocercosis, estrogiloidiasis, filariasis y escabiosis.⁸ La misma es activa contra las microfilarias tisulares de *Onchocerca volvulus*, pero no contra la forma adulta. También es activa contra *Strongyloides stercoralis*, pero solo en las etapas intestinales. La ivermectina se une selectivamente y con gran afinidad a los canales iónicos de cloruro activados por glutamato en las células nerviosas y musculares de invertebrados de las microfilarias. Esta unión provoca un aumento en la permeabilidad de la membrana celular a los iones de cloruro y da como resultado la hiperpolarización de la célula, lo que conduce a la parálisis y la muerte del parásito. También se cree que la ivermectina actúa como un agonista del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), interrumpiendo así la transmisión neuro sináptica del sistema nervioso central mediada por GABA.^{7,8}

La dosis para el tratamiento de estas afecciones 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. Un estudio reciente mostró que dosis altas (hasta 800 mcg/Kg) de ivermectina posee un perfil de seguridad que las dosis comúnmente utilizadas.^{8,9} La ivermectina se encuentra aprobada como antiparasitario, pero no para el tratamiento de COVID-19, por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y por la Agencia Europea de Medicina (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*).¹⁰⁻¹²

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de ivermectina para COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, *MedRxiv*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Ivermectina.
Comparador	Tratamiento de sostén.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, tiempo de estadía hospitalaria, progresión de la enfermedad, aclaramiento viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron tres RS con MA, un estudio observacional, ocho GPC y recomendaciones de sociedades científicas, y siete informes de políticas de cobertura de ivermectina para COVID-19.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) desarrolló una RS con MA viviente con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de diversos tratamientos para COVID-19 entre los que se incluyó ivermectina.¹³ La misma tuvo su última actualización el 17 de febrero de 2021. Identificaron 22 ECAs con un total de 2944 pacientes donde se comparó la ivermectina contra los cuidados estándar u otro tratamiento, sin embargo, solo siete de los mismos reportaron desenlaces clínicamente importantes. Los estudios incluyeron pacientes con un grado de severidad leve y moderada. La ivermectina mostró una reducción de la mortalidad (RR: 0,26; IC95%: 0,14 - 0,49), pero no así en otros desenlaces clínicos importantes como el requerimiento de ventilación mecánica (RR: 0,20; IC95%: 0,02 - 1,72) y la resolución o mejoría de los síntomas (RR: 1,26; IC95%: 1,05 - 1,52), entre otros. Sin embargo, la certeza

en la evidencia resultó muy baja para todas las variables de resultado por limitaciones metodológicas, un número pequeño de eventos y posibles sesgos de publicación. Los autores determinan que se necesita más información procedente de estudios con un diseño adecuado para confirmar o descartar estas conclusiones.

La iniciativa internacional COVID-NMA desarrolló una RS con MA en vivo con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los potenciales tratamiento para combatir el COVID-19.¹⁴ Para la comparación entre ivermectina a diferentes dosis frente a cuidado estándar o placebo (última actualización al 4 de febrero de 2021) incluyó siete ECAs doble ciegos y abiertos, que tenían de 24 a 180 participantes, con enfermedad por COVID-19 leve a severa. De los ocho estudios, tres fueron clasificados globalmente como de alto riesgo de sesgo, mientras que los cinco restantes como de moderado riesgo, según los autores. Para estos estudios, la ivermectina fue utilizada sola o en combinación con doxiciclina (un ECA; n=115), y en dosis muy heterogéneas. El empleo de ivermectina en esta población se asoció a mejoras estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (RR 0,19; IC 95%: 0,07 - 0,55; $I^2=0\%$) para seis estudios (un estudio de bajo riesgo de sesgo/cuatro de moderado riesgo/uno de bajo riesgo) y para el tiempo hasta el aclaramiento viral por PCR (RR 2,37; IC 95%: 1,21 - 6,04) para un solo estudio de 72 pacientes (bajo riesgo de sesgo). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente al cuidado estándar para desenlaces importantes como la mejora clínica a los 28 días, la progresión a un puntaje de siete o mayor en la escala OMS a los 28 días, la incidencia del aclaramiento viral por PCR a los siete días y de incidencia de eventos adversos serios.

