



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE Y FACTORES DE RIESGO

Última actualización: 19 de marzo de 2021

REPORTE BREVE N° 02-2021**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO****EQUIPO REDACTOR**

- 
1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
 5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
- 

REVISOR CLÍNICO

- Gabriel Vidal Domínguez – Médico especialista en medicina interna, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 02-2021: Eficacia y seguridad de la ivermectina en el tratamiento de casos leves de COVID-19. Lima, Perú. 2021.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO**I. INTRODUCCIÓN**

La COVID-19, enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, representa un grave problema de salud pública en el mundo por las alarmantes cifras que presenta. Hasta finales de marzo del 2021, se han confirmado más de 126 millones de casos en todo el mundo y las muertes acumuladas han superado los 2.7 millones (Johns Hopkins University 2021).

Los pacientes con COVID-19 pueden experimentar una variedad de manifestaciones clínicas; desde la ausencia de síntomas hasta la enfermedad crítica. En general, los adultos con infección por SARS-CoV-2 pueden agruparse en las siguientes categorías de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, los criterios para cada categoría pueden superponerse o variar entre las guías clínicas y los ensayos clínicos (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021).

- 
- Infección asintomática: personas que dan positivo en la prueba del SARS-CoV-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico o una prueba de antígeno) pero que no presentan síntomas que sean compatibles con COVID-19.
 - Enfermedad leve: personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales del tórax.
 - Enfermedad moderada: personas que muestran evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la evaluación clínica o las imágenes y que tienen saturación de oxígeno (SpO₂) ≥94% a nivel del mar.
 - Enfermedad grave: personas que tienen una SpO₂ <94% a nivel del mar, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂) <300mmHg, frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares >50%.
 - Enfermedad crítica: individuos que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica.



Los casos leves de COVID-19 con ciertas comorbilidades subyacentes tienen mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021). Según el Documento Técnico “Manejo Ambulatorio de personas afectadas por COVID-19 en el Perú”, que forma parte de la Resolución Ministerial N° 947-2020/MINSA, los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones relacionadas a la COVID-19 incluyen: tener 65 años o más; tener cáncer, hipertensión arterial refractaria, enfermedad cardiovascular grave, enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma moderada a grave, diabetes mellitus, obesidad grave IMC ≥40 kg/m²; y recibir terapia inmunosupresora (Ministerio de Salud 2020).

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE y FACTORES DE RIESGO

En cuanto al manejo de los casos leves de COVID-19 que presentan factores de riesgo, en general, estos no requieren hospitalización y se manejan de manera ambulatoria. Además, según las principales guías de práctica clínica internacionales, no se recomienda el uso de terapias antivirales o inmunomoduladoras específicas contra el SARS-CoV-2 (Dynamed [Internet] 2021). El Ministerio de Salud de Perú, hasta el cierre del presente informe, mantiene la recomendación de uso fuera de etiqueta de la ivermectina, en este grupo de pacientes, a criterio del médico tratante y de acuerdo a la siguiente dosis:



Peso	Solución 6 mg/ml	Comprimidos 3 mg	Comprimidos 6 mg
15 a <25kg	1 gota por kg de peso (máximo 80 gotas)	1	1/2
25 a <45kg		2	1
45 a <65kg		3	1 ½
>=65kg		4	2

Dado que en la actualidad existen resultados disponibles de múltiples ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19, el IETSI llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la ivermectina, en comparación con la mejor terapia de soporte o placebo, en casos leves de COVID-19 con factores de riesgo, según la siguiente pregunta PICO:



Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Casos leves de COVID-19* con factores de riesgo**
I	Ivermectina oral
C	Mejor terapia de soporte o placebo
O	<p>Desenlaces de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Hospitalización • Ingreso a UCI • Necesidad de oxígeno • Resolución de síntomas • Progresión de la enfermedad • Negativización del PCR <p>Desenlaces de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

*Según Resolución Ministerial N° 947-2020-MINSA, los casos leves de COVID-19 se definen como pacientes sintomáticos que satisfacen los criterios de definición de un caso de COVID-19 y no presentan signos de neumonía ni de hipoxia.

** Según Resolución Ministerial N° 947-2020-MINSA, los factores de riesgo de desarrollo de complicaciones relacionadas al cuadro clínico grave y muerte por COVID-19 incluyen edad ≥65 años y presencia de las siguientes comorbilidades: cáncer, hipertensión arterial refractaria, enfermedades cardiovasculares graves, enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma moderada a grave, diabetes mellitus, obesidad grave IMC ≥40 kg/m2, enfermedad o tratamiento inmunosupresor.



A. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IVERMECTINA



La ivermectina es un agente antiparasitario que está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú y la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para la oncocercosis y estrongiloidiasis. La ivermectina no está aprobada para el tratamiento de ninguna infección viral. Aunque algunos reportes sugieren que la ivermectina tiene actividad *in vitro* contra algunos virus (Yang et al. 2020), hasta la fecha, su utilidad terapéutica no ha sido probada. De similar manera, los resultados de un reciente estudio sugirieron que la ivermectina tendría actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2 (Caly et al. 2020); sin embargo, la dosis necesaria para obtener la concentración inhibidora semimáxima (IC50)¹ *in vitro* sería considerablemente más alta que la considerada tolerable por el humano (Bray et al. 2020). Dado que la ivermectina generalmente se tolera bien a las dosis establecidas para las indicaciones autorizadas, esta se encuentra siendo evaluada en estudios para la COVID-19, sola y en combinación con otros medicamentos no aprobados (Bhimraj et al. 2021).



El nombre de marca de la ivermectina es Stromectol y es producido por Merck, aunque también hay varias versiones genéricas comercializadas en todo el mundo.

Según la FDA, 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 de función hepática elevadas (FDA 2021).

Además, tanto la FDA como la *European Medicines Agency* (EMA) afirman que se debe evitar el uso de la ivermectina para la prevención o el tratamiento de la COVID-19 ya que no se han establecido los beneficios y la seguridad para estos fines, y la evidencia disponible no respaldan su uso para la COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos bien diseñados (FDA 2021; EMA 2021).

En la Tabla 2 se muestran los registros sanitarios vigentes de la ivermectina en el Perú (DIGEMID - MINSA 2021).



¹ IC50 es una medida cuantitativa que indica la cantidad de una sustancia inhibidora particular (por ejemplo, un fármaco) que se necesita para inhibir, *in vitro*, un proceso biológico o componente biológico determinado en un 50%.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE y FACTORES DE RIESGO

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de la ivermectina en Perú.

N°	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	EE03529	Quanox 6mg/ml	Solución oral	Laboratorios Siegfried S.A.C.	25/2/2023
2	EE08870	Ivermectina 0.6%	Solución oral	Inretail Pharma S.A.	19/8/2025
3	EE08903	Ivermectina 6mg	Comprimido	Mega Labs Latam S.A.	28/8/2025
4	EE08932	Vermetex 6mg	Tableta	Oq Pharma S.A.C.	3/9/2025
5	EE08980	Ivermectina 6mg	Tableta	Pharmagen S.A.C.	28/9/2025
6	EN05763	Polcem 6mg/ml	Solución oral	Gencopharmaceutical S.A.C.	25/11/2022
7	EN08097	Ivermectina 6mg/ml	Solución oral	Gencopharmaceutical S.A.C.	16/7/2025
8	EN08116	Viralfin 6mg/ml	Solución oral	Laboratorios Unidos S.A.	22/7/2025
9	EN08185	Verfartin 6mg/ml	Solución oral	Laboratorios Farmasur S.A.C.	18/8/2025
10	EN08193	Ivermectina 6mg/ml	Solución oral	Laboratorios Unidos S.A.	21/8/2025
11	EN08333	Rolovex 6mg/ml	Solución oral	Drogueria Laboratorio Farvet S.A.C.	17/11/2025
12	EN08347	Ivermectina 6mg/ml	Solución oral	Laboratorios Portugal S.R.L.	26/11/2025
13	EN08352	Iverxadin 6mg/ml	Solución oral	Laboratorios Portugal S.R.L.	27/11/2025
14	EN08441	Ivertina 6mg/ml	Solución oral	Perulab S.A.	12/1/2026
15	EN08448	Ixel 6mg	Tableta	Medifarma S.A.	18/1/2026
16	EN08451	Ixel 3mg	Tableta	Medifarma S.A.	19/1/2026

II. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de ECA con el objetivo de evaluar la eficacia y/o seguridad de la ivermectina en comparación con la mejor terapia de soporte o el placebo en casos leves de COVID-19 con factores de riesgo. La búsqueda de literatura se realizó hasta el 19 de marzo de 2021. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Cochrane Library y LILACS para publicaciones con revisión por pares y MedRxiv, ResearchSquare y SSRN para publicaciones sin revisión por pares (pre-impresiones). Se realizó una búsqueda complementaria en Google Scholar y en las listas de referencias de las

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

revisiones sistemáticas disponibles con el fin de identificar ECA relevantes que no hayan sido capturadas a través de la búsqueda sistemática de la literatura. Además, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso en la página web administrada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y en la *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>).

De manera adicional, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan ETS y GPC, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium*, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de diversas organizaciones gubernamentales y/o sociedades científicas internacionales.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la intervención y la población de interés. Se emplearon términos MeSH² y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1 al 6 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Los criterios de inclusión iniciales fueron ECA que hayan evaluado la eficacia y/o seguridad de la ivermectina en comparación con la mejor terapia de soporte o un placebo en pacientes con COVID-19 leve y con factores de riesgo (presencia de comorbilidades y/o edad ≥ 65 años). Sin embargo, dado que no se encontraron ECA realizados únicamente en pacientes con factores de riesgo, los criterios de inclusión se ampliaron para incluir ECA cuyas poblaciones incluyeran a pacientes con factores de riesgo. Se excluyeron las revisiones sistemáticas, los estudios observacionales, las series de caso, los reportes de caso, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios *in vitro*. Con respecto a las GPC y ETS, se incluyeron aquellas que brindaran recomendaciones sobre el uso de la ivermectina para tratar la COVID-19. Además, para el caso de las GPC, se incluyeron aquellas que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de evidencia y un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. Debido a la constante generación de conocimiento con respecto al manejo de la COVID-19, la selección de GPC y ETS se limitó a documentos publicados y/o actualizados en los últimos dos meses. La selección de ECA, GPC y ETS se limitó a publicaciones en inglés y español.

² Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

D. SELECCIÓN DE ESTUDIOS



La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes de los artículos científicos identificados en la búsqueda bibliográfica. Esta revisión se realizó a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) y permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

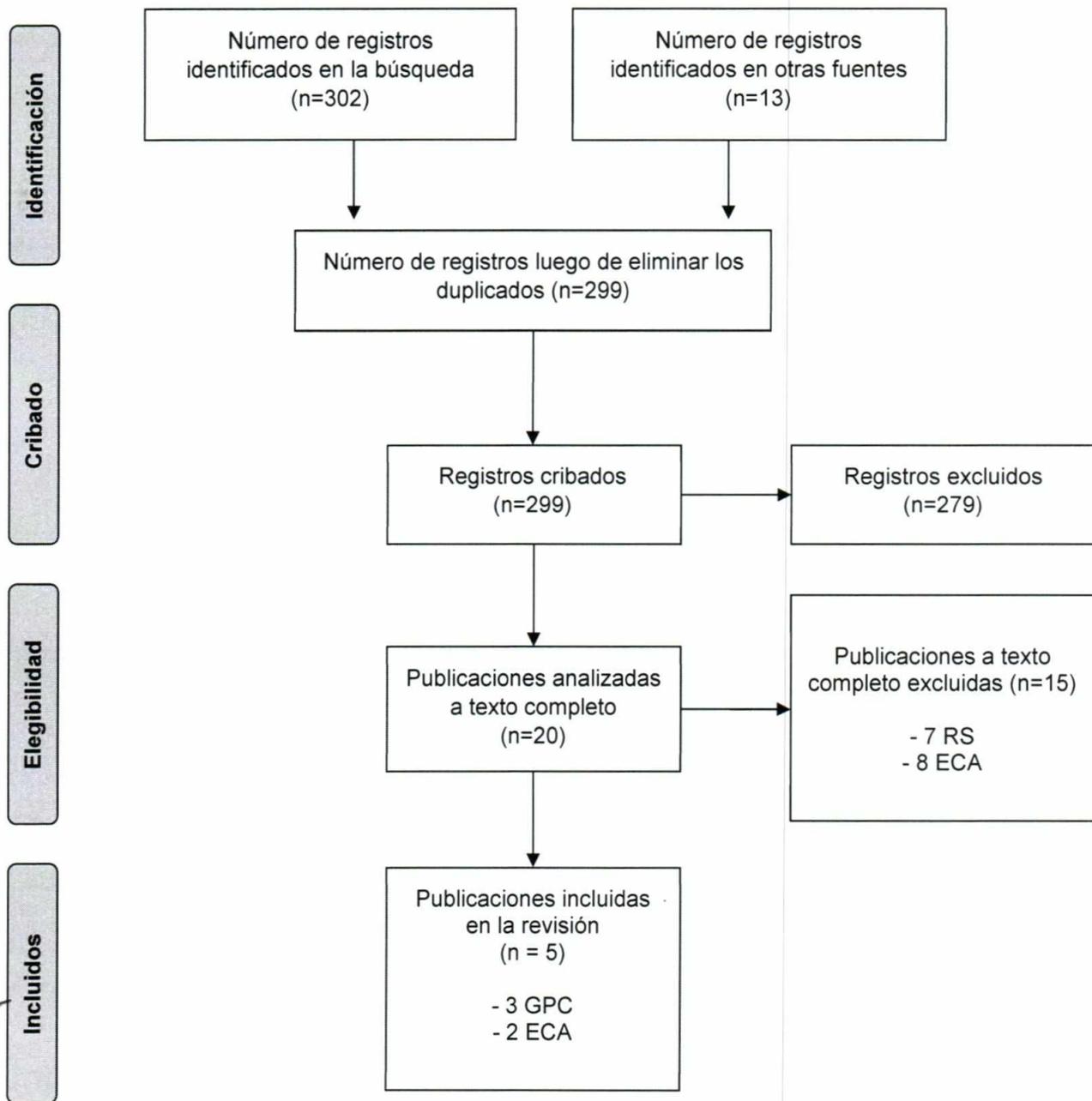
E. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

La evaluación de la calidad metodológica de los ECA seleccionados se realizó con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane versión 1.0 (Higgins and Sterne 2011) que consta de siete dominios: Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultado (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción), reporte selectivo (sesgo de notificación) y otras posibles fuentes de sesgo.



III. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



GPC=guía de práctica clínica, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado, RS=revisión sistemática



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y/o seguridad de la ivermectina, en comparación con la mejor terapia de soporte o el placebo, en pacientes con COVID-19 leve y factores de riesgo. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S³, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 3.9.0. Last updated, 2/10/2021 (Bhimraj et al. 2021).
- National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: February 11, 2021 (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021).
- Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. v34.0 published on 10/2/2021 (Australian National COVID-19 Clinical Evidence Task Force 2021).



Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se identificaron ETS que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

Revisiones sistemáticas

Las siguientes RS no fueron incluidas, pero se utilizaron para identificar ECA relevantes que no hayan sido capturadas a través de la búsqueda sistemática de la literatura:

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- OPS/OMS. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 17 February 2021 (Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) 2021). Fecha de búsqueda de literatura: 29 de enero de 2020.
- Kinobe and Owens. A systematic review of experimental evidence for antiviral effects of ivermectin and an in silico analysis of ivermectin's possible mode of action against SARS-CoV-2 (Kinobe and Owens 2021). Fecha de búsqueda de literatura: agosto de 2020.



³ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) **E**studios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

REPORTE BREVE N° 02-2021
**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
 y FACTORES DE RIESGO**


- Heidary and Gharebaghi. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary régimen (Heidary and Gharebaghi 2020). Fecha de búsqueda de literatura: 14 de abril de 2020.
- Padhy et al. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis (Padhy et al. 2020). Fecha de búsqueda de literatura: 31 de agosto de 2020.
- Castañeda-Sabogal et al. Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis (Castañeda-Sabogal et al. 2021). Fecha de búsqueda de literatura: 21 de enero de 2021. Preimpresión.
- Kalfas et al. The therapeutic potential of ivermectin for COVID-19: A systematic review of mechanisms and evidence (Kalfas et al. 2020). Fecha de búsqueda de literatura: no se menciona.
- Hill et al. Preliminary meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection (Hill et al. 2021). Fecha de búsqueda de literatura: diciembre de 2020. Preimpresión.

Ensayos clínicos aleatorizados
Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- López-Medina et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 (López-Medina et al. 2021).
- Khan Chachar et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients (Khan Chachar et al. 2020).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

El siguiente estudio se excluyó del presente documento porque evaluó a pacientes con COVID-19 leve, pero sin factores de riesgo:

- Ahmed et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness (Ahmed et al. 2021).

Los siguientes estudios se excluyeron porque la muestra estudiada incluyó pacientes con COVID-19 moderado; cuyos cuidados médicos adicionales podrían afectar los resultados que se observarían si solo se evaluaran únicamente a pacientes con COVID-19 leve:

- Shah Bukhari et al., 2021. Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease (Shah Bukhari et al. 2021). Preimpresión.
- Mohan et al., 2021. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial (Mohan et al. 2021). Preimpresión.
- Chaccour et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot,

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial (Chaccour et al. 2021). Preimpresión.

- Krolewiecki et al., 2020. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial (Krolewiecki et al. 2020). Preimpresión.
- Ravikirti et al., 2021. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial (Ravikirti et al. 2021).
- Podder et al., 2020. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study (Podder et al. 2020).
- Hashim et al., 2020. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq (Hashim et al. 2020). Preimpresión.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se identificaron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO del presente documento.

**B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA****i. Guías de práctica clínica****Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 3.9.0. Last updated, 2/10/2021 (Bhimraj et al. 2021)**

Se trata de la guía para el tratamiento y manejo de la COVID-19 elaborada por la IDSA, actualizada con fecha 10 de febrero de 2021. Para la elaboración de la guía, se formó un panel multidisciplinario de expertos en enfermedades infecciosas y se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura. Además, se utilizó el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar la certeza de la evidencia y realizar las recomendaciones. Según la metodología GRADE, las recomendaciones se catalogaron como "fuertes" o "condicionales". La palabra "recomendamos" indica recomendaciones fuertes y la palabra "sugerimos" indica recomendaciones condicionales. La clasificación de la certeza de la evidencia se muestra en la Tabla 3. La fecha de última búsqueda de la literatura sobre el uso de la ivermectina en pacientes ambulatorios con la COVID-19 fue el 27 de enero de 2021.



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
 y FACTORES DE RIESGO**
Tabla 3. Clasificación de la certeza de la evidencia según GRADE

- **Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto.
- **Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- **Certeza baja:** nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
- **Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.



A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la IDSA sobre el uso de ivermectina en pacientes ambulatorios con COVID-19 (leve a moderado):

- En pacientes ambulatorios con la COVID-19, el panel de la IDSA sugiere en contra del uso de la ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico. **(Recomendación condicional en contra, certeza de evidencia muy baja).**

Evidencia utilizada:

Dos ECA fueron identificados y utilizados para elaborar la recomendación de la ivermectina en pacientes ambulatorios con COVID-19 (Chaccour et al. 2021; Hashim et al. 2020). Ambos evaluaron el uso de la ivermectina con o sin doxiciclina versus la atención estándar (con o sin placebo) en casos leves a moderados de COVID-19.

