

REPORTE BREVE N° 17

Versión 03

USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 16 de junio de 2020

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 16 DE JUNIO DE 2020

INTRODUCCIÓN.

En todo el mundo, se están llevando a cabo varias investigaciones para evaluar posibles tratamientos para COVID-19. En la primera versión del presente reporte breve N° 17 sobre ivermectina en COVID-19, el IETSI identificó evidencia de ciencias básicas que mostraba que la ivermectina inhibía la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. Sin embargo, no encontró evidencia de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19. En la actualización previa del presente reporte, versión 02, con fecha 08 de mayo de 2020, el IETSI identificó una pre-impresión de un estudio observacional publicado por Patel et al. que evaluó el uso de la ivermectina en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Sin embargo, a raíz de una serie de cuestionamientos sobre la veracidad del origen de los datos del estudio, la publicación fue retirada del repositorio de la Red de Investigación de Ciencias Sociales (SSRN, por sus siglas en inglés), al igual que las otras publicaciones realizadas por los mismos autores con la misma base de datos en revistas como The Lancet (Mehra, Desai, Ruschitzka, et al. 2020) y el New England Journal of Medicine (Mehra, Desai, Kuy, et al. 2020, 19). Por lo tanto, dicha publicación de Patel et al., sobre el uso de ivermectina en pacientes COVID-19 deja de ser parte del cuerpo de evidencia a ser considerado por la comunidad médica y científica para informar procesos de toma de decisiones. Con ello, hasta dicho punto en el tiempo, 08 de mayo de 2020, solo se contaría con estudios in vitro y ningún estudio en seres humanos respecto al uso de ivermectina en este tipo de pacientes.

El objetivo del presente reporte breve es actualizar la evidencia del reporte breve N° 17 sobre la eficacia y seguridad del uso de ivermectina para COVID-19.

MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda de evidencia publicada desde el 08 de mayo de 2020 (fecha de la última actualización del reporte breve N° 17) hasta el 16 de junio de 2020 (fecha actual). Primero, se realizó una búsqueda manual de **guías, notas informativas o recomendaciones** sobre el uso de la ivermectina para prevenir o tratar el COVID-19, en las páginas web de diversas sociedades e instituciones líderes en salud e investigación, tales como *World Health Organization* (WHO), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), entre otros. Segundo, se realizó una búsqueda sistemática de **estudios** que evaluaran la eficacia y seguridad de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 utilizando la base de datos MEDLINE vía PubMed y los repositorios de pre-

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

impresiones medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>) y bioRxiv (<https://www.biorxiv.org/>). La estrategia de búsqueda para MEDLINE/PubMed fue: ivermectin[tiab] AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Coronavirus OR SARS) y para medRxiv y bioRxiv: ivermectin. Tercero, se realizó una búsqueda sistemática de **ensayos clínicos en curso** que evaluaran la eficacia y seguridad de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en las páginas www.clinicaltrials.gov (registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) y <http://www.chictr.org.cn> (Registro Chino de Ensayos Clínicos).

RESULTADOS.

Se identificó un (01) estudio observacional, una (01) nota informativa de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y dieciséis (16) ensayos clínicos en curso en relación al uso de ivermectina en pacientes con COVID-19.

1. Estudios observacionales.

ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19 (Cepelowicz-Rajter et al. 2020).

El objetivo de este estudio observacional retrospectivo, publicado en versión pre-impresa en <https://www.medrxiv.org/> el 10 de junio de 2020, fue determinar si el uso de la ivermectina (más atención habitual) en comparación al no uso (atención habitual) se asocia con una tasa de mortalidad más baja en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Se trata de una cohorte de pacientes consecutivos hospitalizados en cuatro hospitales de Broward Health en el sur de Florida con SARS-CoV-2 confirmado. La prueba de confirmación se realizó con hisopado nasofaríngeo utilizando un ensayo molecular COVID-19 autorizado por la FDA para la detección de ARN SARSCoV-2. El reclutamiento se realizó del 15 de marzo de 2020 hasta el 11 de mayo de 2020. La fecha de corte de datos para todos los desenlaces fue el 19 de mayo de 2020. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, las embarazadas, los encarcelados y los pacientes que tenían al menos 2 ingresos separados que los ubicaban en ambos grupos del estudio.

Se consideró que los pacientes tenían afectación pulmonar severa si requerían una FiO₂ de 50% o más, oxígeno nasal de alto flujo, ventilación no invasiva o intubación y ventilación mecánica. Los criterios pulmonares no severos incluyeron pacientes que no

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

requirieron oxígeno suplementario, o "FIO₂ baja" (es decir: máscara Venturi 40% o menos, o cualquier cantidad de cánula nasal de bajo flujo), independientemente de los hallazgos radiográficos o de laboratorio.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos de tratamiento en función de si recibieron ivermectina en cualquier momento durante la hospitalización. Los pacientes en el grupo de Ivermectina recibieron al menos una dosis oral de ivermectina a 200 microgramos/kilogramo además de la atención clínica habitual. La decisión de prescribir ivermectina, hidroxiclороquina, azitromicina u otros medicamentos fue a criterio de los médicos tratantes, sin embargo, se establecieron pautas hospitalarias para el uso de estos agentes, así como para el monitoreo cardíaco y QT para pacientes que reciben hidroxiclороquina. Se aplicaron oxígeno y soporte ventilatorio según la atención habitual.

El desenlace primario fue la mortalidad hospitalaria por todas las causas. Los desenlaces secundarios incluyeron la mortalidad de subgrupos en pacientes con compromiso pulmonar severo y tasas de extubación en pacientes que requieren ventilación invasiva.

Resultados

En total, se reclutaron 280 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 (edad media 59.6 años [desviación estándar 17.9], 45.4% mujeres), de los cuales 173 fueron tratados con ivermectina y 107 recibieron la atención estándar. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento para el resultado primario. Respecto a las características basales de los grupos en comparación, es de notar que la hipertensión fue más frecuente en el grupo de ivermectina, mientras que el uso de hidroxiclороquina e hidroxiclороquina más azitromicina fueron mayores en el grupo de atención habitual.

El análisis univariado mostró una mortalidad más baja en el grupo de ivermectina que en el grupo de atención habitual (15.0% versus 25.2%, OR 0.52, IC 95% 0.29-0.96, $p=0.03$). La mortalidad también fue menor en el subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar severa tratados con ivermectina ($n=75$) (38.8% vs 80.7%, OR 0.15, IC 95% 0.05-0.47, $p=0.001$). No hubo diferencias significativas en las tasas de extubación exitosa (36.1% vs 15.4 %, OR 3.11, IC 95% 0.88-11.00, $p=0.07$) ni en la duración de la estancia hospitalaria (mediana 7 días (rango intercuartil 4.0-10.0) vs 7 (4.0-13.3), $p=0.34$).

En el análisis multivariado, después de ajustar por factores demográficos y las diferencias en las características basales y los riesgos de mortalidad entre los grupos, la diferencia de mortalidad se mantuvo significativa a favor del uso de la ivermectina para toda la cohorte (OR 0.27, IC 0.09-0.85, $p=0.03$; HR 0.37, IC 95% 0.19-0.70, $p=0.003$).

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

De este modo, los autores concluyeron que la ivermectina se asoció con una menor mortalidad durante el tratamiento con COVID-19, especialmente en pacientes que requirieron mayor oxígeno inspirado o soporte ventilatorio. Además, señalaron que sus hallazgos deberían evaluarse con metodologías apropiadas con ensayos controlados aleatorios.

2. Guías, notas informativas o recomendaciones

Sitio web de la U.S. Food & Drug Administration (FDA) (FDA 2020).

Como parte de las “Pregunta frecuentes sobre el COVID-19”, con fecha de actualización 15 de junio de 2020, la FDA responde a las siguientes preguntas:

Pregunta: ¿Debo tomar ivermectina para prevenir o tratar COVID-19?

Respuesta: No. Aunque existen usos aprobados para la ivermectina en personas y animales, no está aprobada para la prevención o el tratamiento de COVID-19. No debe tomar ningún medicamento para tratar o prevenir COVID-19 a menos que se lo haya recetado su proveedor de atención médica y lo haya adquirido de una fuente legítima.

Un artículo de investigación publicado recientemente (Caly et al. 2020) describió el efecto de la ivermectina en el SARS-CoV-2 en un entorno de laboratorio. Estos tipos de estudios de laboratorio se usan comúnmente en una etapa temprana del desarrollo de fármacos. Se necesitan pruebas adicionales para determinar si la ivermectina podría ser apropiada para prevenir o tratar el coronavirus o COVID-19.

Pregunta: ¿Existe algún peligro para los humanos que toman ivermectina?

Respuesta: En este momento, no hay productos farmacéuticos aprobados por la FDA para tratar COVID-19. La FDA está trabajando con patrocinadores para acelerar el desarrollo y la disponibilidad de los tratamientos con COVID-19.

Algunos de los efectos secundarios que pueden estar asociados con la ivermectina incluyen erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago, hinchazón facial o de las extremidades, eventos adversos neurológicos (mareos, convulsiones, confusión), caída repentina de la presión arterial, erupción cutánea grave que posiblemente requiera hospitalización y lesión hepática (hepatitis). Las anomalías en las pruebas de laboratorio incluyen disminución en el recuento de glóbulos blancos y pruebas hepáticas elevadas. Debe evitarse el uso de ivermectina para la prevención o el tratamiento de COVID-19 ya que no se han establecido sus beneficios y seguridad para estos fines. Los datos de los ensayos clínicos son necesarios para determinar si la ivermectina es segura y efectiva para tratar o prevenir COVID-19.

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

3. Estudios clínicos en curso

Ensayos clínicos registrados.

Se identificaron un total de 16 ensayos clínicos en curso que tienen como objetivo general evaluar los efectos de la ivermectina en pacientes con COVID-19, quince (15) en <https://clinicaltrials.gov/> y uno (01) en <http://www.chictr.org.cn/>. A continuación, se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Tabla N° 1: Estudios clínicos registrados.

Nº	Código de Registro	Estado	Población	Diseño de estudio	Intervención	País	Fecha de registro
1	NCT04425707	Reclutando	Adultos con COVID-19 (n=100)	No aplicable	Ivermectina sola vs atención estándar vs ivermectina más atención estándar	Egipto	11 de junio de 2020
2	NCT04390022	Reclutando	Adultos con COVID-19 (n=24)	Fase 2	Ivermectina vs placebo	España	15 de mayo de 2020
3	NCT04381884	Reclutando	Adultos con COVID-19 (n=45)	Fase 2	Ivermectina más atención estándar vs atención estándar	Argentina	11 de mayo de 2020
4	NCT04407507	No reclutando	Adultos con COVID-19 (n=66)	Fase 2	Ivermectina vs placebo	México	29 de mayo de 2020
5	NCT04392713	Reclutando	Niños y adultos con COVID-19 (n=100)	No aplicable	Ivermectina con un régimen estándar de cloroquina vs régimen estándar de cloroquina	Pakistán	19 de mayo de 2020
6	NCT04403555	No reclutando	Niños y adultos con COVID-19 (n=40)	Fase 2, 3	Ivermectina y doxiciclina vs cloroquina	Egipto	27 de mayo de 2020
7	NCT04434144	Completado	Niños y adultos con COVID-19 (n=116)	No aplicable	Ivermectina más doxiciclina vs hidroxiclороquina más azitromicina	Bangladesh	16 de junio de 2020

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Nº	Código de Registro	Estado	Población	Diseño de estudio	Intervención	País	Fecha de registro
8	NCT04422561	Reclutando	Contacto familiar de caso confirmado o COVID-19 (n=100)	Fase 2, 3	Ivermectina profiláctica vs observación sin profilaxis	Egipto	9 de junio de 2020
9	NCT04429711	Reclutando	Adultos con COVID-19 (n=100)	No aplicable	Ivermectina vs placebo	Israel	12 de junio de 2020
10	NCT04392427	No reclutando	Niños y adultos con COVID-19 (n=100)	Fase 3	Combinación de nitazoxanida, ribavirina e ivermectina vs nada	Egipto	18 de mayo de 2020
11	NCT04391127	Reclutando	Niños y adultos con COVID-19 (n=200)	Fase 3	Ivermectina vs placebo	México	18 de mayo de 2020
12	NCT04407130	No reclutando	Adultos con COVID-19 (n=72)	Fase 2	Ivermectina + doxiciclina + placebo vs ivermectina + placebo vs placebo	Bangladesh	29 de mayo de 2020
13	NCT04405843	No reclutando	Adultos con COVID-19 (n=400)	Fase 2, 3	Ivermectina vs placebo	Colombia	28 de mayo de 2020
14	NCT04399746	Reclutando	Adultos con COVID-19 (n=30)	No aplicable	Ivermectina más azitromicina más colecalciferol vs sin intervención	México	22 de mayo de 2020
15	NCT04382846	No reclutando	Adultos con COVID-19 (n=80)	Fase 3	Ivermectina y cloroquina vs ivermectina y nitazoxanida vs ivermectina, nitazoxanida y azitromicina	Egipto	11 de mayo de 2020
16	ChiCTR2000033627	No reclutando	Adultos con COVID-19 (n=60)	Fase 0	Ivermectina vs placebo	Líbano e Irak	07 de junio de 2020

- *The Use of Ivermectin In the Treatment of COVID 19 Patients. NCT04425707.* ECA de etiqueta abierta que compara el efecto de la ivermectina en comparación y en adición a la atención estándar para los pacientes con COVID-19.

REPORTE BREVE Nº 17 versión 03:

USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- *Pilot Study to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission (SAINT). NCT04390022.* ECA doble ciego que evalúa la eficacia de la ivermectina en la reducción del transporte viral nasal a los siete días después del tratamiento en pacientes infectados con SARS-CoV-2 que tienen un bajo riesgo de progresión a enfermedad grave.
- *A Pilot, Proof of Concept Trial to Prove Ivermectin Efficacy in the Reduction of SARS-CoV-2 Replication at Early Stages of COVID-19. NCT04381884.* ECA de etiqueta abierta que compara el efecto de la ivermectina en adición a la atención estándar versus la atención estándar en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- *Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Ivermectin in Mild Virus-positive Subjects (SARS-CoV)-2 With or Without Symptoms (SILVERBULLET). NCT04407507.* Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la ivermectina en pacientes con infección leve por SARS-CoV-2, en la tasa de progresión a COVID-19 severo.
- *Efficacy of Ivermectin in COVID-19: A Randomized Controlled Trial. NCT04392713.* Es un ECA de etiqueta abierta para evaluar la eficacia de la ivermectina en COVID-19. El paciente reclutado será asignado a dos grupos, un grupo recibirá ivermectina con un régimen estándar de cloroquina y el otro grupo recibirá cloroquina solamente.
- *The Efficacy of Ivermectin and Doxycycline in COVID-19 Treatment. NCT04403555.* ECA de etiqueta abierta que compara el efecto de la ivermectina y la doxiciclina versus la cloroquina en pacientes con COVID-19.
- *A Comparative Observational Study on Ivermectin and Hydroxychloroquine on the COVID19 Patients in Bangladesh. NCT04434144.* El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la ivermectina y la hidroxiclороquina como terapia combinada con antibióticos (doxiciclina y azitromicina) y comparar el período de recuperación de estos dos medicamentos aplicados como monoterapia central. Aunque el estudio figura como “completado” no se han publicado los resultados en el sitio web ClinicalTrials.gov.
- *Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient With COVID-19. NCT04422561.* ECA de etiqueta abierta en donde el contacto cercano familiar asintomático del paciente con COVID-19 confirmado recibirá ivermectina profiláctica y se le dará seguimiento durante 14 días para detectar cualquier síntoma y diagnóstico de COVID-19.

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

- *Ivermectin vs. Placebo for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 to Prevent Progression to Severe Infection and to Decrease Viral Shedding - A Double Blind, Randomized Controlled Trial. NCT04429711.* Este ECA doble ciego busca evaluar el efecto de la ivermectina en la reducción de la diseminación viral entre pacientes con COVID-19 leve a moderada, y en acortar el tiempo de resolución de los síntomas.
- *Effect of a Combination of Nitazoxanide, Ribavirin and Ivermectin Plus Zinc Supplement on the Clearance of COVID-19: a Pilot Sequential Clinical Trial. NCT04392427.* Este ensayo clínico secuencial de etiqueta abierta tiene como objetivo comparar la tasa y el tiempo de eliminación viral en sujetos con COVID-19 que reciben la combinación de nitazoxanida, ribavirina e ivermectina frente a los del grupo de control (sin ninguna intervención).
- *Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Ivermectin in Hospitalized no Critical Patients Secondary to COVID-19 Infection: Randomized Controlled Trial. NCT04391127.* El objetivo de este ECA doble ciego es evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con hidroxycloroquina e ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19 no críticos.
- *Ivermectin and Doxycycline in Combination or Ivermectin Alone for the Treatment of Adult Bangladeshi Patients Hospitalized for COVID-19: a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. NCT04407130.* El objetivo del ECA doble ciego es evaluar la eficacia y la seguridad de la ivermectina en combinación con doxiciclina o ivermectina sola para el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados de Bangladesh con COVID-19 y comparar con placebo; donde los tres brazos recibirán la atención estándar de tratamiento de pacientes infectados con COVID-19.
- *Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Molecule D11AX22 in Adults Patients From Cali, Colombia With Early Stages of SARS COV2 / COVID-19. NCT04405843.* ECA doble ciego para evaluar la eficacia de la ivermectina en la prevención de la progresión de la enfermedad en pacientes adultos con etapas tempranas de COVID-19.
- *A Pilot Study for COVID-19 Outpatient Treatment With the Combination of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol (IvAzCol). NCT04399746.* El objetivo de este ensayo clínico no aleatorizado y de asignación paralelo es evaluar la eficacia de la combinación de ivermectina-azitromicina-colecalciferol en COVID-19 en las primeras etapas de la enfermedad con tratamiento ambulatorio.

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- *Novel Treatment Regimens in Treatment of COVID-19. NCT04382846.* ECA de etiqueta abierta que compara el efecto de la nitazoxanida más azitromicina, ivermectina más cloroquina, ivermectina más nitazoxanida, e ivermectina más nitazoxanida más azitromicina en pacientes con COVID-19.
- *In vivo use of ivermectin (IVR) for treatment for corona virus infected patients: a randomized controlled trial. ChiCTR2000033627.* Los objetivos de este ECA son evaluar si: i) la ivermectina es un tratamiento efectivo para pacientes infectados con COVID-19; ii) la ivermectina reducirá significativamente la carga viral dentro de las 72 horas de su administración a pacientes infectados con COVID-19.

ANALISIS.

En la presente actualización del reporte breve N°17 sobre el uso de ivermectina en pacientes con COVID-19, con búsqueda sistemática realizada al 16 de junio 2020, se identificó una pre-impresión de un estudio observacional, que, aunque no está revisado por pares ni publicado formalmente en una revista, fue incluido por ser el único estudio que actualmente evaluaría los efectos in vivo de la ivermectina en COVID-19.

Los resultados de esta cohorte retrospectiva (n=280) (Cepelowicz-Rajter et al. 2020), procedente de cuatro hospitales de *Broward Health* en Florida, sugieren que el uso de la ivermectina en comparación al no uso se asociaría con una menor mortalidad en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19 (15.0% versus 25.2%, OR 0.52, IC 95% 0.29-0.96, p=0.03). La ivermectina mostró una asociación más fuerte en el subgrupo de pacientes con afección pulmonar severa (38.8% vs 80.7%, OR 0.15, CI 0.05-0.47, p=0.001). Después de ajustar por los posibles confusores, los efectos de la ivermectina en la mortalidad se mantuvieron significativos en toda la cohorte. Con ello, los autores concluyeron que la ivermectina se asociaría con una menor mortalidad en pacientes con COVID-19 pero que aún se requieren ECA que confirmen los hallazgos encontrados.

Si bien los autores de este estudio realizaron un ajuste de los posibles confusores que podrían estar afectando la asociación de interés, esto no evita que los resultados continúen estando sesgados al existir potenciales confusores que no se estarían tomando en cuenta, como el uso de tratamientos concomitantes adicionales y características basales no medidas. Además, considerando que la asignación del tratamiento fue a discreción de los clínicos y que no hubo un proceso de aleatorización que permita tener dos grupos comparables, no es posible atribuir los resultados reportados en ese estudio al uso de la ivermectina, pues no es posible descartar el efecto de sesgos asociados a las diferencias entre los grupos, lo que incluye las razones por las que los médicos decidieron usar ivermectina en algunos pacientes y no en otros.

REPORTE BREVE N° 17 versión 03: USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

En ese sentido, si bien los resultados de este único estudio observacional sugieren un potencial beneficio con la ivermectina, aún se requieren ECA que determinen la eficacia y seguridad del uso de la ivermectina en comparación al no uso en pacientes con COVID-19. Es de notar que en la presente actualización se identificaron 16 ECA en curso además de los 7 previamente reportados, cuyos resultados, previstos a partir de julio de 2020, permitirán determinar el beneficio atribuible al uso de la ivermectina en la población de interés.

En línea con lo previamente descrito, agencias regulatorias de medicamentos, como la FDA de los Estados Unidos, alertan al público general sobre el no uso de la ivermectina para prevenir o tratar el COVID-19, resaltando que este medicamento no se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento del COVID-19, y que a la fecha solo se tienen los resultados de un estudio de fase preliminar in vitro (Caly et al. 2020). Además, la FDA es clara en mencionar que solo los datos de los ECA podrán determinar si la ivermectina es efectiva y segura para tratar o prevenir el COVID-19.

CONCLUSIÓN.

La evidencia a la fecha en torno al uso de ivermectina en pacientes con COVID-19 proviene de estudios in vitro y un único estudio observacional (Cepelowicz-Rajter et al. 2020), pues el estudio de Patel et al., ha sido retirado por cuestionamientos serios a la integridad de la investigación, la que llevó a que las publicaciones hechas con dicha información sean retractadas de revistas como el Lancet y el New England Journal of Medicine. Aunque el estudio observacional de Cepelowicz-Rajter et al. 2020, tiene resultados alentadores, no es posible atribuir dichos resultados a la ivermectina dada la imposibilidad de los estudios observacionales de controlar por sesgos de selección, de información y factores de confusión. Así, la evidencia que apoya el uso de ivermectina en pacientes COVID-19 es preliminar y de muy baja calidad, por lo que se requiere de los resultados de ECA para poder hacer recomendaciones clínicas a favor de su uso, tal y como lo recomienda la FDA.

Así, a la fecha, 16 de junio del 2020, la eficacia y seguridad del uso de la ivermectina en el tratamiento del COVID-19 no ha sido probada, por lo que se está a la expectativa de los resultados de los ECA en curso, previstos a partir de julio de 2020. Con todo ello, el IETSI mantiene la conclusión de las versiones previas del presente reporte breve, de que no es posible sustentar el uso de ivermectina para tratar o prevenir el COVID-19, y que su uso debe restringirse exclusivamente a ensayos clínicos aleatorizados.

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- Caly, Leon, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, y Kylie M. Wagstaff. 2020. «The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro». *Antiviral Research* 178 (March): 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Cepelowicz-Rajter, Juliana, Michael S. Sherman, Naaz Fatteh, Fabio Vogel, Jamie Sacks, y Jean-Jacques Rajter. 2020. «ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19». *medRxiv*.
- FDA. 2020. «COVID-19 Frequently Asked Questions». *fda.gov*. 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions>.
- Mehra, Mandeep R., Sapan S. Desai, SreyRam Kuy, Timothy D. Henry, y Amit N. Patel. 2020. «Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19». *New England Journal of Medicine* 0 (0): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- Mehra, Mandeep R., Sapan S. Desai, Frank Ruschitzka, y Amit N. Patel. 2020. «RETRACTED: Hydroxychloroquine or Chloroquine with or without a Macrolide for Treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis». *The Lancet* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 08 DE MAYO DE 2020.

Desde la declaración de la pandemia por COVID-19, se han propuesto diversos medicamentos para tratar esta enfermedad. Uno de estos medicamentos es ivermectina, un antiparasitario que ha mostrado efectos positivos *in vitro* y que durante las últimas semanas ha vuelto a recibir la atención de diversos profesionales de la salud como posible tratamiento para pacientes con COVID-19. El 9 de abril, el IETSI publicó un reporte breve en el cual concluía que, hasta ese momento, la evidencia se limitaba a un efecto *in vitro* sobre la replicación del virus. Al faltar más estudios antes de ser evaluada en humanos, no era posible realizar una recomendación a favor del uso de ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Debido al nuevo interés en utilizar ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19, se realizó la actualización del presente reporte breve. Para esta actualización se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Embase (<https://www.embase.com/>). Además, se utilizó una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de publicaciones relevantes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), la Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los *Centers for Disease Control and Prevention* (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (<https://www.fda.gov>). Finalmente, se buscaron resultados de estudios que no hayan sido publicados aún en los repositorios de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). La fecha de búsqueda fue el 08 de mayo de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (ivermectina[tiab]). La estrategia de búsqueda en Embase incluyó los términos: ('coronavirus disease 2019' OR (novel AND coronavirus) OR 'sars cov 2' OR 'sars coronavirus' OR 'covid 19') AND ('ivermectin'/exp OR ivermectin). Finalmente, la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó los términos: (ivermectina) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron dos estudios sobre la farmacocinética de ivermectina, un estudio observacional y siete ensayos clínicos sobre el uso de ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, registrados en la página web del *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) y dos comunicados realizados por la FDA. Esta evidencia se describe a continuación.

Estudios sobre la farmacocinética de ivermectina.

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Momekov G. y Momekova, D. (2020). “Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view”. Publicado el 17 de abril de 2020 (pre-impresión) (Momekov y Momekova 2020).

Este estudio tiene como objetivo analizar los regímenes de dosificación de ivermectina y los niveles de máxima concentración plasmática disponible para, con ello, valorar su efecto inhibitorio sobre el SARS-CoV-2. Para este fin, se realizó una búsqueda de la literatura publicada sobre los regímenes de dosificación de ivermectina y la exposición humana a ivermectina a dosis clínicamente relevantes (150-80 µg/Kg) o dosis excesivas (hasta 2000 µg/Kg). La información sobre la farmacocinética de ivermectina se obtuvo agrupando los datos de pacientes con infección parasitaria y voluntarios sanos.

Resultados

Los regímenes de dosificación de ivermectina dependen de la condición a tratar. Así, se utiliza ivermectina a dosis de 150 µg/Kg anualmente para el tratamiento de oncocercosis, 200 µg/Kg monodosis para el tratamiento de estrongiloidiasis, 150-200 µg/Kg dos veces al año o 300-400 µg/Kg una vez al año para el tratamiento de filariosis y 200 µg/Kg junto con terapia tópica para el tratamiento de la hiperqueratosis. La dosis más alta publicada, con información farmacocinética, en voluntarios sanos es de 2000 µg/Kg. La concentración *in vitro*, necesaria para producir un efecto inhibitorio sobre SARS-CoV-2, según lo reportado por Caly et al. (Caly et al. 2020) es entre 25.5 a 55 veces mayor a los niveles plasmáticos producidos por los regímenes de dosificación clínicamente relevantes y es entre 9.9 a 17.7 veces mayor a los niveles plasmáticos producidos por los regímenes de dosificación a dosis excesiva.

Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL. (2020). “The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19”. Publicado el 26 de abril de 2020 (pre-impresión) (Schmith, Zhou, y Lohmer 2020).

Este estudio tuvo como objetivo evaluar cuáles deberían ser las dosis de tratamiento con ivermectina en humanos, para lograr las concentraciones pulmonares adecuadas para diseñar ensayos clínicos con ivermectina en el tratamiento de COVID-19. Con este fin se realizaron 100 simulaciones utilizando el modelo farmacocinético reportado por Duthaler (Duthaler et al. 2019). Brevemente, este es un modelo de dos compartimentos con un modelo de absorción de tránsito, eliminación de primer orden y que utiliza el peso como covariable en el volumen central de distribución y depuración. Los perfiles de concentración plasmática total (ligada y no ligada)-tiempo fueron simulados para predecir exposiciones para las dosis aprobadas de ivermectina. Adicionalmente, se hicieron simulaciones para predecir concentraciones plasmáticas utilizando dosis semanales. Adicionalmente, los pesos corporales se obtuvieron de la cartilla de peso del *Center for Disease Control*, asumiendo que la población son adultos de 20 años con

REPORTE BREVE N° 17 versión 03: USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ratio varones:mujeres de 1:1. El modelo farmacocinético también fue corregido para predecir las concentraciones plasmáticas de ivermectina cuando esta es administrada en ayunas. Los valores de concentración plasmática total fueron multiplicados por el ratio pulmón:plasma (2.27:1), a cada dosis, para estimar los valores de Cmax para las concentraciones pulmonares totales.

Resultados

Las concentraciones plasmáticas totales de ivermectina (ligadas y no ligadas) y las concentraciones no ligadas no logran alcanzar la IC50 reportada por Caly (Caly et al. 2020); incluso para dosis que son 10 veces mayores a la dosis aprobada. La concentración plasmática tampoco incrementa luego de repetir la dosis semanalmente o tres veces por semana. Para alcanzar la IC₅₀ en los pulmones se tendrían que utilizar más de 25 veces la dosis aprobada semanalmente, más de 2.5 veces la dosis de 2000 µg/Kg semanalmente o más de 5 veces la dosis de 60mg cada 72 horas. La dosis aprobada actualmente, administrada tres veces por semana produciría concentraciones pulmonares equivalentes a una décima parte del IC₅₀. Si la dosis aprobada actualmente se utilizara diariamente, produciría concentraciones pulmonares equivalentes a una cuarta parte del IC₅₀.

Estudios Observacionales

Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. (2020). “Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness”. Publicado el 19 de abril de 2020 (pre-impresión) (Patel et al. 2020).

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de ivermectina en pacientes con COVID-19 que se encuentran hospitalizados. Este es un estudio observacional, pareado por puntajes de propensión.

Métodos

Se incluyeron pacientes diagnosticados con COVID-19 entre el 01 de enero y el 31 de marzo del 2020. Los diagnósticos fueron realizados mediante secuenciación de alto rendimiento o reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) de hisopados nasales o faríngeos.

El desenlace primario es la mortalidad. Adicionalmente, si se requirió el uso de ventilación mecánica, la mortalidad se evaluó en este grupo, de forma separada.

Primero se identificaron a los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y que recibieron ivermectina. Por cada paciente tratado con ivermectina se identificó un par (no tratado) según edad, sexo, raza, presencia de comorbilidades que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedente de fumador, hipertensión arterial, diabetes

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

mellitus, enfermedad coronaria, otras enfermedades cardíacas, evaluación rápida de falla orgánica relacionada a sepsis (qSOFA, por sus siglas en inglés) y medicación utilizada (Hidroxicloroquina, Azitromicina y corticoides). Todos los datos fueron obtenidos de los registros del *Surgical Outcomes Collaborative*; el cual cumple con la guía de la FDA sobre Evidencia del Mundo Real (RWE, por sus siglas en inglés).

El puntaje de propensión se realizó mediante un modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de morir. El pareamiento se realizó utilizando este puntaje de propensión. Todas las características demográficas y comorbilidades fueron utilizadas como variables explicativas. Los puntajes de propensión entre los pares debían estar dentro del rango de 0.01 desviaciones estándar.

El análisis de sobrevida se realizó en dos subgrupos, según el requerimiento de ventilación mecánica.

Resultados

Se evaluaron a 1408 pacientes (la mitad recibieron ivermectina) de 169 hospitales ubicados en América del Norte, Europa y Asia. La dosis promedio de ivermectina fue 150 µg/Kg a discreción del médico tratante. En la evaluación basal, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de enfermedad coronaria ($p=0.034$) entre los pacientes que recibieron ivermectina (12.9%) y lo que no recibieron ivermectina (9.4%). También se reporta una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) en el uso de ventilación mecánica entre quienes recibieron ivermectina (9.7%) y quienes no recibieron ivermectina (3.1%). La mortalidad global fue menor en los pacientes que recibieron ivermectina (1.4% versus 8.5%). El HR de esta comparación fue 0.2, IC95%: 0.11-0.37 ($p<0.0001$)

Análisis

Este estudio pre-print no se encuentra en los repositorios utilizados para este reporte breve y no forma parte de las listas de referencia de las publicaciones relacionadas al uso de ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19. Pero al tomar conocimiento de su existencia se incluyó en el presente reporte breve. El estudio se encuentra en la base de datos SSRN desde el 19 de abril de 2020 y actualmente se encuentra bajo revisión de SSRN.

La información sobre la metodología utilizada es insuficiente. Por ejemplo, no se reportan los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la muestra estudiada; por lo tanto, no puede establecerse cuál es la población para la que el estudio sostiene la hipótesis que podría beneficiarse con el tratamiento. El estudio tampoco reporta el tiempo de seguimiento; lo cual genera incertidumbre si el tiempo de seguimiento fue suficiente para observar el desenlace o si este fue similar en ambos grupos de comparación, dado que solo hay 19 días de diferencia entre el periodo de diagnóstico

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

de COVID-19 y la publicación del estudio. El análisis de sobrevida incluyó la estimación de *hazard ratio* de mortalidad y la prueba estadística *log-rank*, pero no reporta el método utilizado para el cálculo del *hazard ratio* ni reporta si se ha considerado el efecto del pareamiento sobre el análisis estadístico. Sobre el pareamiento, la publicación reporta que se calculó un puntaje de propensión basado en la probabilidad de morir; cuando los puntajes de propensión se calculan en base a la probabilidad de recibir la exposición (en este caso la ivermectina) (Austin 2014; Brooks y Ohsfeldt 2013; Garrido et al. 2014). Sobre ello, es de tener en consideración que este esfuerzo de hacer comparables los grupos estudiados, no alcanza a balancear fuentes de sesgo de selección relacionadas a los criterios por los que el médico decide usar ivermectina en algunos pacientes y no en otros. Por ejemplo, si el médico decidió usar ivermectina en pacientes menos graves o con alguna característica clínica en particular y preferir no usarla en pacientes que se encuentran más graves o sin dicha característica, los resultados pueden ser más un reflejo de dicha tendencia en el proceso de toma de decisiones del clínico que un reflejo del efecto del medicamento. De hecho, la inclusión del qSOFA como indicador de severidad de la enfermedad es cuestionable; dado que ha mostrado baja sensibilidad para el diagnóstico de sepsis y baja capacidad para predecir mortalidad (Williams et al. 2017; Probst et al. 2019). Así, es menester desarrollar ensayos clínicos aleatorizados, que justamente es un diseño que logra balancear de manera objetiva los grupos a comparar por potenciales factores de confusión, tanto medidos como no medidos en el estudio y de esta manera poder identificar el efecto causalmente atribuible a la ivermectina.

Los resultados reportados no son claros y presentan inconsistencias. La variable que genera más confusión es el uso de ventilación mecánica. La sección de métodos no deja en claro si la ventilación mecánica es una característica de la evaluación basal o es un desenlace. Si fuese una característica basal, habría un desbalance en el pareamiento, el cual explicaría la mayor mortalidad en el grupo que no recibió ivermectina. Por otro lado, si fuese un desenlace, no queda claro la finalidad de evaluar la mortalidad condicional a un desenlace previo. Sobre la mortalidad, en el texto se reporta que la mortalidad en los que recibieron ivermectina y los que no, fue 8.5% y 1.4% respectivamente; pero en la tabla de resultados, estos fueron 10.2% y 1.8%. Estas diferencias en los resultados son pequeñas, pero sugieren una falta de rigurosidad en el análisis y/o en la elaboración del manuscrito.

Las limitaciones aquí presentadas sugieren que los resultados publicados en el estudio pueden estar sujetos a sesgos de selección e información; por lo que los resultados deben ser tomados con cautela. Por otro lado, los resultados sí justifican la realización de ensayos clínicos con diseño apropiado para establecer si ivermectina proporciona un beneficio neto para pacientes COVID-19, así como el tipo de pacientes que podrían beneficiarse.

Ensayos clínicos registrados

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

En la página web clinicaltrials.gov del NIH se identificaron siete estudios registrados (National Institutes of Health 2020) que tienen como objetivo evaluar el uso de ivermectina (sola o en combinación con otros medicamentos) en el tratamiento de pacientes con COVID-19. A continuación se presenta una tabla con las características de dichos estudios.

Código de registro	Estado	Grupos de intervención	Diseño de estudio	País
NCT04360356	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Ivermectina + Nitazoxanida • Cuidados estándar 	Fase 2 Fase 3	Egipto
NCT04374279	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Bicalutamida 150 Mg • Ivermectina 3 µg 	Fase 2	Estados Unidos
NCT04343092	Reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Ivermectina • Hidroxicloroquina • Azitromicina 500 mg • Placebo 	Fase 1	Irak
NCT04351347	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroquina • Nitazoxanida • Ivermectina 	Fase 2 Fase 3	Egipto
NCT04373824	Reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Ivermectina 	Estudio piloto	India
NCT04374019	Reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina • Hidroxicloroquina + Azitromicina • Hidroxicloroquina + Ivermectina • Mesilato de camostato 	Fase 2	Estados Unidos
NCT04345419	No reclutando	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroquina • Favipiravir • Nitazoxanida • Ivermectina • Niclosamida • Otros medicamentos 	Fase 2 Fase 3	Egipto

Otras publicaciones

U.S. Food & Drug Administration. (2020). “FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans”. Publicado el 10 de abril de 2020. (U.S. Food & Drug Administration 2020a).

Ante el renovado interés en el uso de ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19; debido a los resultados del estudio publicado por Caly et al (Caly et al. 2020), la FDA publicó esta carta en cual resalta que ivermectina (en tabletas) está aprobada para el tratamiento de personas con determinadas parasitosis por lombrices intestinales (estrongiloidiasis y oncocercosis). Las formulaciones tópicas están aprobadas para el tratamiento de parasitosis externas y algunas condiciones de la piel, como la rosácea.

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Adicionalmente, la FDA expresa su preocupación ante la posibilidad que la población general se auto-medique utilizando ivermectina elaborada para su uso en animales; asumiendo que estas formulaciones pueden sustituir las formulaciones elaboradas para humanos. Por todo esto, la FDA declara que los humanos no deben consumir medicamentos elaborados para uso en animales porque estos pueden causar daños serios en la salud. Además, nadie debe usar ivermectina a menos que esta haya sido prescrita por un profesional de la salud autorizado y haya sido obtenida a través de fuentes legitimadas.

U.S. Food & Drug Administration. (2020). “Ivermectin Intended for Animals: Letter to Stakeholders - Do Not Use in Humans as a Treatment for COVID-19”. Publicado el 10 de abril de 2020. (U.S. Food & Drug Administration 2020b).

Ante el interés de utilizar ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19, FDA emitió este comunicado dirigido a consumidores, profesionales de la salud, farmacéuticos y veterinarios; en el cual, brinda las siguientes recomendaciones:

- Las personas no deben consumir medicamentos para animales; dado que la FDA solo ha evaluado su eficacia y seguridad en las especies animales para las cuales ha sido aprobada. Estos medicamentos pueden ser dañinos para los seres humanos.
- Las personas no deben consumir ivermectina (en cualquiera de sus presentaciones) a menos que hayan sido prescritas por un profesional autorizado y obtenido de una fuente legítima.

ANALISIS.