Hill y cols. publicaron el 19 de enero del 2021 una RS con MA preliminar sin revisión de pares (preprint) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la ivermectina en el tratamiento de personas con COVID-19, mayoritariamente con enfermedad de leve a moderada.¹⁵ Se incluyeron 18 estudios mayoritariamente observacionales (n=2.282; dos estudios clasificados como de buena calidad metodológica/12 de calidad limitada/cuatro de calidad justa), que comprendían de 24 a 400 participantes; y donde cinco estudios estaban publicados, seis eran preprint, seis eran resultados no publicados y uno informó los resultados a través de un sitio web de registro de ensayos. Un total de nueve ensayos investigaron la ivermectina (sola o combinada con doxiciclina) como dosis única, nueve ensayos investigaron la dosificación de varios días hasta siete días; ambos frente a cuidado estándar, hidroxycloquina sola o combinada con favipiravir y azitromicina, o lopinavir+ritonavir. Haciendo una revisión rápida de la literatura se observa que la revisión no incluye el ECA EPIC15 que no tuvo resultados positivos según la conferencia de prensa el 30 de diciembre, o el estudio observacional retrospectivo de Camprubi y cols. que tampoco mostró diferencias para desenlaces clínicos y microbiológicos.^{16,17} Para seis estudios, el uso de ivermectina a diferentes combinaciones y dosis en participantes con enfermedad de leve a severa, mostró una reducción significativa de la mortalidad (RR 0,25; IC 95%: 0,12 - 0,52; $p<0,001$; $I^2=34\%$) con 14 eventos en 650 participantes (2,1%) para ivermectina y 57 de 597 (9,5%) para los controles. Sin embargo, para demostrar con precisión de esta reducción del 75% en la mortalidad, el tamaño óptimo de la información (TOI) tendría que ser de 98 participantes para una mortalidad en el grupo control de 30% (como el presentado por el estudio de Mahmud y cols, incluido en la RS), pero llegaría a 1.720 participantes para una mortalidad en el grupo control de 2% (Niaee y cols, también incluido). Considerando el extremo del IC 95% del efecto (RR de

48%) las cifras van de 282 a 4.636, respectivamente. Dado que para el desenlace mortalidad sólo se reúnen 1.255 participantes no se cumple el criterio TOI en todos los casos. También, el uso de ivermectina se asoció con una reducción estadísticamente significativa de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (cinco estudios), dímero d (tres estudios) y ferritina (cuatro estudios), y un aclaramiento viral más rápido por PCR (cuatro estudios), respecto al estado basal. Para el grupo con ivermectina también se observó una reducción estadísticamente significativa de la duración de la hospitalización (cuatro estudios) en comparación con el control. Finalmente, ivermectina no obtuvo mejoras en la mayoría de los estudios para la proporción de pacientes con carga viral no detectable por PCR y el tiempo hasta la mejoría clínica en comparación con el control.

Rajter y cols. publicaron el 1 de enero del 2021 un estudio de cohorte retrospectivo, no incluido en las RS mencionadas previamente, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la ivermectina en el tratamiento de personas con COVID-19 hospitalizadas en cuatro centros de Estados Unidos.¹⁸ Para los pacientes que ingresaban a estos centros se proporcionaron pautas de dosificación de ivermectina a discreción del médico tratante y se los comparó con los no tratados con ivermectina. Se incluyeron 280 pacientes (a 173 se les administró ivermectina), donde la mayoría de éstos también recibieron hidroxicloroquina, azitromicina o ambas. La administración de ivermectina se asoció a una menor mortalidad frente al control (15,0% vs 25,2%; OR 0,52; IC 95%: 0,29 - 0,96; p=0,03) en la población total, como en aquellos con compromiso pulmonar grave (38,8% vs 80,7%; OR 0,15; IC 95%: 0,05 - 0,47; p=0,001) definido como la necesidad de FIO2 igual o mayor a 50%, o ventilación invasiva o no invasiva al inicio del estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la tasa de extubación y para el tiempo de hospitalización.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de Perú (IETSI) publicó dos ETS sobre las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de COVID-19 y del uso de ivermectina en adultos con COVID-19, actualizados a mayo del 2020. Ambos concluyeron que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de ivermectina en estos pacientes y que su uso debería restringirse a ensayos clínicos.^{19,20}

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATSHAOC, su sigla del portugués *Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz*) en conjunto con el Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL, su sigla del portugués *Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês*), publicaron en mayo del 2020 una ETS sobre el uso de ivermectina en COVID-19. El informe concluye que, a pesar de los resultados positivos del estudio in vitro, su uso no está probado en humanos y depende de los resultados de los ensayos clínicos en curso para que haya avances en el reconocimiento de su eficacia y seguridad en el tratamiento de COVID-19.²¹