Sobre los beneficios de la ivermectina, los autores mencionan que la evidencia es muy incierta, pero el ECA de Hashim et al., sugirió que la ivermectina, en comparación con la atención estándar, podía reducir el tiempo de recuperación entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 (diferencia de medias: 7.32 días menos; IC del 95%: 9.25 a 5.39 días menos; certeza de evidencia muy baja) (Hashim et al. 2020). Debido a la ausencia de eventos, no fue posible estimar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad, progresión a enfermedad severa, y eliminación viral al día 7.

Sobre los daños con ivermectina, la guía señala que el ECA de Chaccour et al., reportó ausencia de diferencias entre la ivermectina y la atención estándar en el riesgo de eventos adversos (RR 1.0, IC del 95% 0.39 a 2.58, certeza de evidencia muy baja). Sin embargo, se indica que no se puede excluir la posibilidad de eventos adversos en los pacientes con COVID-19 tratados con la ivermectina (Chaccour et al. 2021).

Sobre el riesgo de sesgos de estos ensayos, se menciona que el estudio de Hashim et al., presentó alto riesgo de sesgo debido a una asignación aleatoria inadecuada. Específicamente se menciona que los autores asignaron a los participantes según los días pares e impares, lo que no asegura ocultamiento de la asignación. Además, se



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

describe que en ambos ECA hubo incertidumbre sobre el cegamiento del personal del estudio, lo que pudo dar lugar a estimaciones sesgadas de los efectos del tratamiento; en particular para los desenlaces subjetivos, como la resolución de síntomas y la incidencia de eventos adversos. Además, se menciona que los resultados reportados fueron imprecisos.

Finalmente, los autores recalcan que se necesitan ensayos clínicos adicionales con diseños adecuados para informar las decisiones sobre el tratamiento de la COVID-19 con ivermectina.

Análisis crítico

Esta GPC realiza una recomendación en contra del uso de la ivermectina en pacientes ambulatorios con COVID-19 (leve a moderado) fuera de un contexto de un ensayo clínico, basado en los resultados de dos ECA (Chaccour et al. 2021; Hashim et al. 2020). Si bien los autores describen que un ECA reportó un menor tiempo hasta la recuperación clínica con ivermectina en comparación con la atención estándar (Hashim et al. 2020), los mismos valoraron la certeza de esta evidencia como muy baja. Específicamente, se detalla que este ECA tuvo un alto riesgo de sesgo debido a una asignación aleatoria inadecuada e incertidumbres en el cegamiento de los participantes y el personal, lo que puede llevar a estimaciones sesgadas, especialmente cuando se evalúan desenlaces de carácter subjetivo como lo es el tiempo hasta la recuperación. Con respecto a otros desenlaces de eficacia evaluados, como: La mortalidad, la progresión a enfermedad severa y la eliminación viral al día 7, no fue posible estimar el efecto de la ivermectina debido a la ausencia de eventos en ambos grupos. Sobre los daños, se menciona que no es posible descartar un mayor riesgo de eventos adversos con ivermectina.

Según el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica, las fortalezas metodológicas de esta guía son: el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, la descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, la descripción explícita de los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la realización de las recomendaciones considerando los beneficios y daños, la relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan, y la inclusión de un procedimiento para actualizar la guía. La limitación metodológica de esta guía fue la falta de una revisión por expertos externos antes de su publicación. Cuatro de los 16 autores de la guía declararon tener conflicto de intereses con Merck, la compañía farmacéutica que produce la ivermectina de marca.

National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: February 11, 2021 (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021)

Se trata de la Guía de Tratamiento de la COVID-19 del NIH de los Estados Unidos, actualizada con fecha 11 de febrero de 2021. Cada sección fue desarrollada por un grupo de trabajo de miembros del Panel con experiencia en el área. Cada grupo fue

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE y FACTORES DE RIESGO

responsable de identificar la información relevante a través de una revisión sistemática de la literatura. Se utilizó un sistema de gradación para clasificar el grado de las recomendaciones y el nivel de la evidencia (Tabla 4); sin embargo, cuando no se encontraba suficiente evidencia para emitir una recomendación a favor o en contra, no se utilizaba este sistema de gradación. No se describe la fecha de última búsqueda de la literatura sobre el uso de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19, sin embargo, se menciona que la última actualización para esta sección se realizó el 11 de febrero de 2021.

Tabla 4. Clasificación de la fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia

Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia para la recomendación
<p>A: recomendación fuerte para el enunciado.</p> <p>B: recomendación moderada para el enunciado.</p> <p>C: recomendación opcional para el enunciado.</p>	<p>I: uno o más ensayos aleatorizados sin limitaciones importantes.</p> <p>Ila: Otros ensayos aleatorios o análisis de subgrupos de ensayos aleatorios.</p> <p>Ilb: ensayos no aleatorizados o estudios de cohortes observacionales.</p> <p>III: Opinión de expertos.</p>

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación del NIH sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19 (independientemente del grupo de severidad):

- No hay datos suficientes para realizar una recomendación a favor o en contra del uso de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. Se necesitan resultados de ensayos clínicos con el poder estadístico adecuado, bien diseñados y bien realizados para proporcionar una pauta más específica y basada en evidencia sobre la función de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19.

Evidencia utilizada:

Se menciona que desde la fecha de la publicación de la Guía de Tratamiento de la COVID-19, se han publicado diversos estudios con y sin revisiones por pares, que muestran resultados inconsistentes sobre la efectividad del uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19. Al respecto, se citan estudios que no muestran beneficios o sugieren el empeoramiento de los síntomas con ivermectina (Ahmed et al. 2021; Khan Chachar et al. 2020; Chowdhury et al. 2020; Soto-Becerra et al. 2020), y estudios que informan un tiempo más corto hasta la resolución de las manifestaciones de la enfermedad atribuidas a la COVID-19 (Hashim et al. 2020; Elgazzar et al. 2020; Niaee et al. 2020; Khan et al. 2020), una mayor reducción de los marcadores inflamatorios (Elgazzar et al. 2020; Niaee et al. 2020), un tiempo más corto hasta la eliminación viral (Ahmed et al. 2021; Elgazzar et al. 2020) o menores tasas de mortalidad en los pacientes

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

tratados con ivermectina en comparación con otros medicamentos, la atención estándar o el placebo (Ahmed et al. 2021; Elgazzar et al. 2020; Khan et al. 2020).



No obstante, los autores de la guía mencionan que todos los estudios disponibles al momento de realización de la guía, presentan limitaciones metodológicas importantes, las cuales se detalla a continuación: el tamaño de la muestra de la mayoría de los ensayos fue pequeño, el uso de varias dosis y diferentes esquemas de ivermectina, el uso de medicamentos concomitantes, el no cegamiento en algunos ensayos clínicos, y la descripción poco clara con respecto a la severidad de la COVID-19 y las definiciones de los desenlaces en algunos estudios. Debido a esto, los autores indicaron que no era posible realizar conclusiones definitivas sobre la efectividad de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. Asimismo, el panel enfatizó que aún se requieren estudios bien diseñados que permitan esclarecer el rol de la ivermectina en el contexto de la pandemia de la COVID-19.

Con respecto a la seguridad de la ivermectina, se menciona que este medicamento generalmente se tolera bien (en las dosis establecidas para el tratamiento de las enfermedades autorizadas) y que los efectos adversos pueden incluir mareos, prurito, náuseas o diarrea. También se describe que se han informado eventos adversos neurológicos con el uso de la ivermectina para el tratamiento de la oncocercosis y otras enfermedades parasitarias, pero no está claro si estos eventos adversos fueron causados por la ivermectina o por las condiciones subyacentes. Asimismo, se recalca que en abril de 2020 la FDA emitió una advertencia donde se menciona que no debe utilizarse ivermectina para tratar la COVID-19 en humanos.

**Análisis crítico**

Esta GPC no realiza una recomendación sobre el uso de ivermectina para tratar la COVID-19 (leve a severo) ya que encontró inconsistencias y limitaciones metodológicas en la evidencia disponible. Si bien esta guía tiene la limitación de agrupar la evidencia con diferentes diseños e.g. (ECA y estudios observacionales), y que incluyeron a pacientes de todos los grados de severidad de la COVID-19, en general, esta guía es clara en mencionar que no hay datos suficientes para realizar una recomendación a favor o en contra del uso de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19. Con respecto a la seguridad, se menciona que si bien la ivermectina es generalmente bien tolerada (en las dosis establecidas para las indicaciones autorizadas), se han reportado eventos adversos neurológicos en el tratamiento de enfermedades parasitarias que podrían estar asociadas al tratamiento.

Según el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, las fortalezas metodológicas de esta guía son: la descripción clara de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, la descripción explícita de los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la realización de las recomendaciones considerando los beneficios y danos, y la inclusión de un procedimiento para actualizar la guía. La limitación metodológica de esta guía fue la descripción poco detallada sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, y la falta de una revisión por



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE y FACTORES DE RIESGO

expertos externos antes de su publicación. Ocho de los 59 miembros del panel elaborador de la guía declararon tener conflicto de interés con Merck, la compañía farmacéutica que produce la ivermectina de marca.



Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. v34.0 published on 10/2/2021 (Australian National COVID-19 Clinical Evidence Task Force 2021)

Es una GPC para el tratamiento de la COVID-19 financiada por el gobierno australiano, cuya fecha de última actualización fue 10 de febrero de 2021. La metodología incluyó búsquedas sistemáticas en más de 20 fuentes, incluidas varias bases de datos bibliográficas, registros de ensayos, servidores de preimpresión de manuscritos (por ejemplo, medRxiv) y búsquedas manuales de fuentes seleccionadas de literatura gris. Los autores llevaron a cabo un metaanálisis de ECA para sustentar sus recomendaciones.