Desde la última actualización, el 09 de abril, a la fecha, 08 de mayo, solo se identificaron tres nuevas publicaciones (en pre-impresión): dos estudios farmacocinéticos y un estudio observacional en humanos. Los dos estudios farmacocinéticos tenían como objetivo estimar las dosis de ivermectina a utilizar en humanos; de manera que se alcance el IC₅₀ necesario para observar el efecto inhibitorio sobre SARS-CoV-2, según lo publicado por Caly et al (Caly et al. 2020). Ambos estudios reportaron, que de acuerdo a la información farmacocinética disponible, las dosis de ivermectina autorizadas actualmente producirían valores de IC₅₀ muy por debajo del IC₅₀ requerido para observar el efecto inhibitorio reportado por Caly et al (Caly et al. 2020). En otras palabras, utilizando las dosis de ivermectina autorizadas actualmente no se observaría resultado alguno en los pacientes con COVID-19. Una alternativa a este problema sería aumentar la dosis de ivermectina; sin embargo, el tratamiento de pacientes con COVID-19 utilizando ivermectina requeriría de dosis que están muy por encima de las autorizadas y de las cuales no se tiene información de seguridad. Estos resultados

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

señalan que se requieren de más estudios, antes que ivermectina pueda ser considerada como una alternativa para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Sobre el único estudio publicado realizado en humanos (Patel et al. 2020), la ausencia de información relevante en la sección de métodos, las limitaciones y la falta de claridad en los resultados reportados obligan a tomar estos resultados con precaución. Actualmente, este estudio sigue en proceso de revisión por SSRN y aún no ha pasado por un proceso de revisión par. En consecuencia, quedamos a la espera de que esta publicación pase, al menos, por un proceso de revisión par. Aún así, al tratarse de un estudio observacional, los resultados deben tomarse con cautela mientras se esperan los resultados de los ensayos clínico en desarrollo y los que están por iniciarse.

Hasta hoy, se han identificado siete estudios registrados en la página web clinicaltrials.gov del NIH; los cuales tienen como objetivo evaluar la eficacia de ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Los resultados de estos ensayos clínicos nos brindarán información adicional que nos permitirá evaluar si las predicciones de los resultados farmacológicos son correctas o si ivermectina realmente podría ser una alternativa de tratamiento viable.

Por otro lado, ante la posibilidad que la población empiece a utilizar ivermectina como tratamiento de pacientes con COVID-19 y ante el riesgo de utilizar formulaciones elaboradas para su uso animales (como sustituto de las formulaciones para humanos), la FDA ha manifestado que los humanos no deben consumir medicamentos elaborados para animales; de lo contrario, se está poniendo en riesgo su salud. Además, ivermectina solo debe ser utilizada para las indicaciones aprobadas, luego de ser prescritas por un profesional autorizado y debe ser obtenida de una fue legitimada.

CONCLUSION (al 08 de mayo del 2020).

Debido a la limitada evidencia disponible a la fecha (08 de mayo de 2020), el IETSI mantiene la conclusión expresada en la versión previa de este reporte breve de que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de ivermectina en pacientes con COVID-19. La evidencia disponible a la fecha, sobre la viabilidad de ivermectina como tratamiento del COVID-19, aun se encuentra en etapas tempranas de desarrollo; resaltando que, las predicciones farmacocinéticas son teóricas y la evidencia proveniente de estudios en humanos es escasa. Por todo lo aquí expresado, es recomendable que el uso de ivermectina esté restringido a un uso dentro de ensayos clínicos. Y se debe estar alerta a los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

REPORTE BREVE Nº 17 versión 03:

USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Austin, Peter C. 2014. «The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments». *Statistics in Medicine* 33 (7): 1242-58. <https://doi.org/10.1002/sim.5984>.
- Brooks, John M, y Robert L Ohsfeldt. 2013. «Squeezing the Balloon: Propensity Scores and Unmeasured Covariate Balance». *Health Services Research* 48 (4): 1487-1507. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12020>.
- Caly, Leon, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, y Kylie M. Wagstaff. 2020. «The FDA-Approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro». *Antiviral Research* 178 (junio): 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- Duthaler, Urs, Claudia Suenderhauf, Mats O. Karlsson, Janine Hussner, Henriette Meyer Zu Schwabedissen, Stephan Krähenbühl, y Felix Hammann. 2019. «Population Pharmacokinetics of Oral Ivermectin in Venous Plasma and Dried Blood Spots in Healthy Volunteers». *British Journal of Clinical Pharmacology* 85 (3): 626-33. <https://doi.org/10.1111/bcp.13840>.
- Garrido, Melissa M, Amy S Kelley, Julia Paris, Katherine Roza, Diane E Meier, R Sean Morrison, y Melissa D Aldridge. 2014. «Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores». *Health Services Research* 49 (5): 1701-20. <https://doi.org/10.1111/1475-6773.12182>.
- Momekov, Georgi, y Denitsa Momekova. 2020. «Ivermectin as a Potential COVID-19 Treatment from the Pharmacokinetic Point of View». Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061804>.
- National Institutes of Health. 2020. «ClinicalTrials.Gov». 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- Patel, Amit N, SS Desai, DW Grainger, y MR Mehra. 2020. «Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness». SSRN Scholarly Paper ID 3580524. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://papers.ssrn.com/abstract=3580524>.
- Probst, Lucie, Enrico Schalk, Tobias Liebregts, Vanja Zeremski, Asterios Tzalavras, Michael von Bergwelt-Baildon, Nina Hesse, et al. 2019. «Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study». *Journal of Intensive Care* 7 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0396-y>.
- Schmith, Virginia D, Jie Zhou, y Lauren RL Lohmer. 2020. «The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Virginia D Schmith, Jie Zhou, Lauren RL Lohmer». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20073262v1>.
- U.S. Food & Drug Administration. 2020a. «FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans». FDA. FDA. 5 de enero de 2020. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>.
- . 2020b. «Ivermectin Intended for Animals: Letter to Stakeholders - Do Not Use in Humans as a Treatment for COVID-19». FDA. FDA. 4 de octubre de 2020. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/ivermectin-intended-animals-letter-stakeholders-do-not-use-humans-treatment-covid-19>.
- Williams, Julian M., Jaimi H. Greenslade, Juliet V. McKenzie, Kevin Chu, Anthony F. T. Brown, y Jeffrey Lipman. 2017. «Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection». *Chest* 151 (3): 586-96. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.057>.

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

PUBLICACIÓN AL 9 DE ABRIL.

GENERALIDADES.

La infección de los virus ARN como el virus de la inmunodeficiencia humana, influenza y dengue representan una alta carga de la salud humana en el mundo. Aunque los virus ARN se replican en el citoplasma de las células del huésped, el núcleo celular cumple un rol central en etapas claves del ciclo infeccioso del HIV-1 e Influenza.

Yang S et al., identificaron previamente que la molécula de ivermectina puede impedir la entrada al núcleo de importantes factores del ciclo de replicación viral; por ejemplo, en el caso del HIV, se observó que la ivermectina inhibe la entrada de la integrasa al núcleo celular y en el dengue, la ivermectina podría inhibir el ingreso de la proteína NS5 del dengue al núcleo del huésped. Subsecuentemente, estos investigadores reportaron el punto preciso de impacto de la ivermectina. Para impedir el paso de la integrasa y NS5 al núcleo celular, la ivermectina se dirigiría a una proteína del huésped, situada en el citoplasma de las células, la proteína IMP α / β 1, que es responsable del transporte de estas moléculas hacia el núcleo de la célula del huésped. La ivermectina puede disociar el heterodímero preformado de IMP α / β 1 o impedir su formación.

El agente responsable de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de una cadena de ARN que está estrechamente relacionado con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). Los estudios de las proteínas del SARS-CoV han revelado un rol potencial del IMP α / β 1 durante la infección en el transporte de la proteína de la nucleocapside del SARS-CoV del citoplasma al núcleo y que podría impactar en la división de la célula huésped. Los investigadores encabezados por Caly et al., han tomado estos reportes en conjunto y han sugerido que la actividad inhibitoria del transporte nuclear de la ivermectina podría ser efectiva contra SARS-CoV-2 y han divulgado los resultados de un estudio in vitro realizado en el laboratorio (Caly, L. et al.,2020).

MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda de reportes, comunicaciones (pre proof, pre print), noticias acerca del uso ivermectina en el tratamiento del COVID-19 en los siguientes buscadores o páginas de internet:

1. Pubmed
2. EMBASE
3. Scopus
4. Web of Science
5. Cochrane
6. www.medrxiv.org (pre-prints)

REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

7. Google
8. twitter

RESULTADOS.

Se identificó una comunicación breve de un estudio *in vitro* realizado en el laboratorio.

1. Comunicaciones breves

Caly, L., M., The FDA approved- Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral Research (Caly, L. et al., 2020).

En esta comunicación se reportó que el antiparasitario ivermectina tiene actividad antiviral contra el virus SARS-CoV-2, *in vitro*.

Para evaluar la actividad antiviral de ivermectina contra SARS-CoV-2, se infectaron células Vero/hSLAM con un aislado de SARS-CoV-2 (Australia/VIC01/2020) por 2 horas, y luego se agregó 5 μ M de ivermectina. En los días 0-3 se recolectaron los sobrenadantes y las células para medir la replicación del virus mediante la prueba de RT-PCR.

A las 24 horas, comparado con un control (células infectadas sin ivermectina), hubo una reducción del 93% del ARN viral en el sobrenadante (indicador de los viriones liberados) recogidos de las muestras tratadas con ivermectina. Similarmente, se observó una reducción del 99.8% del ARN viral en las células recolectadas (indicador de viriones no liberados o no empaquetados) de las muestras tratadas con ivermectina.

A las 48 horas este efecto se incrementó en un aproximado de ~5000 veces en la reducción del ARN viral en las muestras tratadas con ivermectina comparado con las de control, indicando que el tratamiento con ivermectina es efectivo esencialmente en la disminución del material viral a las 48 horas. A las 72 horas no se observaron mayores reducciones. El IC50 del tratamiento con ivermectina se determinó en ~2 μ M bajo estas condiciones y los autores reportaron que no se observó toxicidad con ninguna de las concentraciones evaluadas.

En el citoplasma, el IMP α/β 1 se une a una proteína viral y luego ingresa al núcleo por medio de un canal denominado *nuclear pore complex* (NPC). Una vez dentro, el complejo se separa y la proteína viral puede reducir la respuesta antiviral del huésped e intensifica la infección. Los investigadores de este estudio han propuesto la siguiente hipótesis: la ivermectina se una al IMP α/β 1 y lo desestabiliza, ello previene su unión a la proteína viral y su posterior ingreso al núcleo. Esto probablemente reduciría la inhibición a la respuesta antiviral del huésped y a una respuesta antiviral más eficiente.

**REPORTE BREVE N° 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

Estos resultados han motivado al grupo de investigadores a continuar con la evaluación de la ivermectina con el objetivo de evaluar diferentes dosis, así como otros puntos sobre los cuales la ivermectina tendría un efecto, tanto en el virus como el huésped.

ANÁLISIS.

Este breve reporte manifiesta que ivermectina tiene cierta actividad antiviral traducida en una disminución de la replicación viral en el lapso de 48 horas. Sin embargo, esta “acción” se observó *in vitro*, es decir en condiciones de un laboratorio. Los autores señalan que estos resultados muestran que ivermectina tendría una actividad antiviral contra un aislado de SARS-CoV-2 *in vitro*, con una sola dosis. En un lapso de 24-48 se pudo controlar la replicación viral. La hipótesis del probable mecanismo de acción de ivermectina que los autores señalan es que la inhibición del transporte de las proteínas virales hacia el núcleo de la célula del huésped por medio de la inhibición de una proteína presente en el citoplasma, el $IMP\alpha/\beta 1$.

No obstante, este hallazgo, proveniente de la investigación de ciencias básicas, provee información para el punto de partida de una extensa investigación científica hasta que se demuestre un beneficio en el escenario clínico. Tras este hallazgo, se requiere la evaluación de múltiples dosis que imiten las dosis aprobadas, además es necesario identificar otros componentes del virus o del huésped hacia donde podría dirigirse la molécula de ivermectina, todos ellos son los objetivos de una futura investigación en el laboratorio.

Tal como lo señalaron los autores de esta investigación, la ivermectina es el foco de interés de un reciente ensayo de fase III en pacientes con dengue en Tailandia, en el que se encontró que una sola dosis diaria es segura pero no produce ningún beneficio clínico, ante este resultado, los investigadores resaltaron que se debe investigar otras dosis en base a los datos de la farmacocinética. Aunque el dengue es diferente al SARS-CoV-2, este diseño debe informar la futura investigación a seguir.

CONCLUSIONES.

A la fecha, no se ha encontrado evidencia respecto a algún beneficio clínico en los pacientes afectados con el virus de SARS-CoV-2. La información disponible sobre el efecto de ivermectina reside en las ciencias básicas, en el que se ha observado que *in vitro*, podría reducir la replicación del virus. Por ello, la ivermectina requiere ser investigada, con mayores estudios, antes de ser evaluada en los humanos. Por lo tanto, no se tienen argumentos técnicos que sustenten una recomendación a favor del uso de la ivermectina como tratamiento de pacientes COVID-19. Futuros ensayos clínicos deben ser realizados para evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento en este contexto clínico.

**REPORTE BREVE Nº 17 versión 03:
USO DE IVERMECTINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Yang, Sundry N Y et al. "The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer." Antiviral research, 104760. 2 Mar. 2020, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FDA approved-Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral Research, [https:// doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787).