5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público por mg de ivermectina varía entre ARS 19 y 27 (pesos argentinos) según las diferentes presentaciones y marcas, por lo que el precio aproximado de un tratamiento para una persona de 70 kg a dosis de 400 mcg/kg a dosis única sería de aproximadamente de ARS 990,

equivalentes a USD 12 (dólares estadounidenses febrero 2021) y a una dosis de 400 mcg/kg por cinco días es de ARS 4.950, equivalentes a USD 57 (dólares estadounidenses febrero 2021).^{22,23}

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

No se realizó un ejemplo de política de cobertura ya que el resultado de este documento basado en la evidencia científica no avala la utilización de esta tecnología en ninguna indicación

El Instituto Nacional de Salud (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) de los Estados Unidos, en sus guías para el tratamiento de COVID-19, concluye que no hay datos suficientes para que se recomiende a favor o en contra del uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19.²⁴ Se necesitan resultados de ensayos clínicos con el poder estadístico adecuado, bien diseñados y bien realizados para proporcionar una guía más específica basada en evidencia sobre el papel de la ivermectina en el tratamiento de COVID-19.

El Ministerio de Salud de la Nación de Argentina, la Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos, el Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén, el Comité de Tecnologías Sanitarias de Mendoza, la Sociedad Argentina de Infectología, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud no mencionan o recomiendan el empleo de ivermectina para el tratamiento de COVID-19, y recomiendan su empleo en protocolos de investigación.^{4,25-30}

En Argentina, aunque no está aprobado su uso por ANMAT o recomendado por el Ministerio de Salud o sociedades científicas, su uso como terapia de compasiva está contemplado en las provincias de Corrientes, La Pampa, Misiones, Salta y Tucumán.³¹ Ninguna de las políticas de cobertura relevadas de Latinoamérica y países de altos ingresos menciona o brinda cobertura para la ivermectina en el tratamiento de COVID-19.³²⁻⁴⁶ Los Ministerios de Salud de Chile y Uruguay explícitamente no recomienda el uso de la tecnología, explicando su eficacia está respaldada en evidencia de muy baja calidad.^{39,42}

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Ivermectina para COVID-19
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Ministerio de Salud de la Nación ^{28,31}	Argentina	2021	NM*†
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³²	Brasil	2021	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³³	Brasil	2021	NM
	Ministerio de Salud de Chile (#) ³⁹	Chile	2021	No
	Ministerio de Salud de Colombia (#) ⁴⁰	Colombia	2021	NM*
	Consejo de Salubridad General (CGS) (#) ⁴¹	México	2021	NM*
	Ministerio de Salud de Uruguay (#) ⁴²	Uruguay	2021	No*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴³	Alemania	2021	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁴⁴	Australia	2021	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴⁵	Canadá	2021	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁶	Francia	2021	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁴	EE.UU.	2021	NM
	Aetna ³⁵	EE.UU.	2021	NM
	Anthem ³⁶	EE.UU.	2021	NM
Cigna ³⁷	EE.UU.	2021	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³⁸	Reino Unido	2021	NM	
Guías de práctica	Ministerio de Salud de la Nación ²⁸	Argentina	2021	NM
	Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos ²⁹	Argentina	2021	No
	Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén ²⁵	Argentina	2021	No
	Comité de Tecnologías Sanitarias de Mendoza ²⁶	Argentina	2021	No
	Sociedad Argentina de Infectología ²⁷	Argentina	2021	No
	Organización Mundial de la Salud ⁴	Internacional	2021	NM
	Organización Panamericana de la Salud ³⁰	Internacional	2021	No
	National Institutes of Health ²⁴	Estados Unidos	2021	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. †Aprobada en algunas provincias.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Cassara, Elea Phoenix, Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Fundación Mundo Sano, CIVETAN. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Ivermectina para COVID-19