Para el desarrollo de las recomendaciones se utilizó la metodología GRADE, que especifica dos categorías para la fuerza de las recomendaciones, a) “recomendaciones fuertes a favor o en contra”, en las que el panel está seguro de que la evidencia respalda un balance claro hacia los efectos deseables o indeseables, y b) “recomendaciones condicionales a favor o en contra”, en las que el panel no está seguro del equilibrio entre efectos deseables e indeseables. También se utilizó una “recomendación fuerte en contra” cuando el análisis de la evidencia mostraba que una intervención no era segura. La clasificación de la certeza de la evidencia se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de la certeza de la evidencia según GRADE

<ul style="list-style-type: none"> • Alto: Estamos muy seguros de que el efecto real se acerca al efecto estimado. • Moderado: Estamos moderadamente seguros del efecto estimado. El efecto real probablemente sea cercano a éste, pero existe la posibilidad de que sea significativamente diferente. • Bajo: Tenemos una confianza limitada en el efecto estimado. El efecto real puede ser significativamente diferente del efecto estimado. • Muy bajo: Tenemos muy poca confianza en el efecto estimado. Es probable que el efecto real sea significativamente diferente del efecto estimado.
--

A continuación, se describen las recomendaciones y la evidencia de relevancia para la presente evaluación:

Recomendación de la guía australiana sobre el uso de ivermectina para el tratamiento de la COVID-19 (independientemente del grupo de severidad):

- No usar ivermectina para el tratamiento de la COVID-19 fuera de los ensayos aleatorizados con la aprobación ética adecuada (**Recomendación fuerte en contra, certeza de evidencia muy baja**).



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

Razón fundamental: existen pruebas limitadas sobre el impacto de la ivermectina en los desenlaces relevantes para el paciente en el tratamiento de la COVID-19. El panel tiene preocupaciones importantes con respecto a los daños potenciales de los tratamientos no probados.

- Adicionalmente, se menciona que se necesitan ensayos en poblaciones especiales, incluidos niños y adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes, personas mayores que viven con fragilidad y quienes reciben cuidados paliativos. Hasta que haya más evidencia disponible, los autores de esta guía recomiendan no usar ivermectina para tratar la COVID-19 en estas poblaciones a menos que sean elegibles para participar en ensayos.

Evidencia utilizada:

Los autores mencionan que sigue existiendo una gran incertidumbre sobre si la ivermectina es más eficaz y más segura que la atención estándar en el tratamiento de pacientes con COVID-19. La evidencia se obtuvo de siete ECA que compararon la ivermectina con la atención estándar en 518 adultos con COVID-19 (Podder et al. 2020; Niaee et al. 2020; Krolewiecki et al. 2020; Ahmed et al. 2021; Khan Chachar et al. 2020; Ravikirti et al. 2021; Chaccour et al. 2021). Tres estudios solo estuvieron disponibles como preimpresiones (Krolewiecki et al. 2020; Niaee et al. 2020; Ravikirti et al. 2021). La edad promedio de los participantes varió de 26 a 56 años y la proporción de mujeres varió de 27 a 58%. Las mujeres embarazadas y en período de lactancia no fueron elegibles en todos los ensayos.

De acuerdo a lo descrito por los autores de la guía, los resultados no permiten determinar si la ivermectina aumenta o disminuye la mortalidad (2 ECA, RR 0.57, IC del 95% 0.05 a 6.33) (Niaee et al. 2020; Ravikirti et al. 2021), el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (1 ECA, RR 0.21, IC del 95% 0.03 a 1.72) (Ravikirti et al. 2021), los eventos adversos totales (2 ECA, RR 1.16, IC del 95% 0.62 a 2.16) (Krolewiecki et al. 2020; Chaccour et al. 2021) o graves (3 ECA, no estimable) (Krolewiecki et al. 2020; Ahmed et al. 2021; Chaccour et al. 2021), el ingreso a la UCI (1 ECA, RR 0.86, IC del 95% 0.28 a 2.67) (Ravikirti et al. 2021), la negativización del PCR (1 ECA, RR 0.95, IC del 95% 0.79 a 1.13) (Podder et al. 2020), el alta hospitalaria (1 ECA, RR 1.07, IC del 95% 0.99 a 1.16) (Ravikirti et al. 2021), el tiempo hasta la recuperación clínica (1 ECA, diferencia de medias 1.0 días menos, IC del 95% 2.81 días menos a 0.77 días más) (Podder et al. 2020) o la duración de la estancia hospitalaria (1 ECA, no estimable) (Niaee et al. 2020).

Con respecto a la certeza de la evidencia, se menciona que esta fue baja para la mortalidad, la ventilación mecánica invasiva, los eventos adversos graves o totales, el alta hospitalaria y el ingreso a la UCI, debido a importantes imprecisiones (se basa en un solo estudio, un número limitado de pacientes y/o amplios intervalos de confianza) y muy baja para la negativización del PCR, el tiempo hasta la recuperación clínica y la duración de la estancia hospitalaria debido a un riesgo alto de sesgo (aleatorización inadecuada).

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

Sobre los beneficios y daños, se menciona que, además de la incertidumbre sobre los beneficios para los pacientes con COVID-19, existen efectos secundarios y daños comunes asociados con la ivermectina, que incluyen diarrea, náuseas y mareos.

Análisis crítico

Esta guía australiana realiza una recomendación en contra del uso de la ivermectina para el tratamiento de la COVID-19. La justificación para elaborar dicha recomendación fue la incertidumbre en relación al beneficio de la ivermectina en términos de desenlaces clínicamente relevantes, junto con un perfil de seguridad desfavorable, reportándose eventos adversos asociados al uso de la ivermectina, tales como diarrea, náuseas y mareos. Específicamente, los resultados del MA realizado por los autores de esta guía mostraron ausencia de diferencias entre la ivermectina y la atención estándar en la mortalidad, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, el ingreso a UCI, la negativización del PCR, el alta hospitalaria y el tiempo hasta la recuperación clínica. En general, todos los estudios tuvieron una baja o muy baja certeza de la evidencia, lo que significa que hubo poca confianza en los efectos estimados.



Con respecto a los grupos de interés, como es el caso de los pacientes con factores de riesgo de complicaciones por COVID-19, se menciona que aún se requieren estudios en estas poblaciones especiales, incluyendo los adultos mayores que viven con fragilidad y los pacientes que reciben cuidados paliativos, como los son los pacientes oncológicos. En ese sentido, se recomienda que no se use la ivermectina para tratar la COVID-19 en estos pacientes, a menos que sea dentro del contexto de un ensayo clínico.

Según el dominio 3 (rigor en la elaboración) del instrumento AGREE II, las fortalezas metodológicas de esta guía son: el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, la descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, la descripción explícita de los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la realización de las recomendaciones considerando los beneficios y daños, la relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en la que se basan, la inclusión de un procedimiento para actualizar la guía, y la revisión por expertos externos antes de su publicación (diversas sociedades y organizaciones profesionales de Australia). No se tuvo acceso a los conflictos de interés declarados por los autores de esta GPC.

**ii. Ensayos clínicos aleatorizados****López-Medina et al., 2021. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19 (López-Medina et al. 2021)**

El objetivo de este ECA, doble ciego, controlado por placebo (ensayo EPIC [Estudio Para evaluar la Ivermectina en la COVID-19]) fue investigar si la ivermectina podría acelerar la recuperación en pacientes con infección por COVID-19 durante los primeros

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

días después de la infección. Este ensayo fue realizado del 15 de julio al 21 de diciembre de 2020 por el Centro de Estudios en Infectología Pediátrica en Cali, Colombia.



Se incluyeron pacientes adultos con resultado positivo de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa del SARS-CoV-2 o prueba de antígeno. Los pacientes eran elegibles si sus síntomas habían comenzado en los 7 días previos al reclutamiento y tenían una enfermedad leve, definida como estar en casa u hospitalizados, pero sin recibir oxígeno nasal de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva). Se excluyeron a los pacientes si eran asintomáticos, tenían neumonía grave, habían recibido ivermectina en los 5 días anteriores o tenían disfunción hepática o resultados de las pruebas de función hepática más de 1.5 veces el nivel normal.

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir ivermectina oral o placebo en solución. Los pacientes recibieron 300 µg/kg de peso corporal por día de ivermectina oral en solución o el mismo volumen de placebo durante 5 días. La aleatorización se realizó en Microsoft Excel versión 19.0 y la asignación se ocultó a los investigadores y pacientes. Los frascos de ivermectina y placebo fueron idénticos durante todo el período de estudio para garantizar el doble ciego.



De acuerdo al protocolo del estudio, originalmente el desenlace primario se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el deterioro clínico (empeoramiento de 2 puntos). Sin embargo, en el transcurso del ensayo (2 de setiembre de 2020), y basado en la literatura, los investigadores modificaron el desenlace primario a tiempo hasta la resolución completa de los síntomas para tener un tamaño de muestra con suficiente poder estadístico para encontrar diferencias significativas.

El desenlace primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la resolución completa de los síntomas dentro del período de seguimiento de 21 días. La escala ordinal utilizada incluyó las siguientes 8 categorías: 0 = sin evidencia clínica de infección; 1 = no hospitalizado y sin limitación de actividades; 2 = no hospitalizado, con limitación de actividades, requerimiento de oxígeno domiciliario o ambos; 3 = hospitalizado, sin necesidad de oxígeno suplementario; 4 = hospitalizado, requiriendo oxígeno suplementario; 5 = hospitalizado, que requiere oxígeno nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ambos; 6 = hospitalizado, requiriendo oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación mecánica invasiva o ambas; y 7 = muerte. El tiempo de recuperación se definió como el primer día durante los 21 días de seguimiento en el que el paciente informó una puntuación de 0. Un médico del estudio revisó los registros médicos de los pacientes hospitalizados para obtener la información requerida por el protocolo.

Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de pacientes con deterioro clínico, definido como aquellos con empeoramiento de 2 puntos (desde la puntuación inicial en la escala ordinal de 8 categorías) desde la aleatorización y los eventos adversos.

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

El tamaño de muestra fue de 400 participantes (aunque el análisis primario se realizó con 398) para lograr la detección de 290 eventos de interés (resolución de síntomas), asumiendo que el 75% de los pacientes tendrían el desenlace de interés a los 21 días, con una tasa de abandono del 2%. Esto proporcionaría un poder estadístico del 80% con un error de tipo I bilateral del 5% si la razón de riesgo (HR) que compara la ivermectina con el placebo era de 1.4.

También se describe un error de etiquetado que ocurrió entre el 29 de septiembre y el 15 de octubre de 2020, lo que provocó que todos los pacientes recibieran ivermectina y ninguno placebo durante este período de tiempo. Se menciona que el estudio no fue desenmascarado debido a este error pero que se optó por excluir a estos pacientes del análisis primario. El protocolo se modificó para reemplazar a estos pacientes y conservar el poder estadístico del estudio calculado originalmente.



La población de análisis primaria incluyó a pacientes que fueron analizados según su grupo de aleatorización, pero excluyó a los pacientes reclutados entre el 29 de septiembre y el 15 de octubre de 2020, así como a los pacientes que fueron aleatorizados pero que luego se descubrió que infringían los criterios de selección.

Resultados

De los 476 pacientes que fueron aleatorizados, 238 fueron asignados para recibir ivermectina y 238 para recibir placebo. Se aleatorizó a 65 pacientes entre el 29 de septiembre y el 15 de octubre de 2020, quienes fueron excluidos de la población de análisis principal por las razones antes mencionadas. Además, tres pacientes fueron excluidos de todos los análisis porque se identificaron como no elegibles después de la aleatorización (1 paciente asintomático y 2 que recibieron ivermectina dentro de los 5 días previos a la inscripción).

La población de análisis primario incluyó 398 pacientes (200 asignados a ivermectina y 198 a placebo). Según lo descrito por los autores, los pacientes de ambos grupos estaban equilibrados en cuanto a las características basales demográficas y de la enfermedad.



La mediana de edad de los pacientes en la población de análisis primario fue de 37 años (rango intercuartílico [IQR], 29-48) y 231 (58%) eran mujeres. Se informaron comorbilidades conocidas en 82 participantes (21%). Las más frecuentes fueron obesidad (IMC \geq 30) (grupo de ivermectina: 18.5% y grupo placebo: 19.4%), hipertensión (14.0% y 12.6%, respectivamente), y diabetes (5.0% y 6.1%, respectivamente). En el momento de la aleatorización, el 58.3% de los pacientes (n = 232) estaban en casa y podían realizar sus actividades de rutina (categoría 1 en la escala ordinal de 8 categorías); el 40.7% de los pacientes (n = 162) estaba en casa, con limitación de actividades, requerimiento de oxígeno domiciliario o ambos (categoría 2); y el 1% de los pacientes (n = 4) se encontraba hospitalizado con o sin requerimiento de oxígeno (categoría 3 y 4). Los síntomas más frecuentes fueron: Mialgia (310 pacientes, 77.9%) y dolor de cabeza (305 pacientes, 76.6%).

REPORTE BREVE N° 02-2021
**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
 y FACTORES DE RIESGO**

A continuación, se describen los resultados para los desenlaces de interés del presente documento.


Resolución de síntomas

El tiempo hasta la resolución de los síntomas en los pacientes asignados a la ivermectina frente al placebo no fue significativamente diferente (mediana, 10 días frente a 12 días; diferencia, -2 días [IQR, -4 a 2]; HR para la resolución de los síntomas, 1.07 [IC del 95%, 0.87 a 1.32]; $p = 0.53$). En los grupos de ivermectina y placebo, los síntomas se resolvieron en el 82% y el 79% de los pacientes, respectivamente, en el día 21.

Deterioro clínico

Pocos pacientes presentaron deterioro clínico de 2 o más puntos en la escala ordinal de 8 puntos, y no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento (2% en el grupo de ivermectina y 3.5% en el grupo de placebo; diferencia absoluta, -1,53 [IC del 95%, -4,75 a 1,69]). El *odds ratio* (OR) para el deterioro en los grupos de ivermectina frente a placebo fue de 0.56 (IC del 95%, 0.16 a 1.93, no se reporta el valor de p). Un paciente del grupo placebo murió durante el período de estudio.

Eventos adversos

Un total de 154 pacientes (77%) en el grupo de ivermectina y 161 (81.3%) en el grupo de placebo informaron EA entre la aleatorización y el día 21. Quince pacientes (7.5%) en el grupo de ivermectina frente a 5 pacientes (2.5 %) en el grupo de placebo descontinuaron el tratamiento debido a un EA. Se desarrollaron EA serios en 4 pacientes, 2 en cada grupo.


Análisis crítico

El estudio de López-Medina no encuentra un beneficio con ivermectina versus el placebo en el tiempo hasta la resolución de los síntomas en pacientes inicialmente diagnosticados con COVID-19 leve. Asimismo, no encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el placebo en el porcentaje de pacientes con deterioro clínico. Al respecto, cabe mencionar que, a pesar de las limitaciones en la medición de este desenlace, como el considerar que un empeoramiento en 2 puntos es equivalente a lo largo de toda la escala, este evento fue muy infrecuente en ambos grupos, lo que repercute en la potencia estadística para evaluar este desenlace. Con respecto a la seguridad, aunque los resultados sugieren ausencia de diferencias en las tasas de EA totales y serios, se observó un mayor número de discontinuaciones del tratamiento debido a EA en el grupo tratado con ivermectina (7.5% versus 2.5%) (RR=2.97, IC del 95%, 1.10 a 8.02, $p=0.02^4$).

En cuanto a la validez interna del estudio, este ensayo tiene la fortaleza de tener un diseño doble ciego, lo que disminuye el riesgo de sesgos de realización o de diferencias en los comportamientos por parte de los investigadores y los participantes entre los grupos de estudio. Esto es especialmente importante cuando se evalúan desenlaces

⁴ Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 15 5 185 193`



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

subjetivos, como es el caso del desenlace principal de este estudio, tiempo hasta la resolución completa de los síntomas. Además, el reporte de métodos adecuados para la aleatorización y ocultación de la asignación disminuye el riesgo de sesgo de selección, es decir, de desbalances en las características basales de los pacientes que podrían llevar a la introducción de confusores. Por otro lado, si bien el análisis principal excluyó un grupo importante de pacientes por un error en el etiquetado (76 pacientes, 16% de los pacientes aleatorizados), una enmienda en el protocolo permitió que se siguieran reclutando participantes para lograr el tamaño de muestra necesario para obtener el poder estadístico pre-establecido. En ese sentido, se considera que no hubo pérdida de información relevante que pudiera sesgar los resultados debido a un desbalance en las características basales de los participantes entre los grupos de estudio. Asimismo, aunque una enmienda al protocolo permitió el cambio del desenlace primario original, este aún se consideró un desenlace secundario y fue reportado en la publicación del estudio. En ese sentido, se considera que la calidad general de la evidencia en el estudio de López-Medina et al. fue moderada.



Si bien este estudio incluyó una pequeña proporción de pacientes con comorbilidades (21%), población de interés para el presente documento, representa la mejor evidencia disponible a la fecha que permite responder a la pregunta PICO establecida en el presente documento.

Khan Chachar et al., 2020. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients (Khan Chachar et al. 2020)

El objetivo de este ECA de etiqueta abierta fue evaluar la eficacia de la ivermectina en casos leves de pacientes con COVID-19. El estudio se realizó en el Hospital Fátima Memorial en Lahore, Pakistán. Se incluyeron 50 pacientes; 25 en el grupo control y 25 pacientes en el grupo de intervención. Los pacientes fueron asignados al medicamento del estudio de manera aleatoria utilizando números generados por computadora. Se incluyeron pacientes de 18 a 75 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR. El grupo de intervención recibió atención estándar (tratamiento sintomático) más ivermectina 12 mg al inicio, después de 12 horas y después de 24 horas, y el grupo control recibió atención estándar (tratamiento sintomático) sin ivermectina. No se brindó una definición de caso leve. No se describió la fuente de financiamiento del estudio.

El desenlace principal fue la respuesta clínica en el día 7 en términos de resolución de síntomas, incluyendo fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, dificultad para respirar, letargo y fatiga.

Resultados

La edad media de los participantes fue 40.60 ± 17 y el 62% eran hombres. Al inicio del estudio, los síntomas más frecuentes fueron la fiebre (49/50, 98%), la mialgia (47/50, 94%) y la disnea (50/50, 100%), los que no difirieron significativamente entre ambos grupos. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

siguientes síntomas: hubo una mayor frecuencia de tos (24/25 [96%] vs 18/25 [72%], $p=0.0488^5$), pérdida del gusto (15/25 [60%] vs 5/25 [20%], $p=0.0086^6$) y anosmia (15/25 [60%] vs 5/25 [20%], $p=0.0086^7$) en el grupo de intervención, y hubo una mayor frecuencia de diarrea (4/25 [16%] vs 17/25 [68%], $p=0.0004^8$) y vómitos (6/25 [24%] vs 14/25 [56%], $p=0.04219$) en el grupo control.

Con respecto a las comorbilidades, 20 (40%) de los 50 pacientes incluidos en el estudio tenían diabetes mellitus, 13 (26%) tenían hipertensión, 6 (12%) eran obesos, 4 (8%) tenían enfermedad cardiovascular y 15 (30%) eran fumadores activos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a las comorbilidades.

Resolución de síntomas

En el seguimiento al día 7, 16 de 25 (64%) pacientes en el grupo de intervención y 15 de 25 (60%) pacientes en el grupo control se encontraban asintomáticos ($p=0.500$). El valor de p mostró ausencia de diferencia estadísticamente significativa.

Eventos adversos

Se reportaron eventos adversos como pirosis en 8 pacientes tratados con ivermectina (32%) y ningún evento adverso en el grupo control.

Análisis crítico

El ECA de Khan Chachar et al. fue incluido en esta revisión por incluir a la población de interés, es decir, casos leves de COVID-19 con factores de riesgo como comorbilidades. Sin embargo, sus resultados no son confiables debido a los sesgos asociados a la selección de los participantes. Específicamente, se observó que hubo importantes desbalances en cuanto a las características de los participantes al inicio del estudio, incluyendo los síntomas, lo que puede llevar a conclusiones espúreas sobre el efecto del tratamiento en el desenlace principal, que fue la resolución de los síntomas. Otra importante limitación del estudio fue el diseño de etiqueta abierta, mediante el cual los participantes, los investigadores y los analistas tenían conocimiento del medicamento asignado a cada paciente. Esto aumenta el riesgo de comportamientos diferenciados que pueden llevar a la sobreestimación o subestimación del efecto del tratamiento en el estudio. Con respecto a la seguridad de la ivermectina, se reportaron eventos de pirosis en el 32% de los pacientes tratados con ivermectina y ningún evento adverso en el grupo

⁵ Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 24 18 1 7, exact`

⁶ Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 15 5 10 20, exact`

⁷ Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 15 5 10 20, exact`

⁸ Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 4 17 21 8, exact`

⁹ Cálculo realizado por el equipo evaluador del IETSI utilizando el programa STATA versión 14.0 y el siguiente comando: `csi 4 17 21 8, exact`

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

control. Con ello, se concluye que la evidencia del estudio de Khan Cachar et al. es de muy baja calidad metodológica lo que reduce la confianza en los resultados reportados.



IV. DISCUSIÓN

El presente reporte breve buscó evaluar la mejor evidencia disponible hasta febrero de 2021 sobre la eficacia y seguridad de la ivermectina en comparación con la mejor terapia de soporte o el placebo en casos leves de COVID-19 con factores de riesgo de complicaciones (presencia de comorbilidades y/o edad ≥ 65 años). Los factores de riesgo se definieron según el Documento Técnico "Manejo Ambulatorio de personas afectadas por COVID-19 en el Perú", que forma parte de la Resolución Ministerial N° 947-2020/MINSA. Los desenlaces de interés fueron mortalidad, hospitalización, ingreso a UCI, necesidad de oxígeno, resolución de síntomas, progresión de la enfermedad, negativización del PCR y eventos adversos.

Como parte del proceso de evaluación, se realizó una búsqueda sistemática de ECA que respondieran a la pregunta PICO de interés, y una búsqueda manual de GPC y ETS que aportaran información relevante para fines de la presente evaluación. Así, se incluyeron un total de cinco publicaciones relevantes: dos ECA (López-Medina et al. 2021; Khan Chachar et al. 2020) y tres GPC, una elaborada por la sociedad científica americana, IDSA (Bhimraj et al. 2021), y dos financiadas por los gobiernos de los Estados Unidos (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021) y Australia (Australian National COVID-19 Clinical Evidence Task Force 2021), respectivamente.

Sobre las GPC, las tres realizaron una búsqueda sistemática de literatura que permitiera realizar una recomendación sobre el uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19, sin embargo, difirieron en cuanto a las poblaciones abordadas. Específicamente, la guía de la IDSA revisó la evidencia disponible en pacientes ambulatorios con COVID-19, incluyendo solo casos leves a moderados, mientras que las guías del NIH y Australia buscaron la evidencia disponible para los casos de COVID-19 de cualquier severidad. Brevemente, tanto la guía de la IDSA como la guía australiana realizaron una recomendación en contra del uso de la ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico (recomendación condicional/débil según IDSA, recomendación fuerte según la guía australiana; certeza de evidencia muy baja según ambas guías), mientras que la guía del NIH optó por no emitir una recomendación sobre el uso de la ivermectina debido a las limitaciones de la evidencia. Todas las guías coincidieron en reportar inconsistencias en la evidencia, así como también importantes limitaciones debido a potenciales sesgos, imprecisiones en los resultados, uso de varias dosis y esquemas de ivermectina, y uso de medicamentos concomitantes.

Sobre la evidencia utilizada en las GPC, la IDSA basa su recomendación en dos ECA con ivermectina versus la atención estándar o el placebo (Chaccour et al. 2021; Hashim et al. 2020), el NIH revisa la información de ocho estudios con ivermectina versus otros medicamentos, la atención estándar o el placebo, seis ECA (Ahmed et al. 2021; Khan



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

Chachar et al. 2020; Chowdhury et al. 2020; Hashim et al. 2020; Elgazzar et al. 2020; Niaee et al. 2020) y dos observacionales (Soto-Becerra et al. 2020; Khan et al. 2020), y la guía australiana basa su recomendación en siete ECA con ivermectina versus la atención estándar o el placebo (Podder et al. 2020; Niaee et al. 2020; Krolewiecki et al. 2020; Ahmed et al. 2021; Khan Chachar et al. 2020; Ravikirti et al. 2021; Chaccour et al. 2021).

Sobre los riesgos y beneficios con ivermectina descritos en las GPC, IDSA menciona que si bien un ECA reportó un menor tiempo hasta la recuperación clínica con ivermectina comparado con la atención estándar (Hashim et al. 2020), hubo una muy baja certeza en la evidencia ya que el estudio tuvo un alto riesgo de sesgo debido a una aleatorización inadecuada e incertidumbres en el cegamiento de los participantes, investigadores y analistas. Para otros desenlaces de eficacia de relevancia clínica, como mortalidad y progresión a enfermedad, IDSA no pudo calcular el efecto del tratamiento debido a la ausencia de eventos. Con respecto a la seguridad, IDSA menciona que, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de eventos adversos con ivermectina en comparación con el placebo, no se puede descartar la posibilidad de daños asociados al uso de la ivermectina. Por su parte, el NIH menciona que no es posible concluir sobre los beneficios de la ivermectina ya que hay estudios que muestran ausencia de beneficios mientras que hay otros que informan resultados positivos con ivermectina. Sobre la seguridad, el NIH menciona que si bien este medicamento generalmente se tolera bien (en las dosis establecidas para las condiciones autorizadas, i.e. oncocercosis y estrogiloidiasis), está asociado con mareos, prurito, náuseas o diarrea, y además se han informado eventos neurológicos con ivermectina en el tratamiento de enfermedades parasitarias. Finalmente, la guía australiana concluye que hay incertidumbre sobre los beneficios de la ivermectina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, y que además hay efectos secundarios y daños comunes asociados con ivermectina, que incluyen la diarrea, las náuseas y los mareos. Específicamente, los resultados del MA realizado por los autores de la guía australiana mostraron ausencia de diferencias entre la ivermectina y la atención estándar o el placebo en la mortalidad, el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, el ingreso a UCI, la negativización del PCR, el alta hospitalaria y el tiempo hasta la recuperación clínica.

Con respecto a los grupos de pacientes de interés de la presente evaluación, es decir, casos leves de COVID-19 con factores de riesgo, la guía australiana refiere que aún se necesitan ECA en poblaciones especiales (como la de interés), incluyendo personas mayores que viven con fragilidad y aquellos que reciben cuidados paliativos. Esto significa, que estas poblaciones han sido poco estudiadas y que, por lo tanto, se requiere mayor investigación antes de recomendar el uso o no uso de la ivermectina en este grupo de pacientes.

Con respecto al estudio de López-Medina et al., se trata de un ECA doble ciego realizado en Colombia que evaluó la eficacia y seguridad de la ivermectina (300 µg/kg de peso corporal por día por cinco días) en comparación con el placebo en 398 pacientes con

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR o prueba de antígeno y enfermedad leve (López-Medina et al. 2021). Al inicio del estudio, el 21% de los pacientes presentaba comorbilidades, siendo las más frecuentes la obesidad (19%), la hipertensión (13%) y la diabetes (6%). Los resultados mostraron ausencia de diferencia estadísticamente significativa en el desenlace principal, tiempo hasta la resolución de los síntomas (HR 1.07, IC del 95%, 0.87 a 1.32, $p=0.53$). Además, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con deterioro clínico (OR 0.56, IC del 95%, 0.16 a 1.93, no se reporta el valor de p). En cuanto a la seguridad, se reportaron tasas similares de EA totales y serios, aunque se observó una mayor proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA en el grupo tratado con ivermectina (7.5% versus 2.5%). Con respecto a la mortalidad, se reportó una muerte en el grupo de placebo y ninguna en el grupo de ivermectina. No se evaluaron otros desenlaces de interés para fines del presente documento.



Sobre la validez interna del estudio, cabe resaltar que el diseño doble ciego y la descripción de métodos adecuados para la aleatorización y ocultación de la secuencia redujeron el riesgo de sesgos de realización y selección. No obstante, hubo incertidumbre con respecto al sesgo de detección ya que los autores no describieron explícitamente si los evaluadores de los resultados se encontraban cegados. Si bien este estudio solo incluyó una pequeña proporción de pacientes con comorbilidad, población de interés del presente documento, este representa la mejor evidencia disponible a la fecha, en términos de certeza o confianza en los resultados, sobre la eficacia y seguridad de la ivermectina versus el placebo en casos leves de COVID-19 con factores de riesgo de complicaciones.



Con respecto al estudio de Chachar et al., se trata de un ECA de etiqueta abierta realizado en Pakistán que evaluó el uso de la ivermectina (dos dosis de 12mg en el día 1 y una dosis de 12mg en el día 2) más la atención estándar versus la atención estándar sola en 50 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR y enfermedad leve (Khan Chachar et al. 2020). Sobre las comorbilidades, el 40% de los participantes tenía diabetes mellitus, el 26% hipertensión, el 12% era obeso y el 8% tenía enfermedad cardiovascular. Los resultados mostraron ausencia de una diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el grupo control en la resolución de los síntomas al séptimo día (64% versus 60%, $p=0.500$). Con respecto a los eventos adversos, se reportaron eventos de pirosis en 8 pacientes tratados con ivermectina (32%) y ningún evento adverso en el grupo tratado con la atención estándar sola. No se evaluaron otros desenlaces de eficacia y seguridad.

Sobre las limitaciones del estudio, cabe mencionar que este presentó importantes sesgos asociados a la selección de los participantes y la ausencia del cegamiento. Específicamente, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología que experimentaba cada grupo al inicio del estudio. Así, una mayor proporción de pacientes en el grupo de ivermectina presentaba tos, pérdida del gusto y anosmia, mientras que una mayor proporción de pacientes en el grupo control experimentaba diarrea y vómitos. Este desbalance en términos de características

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

basales es una indicación de que el proceso de aleatorización no se llevó a cabo correctamente, lo que reduce la confianza en los resultados informados. En ese sentido, los hallazgos del estudio no pueden ser atribuidos confiablemente al uso de la ivermectina, sino que podrían ser el resultado de la introducción de diversos factores de confusión. Por otro lado, la ausencia de cegamiento de los participantes e investigadores pudo haber introducido sesgos de realización o detección en los resultados debido a conductas diferenciadas con respecto a los grupos del estudio. El riesgo de este tipo de sesgos es particularmente alto cuando se utilizan desenlaces subjetivos, como la resolución de los síntomas: el desenlace principal del estudio.

De manera adicional, se identificaron y revisaron cuatro estudios realizados en casos leves a moderados de COVID-19, que incluyeron población con factores de riesgo de complicaciones (Shah Bukhari et al. 2021; Mohan et al. 2021; Krolewiecki et al. 2020; Ravikirti et al. 2021). Se trata de cuatro ECA publicados en bases de datos de preimpresiones, es decir, sin un proceso de revisión por pares.

En líneas generales, estos cuatro ECA muestran ausencia de beneficios o resultados discordantes sobre el beneficio de la ivermectina en comparación con la mejor terapia de soporte o del placebo. Con respecto a la mortalidad, un estudio reportó 4 muertes en el grupo control y ninguna en el grupo de ivermectina (Ravikirti et al. 2021), un estudio reportó ausencia de eventos de muerte (Mohan et al. 2021), y dos estudios no reportaron resultados para este desenlace. Con respecto a la hospitalización, un estudio reportó ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el grupo control en el tiempo sin hospitalización en el día 28 (Mohan et al. 2021), y el resto no informó resultados para este desenlace. En cuanto al ingreso a UCI, un estudio reportó ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el grupo control (Ravikirti et al. 2021), y el resto no informó resultados para este desenlace. Sobre la resolución de síntomas, un estudio reportó ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el grupo control en el estado de los síntomas en el día 6 (Ravikirti et al. 2021), otro ausencia de diferencia en el tiempo de resolución de síntomas (Mohan et al. 2021), y dos no reportaron resultados para este desenlace. Con respecto a la progresión de la enfermedad, un estudio informó ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el grupo control en el empeoramiento clínico (Mohan et al. 2021), y el resto no reportó resultados para este desenlace. Sobre la negativización del PCR, dos estudios reportaron una ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre la ivermectina y el grupo control en la negativización del PCR en el día 5 o 6 (Ravikirti et al. 2021; Mohan et al. 2021), otro estudio informó una negativización del PCR más temprana con ivermectina (Shah Bukhari et al. 2021), y otro estudio no informó resultados para este desenlace. Con respecto a los EA, un estudio reportó una mayor proporción de EA con ivermectina frente al grupo control y un EA serio con ivermectina y ninguno en el grupo control (Krolewiecki et al. 2020), otro estudio reportó ausencia de reacciones adversas con ivermectina (Shah Bukhari et al. 2021), otro estudio reportó ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre la ivermectina y el grupo control en los EA (Mohan



REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

et al. 2021), y otro estudio no reportó resultados para este desenlace. Ningún estudio reportó resultados para la necesidad de oxígeno.



Sobre las limitaciones de los cuatro ECA en mención, se tiene que todos excluyeron de sus análisis a un grupo significativo de pacientes por diferentes razones, tales como pérdida del seguimiento, retiro de consentimiento, o falta de resultados de laboratorio. La exclusión de pacientes de los análisis puede repercutir en el balance de las características basales entre los grupos de estudio, lo que puede conducir a que los efectos del tratamiento se encuentren afectados por diversos confusores. Por ejemplo, en el estudio de Ravikirti et al., que reportó cuatro muertes en el grupo placebo y ninguna en el grupo de ivermectina, se observó un mayor tiempo de enfermedad y mayor proporción de enfermedad isquémica del corazón al inicio del estudio en el grupo tratado con placebo. Lo antes mencionado indicaría que este grupo experimentaba una enfermedad más severa al inicio del estudio con respecto al grupo tratado con ivermectina, lo que pudo conducir a las cuatro muertes reportadas en el grupo placebo. Otras limitaciones incluyen la falta de cegamiento en dos estudios (Krolewiecki et al. 2020; Shah Bukhari et al. 2021), el pequeño tamaño de muestra, el uso de diferentes dosis y regímenes de ivermectina, y la falta de revisión por pares de los manuscritos.

En resumen, la evidencia de dos ECA realizados en casos leves de COVID-19, que incluyeron pacientes con factores de riesgo (comorbilidades), no muestra que la ivermectina sea diferente al placebo o la mejor terapia de soporte, en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la resolución de síntomas y/o deterioro clínico. Además, indica que la ivermectina se asocia con una mayor proporción de EA (pirosis) o discontinuación debido a EA. Asimismo, la evidencia adicional de ECA realizados en casos leves a moderados de COVID-19, que incluyeron pacientes con factores de riesgo, es consistente en mostrar ausencia de beneficios en términos de mortalidad, hospitalización, ingreso a UCI y resolución de síntomas.



De este modo, con la evidencia disponible, se concluye que la ivermectina no proporciona un beneficio en comparación con el placebo o la mejor terapia de soporte en pacientes con COVID-19 leve y factores de riesgo de complicaciones, en términos de desenlaces clínicos como resolución de síntomas y/ deterioro clínico. Además, la ivermectina se asocia a una mayor proporción de EA totales y/o discontinuación debido a EA. La conclusión de la presente evaluación se alinea a las recomendaciones y/o conclusiones de las GPC internacionales identificadas, en las que se manifiesta una incertidumbre sobre los beneficios de la ivermectina, e incluso se describen potenciales daños con ivermectina, incluyendo diarrea, náuseas o mareos.



V. CONCLUSIONES



- El presente reporte breve buscó evaluar la mejor evidencia disponible hasta febrero de 2021 sobre la eficacia y seguridad de la ivermectina en comparación con la mejor terapia de soporte o el placebo en casos leves de COVID-19 con factores de riesgo de complicaciones (presencia de comorbilidades y/o edad ≥ 65 años).
- Se identificaron un total de cinco publicaciones relevantes: dos ECA, uno doble ciego (López-Medina et al. 2021) y otro de etiqueta abierta (Khan Chachar et al. 2020), y tres GPCs, una elaborada por la sociedad científica americana, IDSA (Bhimraj et al. 2021), y dos financiadas por los gobiernos de los Estados Unidos (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021) y Australia (Australian National COVID-19 Clinical Evidence Task Force 2021), respectivamente.
- Tanto la guía de la IDSA como la guía australiana realizaron una recomendación en contra del uso de la ivermectina para tratar la COVID-19 (certeza de evidencia muy baja), mientras que la guía del NIH optó por no emitir una recomendación sobre el uso de la ivermectina debido a las limitaciones de la evidencia.



- La evidencia de los dos ECA realizados en casos leves de COVID-19, que incluyeron pacientes con factores de riesgo (comorbilidades), no muestra que la ivermectina ofrezca un beneficio adicional al placebo o la mejor terapia de soporte, en términos de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la resolución de síntomas y/o deterioro clínico. Además, indica que la ivermectina se asocia con una mayor proporción de EA (pirosis) o discontinuación debido a EA. Con respecto a la calidad de la evidencia, se consideró que un estudio tuvo un riesgo bajo de sesgo de realización y selección (López-Medina et al. 2021), mientras que el otro tuvo un riesgo alto de este tipo de sesgos (Khan Chachar et al. 2020).



- Así, basado en la evidencia disponible se concluye que no hay evidencia de beneficio en el uso de ivermectina respecto a la mejor terapia de soporte o el placebo en casos leves de COVID-19 con factores de riesgo. Esta conclusión se alinea con las recomendaciones y/o conclusiones de las GPC internacionales identificadas, en donde se manifiesta una incertidumbre sobre los beneficios de la ivermectina, e incluso se describe mayor frecuencia de EA con ivermectina, incluyendo diarrea, náuseas o mareos.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Ahmed, Sabeena, Mohammad Mahbulul Karim, Allen G Ross, Mohammad Sharif Hossain, John D Clemens, Mariya Kibtiya Sumiya, Ching Swe Phru, et al. 2021. "A Five-Day Course of Ivermectin for the Treatment of COVID-19 May Reduce the Duration of Illness." *International Journal of Infectious Diseases* 103 (January): 214–16. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.191.

Australian National COVID-19 Clinical Evidence Task Force. 2021. "Australian Guidelines for the Clinical Care of People with COVID-19. V34.0 Published on 10/2/2021." *Australian Government*. www.covid19evidence.net.au.

Bhimraj, Adarsh, Rebecca L Morgan, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne, Vincent Chichung Cheng, Kathryn M Edwards, Rajesh Gandhi, et al. 2021. "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 3.9.0. Last Updated, 2/10/2021." Virginia. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-14>.



Bray, Mike, Craig Rayner, François Noël, David Jans, and Kylie Wagstaff. 2020. "Ivermectin and COVID-19: A Report in Antiviral Research, Widespread Interest, an FDA Warning, Two Letters to the Editor and the Authors' Responses." *Antiviral Research* 178 (April): 1–3. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104805.

Caly, Leon, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, and Kylie M. Wagstaff. 2020. "The FDA-Approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro." *Antiviral Research* 178 (March): 3–6. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.

Castañeda-Sabogal, Alex, Diego Chambergo-Michilot, Carlos J. Toro-Huamanchumo, Christian Silva-Rengifo, José Gonzales-Zamora, and Joshuan J. Barboza. 2021. "Outcomes of Ivermectin in the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *MedRxiv*. doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250420.



Chaccour, Carlos, Aina Casellas, Andrés Blanco-Di Matteo, Iñigo Pineda, Alejandro Fernandez-Montero, Paula Ruiz-Castillo, Mary-Ann Richardson, et al. 2021. "The Effect of Early Treatment with Ivermectin on Viral Load, Symptoms and Humoral Response in Patients with Non-Severe COVID-19: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial." *EClinicalMedicine* 000 (January): 100720. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100720.

Chowdhury, Abu Taiub Mohammed Mohiuddin, Mohammad Shahbaz, Md Rezaul Karim, Johirul Islam, Dan Guo, and Shuixiang He. 2020. "A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin Therapy on COVID19 Patients." *Research Square Preprint*. doi:https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1.

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. 2021. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: February 11, 2021." *National Institutes of Health*. Accessed February 15. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>.

DIGEMID - MINSA. 2021. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed February 24. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

REPORTE BREVE N° 02-2021
**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO**


Dynamed [Internet]. 2021. "COVID-19 (Novel Coronavirus) [Updated 2021 Jan 27]." *Record No. T1579903929505*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Accessed February 24. <https://www.dynamed.com>.

Elgazzar, Ahmed, Abdelaziz Eltaweel, Shaimaa Abo Youssef, Basma Hany, Mohy Hafez, and Hany Moussa. 2020. "Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and Prophylaxis of COVID-19 Pandemic." *Research Square* Preprint. doi:10.21203/rs.3.rs-100956/v3.

EMA. 2021. "EMA Advises against Use of Ivermectin for the Prevention or Treatment of COVID-19 Outside Randomised Clinical Trials." <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>.

FDA. 2021. "COVID-19 Frequently Asked Questions." *Fda.Gov*. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-frequently-asked-questions>.

Hashim, Hashim A, Mohammed F Maulood, Anwar M Rasheed, Dhurgham F Fatak, Khulood K Kabah, and Ahmed S Abdulmir. 2020. "Controlled Randomized Clinical Trial on Using Ivermectin with Doxycycline for Treating COVID-19 Patients in Baghdad, Iraq." *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>.



Heidary, Fatemeh, and Reza Gharebaghi. 2020. "Ivermectin: A Systematic Review from Antiviral Effects to COVID-19 Complementary Regimen." *Journal of Antibiotics* 73 (9). Springer US: 593–602. doi:10.1038/s41429-020-0336-z.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Hill, Andrew, Ahmed Abdulmir, Sabeena Ahmed, Asma Asghar, Olufemi Emmanuel Babalola, Rabia Basri, Carlos Chaccour, et al. 2021. "Preliminary Meta-Analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection." *Research S*. doi:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-148845/v1>.



Johns Hopkins University. 2021. "COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University." <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.

Kalfas, Stefanie, Kumar Visvanathan, Kim Chan, and John Drago. 2020. "The Therapeutic Potential of Ivermectin for COVID-19: A Systematic Review of Mechanisms and Evidence." *MedRxiv*. doi:<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.30.20236570v1>.

Khan Chachar, Aijaz, Khurshid Ahmad Khan, Mohsin Asif, Khushbakht Tanveer, Arous Khaqan, and Rabia Basri. 2020. "Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients." *International Journal of Sciences* 9 (09): 31–35. doi:10.18483/ijSci.2378.

Khan, Md. Saiful Islam, Md. Sakirul Islam Khan, Chitto Ranjan Debnath, Progga Nanda Nath, Mamun Al Mahtab, Hiroaki Nabeka, Seiji Matsuda, and Sheikh Mohammad Fazle Akbar. 2020. "Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19." *Archivos de Bronconeumología* 56 (12): 828–30.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO

doi:10.1016/j.arbres.2020.08.007.



Kinobe, Robert T., and Leigh Owens. 2021. "A Systematic Review of Experimental Evidence for Antiviral Effects of Ivermectin and an in Silico Analysis of Ivermectin's Possible Mode of Action against SARS-CoV-2." *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 1–17. doi:10.1111/fcp.12644.

Krolewiecki, Alejandro, Adrián Lifschitz, Matías Moragas, Marina Travacio, Ricardo Valentini, Daniel F Alonso, Rubén Solari, et al. 2020. "Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial." *SSRN Electronic Journal*. doi:10.2139/ssrn.3714649.

López-Medina, Eduardo, Pío López, Isabel C Hurtado, Diana M Dávalos, Oscar Ramirez, Ernesto Martínez, Jesus A Díazgranados, et al. 2021. "Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19." *JAMA*, March, 1–10. doi:10.1001/jama.2021.3071.

Ministerio de Salud. 2020. "R.M N°947-2020-MINSA: Manejo Ambulatorio de Personas Afectadas Por La COVID-19." <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1322786-905-2020-minsa>.

Mohan, Anant, Pawan Tiwari, Tejas Suri, Saurabh Mittal, Ankit Patel, Avinash Jain, Velpandian T., et al. 2021. "Ivermectin in Mild and Moderate COVID-19 (RIVET-COV): A Randomized, Placebo-Controlled Trial." *Research Square*. doi:https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-191648/v1 License:

Niaee, Morteza Shakhshi, Nematollah Gheibi, Peyman Namdar, Abbas Allami, Leila Zolghadr, Amir Javadi, Amin Karampour, et al. 2020. "Ivermectin as an Adjunct Treatment for Hospitalized Adult COVID-19 Patients: A Randomized Multi-Center Clinical Trial." *Research Square Preprint*. doi:10.21203/rs.3.rs-109670/v1.

Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). 2021. "Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 17 February 2021." *Paho.Org*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Padhy, Biswa Mohan, Rashmi Ranjan Mohanty, Smita Das, and Bikash Ranjan Meher. 2020. "Therapeutic Potential of Ivermectin as Add on Treatment in COVID 19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques* 23: 462–69. doi:10.18433/jpps31457.

Podder, Chinmay Saha, Nandini Chowdhury, Mohim Ibne Sina, Wasim Mohosin, and UI Haque. 2020. "Outcome of Ivermectin Treated Mild to Moderate COVID-19 Cases: A Single-Centre, Open-Label, Randomised Controlled Study." *IMC J Med Sci* 14 (2). http://www.imcjms.com/registration/journal_abstract/353.

Ravikirti, Ranjini Roy, Chandrima Pattadar, Rishav Raj, Neeraj Agarwal, Bijit Biswas, Pramod Kumar Majhi, Deependra Kumar Rai, Anjani Kumar Shyama, and Asim Sarfaraz. 2021. "Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19 – A Double Blind Randomized Placebo-Controlled Trial." *MedRxiv*. doi:https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310.

Shah Bukhari, Karamat Hussain, Asma Asghar, Najma Perveen, Arshad Hayat, Sermad Ahmad Mangat, Kamil Rehman Butt, Mohammad Abdullah, Tehreem Fatima, Ahmad Mustafa, and Talal Iqbal. 2021. *Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild*

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE
y FACTORES DE RIESGO**

to Moderate Disease. *MedRxiv*. doi:https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840.



Soto-Becerra, Percy, Carlos Culquichicón, Yamilee Hurtado-Roca, and Roger V. Araujo-Castillo. 2020. "Real-World Effectiveness of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Ivermectin among Hospitalized COVID-19 Patients: Results of a Target Trial Emulation Using Observational Data from a Nationwide Healthcare System in Peru." *MedRxiv* Preprint. doi:https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066.

Yang, Sundry N.Y., Sarah C. Atkinson, Chunxiao Wang, Alexander Lee, Marie A. Bogoyevitch, Natalie A. Borg, and David A. Jans. 2020. "The Broad Spectrum Antiviral Ivermectin Targets the Host Nuclear Transport Importin α /B1 Heterodimer." *Antiviral Research* 177 (February). Elsevier: 104760. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760.

VII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 (SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronavir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Corono Virus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N-Cov[tiab]) AND (Ivermectin[Mesh] OR Ivermectin*[tiab] OR Stromectol[tiab] OR Mectizan[tiab] OR Eequalan[tiab] OR Ivomec[tiab] OR IVM[tiab])	139

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	157
	#2 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	189
	#3 (Coron* NEAR/1 Virus):ti,ab,kw	180
	#4 COVID-19:ti,ab,kw	3877
	#5 COVID19*:ti,ab,kw	244
	#6 "2019-nCoV":ti,ab,kw	10
	#7 "SARS-CoV-2":ti,ab,kw	178
	#8 "SARS-CoV2":ti,ab,kw	47
	#9 SARSCoV2:ti,ab,kw	153
	#10 (Pneumonia AND Wuhan AND 2019):ti,ab,kw	81
	#11 Coronavir*:ti,ab,kw	2359
	#12 Coronavir*:ti,ab,kw	1
	#13 HCov*:ti,ab,kw	14
	#14 CV19*:ti,ab,kw	0
	#15 CV-19*:ti,ab,kw	12
	#16 N-Cov:ti,ab,kw	14

REPORTE BREVE N° 02-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IVERMECTINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 LEVE y FACTORES DE RIESGO



#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4168
#18	MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees	383
#19	Ivermectin*:ti,ab,kw	712
#20	Stromectol:ti,ab,kw	10
#21	Mectizan:ti,ab,kw	12
#22	Eqvalan:ti,ab,kw	1
#23	Ivomec:ti,ab,kw	0
#24	IVM:ti,ab,kw	209
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	849
#26	#17 AND #25	76

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 (MH Ivermectin OR Ivermectin\$ OR Stromectol OR Mectizan OR Eqvalan OR Ivomec OR IVM) AND (MH Betacoronavirus OR MH Coronavirus Infections OR 2019-nCoV OR Corona OR Corono OR Covid-19 OR Covid19 OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR SARSCoV2 OR Coronavir\$ OR Coronovir\$ OR HCov\$ OR CV19\$ OR CV-19\$ OR N-Cov) [Words]	26



Tabla 4. Estrategia de búsqueda en MedRxiv

Base de datos	MedRxiv	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 ivermectin	24

Tabla 5. Estrategia de búsqueda en ResearchSquare

Base de datos	ResearchSquare	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 ivermectin	25



Tabla 6. Estrategia de búsqueda en SSRN

Base de datos	SSRN	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 Ivermectin AND covid	12