

SEGURO SOCIAL DE SALUD- ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

REPORTE DE FARMACOVIGILANCIA N°01-2021

“Seguridad post-marketing de ivermectina”

**DIRECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (DGPCFYT)**

**CENTRO DE REFERENCIA INSTITUCIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y
TECNOVIGILANCIA (CRI-ESSALUD)**

mayo, 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD – ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo
Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano
Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez
Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Ricardo Peña Sánchez
Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Apolaya Segura
Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro
**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia**

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta
**Directora de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y
Tecnovigilancia**

AUTORES

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta, Responsable CRI-ESSALUD, IETSI-EsSalud.
- Paola Fernández Rojas, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Tania Solis Yucra, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud
- Maryely Meza, Equipo de Farmacovigilancia, IETSI-EsSalud

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo de registro, análisis y redacción manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. “Seguridad post-marketing de ivermectina”. Reporte de seguridad del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud) N° 01-CRIFyT-IETSI-2021

AGRADECIMIENTO

Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la institución.
Integrantes del CRI-EsSalud - IETSI

CONTACTO

Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta

lisbeth.rodriguez@essalud.gob.pe

Tel.: 265-6000, anexo 1953

Av. Arenales 1302, of. 310, Jesús María, Lima 11

RESUMEN EJECUTIVO

- Este documento consolida información sobre la seguridad post-marketing de la ivermectina considerando las notificaciones de eventos adversos o sospechas de reacciones adversas recibidas por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por algunas agencias reguladoras de medicamentos, a través de sus sistemas de vigilancia en población real. Asimismo, caracteriza las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas por la DIGEMID durante el año 2020 hasta mayo del 2021 y finalmente, incluye información de seguridad de ivermectina (interacciones farmacológicas y eventos adversos serios) obtenida a partir de las fichas técnicas de los productos autorizados, casos clínicos y estudios de farmacovigilancia publicados a nivel mundial.
- Es importante tener en cuenta que, no hay medicamento completamente inocuo, todos tienen el potencial de producir efectos secundarios y reacciones adversas que pueden exacerbarse según la **condición clínica del paciente**, y el **uso de medicamentos concomitantes**. Por lo tanto, es importante que todo profesional de la salud conozca el perfil de seguridad de los medicamentos, las características clínicas basales del paciente antes de recomendar su uso y de presentarse algún evento adverso durante o posterior a su uso, lo notifique al Sistema de Farmacovigilancia para conocer mejor el perfil de seguridad del mismo.
- La ivermectina es un producto farmacéutico usado masivamente en la prevención y control de varias parasitosis. Se piensa que también podría ser útil en la prevención y/o tratamiento de la COVID-19, sin embargo, la evidencia científica disponible aún es limitada. Asimismo, **se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 podría condicionar a un incremento en el riesgo de reacciones adversas** a medicamento, tal como sucede con algunas parasitosis.
- Según las fichas técnicas autorizadas para ivermectina como tratamiento de parasitosis, los efectos adversos más comunes son de tipo **cutáneo, sistémicos y neurológicos** manifestándose por lo general, en forma leve transitoria entre las 2 y 8 horas después de su administración. Los problemas de seguridad se incrementan con la dosis, el tiempo de tratamiento, fármacos concomitantes y comorbilidades.
- La ivermectina se **metaboliza por el citocromo CYP3A4** a nivel hepático e intestinal. Esta característica farmacocinética es importante porque sería la causa de **interacciones farmacológicas** con medicamentos que se metabolizan por esa misma vía (Ej: warfarina, fenitoína, entre otras) que podría conllevar a los pacientes expuestos a estos medicamentos a mayor riesgo de problemas de seguridad. Adicionalmente, a la advertencia descrita en la ficha técnica de ivermectina sobre la posible interacción farmacológica con ivermectina, esta revisión incluye algunos casos clínicos que describen este problema.
- Según la base mundial de farmacovigilancia del UMC de la OMS, durante el año 2020, el **número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a ivermectina a nivel mundial se casi triplicaron en relación al año 2019**, siendo América la mayor reportante en comparación a otros continentes (es posible debido a mayor uso de ivermectina). Los problemas de seguridad más notificados fueron problemas de la **piel, trastornos generales (astenia, pirexia, fatiga, entre otros), trastornos gastrointestinales y neurológicos**.

- Por su parte, la base de reacciones adversas de Europa “EudraVigilance” administrada por la EMA, reporta haber registrado **2664 notificaciones** entre el periodo abril del 2020 hasta 15 de mayo del 2021, siendo las reacciones adversas más notificadas los problemas **generales, neurológicos y cutáneos**. No describen dosis de consumo, ni indicación, ni severidad de los casos reportados.
- El Ministerio de Salud de Perú, a través de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), lidera el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Desde el inicio de la pandemia hasta el 14 de mayo recibieron **1919 notificaciones** de sospechas de reacciones adversas a ivermectina, lo que corresponde a **3426 problemas de seguridad** (36 tipos de signos/síntomas), siendo los más frecuentes **diarreas, cefalea y dolor abdominal**. No se tuvo acceso a la información de la severidad de los casos, ni la vía de administración del producto farmacéutico, ni dosis. Es importante mencionar que, esta cifra puede ser considerada baja por el sub-registro en la notificación de RAM en el país.
- Se tiene conocimiento que las reacciones adversas neurológicas, principalmente encefalopatías post-exposición a ivermectina, tendrían mayor incidencia en zonas endémicas de oncocercosis, explicándose que la encefalopatía estaría relacionada a la presencia de microfilarias. Sin embargo, existen estudios de farmacovigilancia que exponen que este problema de seguridad también se ha presentado en regiones no endémicas, por lo que, se trataría de una **posible señal** (problema de seguridad no descrito en la ficha técnica del producto) y como consecuencia, se deberían tomar medidas para conocer mejor el perfil de seguridad de este producto y prevenir riesgos en las personas expuestas a ivermectina.
- Se han identificado otras señales para ivermectina durante la fase de seguridad post-marketing (a partir de sistemas de Farmacovigilancia), destacándose la **reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos** (DRESS, por sus siglas en inglés), otras **toxidermias severas** como la pustulosis exantémica generalizada.
- Finalmente, es importante considerar que el uso irracional de los medicamentos (automedicación, uso de medicamentos sin suficiente evidencia científica, polifarmacia, entre otros) es un problema latente en muchas partes del mundo. Es importante asegurar las buenas prácticas de prescripción las que tienen por objetivos: maximizar la efectividad, minimizar riesgos, minimizar costos y respetar la elección del paciente (previamente educado).

CARACTERÍSTICAS Y PERFIL DE SEGURIDAD DE IVERMECTINA

La ivermectina es un producto farmacéutico usado hace más de 30 años a nivel mundial. La evaluación del beneficio-riesgo de su uso oral de 150-200 µg/Kg en campañas masivas para la prevención y control de algunas parasitosis como malaria y oncocercosis en zonas endémicas hasta el momento es positivo.

Las vías de administración aprobada para ivermectina es la oral (jarabe y recientemente, tabletas) y para la aplicación local (loción o crema). La vía sub-cutánea no ha sido aprobada por ninguna agencia reguladora de medicamentos del mundo y solo está disponible para uso animal, sin embargo, de ser muy necesario su uso (cuando no se puede administrar por vía oral por riesgo de baja absorción Ej: microfilariasis), la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) puede autorizar su uso excepcional previa solicitud de permiso para su uso con el respectivo consentimiento informado por parte del paciente.

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de la ivermectina permiten definir la concentración sérica y la duración de la ivermectina en el organismo, por lo que podrían predecir la presencia de algún problema de seguridad en los pacientes expuestos a ivermectina. Así, es posible que la presencia de eventos adversos sea consecuencia de una mayor dosis acumulativa dependiente de la **condición clínica** de los pacientes y/o **administración concomitante de otros medicamentos** (1).

A continuación, se resume algunas características farmacocinéticas de ivermectina:

- Se absorbe por vía oral entre las 0,5 a 2,5 horas de su administración (2)
- Su biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos (3,4).
- Se metaboliza por el citocromo CYP3A4 a nivel hepático e intestinal.
- Es lipofílica, tiene un alto porcentaje de unión a proteínas y su volumen de distribución es amplio (3,1 a 3,5 l/kg).
- Su tiempo de vida media es aproximadamente 18 horas.

Perfil de seguridad según fichas técnicas aprobadas por algunas agencias reguladoras de medicamentos

La ficha técnica es la información técnica del producto farmacéutico dirigida al profesional de la salud aprobada por la agencia reguladora de medicamentos de cada país, que contiene información necesaria, importante y balanceada que permita hacer un uso adecuado del mismo y de este modo, minimizar los riesgos asociados al uso del producto farmacéutico. La información de seguridad de este documento es de mucha importancia para la evaluación de señales¹ en farmacovigilancia.

Se ha realizado una búsqueda de las principales fichas técnicas disponibles para las marcas de ivermectina registradas. Se aprecia que existe diferencias en la información (pese a tratarse del mismo producto), esto es debido a que algunos países al tener sistemas sólidos de farmacovigilancia pueden actualizar oportunamente la información

¹ Señal: Información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

de seguridad. A continuación, se presentan fichas técnicas con las secciones de seguridad más importantes:

Tabla N° 01 Fichas técnicas disponibles en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT)

Ivermectina	DIGEMID (Perú)	ANMAT (Argentina)
Marcas	Se describen 10 registros con el nombre de Ivermectina.	Se describen 18 registros entre ellos se nombran las marcas: Solantra, Ivercrem, ivermectin comprimidos, nematel duo y otras.
Presentaciones	Vía oral: Tabletas 3 mg y 6 mg, Solución oral: 6 mg/mL.	Vía oral: Comprimidos de 3 y 6 mg. Vía tópica: Loción 0.5 %, crema 1 %.
Indicaciones	Vía oral: Strongiloidosis intestinal, infección por <i>Onchocerca volvulus</i> , no la etapa adulta.	Vía oral: • Oncocercosis • Strongiloidosis Vía tópica: • Escabiosis • Lesiones inflamatorias de la rosácea • Pediculosis
Reacciones adversas	Ficha técnica: Se han reportado efectos cutáneos y sistémicos manifestándose en forma leve transitoria, generalmente aparecen entre las 2 y 8 horas después de su administración, la incidencia se incrementa con la dosis y el tiempo de tratamiento. Frecuentes: Dolor abdominal, visión borrosa, mareos. Poco frecuentes: Eosinofilia, diarrea, cefaleas, hipertermia, hipotensión, incremento de enzimas hepáticas, insomnio cansancio, adormecimiento e hipersensibilidad (cutánea, angioedema, anafilaxia), limbitis y conjuntivitis. Raras: Reacción de Mazzotti (es una reacción rara pero grave), cambios moderados en el ECG, mialgias, edema periférico y facial, reacción de Mazzotti (en oncocercosis), fiebre, linfadenopatía, daño ocular.	Post-Comercialización: Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Exacerbación de asma Dolor de espaldas Confusión, Fiebre y convulsiones.

Tabla N° 02 Fichas técnicas de Ivermectina disponibles en Food and Drug Administration (FDA), Government Health of Canadá y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ivermectina	FDA	Health Canada	AEMPS
Marcas	Stromecol, Ivermectina	Stromecol, Rosiver	Ivergalen Soolantra
Presentaciones	Vía oral: Tableta 3 mg y 6 mg Vía tópica: Loción y crema tópica	Vía oral: Tabletas 3 mg Vía tópica: Crema 1 %.	Vía oral: Tableta 3 mg Vía tópica: Crema tópica 10 mg/g
Indicaciones	Vía oral: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Strongyloides stercoralis</i> • <i>Onchocera volvulus</i>. Vía tópica: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones inflamatorias de rosácea. • Pediculosis 	Vía oral: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Strongyloides stercoralis</i> • <i>Onchocera volvulus</i> Vía tópica: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones inflamatorias de rosácea. 	Vía oral: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Strongyloides stercoralis</i> • Microfilaremia sospechada o diagnosticada en pacientes con filariasis linfática debida a <i>Wuchereria bancrofti</i>. Vía tópica: <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones inflamatorias de rosácea. • Sarna sarcóptica.
Reacciones adversas	Post marketing: Vía oral: Hipotensión Empeoramiento del asma bronquial Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	Post marketing: Vía oral: Hipotensión, Empeoramiento del asma bronquial Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Hemorragia Conjuntival Convulsiones Hepatitis Elevación de las enzimas hepáticas y Elevación de bilirrubina. Vía tópica: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Eritema en el lugar de aplicación, dermatitis de contacto (alérgico o irritante), rosácea agravada, hinchazón de la cara.	Vía oral: Frecuentes: Transaminasas elevadas., Leucopenia, linfadenopatía, Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos Vía Tópica: Agravamiento de la rosácea

Tabla N° 03 Bases de datos con información sobre indicaciones y reacciones adversas de ivermectina

Ivermectina	MICROMEDEX	UptoDate	PubChem
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Oncocercosis • Estrongiloidiasis • Pediculosis capitis. • Rosácea y lesiones inflamatorias • Escabiosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Oncocercosis • Estrongiloidiasis • Pediculosis capitis • Rosácea • Sarna • Filariasis linfática • Loiasis • Infecciones por mansonella • Esquistosomiasis • Tenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Oncocercosis • Estrongiloidiasis • Sarna. • Filariasis linfática, • Tricuriasis • Ascariasis • Enfermedades por anquilostomas • Ancilostomiasis
Reacciones Adversas	<p>Comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatológicas: Prurito (2.8 %), urticaria (0.9 %). <p>Serios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunológico: Reacción de Mazzotti. • Neurológico: Convulsiones 	<p><1%, post comercialización y / o informes de casos:</p> <p>Distensión y dolor abdominal, marcha anormal, sensación anormal en los ojos, anemia, anorexia, uveítis anterior, ataxia, dolor de espalda, enfermedad cerebral (rara; asociada con loiasis), malestar en el pecho, coma, confusión, hemorragia conjuntival (asociada con oncocercosis), estreñimiento, somnolencia, disnea, exacerbación del asma, enrojecimiento de los ojos, edema de párpados, fatiga, incontinencia fecal, dolor de cabeza, hepatitis, hipotensión, aumento de la bilirrubina sérica, queratitis, leucopenia, cambios en el estado mental, mialgia, dolor de cuello, uveítis posterior, convulsiones, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, estupor, pérdida temporal de la visión, necrólisis epidérmica tóxica, temblor, incontinencia urinaria, urticaria, vértigo, vómitos, debilidad.</p>	<p>Tasa baja de elevaciones de las aminotransferasas séricas.</p>

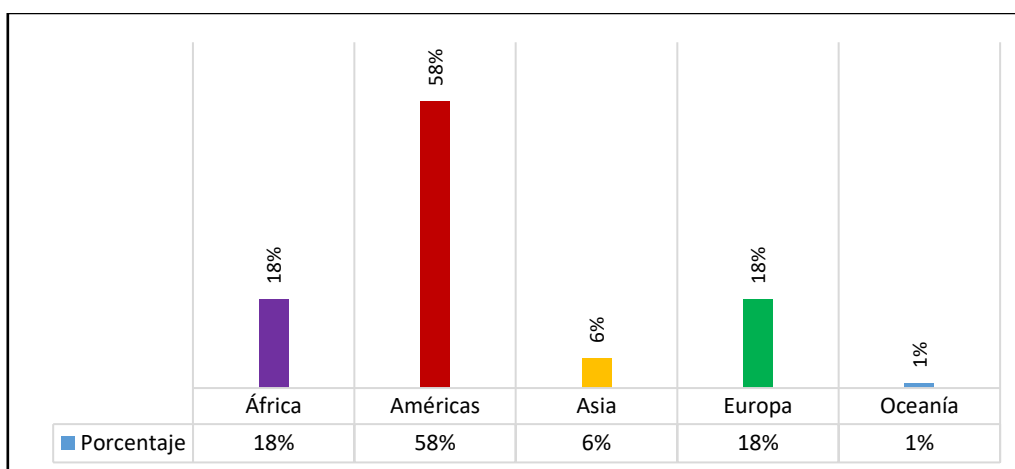
Asimismo, se detallan los EA (síntomas y signos) más notificados según el sistema afectado:

Tabla. N.º 04 EA registrados para ivermectina por sistema afectado

Sistema afectado	Signos y síntomas notificados
Piel y del tejido subcutáneo	Prurito, eritema, erupción, rosácea, sensación de ardor en la piel, piel seca, irritación de la piel, exfoliación de la piel, urticaria, acné, dolor de piel, erupción eritematosa, dermatitis, erupción papular, dermatitis de contacto, erupción pruriginosa.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, pirexia, fatiga, condición agravada, eritema en el lugar de aplicación, dolor, hinchazón de la cara, prurito en el lugar de aplicación, dolor en el lugar de aplicación.
Gastrointestinales	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal superior, malestar abdominal, estreñimiento, flatulencia.
Sistema nervioso central y periférico	Dolor de cabeza, mareos, sensación de ardor, somnolencia, estado de coma, parestesia
Lesiones, intoxicaciones, complicaciones de procedimientos, otros	Uso no autorizado, uso del producto en indicación no aprobada, programa inadecuado de administración del producto, técnica incorrecta en el proceso de uso del producto, sobredosis intencional, error de administración del producto, problema con el uso del producto, duración incorrecta de la administración del producto, sobredosis, problema de uso intencional del producto, exposición accidental al producto, uso indebido intencional del producto.

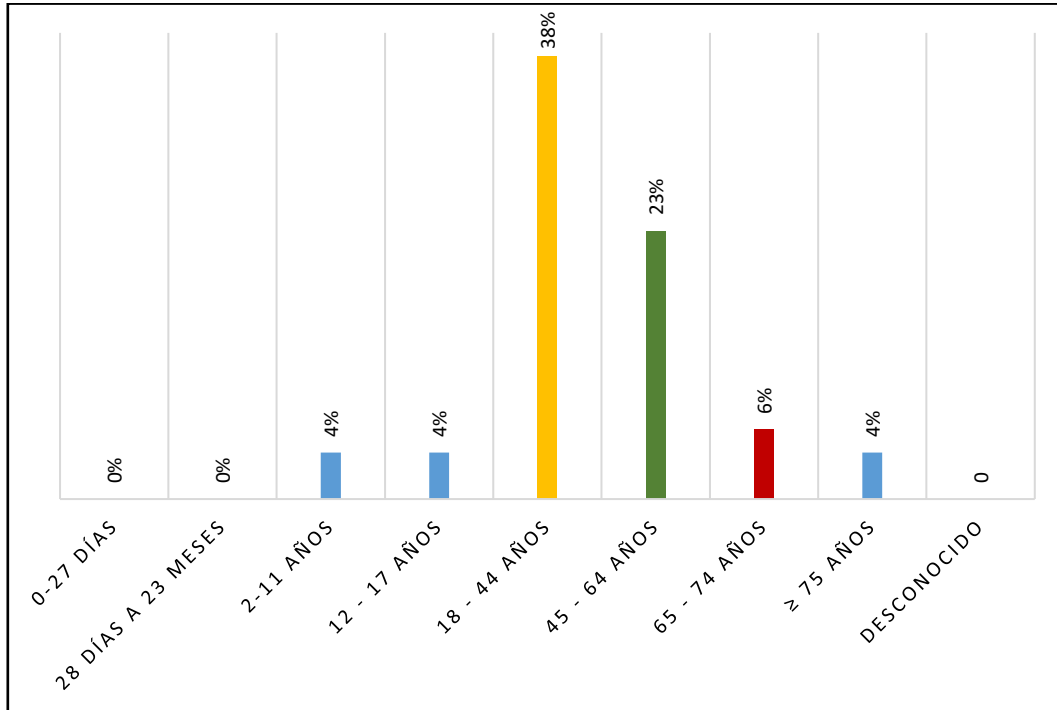
Asimismo, del total de notificaciones de EA registradas en el VIGIACCESS, el 98% tenía información sobre el lugar donde ocurrió la notificación o problema de seguridad. Según esta distribución geográfica, la mayoría de reportes provienen del continente americano (no se especifica el país)

Fig. N° 02 EA registrados para ivermectina según distribución geográfica



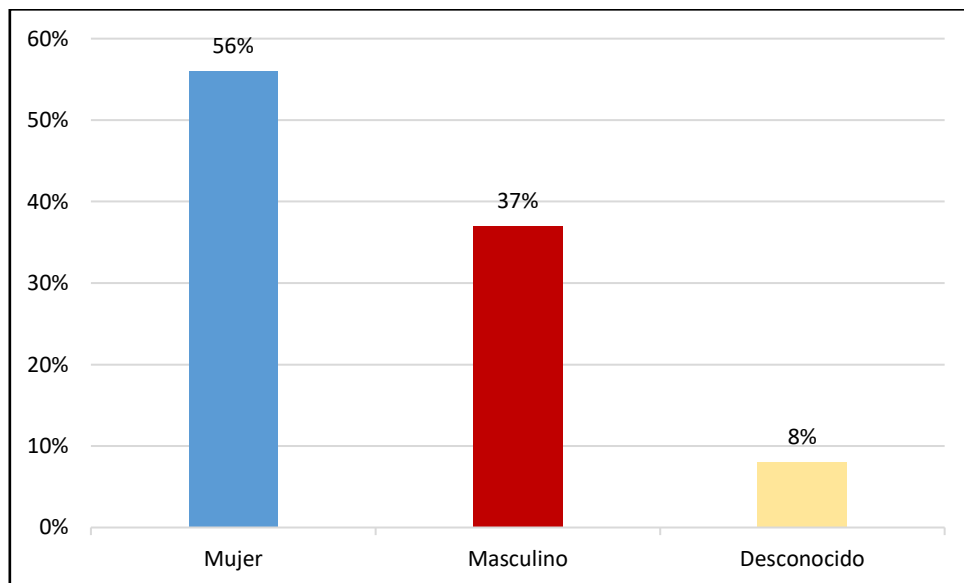
Con respecto a la edad, el rango de edad con mayor número de notificaciones de EA fue el 18 a 44 años, seguido del de 45 a 64 años, es posible que este grupo de personas hayan estado más expuestas a la ivermectina.

Fig. N.º 03 Porcentaje de EA registrados para ivermectina según grupos de edad



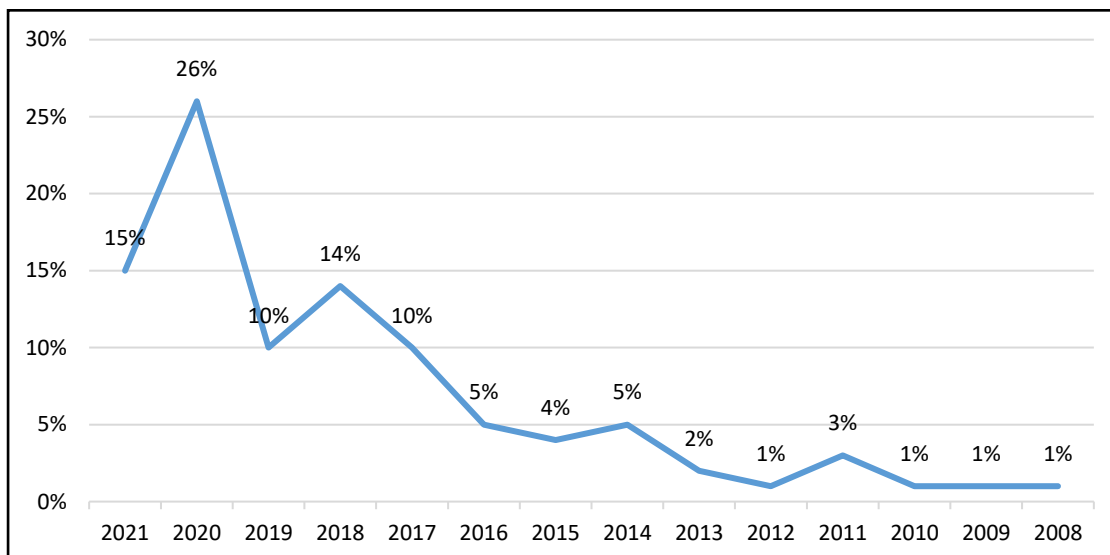
En relación al género, las mujeres fueron las más afectadas (56%). Se desconoce si el grupo femenino estuvo más expuesto a la ivermectina.

Fig. N.º 04 Porcentaje de EA registrados para ivermectina según género



Finalmente, la proporción de notificaciones de EA para ivermectina fue mayor durante el año 2020 (26%), esto podría explicarse porque en algunos países se inicio el consumo de ivermectina para prevenir/trata la infección por SARS-CoV-2 a pesar de no contar con suficiente evidencia que sustente su uso.

Fig. N.º 05 Porcentaje de EA registrados para ivermectina según año

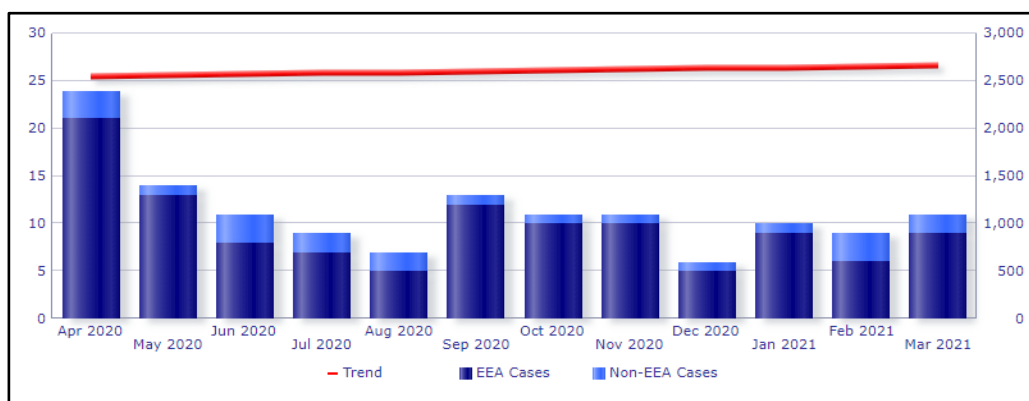


1. Información reportada en la EudraVigilance (5)

EudraVigilance es el sistema para la gestión de información pre y post-marketing de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Europa. La agencia europea reguladora de medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) es responsable de su administración en representación de la unión europea.

Se realizó una búsqueda sobre los reportes de casos de SRAM relacionados a ivermectina en EudraVigilance. En total se registraron **2664 notificaciones** entre el periodo abril del 2020 hasta 15 de mayo del 2021. Se resalta que esta información no especifica farmacéutica ni el motivo de prescripción o su uso.

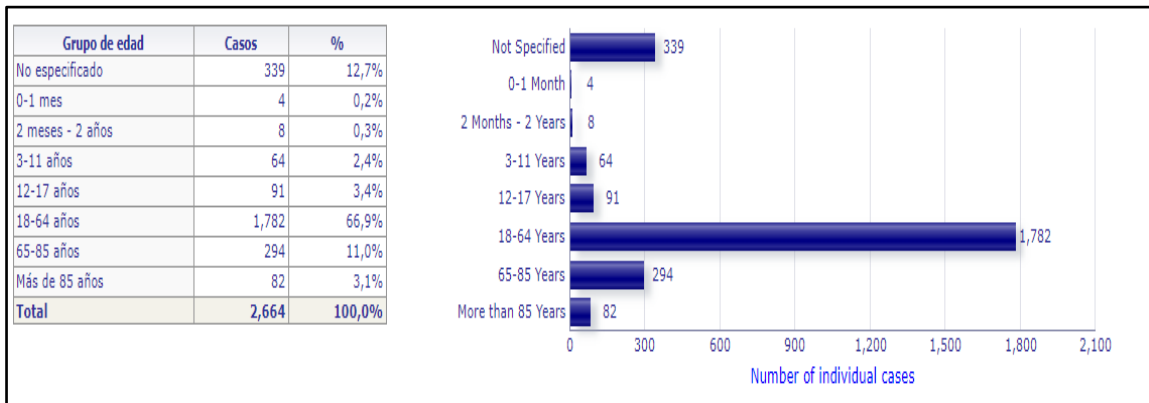
Fig. N.º 06 Porcentaje/ número de SRAM para ivermectina registrados en EudraVigilance



*EEA: SRAM ocurrida dentro de la unión europea

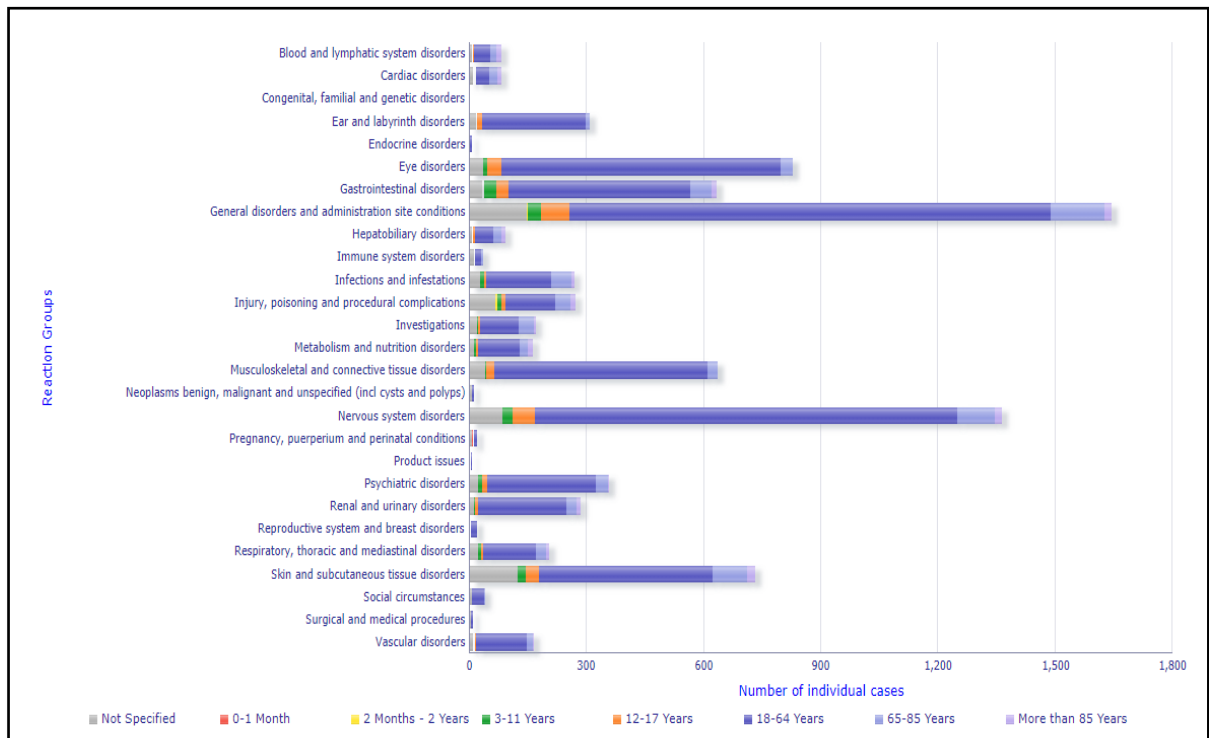
En la Fig. N°06 se observa que algunos meses presentan mayor número de notificaciones de SRAM a ivermectina. Esto posiblemente se deba a la introducción masiva de este producto a pesar de no contar con suficiente evidencia científica o probablemente, al iniciar la pandemia y con ella el uso de productos fuera de etiqueta “off-label”, muchos países con sistemas sólidos de farmacovigilancia duplicaron sus actividades.

Fig. N.º 07 Casos de SRAM para ivermectina según edad, registrados en EudraVigilance



En la Fig. N°7 se describe la distribución de personas por rango de edad quienes manifestaron alguna sospecha de reacción adversa. Se observa que los de 18-64 años de edad representan un 66.9 %, seguido de los de las personas en el rango de edad de 65-85 años, quienes representan un 11 %.

Fig. N.º 08 SRAM para ivermectina según sistema afectado



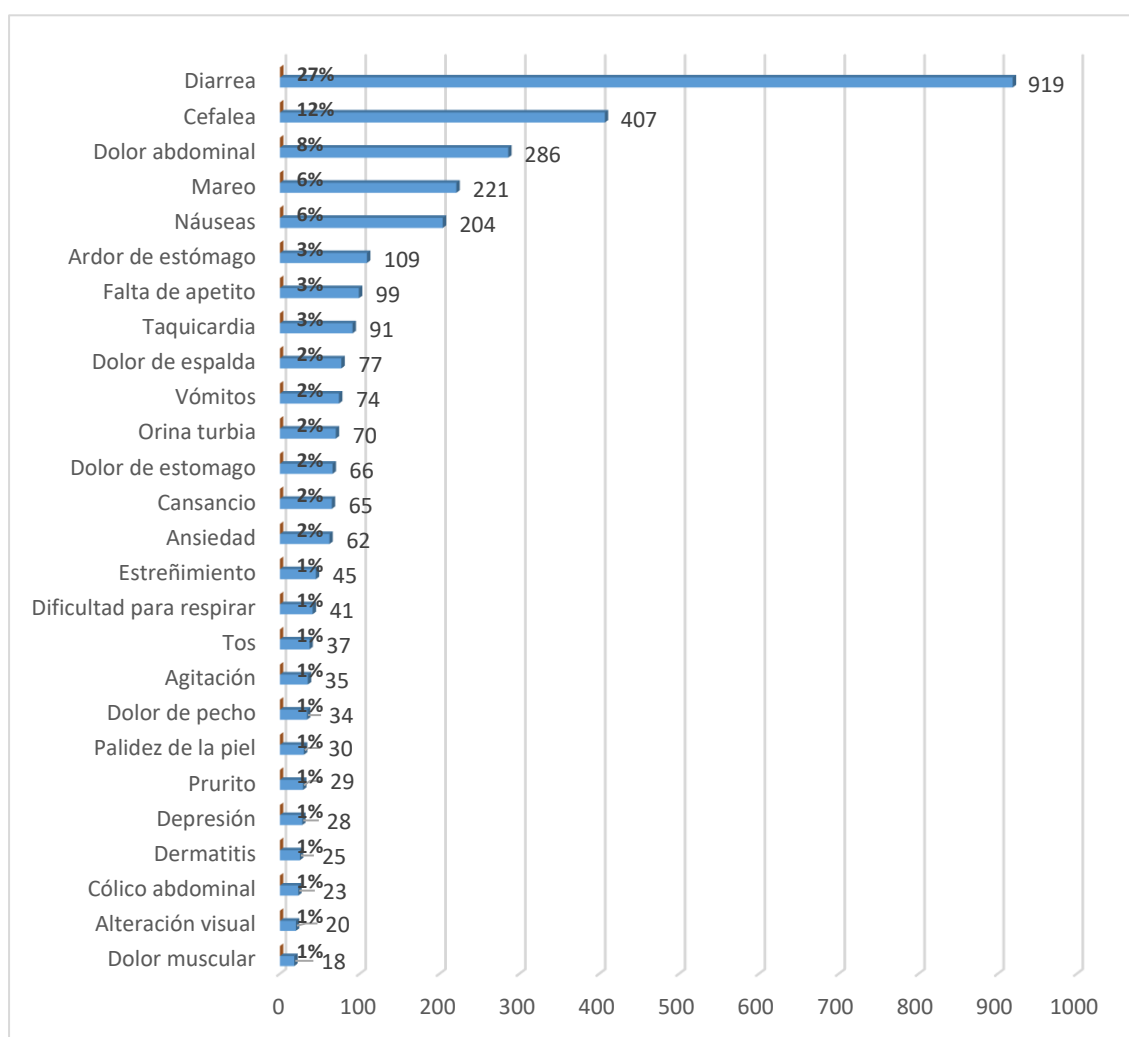
Según lo registrado en la EuraVigilance, los trastornos más frecuentes fueron los generales, seguidos de los nerviosos y los oftalmológicos.

2. Información reportada por la Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID)

Con fecha 10 de mayo del presente año, se solicitó al Ministerio de Salud (MINSA) la información sobre las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a ivermectina que la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú recibió a partir del año 2020.

Según la información remitida, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) de la DIGEMID entre el periodo 2020 (no especifica mes ni día) y 14 de mayo del 2021 recibió **1919 notificaciones** de casos de pacientes posiblemente afectados por ivermectina, siendo en total **3426 reacciones adversas**, esto debido a que una notificación puede informar más de un síntoma y/o síntoma (reacciones adversas). Cabe indicar que, la información recibida no especifica las características del uso del producto (forma farmacéutica, motivo de prescripción, dosis, vía de administración, entre otros). Asimismo, se desconoce el total de la población expuesta por lo que no se puede estimar un riesgo absoluto.

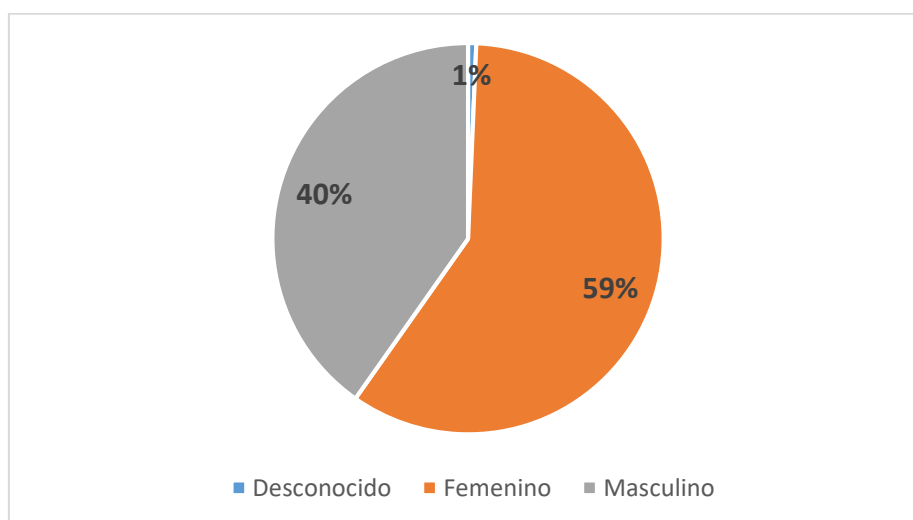
Fig. N.º 09 SRAM a ivermectina recibidas por la DIGEMID



Se describen 36 tipo de reacciones adversas más reportadas, posiblemente relacionadas a la exposición a ivermectina, siendo las más reportadas **diarreas, cefalea y del dolor abdominal** (ver Fig. N°09). No se ha obtenido información de la evaluación de la causalidad de cada caso ni el grado de severidad de los signos y/o síntomas.

En cuanto a la distribución de personas por sexo (figura N°10), se observa que las mujeres fueron el grupo de pacientes más afectadas con al menos una sospecha de reacción adversa a ivermectina (59%).

Fig. N.º 10 SRAM a ivermectina remitidas a la DIGEMID según género



3. Información reportada por el Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) (6)

Según el informe de Farmacovigilancia N°06-2020 “Farmacovigilancia intensiva al tratamiento farmacológico de COVID-19 en pacientes moderados y graves”, entre el periodo 20 de abril al 07 de junio del 2020, médicos del servicio de alergia e inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins siguieron a 1001 pacientes hospitalizados por la COVID-19; de los cuales 104 presentaron al menos una sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), considerándose un riesgo absoluto de 10,3%. De este total, la ivermectina posiblemente estuvo asociada a los problemas de seguridad de nueve (09) pacientes, siendo los principales **trastornos hepáticos y gastrointestinales**.

CASOS PUBLICADOS SOBRE EVENTOS ADVERSOS SERIOS A IVERMECTINA

Se realizó una búsqueda de los casos/serie de casos publicados de eventos adversos serios relacionados a la exposición a ivermectina en las diferentes bases de datos científicas disponibles. Dentro de los casos encontrados se destacan las lesiones severas dermatológicas, incluso a dosis única en la mayoría de casos. Los casos descritos presentaban información limitadas sobre los antecedentes clínicos de los pacientes afectados y solo (05) tenían evaluación de causalidad utilizando la escala de Naranjo (cuatro casos probables y uno definido)

Tabla. N.º 05 Casos clínicos publicados sobre EA severos relacionados con la exposición a ivermectina

Autor	Edad	Género	Indicación de ivermectina	Dosis de ivermectina	Problema de seguridad	Causalidad
Desmond Aroke 2017 (7)	38	M	filariasis	12 mg por VO Dosis única	Síndrome de Stevens Johnson (Secreción ocular, erupción facial y ampollas en la mucosa oral.)	-
Calypse Asangbe Ngwasiri, 2018 (8)	75	M	filariasis	12 mg VO Dosis única	Erupción fija medicamentosa (Múltiples lesiones hiperpigmentadas eritematosa circular bien definida de 1 x 3 cm a 7 x 10 cm en cara, cuello, ingle y ambas extremidades, ocupando dos tercios de su superficie corporal total.)	Escala de Naranjo - Probable
C Mara 2004(9)	65	M	Escabiosis	15 mg VO Dosis única	Toxicodermia farmacológica <i>Lesiones tras el primer tratamiento:</i> Lesiones psoriasiformes en manos y pies, hiperqueratosis ungueal, eritema escamoso de cara, cuero cabelludo, cuello y tronco. <i>Tres días después del segundo tratamiento:</i> pirexia 38,5 ° C, lesiones eritematosas difusas, papulares, escamosas, pruriginosas y edema de miembros inferiores.	-
J Sanz – Navarro 2017 (10)	23 pac.	M(n=15) F(n=8)	Escabiosis	200 ug/kg (n=10), 400 ug/kg (n=13) VO Dosis única	Eczema y Xerodermia placas eczematosas eritematosas eritematosas con prurito localizadas en el tronco, extremidades, y más prominentes en pliegues interdigitales, xerosis. reacción cutánea leve similar a Mazzotti	-
Fujimoto Kazuhisa 2014 (11)	90	M	Escabiosis	3 semanas con 6 mg, y luego 3 semanas más con 12 mg por VO	Erupción farmacológica de las mucosas (costras hemorrágicas alrededor de la boca y erosión de la superficie de la lengua)	-
T Cruel 1997 (12)	-	-	Loiasis	-	Insuficiencia renal grave	-
Upinder Kaur 2017 (13)	65	M	anquilostomiasis	12 mg VO Dosis única	Delirio inducido por ivermectina-albendazol (agitación intensa, tendencia a	Escala de Naranjo - Probable

Autor	Edad	Género	Indicación de ivermectina	Dosis de ivermectina	Problema de seguridad	Causalidad
					correr, comportamiento abusivo, expresiones faciales extrañas y risa anormal)	
Satyakam Mohapatra 2015 (14)	10	M	Sospecha de parasitosis intestinal	6 mg	Psicosis inducida por ivermectina-albendazol	Escala de Naranjo - Definitivo
A Sparsa , 2006 (15)	72	M	Escabiosis	-	Hepatitis asociada a proteinuria (dos días después de tomar ivermectina, el paciente presentó dolor abdominal difuso y náuseas. Las pruebas de laboratorio revelaron citólisis con transaminasas a 2,5 N, proteinuria a 2,1 g / 24 h	Escala de Naranjo - Probable
	86	F	Escabiosis	200 µg / kg VO Dosis única	Toxicidad por ivermectina (Tres días después de dosis única de IVM, se observó la aparición de episodios intermitentes de taquicardia sinusal con disnea asmática regresiva en 24-48 horas de oxigenoterapia sin recaída.)	-
Olivia Veit 2006 (16)	20	F	Loiasis	15 mg VO Dosis única	Hepatitis Dolor abdominal difuso moderado, Enzimas hepáticas elevadas, (ALAT 907 UI/l, ASAT 279 UI/l), hallazgos de la biopsia fueron consistentes con la resolución de la hepatitis aguda inducida por fármacos.	-
Tatvam T. Choksi 2016 (17)	62	M	estrongiloidiasis crónica	12 mg VO Dosis única	Agravamiento de la hiperinfección Strongyloides stercoralis y síndrome de disfunción orgánica por IVM (Hipo, malestar abdominal, hemoptisis, detección de anemia macrocítica y trombocitosis)	-
Seegobin K(18)	45	M	Sospecha de pediculosis	15 mg VO Dosis única	NET	Escala de Naranjo Probable

ESTUDIOS O CASOS DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON IVERMECTINA

Como se mencionó inicialmente, la ivermectina al ser metabolizada hepáticamente por el CYP3A4 tiene mayor riesgo teórico de interactuar con otros productos farmacéuticos que se metabolizan por el mismo sistema, dentro de los que se resalta a la fenitoína, antifúngicos y benzodiazepinas. Diversas fuentes describen este riesgo de interacción que podría poner en riesgo la vida del paciente. A continuación, se detallan algunas de las interacciones farmacológicas más comunes:

Tabla. N.º 06 Principales interacciones farmacológicas de la ivermectina

Aumenta concentraciones de ivermectina	Reduce concentraciones de ivermectina	Ivermectina potencia el efecto de la droga
Atazanavir	Efavirenz	Sirolimus
Claritromicina		Tacrolimus
Eritromicina		Warfarina
Alcohol		
Itraconazol		
Ketoconazol		
Posaconazol		
Ritonavir		
Benzodiazepinas		

Al respecto, se realizó una búsqueda de casos o series de casos que describan problemas de seguridad relacionados a la **interacción farmacológica** entre los fármacos arriba señalados y la ivermectina.

Hemorragias

Solo se encontró un caso (01) de un paciente anticoagulado crónicamente con warfarina que presentó un **hematoma masivo oral** tras el consumo de ivermectina:

Autor	Edad	Género	Antecedente clínico	Indicación de ivermectina	Dosis de ivermectina	Problema de seguridad	Evaluación de causalidad
Brian Wesley Gilbert 2017 (19)	68	M	Crónicamente anticoagulado con warfarina 5 mg (INR=3.1) por bypass coronario, fibrilación auricular, ACV	Escabiosis	3 mg	Hematoma masivo oral. Un mes después INR >20 (toxicidad por interacción farmacológica)	Escala de Naranja Probable (07 puntos)

Este problema de seguridad se podría explicar asumiendo que el uso concomitante de warfarina con ivermectina podría exacerbar el riesgo de sangrado en el paciente, esto debido a que podría prolongar el tiempo de protrombina al inhibir los factores de coagulación dependientes de vitamina K (factores II, V, VII y X) (20,21). Asimismo, a pesar que la ivermectina ha demostrado tener una vida media de aproximadamente 18 horas, se tiene conocimiento que existirían al menos 10 metabolitos que podrían permanecer por mayor tiempo en el organismo y podrían producir efectos a largo plazo sumado a ello el tiempo de vida media de la warfarina (alrededor de 40 horas) lo que podría significar un efecto sinérgico en la aparición de sospechas de reacción adversas. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ivermectina en la población dependiente de anticoagulación.

Neurotoxicidad

Algunos estudios in vitro, explican el potencial de neurotoxicidad de la ivermectina, eso debido a que puede cruzar los canales de cloro activados por GABA presentes en el sistema nervioso central (SNC). Este riesgo puede verse incrementado en pacientes con un aumento de la permeabilidad endotelial de la barrera hematoencefálica (BHE), tales como **aquellos infectados por SARS-CoV-2** (1,22). Además, aquellos que consumen concomitantemente **Lopinavir/ritonavir** (L/R), también podrían ser susceptibles a concentraciones sistémicas mayores de ivermectina porque L/R inhibe el CYP450 3A4 que es la principal vía metabólica de ivermectina. Además, el **ritonavir** puede inhibir una de las principales bombas de efluentes de la BHE, la glicoproteína P, favoreciendo la neurotoxicidad (23).

Finalmente, este problema de seguridad puede presenciarse mediante la interacción farmacológica entre la ivermectina y los **benzodiacepinas**. Así, Chandler describió cuatro (04) casos de pacientes que consumieron concomitantemente ivermectina y benzodiacepinas, lo que trajo como consecuencia la presencia de problemas neurológicos (24). Por lo tanto, al existir el riesgo farmacocinético de problemas neurológicos/neurotóxicos tras la interacción farmacológica entre ivermectina y fármacos como **Lopinavir/ritonavir, fenitoína, benzodiacepinas**, no se aconseja su uso en pacientes que reciben estos medicamentos.

Miopatías

La base de datos DRUGBANK describe el riesgo de **miopatía, rabdomiólisis y mioglobinuria** al combinar ivermectina con los siguientes fármacos: captopril, metildopa, metrotexato, ranitidina, metoclopramida, sulfametoxazol, colchicina, ácido alendrónico, amiodarona, anfotericina B, atorvastatina, leflunomida y montelukast (25)

Estudios sobre de farmacovigilancia de ivermectina

Serious adverse reactions associated with ivermectin: A systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the World (26)

Campillo *et. al* realizaron una revisión sistemática sobre sospechas de reacciones adversas (SRAM) a ivermectina reportadas en Vigibase con la finalidad de realizar un análisis de disproporcionalidad de reporte utilizando el método caso/no caso para calcular “reporting odds ratio” (ROR), siendo los casos la proporción de eventos adversos reportados a ivermectina (de tipo nervioso, cutáneo, psiquiátrico, respiratorio, renal, hepático y cardíaco) en relación a eventos adversos reportados para benzimidazoles. Los autores consideraron evaluar las diferencias de resultados de acuerdo al origen geográfico (zona africana subsahariana versus otros lugares del mundo).

Los autores encontraron en total 2041 SRAM que ocurrieron posterior a la administración de agentes antinematodos durante el periodo diciembre 2003 a julio 2020, de los cuales 667 corresponden a ivermectina. La mayoría de estos problemas de seguridad reportados ocurrieron en el grupo de 18 a 44 años (43,7%) y en varones (55,2%). La indicación más frecuente de ivermectina fue oncocercosis, no se detalla la dosis administrada. A continuación, se muestra las 10 SRAM más reportadas para este producto:

Problemas de seguridad	Casos en África Subsahariana	Casos en otras partes del mundo	Total de casos
<i>Encefalopatía</i>	32	23	55
<i>Síndrome confusional</i>	6	16	22
<i>Toxidermia*</i>	8	25	33
<i>Trastornos psicóticos</i>	1	10	11
<i>Problemas renales</i>	1	18	19
<i>Problemas hepáticos</i>	2	51	53
<i>Reacción de Mazzotti</i>	34	8	42

* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), Steven Johnson syndrome (SJS) , NET y pustulosis exantémica generalizada (PEG)

Tabla N° 07 SRAM reportadas para ivermectina

Con respecto al análisis de disproporcionalidad, los autores explican que la notificación de SRAM serias como toxidermias (aROR: 4.43, IC 95%: 2.07–9.47), encefalopatías (aROR: 9.23, 95% IC 95%: 4.56–18.61) y síndrome confusional (aROR: 4.05, IC 95%: 1.81–9.09) por ivermectina fue mayor en relación a los benzimidazoles. Asimismo, concluyen que la **encefalopatía** no solo se presentó en países africanos subsaharianos, sino en otras partes del mundo (aROR= 6.30, IC95% 2,68 – 14,8%), por lo que se resalta que este problema de seguridad no es propio de las regiones endémicas de oncocercosis, tal como lo describe el inserto del producto, por lo tanto, podría considerarse **una posible señal**.

Adicionalmente, los autores describen toxidermia severa (nueve casos de DRESS y dos casos de PEG, ninguno reportado en la literatura científica) y la consideran como otra posible señal. Esto debido a que la Administración de alimentos y drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el inserto de la ivermectina considerando a NET y SSJ como posibles riesgos, más no a DRESS ni PEG.(ya que este problema de seguridad no está en el inserto ni fecha técnica de ivermectina).

Con respecto a los resultados de este estudio, específicamente la señal de “encefalopatía post-ivermectina indicada para otras parasitosis diferentes a oncocercosis o loasis”, es importante tener en cuenta que la proporción

Finalmente, los investigadores señalan la importancia de incrementar el número de notificaciones de SRAM y mejorar las actividades de farmacovigilancia, especialmente en países africanos.

Central and Peripheral Nervous System Disorders Following Ivermectin Mass Administration: A Descriptive Study Based on the Democratic Republic of Congo Pharmacovigilance System (Nzolo 2017) (27)

Algunos países del continente africano, desde hace décadas atrás, llevan realizando campañas de salud para el control y la eliminación de parasitosis endémicas de la región. De hecho, algunos han considerado la **implementación de sistemas de farmacovigilancia** que les permitan recoger información sobre **sospechas de reacciones adversas (RAM)** durante el **uso masivo de ivermectina**.

Así, la República Democrática del Congo, ha desarrollado un programa de farmacovigilancia espontánea para identificar casos de RAM en pacientes que reciben una dosis única de ivermectina 150 µg/kg anualmente. A partir de la información disponible en el VigiBase² del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Nzolo y col., tras un análisis descriptivo de los reportes de farmacovigilancia durante el periodo 2009 al 2013, encontraron un **total de 52 pacientes** que presentaron al menos un problema de seguridad tras el uso de la ivermectina, siendo el tiempo promedio de inicio de los síntomas **2,6 días** tras el consumo de ivermectina.

Del total de notificaciones, los problemas más frecuentes fueron **trastornos del sistema nervioso central y periférico** (100%) (cefaleas, trastornos de la marcha, coma, estupor), seguido de **trastornos generales** (69%), **vasculares** (33%) y **urinarios** (23%), también se evidenciaron seis casos de trastornos **psiquiátricos**, entre otros (artralgia, prurito, fiebre, etc). Es importante mencionar que, la sumatoria de estas prevalencias no corresponde al total del RAM registradas, esto debido a que un paciente puede tener una o más RAM.

Autores como Boussiquet *et al.* han considerado la posible relación entre la concentración sérica de microfilarias y la presencia de RAM serias. Sin embargo, según lo descrito por Nzolo y col., no todos los pacientes que desarrollaron RAM serias tuvieron microfilarias séricas. Por lo tanto, recomiendan la implementación de farmacovigilancia activa y estudios Farmacoepidemiológicos para identificar la posible relación entre RAM severas, especialmente encefalopatías, y la concentración sérica de microfilarias.

Clinical picture, epidemiology and outcome of Loa-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon (Boussinesq, 2003) (28)

El objetivo de este estudio fue caracterizar las **RAM serias** reportadas tras el consumo de ivermectina 150 µg/kg durante el periodo 1988 hasta enero del 2002 a través del Programa de Donación de Mectizan® (ivermectina) implementado en varios países africanos.

² VIGIBASE: Base que recoge información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos y es administrada por la Autoridad Nacional de Medicamentos de cada país.

Los autores encontraron en total 187 casos de RAM serias (159 de Camerún, 14 de Sudán, 6 de Nigeria, 5 de la República Africana del Congo y 1 de la República Central Africana), de los cuales el 35% (n=65) fueron categorizados como **posibles o probables casos de encefalopatía** y que aparecieron **posterior al consumo de ivermectina**. Estos últimos casos fueron investigados clínica y epidemiológicamente para evidenciar la posible relación con la filariosis. Los autores concluyen que el mayor riesgo para las encefalopatías severas es la concentración sérica inicial de microfilarias. Sin embargo, consideran que se debe realizar más investigación para corroborar esta hipótesis y definir los mecanismos de acción responsables de estos eventos.

Al igual que este estudio, algunos han reportado eventos adversos neurológicos serios, especialmente **encefalopatía**, tras la administración de ivermectina como parte del tratamiento y control de oncocercosis, suponiendo, en la mayoría de casos, una relación entre las mismas parasitosis con estos problemas neurológicos más que un efecto tóxico directo de la ivermectina **(29–32)**. Asimismo, algunos autores han explicado el rol concomitante de la infección por *Loa Loa* y la presencia de variantes del gen *mdr-1* de permitir el ingreso de la ivermectina en el sistema nervioso central y producir eventos adversos neurológicos serios **(33)**. Por lo que, la posible asociación entre ivermectina y los problemas neurológicos serios tras su consumo es controversial.

Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin-Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis? (Chandler, 2017) (24)

Chandler realizó una investigación que tuvo como finalidad identificar reportes de eventos adversos neurológicos serios a ivermectina indicada para cualquier tratamiento diferente a la prevención y/o control de oncocercosis. Para ello caracterizó los reportes de eventos adversos a ivermectina registrados en la base de datos VIGIBASE administrada por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la salud. Es relevante mencionar que, VIGIBASE centraliza las notificaciones de eventos adversos de más de 120 países integrantes del Sistema Internacional de Farmacovigilancia.

Hasta noviembre del 2016, la autora identificó 1668 reportes de eventos adversos a ivermectina siendo los más prevalentes prurito (25,3%), cefalea (13,9%) y mareos (7,5%). Con respecto a los trastornos neurológicos, la autora informa que detectó 426 notificaciones, de las cuales aproximadamente el 37% fue catalogado como serio. La mayoría de estos últimos reportes provenían del continente africano (61%) seguido del americano (21%).

Posteriormente, Chandler evaluó 28 casos de eventos adversos neurológicos serios luego de excluir varios reportes por no cumplir con los criterios de inclusión propuestos (enfermedades neurológicas concomitantes, falla hepática, enfermedades oncológicas, exposición accidental a ivermectina, entre otras). Los casos se presentaron en países europeos y en Norteamérica. Tanto mujeres como hombres fueron afectados en la misma proporción y el rango de edad fue 11 a 97 años. La aparición de síntomas neurológicos se dio entre las primeras horas hasta 14 días posterior a la exposición a ivermectina. El rango de dosis de ivermectina reportada fue 3 a 24 mg dosis única en la mayoría de casos, algunos reportaron doble dosis de ivermectina semanal, no se registró ningún caso de sobredosis. Los eventos adversos reportados fueron **imposibilidad de caminar, depresión o pérdida de conciencia, convulsiones, encefalopatía, coma, tremor**. Dos (02) pacientes fallecieron, uno de ellos por asfixia cinco días después de haber recibido una dosis de ivermectina y otro por sepsis con falla multiorgánica, posterior al remplazo de válvula aórtica quien tenía como antecedente arteritis de células gigantes y recientemente, fue diagnosticado con el síndrome de hiperinfección por *S. stercoralis*, por lo que recibió tres dosis de 12 mg de

ivermectina cada 48 horas vía oral y dos dosis de ivermectina subcutánea. La autopsia de este último paciente reveló altas concentraciones de ivermectina en el tejido cerebral después de 14 días de la última dosis **(34)**.

Es importante mencionar que, la autora encontró nueve (09) casos que, al retirárseles la ivermectina, los síntomas neurológicos desaparecieron, asimismo, describe tres (03) casos de **re-exposición positiva**, es decir, tres pacientes fueron re-expuestos a ivermectina y presentaron la misma sintomatología inicial. Estos dos aspectos son de especial importancia, porque son parámetros que se consideran en la evaluación de causalidad en farmacovigilancia.

Finalmente, Chandler concluye que la ivermectina puede causar problemas neurológicos serios no solo en pacientes con infección concomitante por *O. volvulus* y *Loa Loa*, sino que podrían presentarse en otras circunstancias. Así, la administración concomitante de medicamentos que son metabolizados por el CYP3A4 y el polimorfismo en el gen *mdr-1*, podrían ser causas de estos problemas de seguridad.

CONCLUSIONES

- Si bien el perfil de seguridad de la ivermectina es parcialmente conocido para indicaciones aprobadas como las parasitosis. Se desconoce si la infección por SARS-CoV-2 podría condicionar a un incremento en el riesgo de reacciones adversas a medicamento (RAM), tal como sucede con algunas parasitosis.
- No se puede considerar a este producto inocuo en toda la población. Es importante tener en cuenta que, la aparición de RAM es dependiente de la condición clínica basal del paciente y el uso concomitante de otros medicamentos. Es posible que, la presencia de reacciones adversas sea consecuencia de una mayor dosis acumulativa dependiente de la condición clínica basal de los pacientes y/o administración concomitante de otros medicamentos. Por lo tanto, antes de administrar este medicamento se debe considerar las características del paciente, comorbilidades y conocer sus tratamientos farmacológicos.
- Tanto UMC, EMA y DIGEMID, instituciones líderes de los sistemas de Farmacovigilancia en sus respectivas regiones, han evidenciado un aumento en el número de notificaciones de sospechas de RAM a ivermectina desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad en relación con los años anteriores. A pesar de no contar con información a detalle de las notificaciones sobre el uso de la ivermectina (dosis, motivo de prescripción, severidad de los casos, vía de administración, etc), las tres (03) coinciden en que los tipos de problemas de seguridad más notificados fueron de tipo cutáneo, general, gastrointestinal y nervioso.
- La seguridad de los medicamentos en población real es dinámica. Así, estudios de farmacovigilancia post-marketing publicados, muestran posibles nuevas señales (sospechas de RAM no descritas en la ficha técnica durante la aprobación del producto) neurológicas y cutáneas que deben ser estudiadas para prevenir riesgos en la población.

RECOMENDACIONES

- Desde una perspectiva de seguridad, no se recomienda el uso de ivermectina para la prevención ni tratamiento de COVID-19 sin el sustento científico correspondiente. El exponer a los pacientes a medicamentos con limitada evidencia científica sobre su eficacia, puede traer problemas también en la seguridad del paciente, por mayor riesgo de padecer de RAM.
- Es esencial robustecer el sistema peruano de Farmacovigilancia en el Perú para captar mayor información de problemas de reacciones adversas a medicamentos en poblaciones reales. No podemos asumir que un fármaco sea inocuo si es que existen problemas de subregistro de notificación de RAM en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaccour C, Hammann F, Rabinovich NR. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. *Malar J* [Internet]. 24 de abril de 2017 [citado 16 de mayo de 2021];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402169/>
2. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. *AAPS J*. 2008;10(1):42-6.
3. Homeida MM, Malcolm SB, ElTayeb AZ, Eversole RR, El Assad AS, Geary TG, et al. The lack of influence of food and local alcoholic brew on the blood level of Mectizan(®) (ivermectin). *Acta Trop*. agosto de 2013;127(2):97-100.
4. Miyajima A, Hirota T, Sugioka A, Fukuzawa M, Sekine M, Yamamoto Y, et al. Effect of high-fat meal intake on the pharmacokinetic profile of ivermectin in Japanese patients with scabies. *J Dermatol*. septiembre de 2016;43(9):1030-6.
5. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas [Internet]. [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu/es/>
6. Rodríguez Tanta L, Fernández Rojas P, Cachay Rojas E. Farmacovigilancia intensiva al tratamiento farmacológico de COVID-19 en pacientes moderados y graves. :25.
7. Aroke D, Tchouakam DN, Awungia AT, Mapoh SY, Ngassa SN, Kadia BM. Ivermectin induced Steven–Johnsons syndrome: case report. *BMC Res Notes* [Internet]. 8 de mayo de 2017 [citado 17 de mayo de 2021];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422988/>
8. Ngwasiri CA, Abanda MH, Aminde LN. Ivermectin-induced fixed drug eruption in an elderly Cameroonian: a case report. *J Med Case Reports*. 11 de septiembre de 2018;12(1):254.
9. Mara C, Sarrot-Reynauld F, Mallaret M, Raclot-Roy N, Massot C. [Drug-induced eruption after treatment of hyperkeratotic crusted scabies with ivermectin]. *Rev Med Interne*. junio de 2004;25(6):476-7.
10. Sanz-Navarro J, Feal C, Dauden E. Treatment of Human Scabies with Oral Ivermectin. Eczematous Eruptions as a New Non-Reported Adverse Event. *Actas Dermosifiliogr*. septiembre de 2017;108(7):643-9.
11. Treatment for crusted scabies: limitations and side effects of treatment with ivermectin - PubMed [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998962/>
12. Cruel T, Arborio M, Schill H, Neveux Y, Nedelec G, Chevalier B, et al. [Nephropathy and filariasis from Loa loa. Apropos of 1 case of adverse reaction to a dose of ivermectin]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 1997;90(3):179-81.
13. Kaur U, Chakrabarti SS, Gambhir IS. Delirium induced by albendazole-ivermectin combination: Report of the first case in an older patient. *Geriatr Gerontol Int*. diciembre de 2017;17(12):2618-20.

14. Mohapatra S, Sahoo AJ. Drug-Induced Psychosis Associated with Albendazole-Ivermectin Combination Therapy in a 10-Year-Old Child. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* diciembre de 2015;25(10):817-8.
15. Sparsa A, Bonnetblanc J-M, Peyrot I, Loustaud-Ratti V, Vidal E, Bédane C. [Systemic adverse reactions with ivermectin treatment of scabies]. *Ann Dermatol Venereol.* octubre de 2006;133(10):784-7.
16. Veit O, Beck B, Steuerwald M, Hatz C. First case of ivermectin-induced severe hepatitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* agosto de 2006;100(8):795-7.
17. Choksi TT, Madison G, Dar T, Asif M, Fleming K, Clarke L, et al. Multiorgan Dysfunction Syndrome from *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in a Patient with Human T-Cell Lymphotropic Virus-1 Coinfection after Initiation of Ivermectin Treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 5 de octubre de 2016;95(4):864-7.
18. Seegobin K, Bueno E, Maharaj S, Ashby T, Brown M, Jones L. Toxic epidermal necrolysis after ivermectin. *Am J Emerg Med.* mayo de 2018;36(5):887-9.
19. Gilbert BW, Slechta J. A Case of Ivermectin-Induced Warfarin Toxicity: First Published Report. *Hosp Pharm.* diciembre de 2018;53(6):393-4.
20. Richards FO, Mcneeley MB, Bryan RT, Eberhard ML, Mcneeley DF, Lammie PJ, et al. IVERMECTIN AND PROTHROMBIN TIME. *The Lancet.* 20 de mayo de 1989;333(8647):1139-40.
21. Hay J, Arnott MA. Ivermectin and coagulation: an in vitro study. *Ann Trop Med Parasitol.* octubre de 1990;84(5):503-6.
22. Ménez C, Sutra J-F, Prichard R, Lespine A. Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in *Mdr1ab* (-/-) mice and effects on mammalian GABA(A) channel activity. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(11):e1883.
23. Drewe J, Gutmann H, Fricker G, Török M, Beglinger C, Huwyler J. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol.* 15 de mayo de 1999;57(10):1147-52.
24. Chandler RE. Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin—Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg.* febrero de 2018;98(2):382-8.
25. Ivermectin - Drug Interactions [Internet]. [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00602>
26. Serious adverse reactions associated with ivermectin: A systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the World [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0009354>
27. Nzolo D, Anto F, Hailemariam S, Bakajika D, Muteba D, Makenga J-C, et al. Central and Peripheral Nervous System Disorders Following Ivermectin Mass Administration: A Descriptive Study Based on the Democratic Republic of Congo Pharmacovigilance System. *Drugs - Real World Outcomes.* septiembre de 2017;4(3):151-8.

28. Boussinesq M, Gardon J, Gardon-Wendel N, Chippaux J-P. Clinical picture, epidemiology and outcome of Loa-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon. *Filaria J.* 24 de octubre de 2003;2(Suppl 1):S4.
29. Twum-Danso NAY, Meredith SEO. Variation in incidence of serious adverse events after onchocerciasis treatment with ivermectin in areas of Cameroon co-endemic for loiasis. *Trop Med Int Health TM IH.* septiembre de 2003;8(9):820-31.
30. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue null, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet Lond Engl.* 5 de julio de 1997;350(9070):18-22.
31. Duke BO. Overview: Report of a Scientific Working Group on Serious Adverse Events following Mectizan® treatment of onchocerciasis in Loa loa endemic areas. *Filaria J.* 24 de octubre de 2003;2(Suppl 1):S1.
32. Chesnais CB, Pion SD, Boullé C, Gardon J, Gardon-Wendel N, Fokom-Domgue J, et al. Individual risk of post-ivermectin serious adverse events in subjects infected with Loa loa. *EClinicalMedicine.* noviembre de 2020;28:100582.
33. Bourguinat C, Kamgno J, Boussinesq M, Mackenzie CD, Prichard RK, Geary TG. Analysis of the mdr-1 gene in patients co-infected with *Onchocerca volvulus* and *Loa loa* who experienced a post-ivermectin serious adverse event. *Am J Trop Med Hyg.* julio de 2010;83(1):28-32.
34. van Westerloo DJ, Landman GW, Prichard R, Lespine A, Visser LG. Persistent coma in *Strongyloides* hyperinfection syndrome associated with persistently increased ivermectin levels. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* enero de 2014;58(1):143-4.