Actualización del documento N° 779

Fecha de realización: 18 de febrero de 2021

ISSN 1668-2793

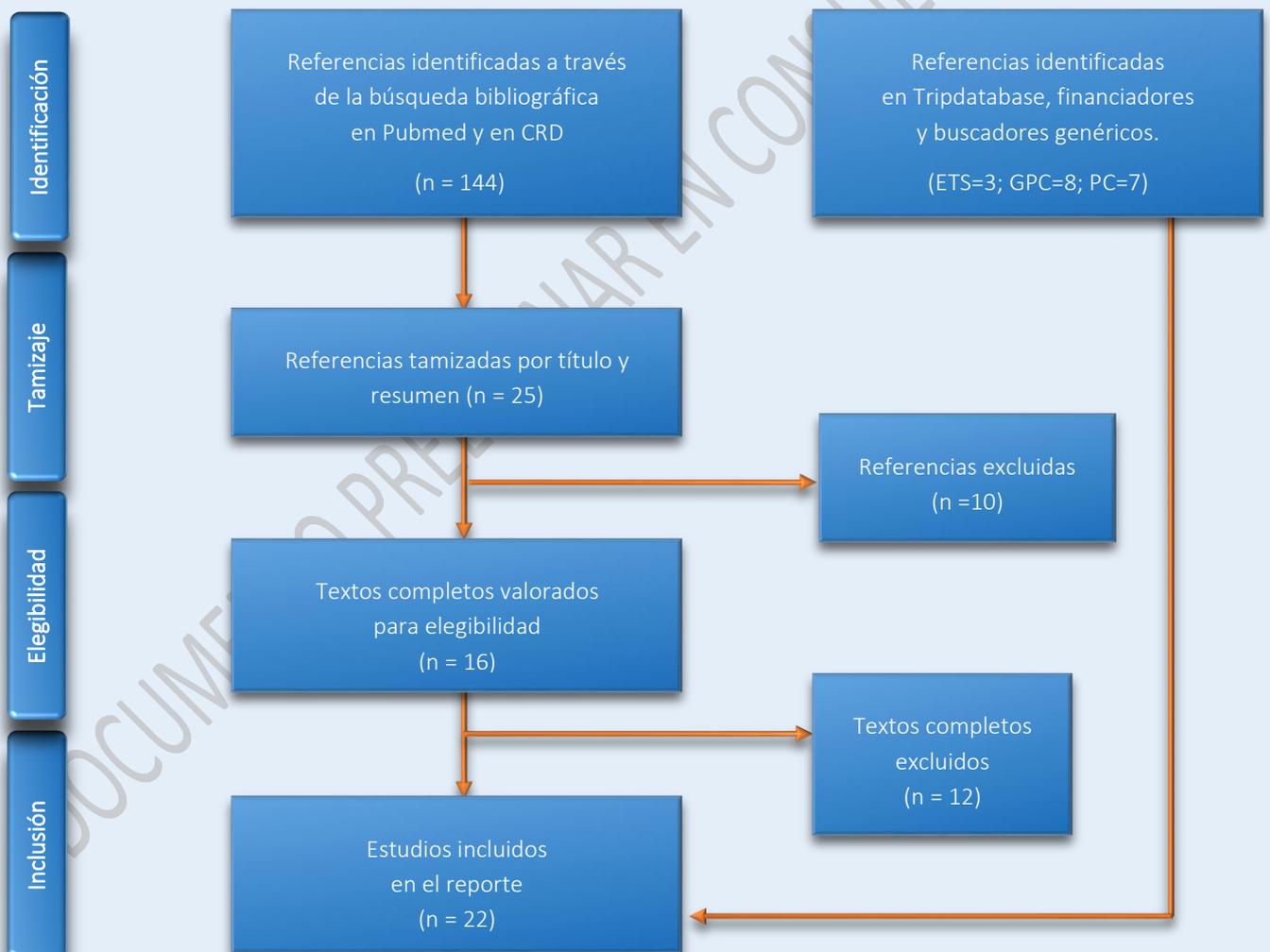
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 17 febrero de 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronovir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Corono Virus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N-Cov[tiab]) AND (Ivermectin[Mesh] OR Stromectol[tiab] OR Ivermectin*[tiab] OR Mectizan[tiab] OR Eqvalan[tiab] OR Ivomec[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$

pero que implica una diferencia en sobrevivencia menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

BIBLIOGRAFÍA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. World Health Organization (WHO). Worldometer COVID-19. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?%22. . Published 2021. Accessed February 16, 2021.
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Published 2021. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
4. World Health Organization (WHO). COVID-19. Clinical management. Living guidance, 25 January 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Published 2021. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
6. Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, et al. Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1120-1131. doi:10.1007/s42399-020-00399-6
7. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. doi:https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787
8. IBM Micromedex. Ivermectin. www.micromedexsolutions.com. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
9. 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
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 6980/17. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2017/Dispo_6980-17.pdf. Published 2017. Accessed February 16, 2021.
11. U.S Food & Drug Administration (FDA). Ivermectin. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=204154>. Published 2014. Accessed February 16, 2021.
12. European Medicine Agency (EMA). Medical literature monitoring. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medical-literature-monitoring>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
13. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review, 8 September 2020. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52672?locale-attribute=es>. Accessed February 23, 2021.
14. The COVID-NMA initiative. Pharmacologic treatment for COVID-19 patients. Ivermectin vs Standard care/Placebo. https://covid-nma.com/living_data/index.php. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
15. Hill A, Abdulmir A, Ahmed S, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Res Sq*. 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-148845/v1
16. Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One*. 2020;15(11):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0242184
17. López-Medina E. Efficacy of Ivermectin in Adult Patients With Early Stages of COVID-19 (EPIC Trial). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405843>. Published 2020. Accessed February 14, 2021.
18. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021;159(1):85-92. doi:10.1016/j.chest.2020.10.009
19. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). EsSalud Peru. Uso de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19. <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.1096653>. . Published 2020. Accessed February 16, 2021.
20. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). EsSalud Peru. Uso de ivermectina para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19. <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.1099488>. . Published 2020. Accessed February 16, 2021.
21. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde; Hospital Sírio-Libanês. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ivermectina para COVID-19: revisão sistemática rápida. <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/resource/?id=biblioref.referencesource.1099488>. Published 2020. Accessed February 16, 2021.
22. Kairos web. Ivermectina. <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=3989>. Published 2021.

- Accessed February 16, 2021.
23. Banco Nación de Argentina. Cambio de divisas. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 24. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. Ivermectin. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 25. Comité Provincial de Biotecnología Recomendaciones del Comité Provincial de Medicamentos sobre Ivermectina para pacientes con COVID-19 al 15 de enero de 2021. http://www.cofaer.org.ar/app_noticias/_lib/file/doc/Informe_ivermectina_NEUQUEN.pdf. . Published 2021. Accessed February 15, 2021.
 26. Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias (COPTES). Gobierno de Mendoza. Ivermectina para COVID-19. https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2021/01/Ivermectina_en_Covid-19.pdf. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 27. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Ivermectina para el tratamiento y/o profilaxis de COVID-19. <https://www.sadi.org.ar/documentos/documentos-de-posicion/item/1329-ivermectina-para-el-tratamiento-y-o-profilaxis-de-covid-19>. Published 2020. Accessed February 16, 2021.
 28. Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 3.0. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 29. Red Argentina de Centros de Información de Medicamentos (RACIM). Ivermectina en COVID-19, actualización. <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/racim-ivermectina-en-covid19-actualizacion-48807>. Published 2021. Accessed February 13, 2021.
 30. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence Rapid Review, 29 January 2021. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210002_eng.pdf?sequence=23&isAllowed=y. Accessed February 17, 2021.
 31. La Nación. Coronavirus en la Argentina: La Pampa se suma a las provincias que usan ivermectina con consentimiento del paciente. <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/coronavirus-argentina-la-pampa-se-suma-provincias-nid2582009/>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 32. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ivermectina. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=ivermectina&searchphrase=all>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 33. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Ivermectina. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?f=1&q=ivermectina&Search=>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 34. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Ivermectin. https://search.cms.gov/search?utf8=✓&affiliate=cms-new&sort_by=&dc=&query=ivermectin. Published 2021. Accessed February 17, 2021.
 35. Aetna. Ivermectin. <https://www.aetna.com/search-results.html?query=ivermectin>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 36. Anthem Blue Cross. Ivermectin. <https://www.anthem.com/search/?q=ivermectin>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 37. Cigna. Ivermectin. <https://www.cigna.com/search?query=ivermectin>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Covid-19. <https://www.nice.org.uk/covid-19#rapid-products>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 39. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/COVID-19. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 40. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Ivermectina. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAAAAEAGNgZGBg%2BA8EIBoE2EAMrZLMgnxbI7WkOulC0tSURNvMnPyCovziErWyxJz8IItDwxoY4gYASs9RF0IAAAA%3D>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 41. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Personal de Salud. <https://coronavirus.gob.mx/personal-de-salud/>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 42. Ministerio de Salud de Uruguay. Comunicado a la población sobre el uso de ivermectina. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/node/5298>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 43. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Ivermectin. <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=ivermectin&analyse=false&search-type=medicines>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
 44. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ivermectin.

- <https://www.pbs.gov.au/browse/publications>. Published 2021. Accessed February 15, 2021.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ivermectin. <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/RC1336 - Ivermectin for COVID-19 v6.4.pdf>. Published 2021. Accessed February 16, 2021.
46. Haute Autorité de Santé (HAS). Ivermectin. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche?text=ivermectin&tmpParam=&opSearch=. Published 2021. Accessed February 16, 2021.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA