



La salud
es de todos

Minsalud

REVISION SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE IVERMECTINA EN PACIENTES CON COVID-19.

ENERO DE 2021



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Vergara Samur, Hernan Darío. Médico, Magíster en Epidemiología, Máster en VIH. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Estrada Orozco, Kelly. Médica, Magister en Epidemiología Clínica, Magister en Neurociencia. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Este estudio se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de gestión del riesgo de desastres. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que



medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Vergara H, Estrada-Orozco K. Evaluación de efectividad y seguridad de ivermectina en pacientes con COVID-19: revisión sistemática de la literatura. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2021

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020



Tabla de contenido

1.	Introducción.....	7
1.1.	Condición de salud.....	7
1.1.1.	Definición y epidemiología.....	7
1.1.2.	Agente y transmisión.....	7
1.1.3.	Síntomas y factores de riesgo.....	8
1.1.4.	Diagnóstico.....	9
1.1.5.	Tratamiento.....	9
1.2.	Intervención.....	9
1.2.1.	Código ATC.....	9
1.2.2.	Registro INVIMA e identificador único de medicamento (IUM).....	10
1.2.3.	Información General del Principio Activo.....	10
2.	Alcance y objetivos.....	13
2.1.	Objetivo General.....	13
3.	Pregunta de la revisión.....	13
4.	Metodología.....	14
4.1.	Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura.....	14
4.1.1.	Criterios de elegibilidad.....	14
	Criterios de inclusión.....	14
	Criterios de exclusión.....	15
4.2.	Estrategias de búsqueda.....	15
4.2.1.	Métodos de búsqueda complementarios.....	15
4.3.	Tamización.....	15
4.4.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	16
4.5.	Evaluación de calidad de la evidencia.....	16
4.6.	Extracción de datos.....	16
5.	Resultados.....	17
5.1.	Búsqueda, tamización y selección de resultados.....	17
5.2.	Calidad de la evidencia.....	18
5.3.	Síntesis de la evidencia.....	20



6. Discusión.....	48
7. Conclusión.....	52
8. Referencias	52
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	57
Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.....	60
Anexo 3. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.....	66
Anexo 4. Listado de estudios incluidos en la revisión.	67
Anexo 5. Evaluación de calidad de ensayos clínicos con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.....	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 6. Evaluación de calidad de ensayos clínicos con herramienta de riesgos de sesgos Cochrane.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 7. Perfiles de evidencia GRADE.....	68



Lista de abreviaturas y siglas

CoV-2	Coronavirus tipo 2
ESPII	Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional
HR	Hazard ratio
MERS	Síndrome respiratorio del Medio Oriente
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
DM	Diabetes Mellitus
HTA	Hipertensión Arterial
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HCQ	Hidroxicloroquina



1. Introducción

1.1. Condición de salud

1.1.1. Definición y epidemiología

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19) se registró por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China¹. El desarrollo de una enfermedad respiratoria altamente transmisible y de curso variable e impredecible orientó los esfuerzos hacia la identificación del agente y el estudio de los casos que permitieran el desarrollo de medidas adecuadas para contener su dispersión y dar mejor respuesta. Se demostró que la causa de estas afecciones era un nuevo coronavirus estructuralmente relacionado con el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que años atrás ya había causado otras infecciones por coronavirus (SARS en 2002 y 2003, y síndrome respiratorio del Medio Oriente -MERS en 2012) en el mundo.²

El 30 de enero de 2020, tras las crecientes tasas de notificación de casos en diversas localizaciones en China y la identificación de casos en otros 18 países, la organización Mundial de la Salud OMS declaró que el brote por el nuevo coronavirus (2019-nCov) constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII).³ El seguimiento a la epidemia, aún con las limitaciones para disponer de información en tiempo real, ha permitido conocer la evolución de la misma en el mundo. De acuerdo con los más recientes informes, más de 83 millones de personas han sido confirmadas con COVID-19⁴ en 237 países⁵, y en las Américas la cifra está en ascenso. La epidemia de COVID-19 se inició en Colombia el 6 de marzo 2020, actualmente el número de casos diarios reportados supera los 9000 y a 29 de diciembre de 2021 se ha registrado un total de 1,614,822 casos confirmados de los cuales 5,25% están activos.⁶

Las tasas de letalidad reportadas son muy variables entre países y aún entre regiones de cada país, dado principalmente por las características y condiciones poblacionales y el acceso a servicios de salud. Se estima que actualmente la letalidad es cerca del 2,8%⁶ o incluso menor, considerando que el número de casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos es varias veces mayor que el número de casos notificados.

1.1.2. Agente y transmisión

Los coronavirus son virus ARN grandes de cadena sencilla, que infectan a los humanos, pero también a una amplia gama de animales. Descritos por primera vez en 1966, los coronavirus tienen una morfología esférica con un núcleo central y proyecciones de superficie que se asemejan a una corona solar, de donde se deriva su nombre⁷. Existen varias subfamilias de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus alfa y beta aparentemente se originan de mamíferos, en particular de murciélagos, e infectan a los seres humanos⁷. El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus, y está relacionado con los coronavirus de murciélago y con el SARS-CoV-1, el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).⁸



El SARS-CoV-2 aparentemente logró hacer su transición de animales a humanos en el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, China. Sin embargo, aún se desconoce la ruta exacta de transmisión.⁹ Entre las personas, el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias, liberadas cuando una persona infectada tose o estornuda, con mayor probabilidad de transmisión a personas con menos de 2 metros de distancia.¹⁰ Se han descrito posibles formas de transmisión ligadas a la capacidad del virus de permanecer en el aire o en superficies, y otras más, como la diseminación fecal-oral que aún se encuentran en estudio.¹¹

Un aspecto importante en la transmisión es el hecho de que las personas son infecciosas incluso antes del inicio de los síntomas y a esta forma de transmisión se atribuyen hasta 40 a 50% de los casos.^{12,13} En general, análisis basados en datos de la fase inicial del brote estimaron el número de reproducción básica (R_0) del COVID-19 en 2.2 a 3.58.¹⁴, lo que significa que, en promedio, cada persona infectada propaga la infección a otras dos o tres personas, lo que genera su gran potencial de propagación.

1.1.3. Síntomas y factores de riesgo

Al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales alveolares pulmonares utilizando endocitosis mediada por receptores a través de la enzima convertidora de angiotensina II.^{15,16} A partir de allí se sugiere un período de incubación cerca de cuatro a cinco días, y en general, los pacientes sintomáticos tendrán síntomas dentro de los 11.5 días posteriores a la infección.¹⁷ Las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad incluyen fiebre, tos, malestar general, fatiga, dolor de garganta, otros signos de infecciones del tracto respiratorio superior, y de manera menos frecuente, síntomas gastrointestinales. En algunos casos la infección puede progresar a enfermedad grave con disnea y neumonía.¹⁸

La COVID-19 afecta todos los grupos de edad, pero de acuerdo con los estudios de las primeras cohortes afectadas, se ha establecido una mediana de edad de 47 años de los afectados.¹⁹ En Colombia, el mayor número de casos se ha reportado entre los 20 y los 40 años de edad.⁶ Sin embargo, se ha determinado una mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores (≥ 60 años) y entre aquellos con afecciones coexistentes (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, diabetes, entre otras).²⁰ Del mismo modo, se ha establecido que los niños podrían ser menos propensos a infectarse, mostrar síntomas más leves o incluso una infección asintomática.²¹

Además de los factores de riesgo descritos, el curso clínico de una persona infectada con SARS-CoV-2 puede ser variable en relación con diversos factores individuales de estado general de salud y respuesta inmune²². Estudios genómicos exploran los factores del agente y del huésped que predisponen a adquirir la infección y a la progresión de la enfermedad.^{22,23}



1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de Covid-19 generalmente se basa en la detección de SARS-CoV-2 mediante la prueba de PCR de un hisopo nasofaríngeo u otra muestra.²⁴ La linfopenia parece ser común y los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias) están elevados.²⁵

Según los datos iniciales de China, el 81% de las personas con Covid-19 tenían una enfermedad leve o moderada (incluidas las personas sin neumonía y las personas con neumonía leve), el 14% tenía una enfermedad grave y el 5% tenía una enfermedad crítica.²⁶ Los pacientes con signos y síntomas leves generalmente no necesitan una evaluación adicional a la clínica y, según el perfil de riesgo, es probable que la infección se resuelva sin mayores afectaciones. Sin embargo, algunos pacientes que tienen síntomas leves al inicio, posteriormente tendrán un deterioro clínico precipitado hacia la segunda semana de la infección sintomática.²⁷

1.1.5. Tratamiento

El estado de gravedad del paciente con COVID-19 es el orientador de las decisiones terapéuticas en la enfermedad. Los pacientes con enfermedad leve generalmente se recuperan de manera ambulatoria con vigilancia de síntomas y cuidados generales. Los pacientes que tienen una enfermedad moderada o grave generalmente reciben atención hospitalaria para observación, atención de soporte y manejo de condiciones como neumonía bacteriana, dado que no hay tratamientos específicos aprobados para COVID-19.⁷

Una gran variedad de enfoques terapéuticos está actualmente en investigación y se realizan ensayos clínicos y otros estudios para probar tratamientos en los que se sugiere un efecto benéfico.

1.2. Intervención

1.2.1. Código ATC

La ivermectina pertenece al grupo de productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes:²⁸

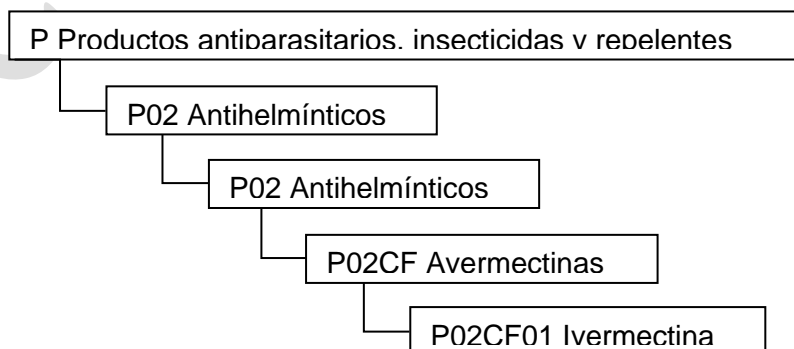


Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).



Fuente: OMS

1.2.2. Registro INVIMA e identificador único de medicamento (IUM)

La búsqueda en la base de datos SIVICOS del INVIMA evidenció la existencia de nueve registros sanitarios vigentes de ivermectina para administración por vía oral.²⁹

Consultada la base de datos del Identificador Único de Medicamentos se encontraron 14 IUM para ivermectina oral. En el Anexo 1 se describen los registros vigentes y los IUM en detalle.

1.2.3. Información General del Principio Activo

La ivermectina es un derivado 22,23-dihidro de la avermectina B1 de lactona macrocíclica producida por la bacteria *Streptomyces avermitilis*.³⁰ La estructura química única de las lactonas macrocíclicas permite la interacción con una amplia gama de objetivos moleculares y produce diversas acciones biológicas.³¹ Los antibióticos macrólidos y algunos antifúngicos se derivan estructuralmente de las lactonas macrocíclicas.³²

Se han descubierto múltiples objetivos biológicos de la ivermectina en virus, invertebrados y vertebrados. La ivermectina tiene una afinidad selectiva y actividad inhibitoria contra múltiples proteínas y enzimas. El mecanismo de acción antiviral se cree que es a través de la inhibición selectiva de la importación nuclear de proteínas virales, mediada por una de las importinas, la proteína IMP α /β1. Al no poder acceder el genoma viral al núcleo de la célula hospedera, la replicación viral no se inicia.³²

La ivermectina está indicada en el tratamiento de las ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodécidosis y en parasitosis intestinales y tisulares como la oncocercosis, filariasis linfática y como tratamiento alternativo de la estrongiloidiasis.²⁹ Su presentación para uso oral es en solución con una concentración de ivermectina de 6 mg/mL y en cápsulas de 3 mg.²⁹

Se indica en dosis entre 150 mcg/kg y 200 mcg/kg de peso, de acuerdo con la indicación, así:

- Oncocercosis: Niños > 15 kg y adultos: 150 microgramos/kg dosis única. Puede ser necesaria una segunda dosis a los 3 meses si persisten los signos clínicos. Repetir el tratamiento cada 6 o 12 meses para mantener la carga parasitaria por debajo del umbral de aparición de los signos clínicos.
- Escabiosis: Niños > 15 kg y adultos: 200 microgramos/kg dosis única. Una dosis puede bastar; una segunda dosis en una semana de intervalo reduce el riesgo de fracaso terapéutico.

Se han observado eventos adversos en estudios de reproducción animal. Aunque el uso en el embarazo es probablemente de bajo riesgo, no se recomienda su uso en embarazo y lactancia.³³



Se han reportado reacciones adversas cutáneas, oftalmológicas o sistémicas de gravedad variable (reacción de Mazzotti) en pacientes con oncocercosis después del tratamiento con ivermectina. Pueden ocurrir episodios de hipotensión ortostática sintomática, incluida la incapacidad para pararse sin apoyo; edema y empeoramiento de la oncodermatitis.³³

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 10%) incluyen: eosinofilia, prurito, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, linfopenia, taquicardia, erupción cutánea, dolor abdominal, hipotensión, pirexia, leucocitosis, enfermedad similar a la gripe, neutropenia, tos, dolor en los ganglios linfáticos, mareos, diarrea, hiponatremia y edema periférica.³³

En la poscomercialización se han reportado casos de distensión abdominal, dolor abdominal, marcha anormal, sensación anormal en los ojos, anemia, anorexia, uveítis anterior, ataxia, dolor de espalda, enfermedad cerebral (rara; asociada con loiasis), molestias en el pecho, coriorretinitis, coma, confusión, hemorragia conjuntival (asociada con oncocercosis), conjuntivitis, estreñimiento, somnolencia, disnea, exacerbación del asma, enrojecimiento de los ojos, edema de los párpados, fatiga, incontinencia fecal, dolor de cabeza, hepatitis, hipotensión, aumento de la bilirrubina sérica, queratitis, letargo, leucopenia, cambios en el estado mental, mialgia, dolor de cuello, uveítis posterior, convulsiones, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, estupor, pérdida temporal de la visión, necrólisis epidérmica tóxica, temblor, incontinencia urinaria, urticaria, vértigo, vómitos y debilidad.³³

No existe suficiente información respecto a la seguridad de ivermectina a dosis más altas de las usuales, no hay evidencia suficiente para respaldar una recomendación para su uso en dosis superiores a las aprobadas.³⁴

Las interacciones entre medicamentos (ejemplo inhibición de la enzima microsomal, inhibición de la glucoproteína P) en caso de uso concomitante de ivermectina con otros medicamentos (p.e., lopinavir / ritonavir) deben advertirse para evitar posibles complicaciones.³²

1.3. Justificación de esta revisión rápida

La rápida expansión de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado una máxima alerta sanitaria a nivel mundial al convertirse en pandemia. El alto potencial de transmisión de este virus ha causado millones de afectados en más de 180 países; la emergencia ha generado máximas exigencias a los sistemas de atención y ha causado, además de la morbilidad, una afectación importante en la productividad y cotidianidad con impactos económicos y sociales considerables sin antecedentes en la historia reciente.^{35,36}

Las medidas más inmediatas adoptadas en los países corresponden a estrategias para disminuir el riesgo de exposición y transmisión viral³⁷. Aunque se estima que cerca de



81% de las personas con COVID-19 tienen cursos leves que no requieren hospitalización, algunos pueden tener un curso severo y potencialmente mortal.³⁸ Actualmente, no existe ningún tratamiento específico aprobado para COVID-19 y la atención de soporte sigue siendo el pilar de la terapia.

Lo anterior ha planteado la necesidad de medicamentos efectivos en COVID-19 y ha dirigido los esfuerzos de investigación hacia las terapias con potencial contra nuevos coronavirus. Ciertos medicamentos que están clínicamente aprobados para otras enfermedades se están probando contra COVID-19 como favipiravir, ribavirina, remdesivir, cloroquina, hidroxiclороquina, ivermectina y transfusión de plasma convaleciente. Algunas de estas terapias se están utilizando en todo el mundo sobre la base de evidencia in vitro o estudios observacionales mientras se disponen de resultados de ensayos clínicos en curso.

Este informe presenta el conjunto de la evidencia global disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de ivermectina en pacientes con COVID-19 con el fin de proporcionar información para la toma de decisiones sobre esta intervención en el contexto de la pandemia.

CONFIDENCIAL



2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Sintetizar la mejor evidencia disponible para establecer la efectividad y seguridad del uso de ivermectina en pacientes con COVID-19, con el fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

3. Pregunta de la revisión

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

P	Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (coronavirus 19).
I	Ivermectina, administración oral.
C	Placebo, no tratamiento, tratamiento de cuidado usual según protocolos locales u otros tratamientos.
O	<ul style="list-style-type: none">– Recuperación de síntomas– Tiempo a PCR negativa para SARS – CoV-2.– Estancia hospitalaria– Requerimiento de UCI– Uso de ventilación mecánica– Eventos adversos– Mortalidad

P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés "outcome")

En pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (coronavirus 19), ¿Cuál es la efectividad y seguridad de ivermectina comparado con el manejo estándar o placebo, en términos de recuperación de síntomas, tiempo a PCR negativa, estancia hospitalaria, uso de ventilación mecánica, eventos adversos y mortalidad?



4. Metodología

4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura

4.1.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de investigación se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Población

Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (coronavirus 19).

Intervención - Tecnología de interés

Ivermectina, administración vía oral.

Comparadores

Placebo, no tratamiento, tratamiento de cuidado usual según protocolos locales u otros tratamientos.

Desenlaces

- Recuperación de síntomas
- Tiempo a PCR para SARS – CoV-2 negativa
- Estancia hospitalaria.
- Requerimiento de UCI.
- Uso de ventilación mecánica.
- Eventos adversos.
- Mortalidad.

Tiempo

El tiempo de medición de los desenlaces se reportó de acuerdo con lo informado en los estudios.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Estado de publicación: estudios pre-publicado, publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: sin restricción. Dada la población de interés, la evidencia generada corresponde al tiempo desde inicio de la pandemia, por lo cual no se consideró necesario establecer límites de fecha de publicación.
- Diseño: Ensayos clínicos controlados aleatorizados con o sin cegamiento.



Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que no reportaban datos cuantitativos para al menos una comparación o desenlace de interés.

4.2. Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud⁴⁰.

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update
- EMBASE
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (Ovid)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal
- ClinicalTrials.gov

Así mismo se buscó información pre- publicada en las bases de datos de la colaboración Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), Yale University, and BMJ:

- <https://www.medrxiv.org/>
- <https://www.biorxiv.org/>

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “coronavirus”, “covid-19” e “ivermectin”. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

De manera complementaria se realizaron búsquedas en Google Scholar y en Google, utilizando la estrategia genérica planteada de búsqueda enfocada en identificar literatura gris. Adicionalmente se llevó a cabo una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

4.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. El listado con las referencias bibliográficas identificadas en las



búsquedas electrónicas fue gestionado mediante el software en línea Rayyan®, en donde se realizó la eliminación de los registros duplicados y luego se hizo una tamización inicial teniendo en cuenta el título de la publicación y el resumen si estaba disponible, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado descartando los claramente irrelevantes.

4.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (HV, KE) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, dos revisores (HV, KE) verificaron que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la evaluación de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

4.5. Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue evaluada con la herramienta de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane, ROB 1 (Risk of Bias 1)⁴¹. La calidad global de evidencia se hará bajo la aproximación GRADE.

4.6. Extracción y análisis de datos

La extracción de datos se realizó por un investigador mediante un formulario elaborado de acuerdo con la plantilla propuesta en el Manual de la Colaboración Cochrane. Este formulario incluyó las variables: ID del estudio, año de publicación, cita, diseño del estudio, cegamiento, ámbito, país del estudio, objetivo del estudio, número total de participantes, edad promedio (años), sexo, comorbilidades, criterios de inclusión, criterios de exclusión, grupos de intervención, intervención específica por cada grupo, desenlace principal, desenlace secundario, otros desenlaces, desenlaces de seguridad (evento adverso grave, otros eventos adversos), medidas de efecto, estado de la publicación, limitaciones declaradas, conclusiones clave de los autores.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Las tablas de resumen de evidencia incluyeron: autor, año de publicación, diseño del estudio, población, intervenciones comparadas, resultados (desenlaces) y conclusiones de los autores, así mismo observaciones metodológicas respecto a riesgos de sesgo. Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor (HV) con la verificación de todos los datos por segundo revisor (KE).



Se realizó un análisis conjunto de las intervenciones con ivermectina para determinar su efectividad y seguridad, el metanálisis generó medidas combinadas de efecto para los resultados principales y secundarios.

Se realizó un análisis de subgrupos según el tipo de intervención y la duración del seguimiento y las cointervenciones. En todos los casos, para la elección del método de estimación de efecto combinado, se considerará el estadístico I^2 para medir la heterogeneidad y los valores de χ^2 se utilizarán para verificar los supuestos de heterogeneidad explicados por el azar (13). La heterogeneidad alta se definió como (prueba $I^2 > 70\%$ o valor de $p < 0,05$), moderada (prueba $I^2 > 30\%$ y $< 70\%$); de lo contrario, se considerará como nula o con poca heterogeneidad (prueba $I^2 < 30\%$ o valor $p > 0,05$).

En los resultados se utilizó un modelo de efectos aleatorios cuya intención fue generalizar los hallazgos más allá de la muestra y el contexto estudiado; En los metanálisis que incluyeron tanto diferentes diseños de estudio como estaciones con diferentes parámetros en cuanto a las intervenciones, poblaciones, cointervenciones y comparadores o cuando se encontró una heterogeneidad $> 30\%$.

Se realizó un análisis de sensibilidad por calidad de los estudios para investigar las fuentes de variabilidad que podrían tener impactos sustanciales sobre la heterogeneidad entre los estudios.

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

Se identificaron 684 referencias con la búsqueda en bases de datos electrónicas así: MEDLINE - Pubmed (n=99), Embase (n=255), Cochrane Library (Database of Systematic Reviews y Cochrane Central Register of Controlled Trials – Ovid (n=74) y LILACS (n=29). Adicionalmente se encontró en clinicaltrials.gov 46 registros y 74 resultados en el portal WHO International Clinical Trials Registry Platform – ICTRP. Al revisar las bases de datos de estudios en estado de pre – publicación se encontraron en MedRxiv = 77 artículos y en BioRxiv = 30. De la búsqueda complementaria en Google Scholar y en Google se obtuvieron 74 referencias. En el anexo 2 se describe en detalle las estrategias de búsqueda usadas en las diferentes bases bibliográficas.

Después de remover duplicados, se obtuvieron 449 referencias. Se excluyeron 434 tras la lectura de título y resumen, por no corresponder a los criterios establecidos de población, intervención, comparadores, desenlaces de interés, tipo de publicación o idioma. Luego de analizar las 15 referencias restantes en texto completo, se excluyeron 4 por las siguientes razones: 2 por tener un diseño de estudio observacional que no están en el alcance de esta revisión, 1 por evaluar una presentación del medicamento (tópico) que no es del interés de esta revisión y 1 por no incluir los desenlaces evaluados.

Finalmente se incluyeron en la síntesis de evidencia 11 estudios, todos ellos en estado de prepublicación, sin revisión por pares.



En el anexo 3 se describe el proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales. En el anexo 4 se listan las referencias incluidas y excluidas luego de la evaluación de texto completo.

5.2. Calidad de la evidencia

Se aplicó la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para los ensayos clínicos identificados en la búsqueda y que cumplieron criterios de elegibilidad.

La figura 2 y 3 presenta un resumen grafico del riesgo de sesgo para los estudios individuales en cada uno de los 6 dominios analizados. En la evaluación global, se consideró alto riesgo de sesgo de selección dado por 4 ECA que utilizaron sistemas de generación de secuencia aleatoria dudosos como secuencia par o impar según número de registros, además con métodos de asignación no ocultos. Además, hubo alto riesgo de sesgo de realización y detección dado que no hubo cegamiento en 6/11 estudios. Para el dominio de datos incompletos que produce riesgo de sesgo por desgaste se consideró riesgo alto debido a las exclusiones y pérdidas no explicadas en los estudios de Krolewiecki 2020 y Sabeena2020.

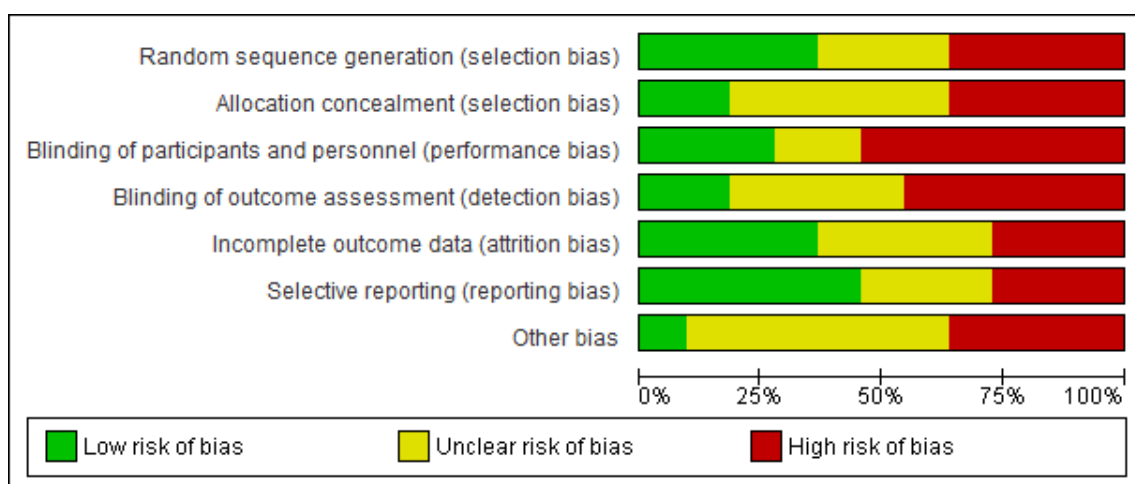


Figura 2. Riesgo global de sesgo de los estudios incluidos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chaccour 2020	+	+	+	?	+	+	+
Chowdhury 2020	-	-	-	-	+	+	?
Elgazzar 2020a	?	?	?	?	?	?	-
Elgazzar 2020b	?	?	?	?	?	?	-
Elgazzar 2020c	?	?	?	?	?	?	?
Glorial 2020	-	-	-	-	+	?	-
Hashim 2020	-	-	-	?	?	+	-
Krolewiecki 2020	+	?	-	+	-	-	-
Mahmud 2020	+	+	+	+	+	+	
Podder 2020	-	-	?	-	?	+	?
Sabeena2020	?	?	+	?	-	?	?
Sabeena2020b	?	?	+	?	-	?	?
Shouman 2020	?	?	-	-	-	-	?
Zeeshan 2020	+	?	-	-	?	-	?

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión



Para la evaluación del cuerpo de la evidencia se usó la metodología GRADE (ver anexo 5).

5.3. Características de los estudios

La tabla 2 resume las características de los estudios incluidos para la tecnología de interés.

Métodos

Se encontraron 7 ensayos clínicos aleatorizados no cegados (Open Label), tres ensayos clínicos aleatorizados controlados doble ciego, y 1 ensayo clínico controlado con cegamiento del evaluador de resultados. Nueve de los 11 estudios fueron realizados en un único centro y los 2 restantes fueron multicéntricos (Krolewiecki 2020 y Elgazzar 2020).

Participantes

Los estudios incluidos involucraron un total de 1898 pacientes, con una edad promedio de 41 ($\pm 7,8$) años, de ellos 1184 fueron hombres (62,3%) y 708 fueron mujeres (37,7%). Cinco estudios se realizaron solo con pacientes ambulatorios (Zeeshan 2020, Podder 2020, Chaccour 2020, Chowdhury 2020, Shouman 2020), otros tres reclutaron solo pacientes hospitalizados (Sabeena2020, Krolewiecki 2020, Glorial 2020) y los 3 restantes incluyeron pacientes de los dos ámbitos (Hashim 2020, Elgazzar 2020, Mahmud 2020). Todos los estudios tuvieron como criterios de inclusión principales ser mayor de 18 años y tener RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento. Todos los estudios tuvieron como criterios de exclusión principal embarazo, lactancia y alergia a la ivermectina.

Intervenciones y comparadores

Las intervenciones evaluadas incluyeron ivermectina sola (6 ECA) Ivermectina + doxiciclina (5 ECA) Ivermectina + azitromicina (1 ECA) e Ivermectina + azitromicina + hidroxiquina (1 ECA); en diferentes dosis y tiempos de exposición como se presenta en la tabla 2 “Características de los estudios incluidos”. Por otro lado, los comparadores utilizados fueron: placebo (2 ECA), no tratamiento (2 ECA), tratamiento usual (3 ECA) y otros tratamientos (5 ECA), estos últimos agrupados de esta forma porque contenían medicamentos diversos como: doxiciclina, dexametasona, azitromicina o hidroxiquina. Ver tabla 2 para más detalles.

Desenlaces analizados

Seis estudios definieron como desenlace principal el aclaramiento viral (entendido éste como tiempo hasta PCR negativa, PCR negativa al día 7 o 15 de seguimiento, disminución en la carga viral); por otro lado 5 ECAS definieron explícitamente la mejoría en los síntomas como desenlace primario. El estudio de Shouman 2020 estableció el desarrollo de síntomas como principal desenlace.

Otros desenlaces medidos fueron: días de hospitalización (5 ECA), mortalidad (5 ECA), eventos adversos (6 ECA). Ningún estudio incluyó el requerimiento de UCI o de ventilación mecánica invasiva como desenlaces a medir.



El tiempo para medir el desenlace fue variable y comprendió un rango desde el día 4 hasta día 23.

5.3.1 Características de los estudios individuales

Chaccour et al., realizó en 2020 en España, un piloto de ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego para determinar la eficacia de una dosis única de ivermectina en la reducción del porcentaje de sujetos con PCR positiva al día 7 luego de la intervención; incluyó 24 pacientes, 12 hombres y 12 mujeres, edad media de 26 años, de atención ambulatoria, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y no más de 72 horas de fiebre y tos, clasificados como COVID-19 no grave. Al grupo de intervención se les administró una dosis única de ivermectina (400 mcg/Kg) y se comparó contra la administración de placebo. El desenlace principal fue la proporción de pacientes que permanecía con PCR positiva al día 7 de seguimiento; No encontraron diferencia entre los grupos para el gen N (12/12 (100%) pacientes con PCR positiva) y para el gen E, 11 (91%) en el grupo de ivermectina y 12 (100%) en el grupo de placebo tuvieron una PCR positiva (RR 0,92, IC del 95%: 0,77-1,09, $p = 1,0$). Otros desenlaces medidos fueron carga viral en el día 7 post tratamiento para lo cual no hubo diferencia significativa en las medianas determinadas para ambos grupos y la replicación positiva en cultivo de células Vero en el día 7 encontrando 1/7 en el grupo ivermectina vs 1/6 en el grupo control. Otro desenlace de eficacia medido fue la reducción en los síntomas (fiebre y tos principalmente) mediante cuestionario de auto reporte; no hubo diferencia entre ivermectina y el grupo placebo para fiebre (12 vs 12 pacientes-días), se reportó un 30% menos de tos en el grupo ivermectina (68 vs 97 pacientes-días). En los desenlaces de seguridad no se presentaron diferencias entre los grupos (15 eventos en total: 7 en grupo de ivermectina y 8 en el grupo placebo). No hubo eventos adversos serios.

En otro estudio, **Chowdhury et al.**, en 2020 condujo un ensayo clínico controlado aleatorizado abierto en Bangladesh, para determinar la eficacia de la combinación de ivermectina-doxiciclina comparada con la terapia estándar de hidroxiclороquina - azitromicina para el tratamiento de los casos leves a moderados de pacientes con COVID19; incluyó 116 pacientes, 84 (72,4%) de ellos hombres, la edad media fue 33,9 años, de atención ambulatoria, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento, mayores de 18 años y con saturación de oxígeno mayor del 95% y con radiografía de tórax normal. Al grupo de intervención (60 pacientes) se les administró ivermectina 200µgm / kg dosis única + Doxiciclina 100 mg BID durante 10 días y al grupo control (56 pacientes) se le administró Hidroxiclороquina 400 mg el primer día, luego 200 mg BID durante 9 días + Azitromicina 500 mg al día durante 5 días. El desenlace principal fue tiempo hasta PCR negativa para lo cual no encontraron diferencia entre los grupos: media de 8,93 días (8 a 13) vs 9,33 días (5 a 15) $p = 0.2314$, para ivermectina + doxiciclina e hidroxiclороquina +azitromicina respectivamente. Para el día 15 de seguimiento 60/60 tuvieron PCR negativa en el grupo de ivermectina vs 54/56 en el grupo control.

Otro desenlace medido fue tiempo medio de recuperación de los síntomas el cual fue 5.93 (5 a 10 días) y 6.99 (4 a 12 días) en los grupos ivermectina + doxiciclina y la hidroxiclороquina + azitromicina respectivamente; no hubo diferencia significativa ($P = 0.071$). En los desenlaces de seguridad se reportó una tasa de eventos adversos no



graves de 23,3% para el grupo de ivermectina + doxiciclina vs 39,2% para el grupo que recibió hidroxyclorequina + azitromicina. Los principales eventos adversos descritos fueron náuseas, letargia y vértigo. No hubo eventos adversos serios.

Elgazzar et al. 2020, llevó a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico en Egipto, sin cegamiento con el objetivo de evaluar la eficacia de la ivermectina más la atención estándar en el tratamiento de casos leves, moderados y graves de COVID 19, así como su efecto profiláctico en trabajadores de atención médica. El estudio incluyó 600 pacientes, 100 en cada brazo comparado; la edad media toda la muestra analizada fue de 57,1 (\pm 1,9) años, el 71,3% (428) fueron hombres, se trató de pacientes de atención ambulatoria y hospitalizados, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y clasificados en gravedad de acuerdo a criterios de OMS. Los grupos de intervención con ivermectina presentaron diabetes mellitus (DM) en un 16% en promedio, hipertensión arterial (HTA) 13,3% y asma 8% en promedio, en el grupo control se encontró DM en 18%, HTA 14,6% y asma 7,3% en promedio; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos comparados.

Los grupos de intervención y comparación fueron en su respectivo orden: Grupo I: ivermectina 400 μ g/Kg/día x 4 días. + tratamiento estándar egipcio para casos de Covid-19 leve / moderada vs Grupo II: Grupo II: Hidroxyclorequina (400 mg cada 12 horas por 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 5 días) más tratamiento estándar egipcio para casos leve/moderados de Covid-19. Grupo III: Ivermectina 400 μ g/Kg/día VO x 4 días + tratamiento estándar egipcio en casos de infección grave vs Grupo IV: Hidroxyclorequina (400 mg c/ 12 h x 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas x 9 días) + más atención estándar egipcio en casos de infección grave; Grupo V: Ivermectina 400 microgramos / kg en dosis única oral repetida 1 semana después + EPP (equipo de protección personal) vs Grupo VI: Solo EPP (equipo de protección personal) en trabajadores de la salud con atención a pacientes COVID-19.

El protocolo de tratamiento estándar egipcio incluía para todos: azitromicina 500 mg diarios durante 6 días, paracetamol 500 mg según necesidad, vitamina C 1 g diarios, zinc 50 mg diarios, lactoferrina 100 mg BID y acetilcisteína 200 mg y profilaxis o anticoagulación terapéutica si el dímero D > 1000 -- Infección leve moderada.

El desenlace principal fue tiempo hasta PCR negativa encontrándose para la comparación en casos leve/moderados una media de 5 días (\pm 1) para el caso de ivermectina comparado con una media de 10 días (\pm 4) para el caso control (grupo II). Para los casos graves este desenlace fue de una media de 6 días (\pm 1) para el grupo de ivermectina (grupo III) vs 12 días (\pm 4) en el grupo control (IV). Estas diferencias fueron reportadas como estadísticamente significativas.

Otro desenlace medido fue el tiempo de hospitalización encontrando que para el grupo de ivermectina en casos leves/moderados fue de 5 días (\pm 1) comparado con 15 días (\pm 8) en grupo control. Para los casos de COVID-19 graves este desenlace fue una media de 6 días (\pm 1) en el grupo III de intervención (ivermectina) vs una media de 18 días (\pm 8) en el grupo control que contenía hidroxyclorequina + azitromicina. Por otro lado, se midió mortalidad encontrando que para la comparación ivermectina vs control en casos leves/moderados fue 0/100 vs 4/100 mientras que para casos graves fue 2/100 vs 20/100, estas diferencias a favor de ivermectina fueron estadísticamente significativas según los autores.



Finalmente, al evaluar eficacia de la profilaxis con ivermectina en trabajadores de la salud se encontró al día 14 de seguimiento 2 casos de infección nueva /100 (grupo ivermectina + EPP) vs 10 casos de infección/100 (grupo solo EPP). No se reportaron eventos adversos en ningunos de los grupos comparados.

Glorial et al., realizó en 2020 en Iraq, un piloto de ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado, para evaluar efectividad de la ivermectina (IVM) como terapia complementaria a la hidroxicloroquina (HCQ) y azitromicina (AZT) en el tratamiento de COVID-19. El estudio incluyó 85 pacientes hospitalizados, con una edad media de 44.8 años, 74,1% (63) hombres con COVID-19 leve o moderado con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. En el grupo de intervención el 18,7% tenía DM e HTA (3/16) y 6% asma mientras que en el grupo control 21,1% tenía DM, 19,7% HTA y 9% asma. Al grupo de intervención se les administró Ivermectina 200 µg VO dosis única día 1 + protocolo del ministerio de salud iraquí para COVID-19 leve a moderado y se comparó con la administración de solo protocolo del ministerio de salud iraquí para COVID-19 leve a moderado; este protocolo estándar incluía: 400 mg dos veces al día de HCQ VO el día 1 y luego 200 mg dos veces al día x 5 días más una dosis única de 500 mg de Azitromicina el día 1 y luego 250 mg / día durante 5 días; El desenlace principal fue el porcentaje de pacientes curados dentro de los 23 días (resolución de síntomas y PCR para SARS-CoV-2 negativa); 16 pacientes (100%) del grupo ivermectina se curaron en comparación con 69 (97,2%) en el grupo de control, no se reportó prueba de significancia estadística para esta comparación. Otro desenlace fue tiempo de hospitalización encontrando una mediana de $7,62 \pm 2,75$ para el grupo de ivermectina comparado con $13,22 \pm 5,90$ días para el grupo control. También se incluyó mortalidad por cualquier causa dentro de los desenlaces secundarios reportando ninguna muerte en el grupo de ivermectina (0/16) vs 2 muertes en grupo control (2/69). No se reportaron efectos adversos en ninguno de los dos grupos.

En otro estudio, **Hashim et al.**, condujo en 2020 en Iraq, un ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado, para evaluar la efectividad del tratamiento con ivermectina + doxiciclina vs el tratamiento estándar en paciente con Covid-19 de diferentes estadios de la enfermedad. El estudio incluyó 140 pacientes, edad media de 48,7 años, de atención ambulatoria y hospitalizados, 52% fueron hombres, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y no más de 3 días de síntomas para casos leves y moderados y no más de 2 días de haber sido clasificados como casos graves. Al grupo de intervención se les administró una dosis única de Ivermectina 200 µg/Kg/día VO por dos días, (se administró una tercera dosis de 200 ug / kg VO al día 7 días después de la primera dosis) + doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 5-10 días; se comparó con tratamiento usual (Acetaminofén 500 mg a necesidad - Vitamina C 1000 mg cada 12 horas - Zinc 75-125 mg / día - Vitamina D3 5000 UI / día - azitromicina 250 mg / día durante 5 días - Oxigenoterapia / Presión de aire positiva continua si fue necesario - dexametasona 6 mg / día o metilprednisolona 40 mg dos veces al día, si fue necesario - ventilación mecánica, si fue necesario)

El desenlace principal fue tiempo promedio hasta recuperación (mejoría de los síntomas, mejoría en la radiografía de tórax o tomografía computarizada TAC, PCR para SARS-CoV-2 negativa). Para este desenlace se reportó una media de $10,61 \pm 5,3$ días (grupo ivermectina) comparado con $17,9 \pm 6,8$ días (grupo control); al momento de estratificar por gravedad se informaron las siguientes medias encontradas para COVID.19 leve, moderado, grave: $6,34 \pm 2,4$, $20,27 \pm 7,8$, $19,77 \pm 9,2$ días en grupo ivermectina



comparado con $13,66 \pm 6,4$; $24,25 \pm 9,5$ días en el grupo control que fueron estadísticamente significativos.

El otro desenlace medido fue progresión de la enfermedad (cambio de un estadio a otro más grave) en total se encontró que 3/70 del brazo de ivermectina presentaron progresión comparado con 7/70 en el grupo control; para el caso de COVID-19 grave el resultado fue 1/11 vs 7/22. $p > 0,05$ estadísticamente no significativo.

Al evaluar la mortalidad por cualquier causa como otro desenlace de interés, Hashim et al. 2020 encontró una tasa global de mortalidad de 2/70 (grupo ivermectina) comparado con 6/70 (grupo control) ($P = 0,14$) no significativa; para el caso de los clasificados como COVID-19 severo los resultados fueron 0/11 (IVM) vs 6/22 (Control). No se describieron efectos secundarios para ninguno de los grupos de intervención.

Krolewiecki et al. 2020 llevó a cabo en Argentina, un ensayo clínico piloto, controlado y aleatorizado, cegado para el evaluador, con el fin de evaluar la actividad antiviral y la seguridad de un régimen de 5 días de dosis alta de Ivermectina versus ningún tratamiento. Fue un estudio multicéntrico que incluyó 45 pacientes (30 en grupo de ivermectina y 15 en grupo control); la edad media de los pacientes fue 40,8 años ($\pm 12,4$), 56% (25) hombres y 44% (20) mujeres. En el grupo de ivermectina 3 (10%) tenía Hipertensión, 20% Diabetes Mellitus Tipo 2, 13% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y 47% Obesidad, comparado con el grupo control que tenía 20% HTA, Diabetes Mellitus Tipo 2 1 (7%), EPOC /Asma 1 (7%), Obesidad grado I = 2 (13%). Todos los sujetos de estudio fueron mayores de 18 años con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y clasificados en estadios de acuerdo a criterios de la OMS.

Al grupo de intervención se les administró Ivermectina 0,6 mg/Kg/día por 5 días VO y se comparó contra no tratamiento. El desenlace principal fue el porcentaje de reducción en la carga viral al día 7 de seguimiento. Se reportó el resultado para concentraciones séricas de Ivermectina < 160 ng/mL así: 40% (IQR 21-46) en grupo de ivermectina vs 42% (IQR 31-73) en el grupo control; para concentración sérica de ivermectina > 160 ng/mL: la mediana de reducción en carga viral fue 70% (IQR 59 - 77) en grupo ivermectina vs 42% (IQR 31-73) en el de control.

En relación con el desenlace de seguridad, se presentaron 13/30 eventos adversos en grupo de ivermectina comparado con 5/15 en el grupo control. Un evento adverso severo se presentó en el grupo de ivermectina y se trató de hiponatremia sintomática. Los demás eventos adversos presentados en el grupo control fueron: dolor abdominal (1) mareos (1) ansiedad (1) hiperglicemia (1).

Mahmud et al., realizó en 2020 en Bangladesh, un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego con pacientes ambulatorios y hospitalizados, para determinar el beneficio (clínico y microbiológico) de la ivermectina y la doxiciclina en casos confirmados de Covid-19 mediante RT-PCR positiva para SARS-CoV-2; el estudio incluyó 400 pacientes, 58,7% de los cuales fueron hombres, la edad promedio de todos los sujetos inscritos fue de 39,5 años, no se describieron comorbilidades en los grupos. Al grupo de intervención se les administró Ivermectina 6 mg, 2 tabletas dosis única el primer día y doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 5 días vía oral + cuidado usual



(paracetamol, vitamina D, Oxígeno si estuvo indicado, heparina de bajo peso molecular, dexametasona) y se comparó con solo cuidado usual (paracetamol, vitamina D, Oxígeno si estuvo indicado, heparina de bajo peso molecular, dexametasona).

El desenlace principal fue mejoría clínica al día 7 de seguimiento de acuerdo con criterios de OMS; 111/183 en grupo de ivermectina mejoraron comparado con 80/180 del grupo control, riesgo proporcional de Cox 0.53 (0.30 a 0.96) $p < 0.03$. Otro desenlace fue número de pacientes que se deterioran al siguiente nivel de gravedad, como moderado, grave y muerte, en el grupo de Ivermectina + doxiciclina fue de 16/183 (8,7%) y en el control 32/180 (17,8%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.013$ riesgo proporcional de Cox 0.45 (0.23 a 0.85). Se evaluó además el número de pacientes que permanecen positivos para RT-PCR de Covid-19 el día 14 después del día de positividad inicial, se encontró que para el grupo de Ivermectina + doxiciclina, 14/183 (7,7%) permanecieron con PCR positiva para COVID-19 comparado con el grupo control que fue del 20% (36/180) $P < 0.001$ riesgo proporcional de Cox 0.58 (0.44 a 0.81). Otro desenlace estudiado fue mortalidad por cualquier causa presentándose 0/183 eventos en el grupo de ivermectina y 3 de 180 eventos en el grupo control (1,6%).

En los desenlaces de seguridad se reportó 1 evento adverso severo en el grupo de ivermectina y se trató de un caso de esofagitis erosiva. En general se presentaron eventos adversos en 2/183 pacientes en el grupo de ivermectina y 0/180 pacientes en el grupo de control, los principales eventos adversos fueron gastrointestinales: náuseas y dispepsia no ulcerosa.

Podder et al., realizó en 2020 en Bangladesh, un ensayo clínico controlado aleatorizado abierto, de un solo centro, para evaluar el beneficio de agregar ivermectina al tratamiento usual en comparación con el tratamiento usual solamente para casos de COVID-19 en un entorno semirural. El estudio involucró 62 pacientes, con una media de edad de 29 años, el 71% de los cuales fueron hombres, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y hubiesen sido clasificados como COVID-19 leve o moderado. Al grupo de intervención se les administró Ivermectina 200 $\mu\text{g/Kg}$ V.O dosis única en el día 1 del reclutamiento + tratamiento usual (antipiréticos + antitusígeno + doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 10 días) y se comparó con el grupo de pacientes control con solo tratamiento usual.

El desenlace principal fue el tiempo medio de recuperación desde la intervención (tiempo necesario para la resolución de los síntomas: fiebre, tos, dificultad para respirar y fatiga) el cual fue de $5,31 \pm 2,48$ días para el grupo ivermectina y $6,33 \pm 4,23$ días para el brazo control (IC95% 0.766, 2.808, $p > 0.05$) siendo no significativo. El tiempo medio para recuperación total desde el inicio de la enfermedad fue $10,09 \pm 3,236$ días en grupo de ivermectina contrastado con $11,50 \pm 5,32$ días en grupo control. Otro desenlace medido fue número de pacientes con PCR negativa al día 10 después de tratamiento, encontrando 18/20 en grupo ivermectina vs 19/20 en el grupo de control $p > 0.05$. No fueron reportados desenlaces de seguridad.

Sabeena et. al., llevó a cabo en 2020 en Bangladesh, un ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado con el objetivo de evaluar la rapidez del aclaramiento viral y la seguridad de un ciclo de 5 días de ivermectina o una dosis única de ivermectina más un ciclo de 5 días de doxiciclina en el tratamiento del COVID-19 leve-moderado en



adultos. El estudio incluyó 72 pacientes, edad media de 42 años, la mayoría mujeres (39), hospitalizados no más de 7 días antes del reclutamiento, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y hubiesen sido clasificados como COVID-19 leve o moderado. Uno de los brazos de intervención consistió en Ivermectina 12 mg VO/día x 5 días, a otro grupo se le administró Ivermectina 12 mg VO dosis única más 200mg de doxiciclina el día 1 seguido de 100mg de doxiciclina V.O cada 12h por los siguientes 4 días, ambos grupos se compararon contra placebo.

El desenlace principal fue la duración media del aclaramiento viral la cual fue de 9,7 (IC = 7,8 - 11,8) días, 11,5 (IC = 9,8 - 13,2) y 12,7 días (IC = 11,3 - 14,2) para los grupos de ivermectina por 5 días (P = 0,02), ivermectina + doxiciclina (P = 0,27) y el grupo de placebo respectivamente. Otro desenlace del estudio fue la duración media de hospitalización después del tratamiento la cual fue de 9,7 (intervalo de confianza (IC) = 8,1 - 11,0), 10,1 días (IC = 8,5 - 11,8) y 9,6 días (IC = 7,7 - 11,7) para los brazos de placebo, ivermectina + doxiciclina e ivermectina sola respectivamente (P = 0,93); no fue estadísticamente significativo. Como desenlace secundario también midieron el número de pacientes con resolución de fiebre y tos al día 7 desde la intervención encontrando para el síntoma tos, que 7 de 18 pacientes la resolvieron en el grupo ivermectina sola por 5 días comparada con 7/19 en el grupo ivermectina + doxiciclina y 9/15 para el grupo control, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se presentaron eventos adversos en ninguno de los grupos y tampoco eventos de muerte.

Shouman et. al., 2020 condujo un ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado con pacientes ambulatorios en Egipto, con el fin de evaluar el efecto de ivermectina oral como profiláctico en contactos de pacientes confirmados con COVID-19. El estudio incluyó 304 sujetos con edad media de 38,7 años, el 51,3% eran hombres y el 48.7% mujeres. El principal criterio de inclusión fue ser mayor de 18 años, contacto familiar de caso confirmado de COVID-19. Al grupo de intervención se brindó ivermectina en dosis de acuerdo al peso corporal así: 15 mg/día (40-60 kg) o 18 mg/día (60-80 Kg) o 24 mg/día (> 80 kg) 1 dosis cada 72 horas por 2 dosis vía oral. El desenlace principal fue presentación de síntomas de COVID-19 dentro de los 14 días desde reclutamiento. El estudio reportó para el grupo ivermectina = 15/203 (7,4%) con síntomas compatibles con COVID-19 vs grupo control 59/101 (58,4%). En cuanto a desenlaces de seguridad, se presentaron eventos adversos en 11/203 (5.42%) del grupo de ivermectina comparado con 0/101 del grupo control; principalmente se presentaron síntomas gastrointestinales: 11/203 (5.42%) comparado con 0/101 para grupo de control. Los principales síntomas fueron: Náuseas 2/203 (0.99%), diarrea 3/203 (1.48%), dolor urente 1/203 (0.49%), acidez 1/203 (0.49%), dolor abdominal 1/203 (0.49%) en el grupo de ivermectina.

Zeeshan et al, realizó en 2020 en Pakistán, un ensayo clínico aleatorizado controlado abierto, en el cual se buscaba evaluar la eficacia de la ivermectina en casos leves de pacientes con COVID-19; el estudio incluyó 50 pacientes en total con una edad promedio de 40,6 años, el 62% (31) de los sujetos de estudio fueron hombres, las principales comorbilidades en el grupo que recibió la intervención fueron diabetes mellitus 11(22%) e HTA 7(14%), así como en el grupo control: diabetes mellitus 9 (18%) e HTA 6(12%). El estudio incluyó pacientes que tenían síntomas leves COVID-19 y RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. La intervención evaluada fue ivermectina 12 mg vía oral y luego 12 mg después de 12 horas y 12 mg después de 24 horas, más tratamiento



sintomático; mientras que al grupo control solo se le administró tratamiento sintomático usual. El desenlace principal fue mejoría de síntomas como fiebre, tos, dolor de cabeza

dificultad para respirar y fatiga. El resultado reportado para esta variable fue 16 de 25 pacientes tratados con ivermectina estaba asintomático al día 7 comparado con 15 de 25 pacientes del grupo control con una diferencia que no fue estadísticamente significativa según los autores. También se evaluó la seguridad reportando eventos adversos en 8 de 25 pacientes en el grupo de ivermectina y 0 eventos adversos en los 25 pacientes del grupo control, el principal evento adverso fue pirosis y no se presentaron eventos adversos graves.

Para otros detalles de los estudios incluidos ver tabla 2. Las características de 33 protocolos de investigación aprobados en diferentes países se describen en la tabla 3.

CONFIDENCIAL



Tabla 2. Características de los estudios incluidos que evalúan la ivermectina en COVID-19



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
Chaccour 2020 España	Ensayo clínico piloto, controlado, aleatorizado doble ciego.	Determinar la eficacia de una dosis única de ivermectina en la reducción del porcentaje de sujetos con PCR positiva al día 7 luego de la intervención	24 pacientes, 12 hombres y 12 mujeres, edad media de 26 años, de atención ambulatoria, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y no más de 72 horas de fiebre y tos, clasificados como COVID-19 no grave.	Al grupo de intervención se les administró una dosis única de ivermectina (400 mcg/Kg) y se comparó contra la administración de placebo.	El desenlace principal: proporción de pacientes que permanecía con PCR positiva al día 7 de seguimiento; No encontraron diferencia entre los grupos para el gen N (12/12 (100%) pacientes con PCR positiva) y para el gen E, 11 (91%) en el grupo de ivermectina y 12 (100%) en el grupo de placebo tuvieron una PCR positiva (RR 0,92, IC del 95%: 0,77-1,09, p = 1,0) En los desenlaces de seguridad no se presentaron diferencias entre los grupos (15 eventos en total: 7 en grupo de ivermectina y 8 en el grupo placebo). No hubo eventos adversos severos	Bajo riesgo de sesgo. La secuencia de aleatorización fue generada por computadora por el estadístico del ensayo utilizando bloques de cuatro para asegurar el equilibrio. Asignación mediante sobres sellados opacos. Cegamiento: El placebo no tenía iguales características a la ivermectina pero fue administrada por una enfermera que no estaba directamente involucrada en la atención del paciente.
Chowdhury 2020 Bangladesh	Ensayo clínico controlado aleatorizado, no cegado	Determinar la eficacia de la combinación de ivermectina-doxiciclina comparada con la terapia estándar de hidroxiquina - azitromicina para el tratamiento de los casos leves a moderados de pacientes con COVID19	116 pacientes, 84 (72,4%) de ellos hombres, la edad media fue 33,9 años, de atención ambulatoria, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento, mayores de 18 años y con saturación de oxígeno mayor del 95% y con radiografía de tórax normal	Al grupo de intervención (60 pacientes) se les administró ivermectina 200µgm / kg dosis única + Doxiciclina 100 mg BID durante 10 días y al grupo control (56 pacientes) se le administró Hidroxiquina 400 mg el primer día, luego 200 mg BID durante 9 días + Azitromicina 500 mg al día durante 5 días.	El desenlace principal: Tiempo hasta PCR negativa para lo cual no encontraron diferencia entre los grupos: media de 8,93 días (8 a 13) vs 9,33 días (5 a 15) p = 0,2314 para ivermectina + doxiciclina e hidroxiquina +azitromicina respectivamente. Para el día 15 de seguimiento 60/60 tuvieron PCR negativa en el grupo de ivermectina vs 54/56 en el grupo control.	Alto riesgo de sesgo. Método de aleatorización según número de registro impar o par. Tratamiento dado por medico investigador luego de reclutamiento. Riesgo de sesgo de realización al ser no cegado. Conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados, de las



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
					<p>Desenlace secundario: Tiempo medio de recuperación de los síntomas el cual fue 5.93 (5 a 10 días) y 6.99 (4 a 12 días) en los grupos ivermectina + doxiciclina y hidroxicloroquina + azitromicina respectivamente; no hubo diferencia significativa ($P = 0.071$).</p> <p>Seguridad: Eventos adversos no graves; 23,3% para el grupo de ivermectina + doxiciclina vs 39,2% para el grupo que recibió hidroxicloroquina + azitromicina. No hubo eventos adversos severos</p>	intervenciones asignadas.
Elgazzar 2020 Egipto	Ensayo clínico controlado, sin cegamiento	Evaluar la eficacia de la Ivermectina más la atención estándar en el tratamiento de casos leves, moderados y graves de COVID 19	600 pacientes, 100 en cada brazo comparado; la edad media toda la muestra analizada fue de 57,1 ($\pm 1,9$) años, el 71,3% (428) fueron hombres, se trató de pacientes de atención ambulatoria y hospitalizados, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y clasificados en gravedad de acuerdo a criterios de OMS. Los grupos de intervención con ivermectina presentaron	Grupo I: ivermectina 400 $\mu\text{g/Kg/día}$ x 4 días. + tratamiento estándar egipcio para casos de Covid-19 leve / moderada vs Grupo II: Grupo II: Hidroxicloroquina (400 mg cada 12 horas por 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 5 días) más tratamiento estándar egipcio para casos leve/moderados de Covid-19. Grupo III: Ivermectina 400 $\mu\text{g/kg/día}$ VO x 4 días	El desenlace principal fue tiempo hasta PCR negativa encontrándose para casos leves/moderados: media de 5 días (± 1) para ivermectina vs media de 10 días (± 4) para el control (grupo II). Para los casos graves media de 6 días (± 1) para el grupo de ivermectina (grupo III) vs 12 días (± 4) en el grupo control (IV). Estas diferencias fueron reportadas como estadísticamente significativas	Riesgo de sesgo no claro. Se reporta que fue aleatorizado, pero no hay datos que permitan un juicio sobre si la manera de hacerlos fue de bajo riesgo. No hay información para determinar asignación, cegamiento del evaluador, datos incompletos o reporte selectivo.



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
			diabetes mellitus (DM) en un 16% en promedio, HTA 13,3% y asma 8% en promedio, en el grupo control se encontró DM en 18%, HTA 14,6% y asma 7,3% en promedio; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos comparados.	+ tratamiento estándar egipcio en casos de infección grave vs Grupo IV: Hidroxicloroquina (400 mg c/ 12 h x 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas x 9 días) + más atención estándar egipcio en casos de infección grave; Grupo V: Ivermectina 400 microgramos / kg en dosis única oral repetida 1 semana después + EPP (equipo de protección personal) vs Grupo VI: Solo EPP (equipo de protección personal) en trabajadores de la salud con atención a pacientes COVID-19	Hospitalización: para el grupo de ivermectina en casos leves/moderados fue de media de 5 días (± 1) comparado con 15 días (± 8) en grupo control. Para los casos graves: media de 6 días (± 1) en el grupo III de intervención (ivermectina) vs una media de 18 días (± 8) en el grupo control que contenía hidroxicloroquina + azitromicina. Mortalidad: para ivermectina vs control en casos leves/moderados fue 0/100 vs 4/100 mientras que para casos graves fue 2/100 vs 20/100, estas diferencias a favor de ivermectina fueron estadísticamente significativas según los autores. Seguridad: No se reportaron eventos adversos en ningunos de los grupos comparados.	



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
Glorial 2020 Iraq	Piloto de ensayo clínico controlado no cegado	Evaluar efectividad de la ivermectina (IVM) como terapia complementaria a la hidroxicloroquina (HCQ) y azitromicina (AZT) en el tratamiento de COVID-19	85 pacientes hospitalizados, con una edad media de 44.8 años, 74,1% (63) hombres con COVID-19 leve o moderado con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. En el grupo de intervención el 18,7% tenía DM e HTA (3/16) y 6% asma mientras que en el grupo control 21,1% tenía DM, 19,7% HTA y 9% asma	Ivermectina 200 µg VO dosis única día 1 + protocolo del ministerio de salud iraquí para COVID-19 leve a moderado y se comparó con la administración de solo protocolo del ministerio de salud iraquí para COVID-19 leve a moderado; este protocolo estándar incluía: 400 mg dos veces al día de HCQ VO el día 1 y luego 200 mg dos veces al día x 5 días más una dosis única de 500 mg de Azitromicina el día 1 y luego 250 mg / día durante 5 días	Desenlace principal: Porcentaje de pacientes curados dentro de los 23 días (resolución de síntomas y PCR para SARS-CoV-2 negativa); 16 pacientes (100%) del grupo ivermectina se curaron en comparación con 69 (97,2%) en el grupo de control, no se reportó prueba de significancia estadística para esta comparación. Tiempo de hospitalización: mediana de 7,62 ± 2,75 para el grupo de ivermectina comparado con 13,22 ± 5,90 días para el grupo control. Mortalidad por cualquier causa: ninguna muerte en el grupo de ivermectina (0/16) vs 2 muertes en grupo control (2/69). Seguridad: No se reportaron efectos adversos en ninguno de los dos grupos	Riesgo de sesgo Alto Asignación no aleatoria y abierta. El control es un grupo sintético (cohorte retrospectiva no tratada con ivermectina) Riesgo de Sesgo de selección. No hubo enmascaramiento de la intervención. (Sesgo de realización). Los investigadores evaluadores de resultados conocían la asignación (Sesgo de detección)
Hashim 2020 Iraq	Ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado	Evaluar la efectividad del tratamiento con ivermectina + doxiciclina vs el tratamiento estándar en paciente con Covid-19 de diferentes estadios de la enfermedad	140 pacientes, edad media de 48,7 años, de atención ambulatoria y hospitalizados, 52% fueron hombres, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y no más de 3 días de síntomas para casos leves y moderados	Dosis única de Ivermectina 200 µg/Kg/día VO por dos días, (se administró una tercera dosis de 200 ug / kg VO al día 7 días después de la primera dosis) + doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 5-10 días; se comparó con	Desenlace primario: Promedio de días hasta recuperación (mejoría de los síntomas, mejoría en la radiografía de tórax o TAC, PCR para SARS-CoV-2 negativa): media de 10,61 ± 5,3 días (grupo ivermectina)	Alto riesgo de sesgo: Secuencia aleatoria según número de registro par/impar; uso de esquema de asignación al azar abierto. Estudio no cegado



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
			y no más de 2 días de haber sido clasificados como casos graves	Tratamiento usual (Acetaminofén 500 mg a necesidad - Vitamina C 1000 mg cada 12 horas - Zinc 75-125 mg / día - Vitamina D3 5000 UI / día - azitromicina 250 mg / día durante 5 días - Oxigenoterapia / aire continuo con presión positiva si es necesario - dexametasona 6 mg / día o metilprednisolona 40 mg dos veces al día, si fue necesario - ventilación mecánica, si fue necesario)	vs 17,9 ± 6,8 días (grupo control). Progresión de la enfermedad (cambio de un estadio a otro más grave) en total se encontró que 3/70 del brazo de ivermectina vs 7/70 en el grupo control; para el caso de COVID-19 grave el resultado fue 1/11 vs 7/22. p>0.05 estadísticamente no significativo. Mortalidad 2/70 (grupo ivermectina) comparado con 6/70 (grupo control) (P= 0,14) no significativa. para COVID19 severo los resultados fueron 0/11 (IVM) vs 6/22 (Control)	
Krolewiecki 2020 Argentina	Un ensayo clínico piloto, aleatorizado, controlado y cegado por el evaluador de resultados	Evaluar la actividad antiviral y la seguridad de un régimen de 5 días de dosis alta de Ivermectina versus ningún tratamiento	45 pacientes (30 en grupo de ivermectina y 15 en grupo control); la edad media de los pacientes fue 40,8 años (± 12,4), 56% (25) hombres y 44% (20) mujeres. En el grupo de ivermectina 3 (10%) tenía Hipertensión, 20% Diabetes Mellitus T2, 13% EPOC y 47% Obesidad comparado con el grupo control que tenía 20% HTA, Diabetes Mellitus T2 1 (7%), EPOC /Asma 1 (7%), Obesidad I = 2 (13%). Todos los sujetos de estudio fueron mayores de 18 años con RT-	Ivermectina 0,6 mg/Kg/día por 5 días VO y se comparó contra no tratamiento.	Desenlace principal fue el porcentaje de reducción en la carga viral al día 7 de seguimiento. Se reportó el resultado para concentraciones séricas de ivermectina <160 ng/mL así: 40% (IQR 21-46) en grupo de ivermectina vs 42% (IQR 31-73) en el grupo control; para concentración sérica de ivermectina >160 ng/mL: la mediana de reducción en carga viral fue 70% (IQR 59 - 77) en grupo ivermectina vs	Alto riesgo de sesgo. En los dominios de cegamiento de participantes y personal de cuidado; riesgo de sesgo por datos incompletos (10% de pérdidas no explicadas). Alto riesgo de sesgos por reporte selectivo (sesgo de reporte) debido a que hicieron un doble análisis del resultado primario, concluyen a



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
			PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y clasificados en estadios de acuerdo a criterios de la OMS.		42% (IQR 31-73) en el de control Seguridad. Se presentó 13/30 eventos adversos en grupo de ivermectina comparado con 5/15 en el grupo control. Un evento adverso severo se presentó en el grupo de ivermectina y se trató de hiponatremia sintomática.	conveniencia que es diferente a ambos grupos.
Mahmud 2020 Bangladesh	Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego	Determinar el beneficio (clínico y microbiológico) de la ivermectina y la doxiciclina en casos confirmados de Covid-19 mediante RT-PCR positiva para SARS-CoV-2	400 pacientes, 58,7% de los cuales fueron hombres, la edad promedio de todos los sujetos inscritos fue de 39,5 años, no se describieron comorbilidades en los grupos	Ivermectina 6 mg, 2 tab stat y doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 5 días via oral + cuidado usual (paracetamol, Vitamin D, Oxígeno si estuvo indicado, heparina de bajo peso molecular, dexametasona) y se compararon con solo cuidado usual (paracetamol, Vitamina D, Oxígeno si estuvo indicado, heparina de bajo peso molecular, dexametasona	El desenlace principal fue mejoría clínica al día 7 de seguimiento de acuerdo a criterios de OMS; 111/183 en grupo de ivermectina mejoraron comparado con 80/180 del grupo control Riesgo proporcional de Cox 0.53 (0.30 to 0.96) p <0.03 Progresión de la enfermedad. en el grupo de Ivermectina + doxiciclina fue de 16/183 (8,7%) y en el control 32/180 (17-8%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa, p<0.013 Riesgo proporcional de Cox 0.45 (0.23 a 0.85) Mortalidad por cualquier causa presentándose 0/183 eventos en el grupo de ivermectina y 3 de 180	Bajo riesgo de sesgo. Asignación aleatoria en bloque y de forma central. Participantes e investigadores cegados. Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos. Perdidas menores de 10%.



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
					eventos en el grupo control (1,6%). Seguridad: 1 evento adverso severo en el grupo de ivermectina y se trató de un caso de esofagitis erosiva. En general se presentaron eventos adversos en 2/183 pacientes en el grupo de ivermectina y 0/180 pacientes en el grupo de control	
Podder 2020 Bangladesh	Ensayo controlado aleatorizado sin cegamiento	Evaluar el beneficio de agregar ivermectina al tratamiento usual en comparación con el tratamiento usual solamente para casos de COVID-19 en un entorno semirural	62 pacientes, con una media de edad de 29 años, el 71% de los cuales fueron hombres, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento del reclutamiento y hubiesen sido clasificados como COVID-19 leve o moderado	Ivermectina 200 µg/Kg V.O dosis única en el día 1 del reclutamiento + tratamiento usual (antipiréticos + antitusígeno + doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 10 días) y se comparó con el grupo de pacientes control con solo tratamiento usual	Desenlace primario: tiempo medio de recuperación desde la intervención (tiempo necesario para la resolución de los síntomas: fiebre, tos, dificultad para respirar y fatiga) el cual fue de $5,31 \pm 2,48$ días para el grupo ivermectina y $6,33 \pm 4,23$ días para el brazo control (IC95% 0.766, 2.808, $p > 0.05$) Pacientes con PCR negativa al día 10 después de tratamiento encontrando 18/20 en grupo ivermectina vs 19/20 en el grupo de control $p > 0.05$ Seguridad: No fueron reportados desenlaces de seguridad.	Alto riesgo de sesgo. Método de aleatorización simple de par/impar para números de registro clínico. Uso de esquema de asignación al azar abierto. Ningún cegamiento. Estudio abierto



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
Sabeena2020 Bangladesh	Ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado	Evaluar la rapidez del aclaramiento viral y la seguridad de un ciclo de 5 días de ivermectina o una dosis única de ivermectina más un ciclo de 5 días de doxiciclina en el tratamiento del COVID-19 leve-moderado en adultos	72 pacientes, edad media de 42 años, la mayoría mujeres (39), hospitalizados no más de 7 días antes del reclutamiento, sin comorbilidades descritas, quienes tenían RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 al momento de la inscripción reclutamiento y hubiesen sido clasificados como COVID-19 leve o moderado	Ivermectina 12 mg VO/día x 5 días, a otro grupo se le administró Ivermectina 12 mg VO dosis única más 200mg stat de doxiciclina el día 1 seguido de 100mg de doxiciclina V.O cada 12h por los siguientes 4 días, ambos grupos se compararon contra placebo	El desenlace principal fue la duración media del aclaramiento viral la cual fue de 9,7 (IC = 7,8 - 11,8) días, 11,5 (IC = 9,8 - 13,2) y 12,7 días (IC = 11,3 - 14,2) para los grupos de ivermectina por 5 días (P = 0,02), ivermectina + doxiciclina (P = 0,27) y el grupo de placebo respectivamente. Duración media de hospitalización después del tratamiento la cual fue de 9,7 (intervalo de confianza (IC) = 8,1 - 11,0), 10,1 días (IC = 8,5 - 11,8) y 9,6 días (IC = 7,7 - 11,7) para los brazos de placebo, ivermectina + doxiciclina e ivermectina sola respectivamente (P = 0,93) Seguridad: No se presentaron eventos adversos en ninguno de los grupos y tampoco eventos de muerte.	Alto riesgo de sesgo de desgaste: Datos incompletos. Información incompleta no todos los resultados fueron medidos. Riesgo de sesgo de selección no claro: no hay información. Riesgo de sesgo de realización bajo: doble cegamiento y no parece haberse roto el mismo.
Shouman 2020 Egipto	Ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento	Evaluar el efecto de ivermectina oral como profiláctico en contactos de pacientes confirmados con COVID-19	304 sujetos con edad media de 38,7 años, el 51,3% eran hombres y el 48.7% mujeres. El principal criterio de inclusión fue ser mayor de 18 años, contacto familiar de caso confirmado de COVID-19	ivermectina en dosis de acuerdo al peso corporal así: 15 mg/día (40-60 kg) o 18 mg/día (60-80 Kg) o 24 mg/día (> 80 kg) 1 dosis cada 72 horas por 2 dosis vía oral	El desenlace principal fue presentación de síntomas de COVID-19 dentro de los 14 días. Grupo ivermectina = 15/203 (7,4%) con síntomas compatibles con COVID-19 vs grupo control 59/101 (58,4%). En cuanto a	Alto riesgo de sesgo. Ningún cegamiento declarado. Ningún cegamiento para el evaluador de resultados. Datos incompletos 10% de pérdidas de datos de razones no explicadas.



Autor/País	Diseño	Objetivo	Población	Intervención/Comparador	Resultados	Riesgo de sesgo/Observaciones metodológicas
					desenlaces de seguridad, se presentaron eventos adversos en 11/203 (5.42%) del grupo de ivermectina comparado con 0/101 del grupo control; principalmente se presentaron síntomas gastrointestinales: 11/203 (5.42%) comparado con 0/101 para grupo de control	Riesgo de sesgo de reporte: Protocolo disponible. Los desenlaces preespecificados no fueron medidos de forma completa y no se presentaron resultados de algunos de ellos
Zeeshan 2020 Pakistan	Ensayo clínico aleatorizado controlado abierto	Evaluar la eficacia de la ivermectina en casos leves de pacientes con COVID-19	50 pacientes en total con una edad promedio de 40,6 años, el 62% (31) de los sujetos de estudio fueron hombres, las principales comorbilidades en el grupo que recibió la intervención fueron diabetes mellitus 11(22%) e HTA 7(14%), así como en el grupo control: diabetes mellitus 9 (18%) e HTA 6(12%). El estudio incluyó pacientes que tenían síntomas leves COVID-19 y RT-PCR positivo para SARSCov-2.	Ivermectina 12 mg vía oral y luego 12 mg después de 12 horas y 12 mg después de 24 horas más tratamiento sintomático mientras que al grupo control solo se le administró tratamiento sintomático usual.	<p>El desenlace principal fue mejoría de síntomas como fiebre, tos, dolor de cabeza dificultad para respirar y fatiga. El resultado reportado para esta variable fue 16 de 25 pacientes tratados con ivermectina estaba asintomático al día 7 comparado con 15 de 25 pacientes del grupo control con una diferencia que no fue estadísticamente significativa según los autores</p> <p>Seguridad: eventos adversos en 8 de 25 pacientes en el grupo de ivermectina y 0 eventos adversos en los 25 pacientes del grupo control, el principal evento adverso fue pirosis y no se presentaron eventos adversos graves.</p>	Alto riesgo de sesgo de realización, detección y reporte selectivo. Sin ningún cegamiento para participantes y evaluadores, además uno o más resultados primarios no se preespecificaron. No queda claro como midieron los desenlaces y cuales eran.



Tabla 3. Características de los estudios en curso o completos encontrados en la búsqueda.

Código de registro	Estado	Diseño del estudio	Intervenciones	País
NCT04345419	Reclutando	Fase 2 / Fase 3	Cloroquina / Hidroxicloroquina vs Rendesivir	Egipto
NCT04351347	Reclutando	Fase 2 / Fase 3	Ivermectina / Nitazoxanida + Ivermectina / Ivermectina + Cloroquina	Egipto
NCT04360356	No reclutando	Fase 2 / Fase 3	Ivermectina + Nitazoxanida / Atención estándar	Egipto
NCT04373824	Reclutando	No aplica	Ivermectina vs Atención estándar	India
NCT04374019	Reclutando	Fase 2	Ivermectina / mesilato de Camostat / Té de Artemisia annua (Ajenjo dulce) or café / Artesunato	Estados Unidos
NCT04374279	No reclutando	Fase 2	Bicalutamida 150 Mg Oral + Atención estándar / Atención estándar	Estados Unidos
NCT04381884	Completo	Fase 2	Ivermectina + atención estándar / Atención estándar	Argentina
NCT04382846	Reclutando	Fase 3	Nitazoxanida + atención estándar / Atención estándar	Egipto
NCT04390022	Completo	Fase 2	Ivermectina / Placebo	España
NCT04391127	Completo	Fase 3	Hidroxicloroquina / Ivermectina / Placebo	México
NCT04392427	No reclutando	Fase 3	Nitazoxanida + Ribavirina + Ivermectina	Egipto
NCT04392713	Reclutando	No aplica	Ivermectina 6 mg Oral vs Ivermectina + HCQ	Pakistán
NCT04399746	Reclutando	No aplica	Ivermectina / Azitromicina / Colecalciferol	México
NCT04403555	No reclutando	Fase 2 / Fase 3	Ivermectina / Doxiciclina /	Egipto
NCT04405843	Activo, No reclutando	Fase 2 / Fase 3	Ivermectina Oral / Placebo	Colombia
NCT04407130	Inscripción por invitación	Fase 2	Ivermectina + Doxiciclina + Placebo / Ivermectina + Placebo / Placebo	Bangladesh
NCT04407507	No reclutando	Fase 2	Ivermectina / Placebo	México
NCT04422561	Completo	Fase 2 / Fase 3	Ivermectina	Egipto
NCT04425707	Reclutando	No aplica	Ivermectina vs Atención estándar	Egipto
NCT04429711	Reclutando	No aplica	Ivermectina Oral / Placebo	Israel
NCT04431466	No reclutando	Fase 2	Ivermectina / Atención estándar	Brasil
NCT04435587	No reclutando	Fase 4	Ivermectina / ART / Hidroxicloroquina	Tailandia
NCT04438850	Reclutando	Fase 2	Ivermectina / Placebo	España
NCT04445311	Reclutando	Fase 2 / Fase 3	Ivermectina /Atención estándar	Egipto
NCT04446104	Completo	Fase 3	Hidroxicloroquina / Ivermectina Tabletas 3 mg / Zinc / Iodopovidona / Suplemento dietario: Vitamina C	Singapur
NCT04446429	Reclutando	No aplica	Dutasteride / Ivermectina / Azitromicina	Brasil
NCT04447235	Reclutando	Fase 2	Placebo / Ivermectina / Losartan	Brasil
NCT04460547	No reclutando	Observacional, cohorte retrospectiva	Transfusión de plasma de convaleciente / Hidroxicloroquina / DAS181 / Ivermectina / Interferón Beta-1A	Arabia Saudita
ChiCTR2000033627	No reclutando	Ensayo clínico aleatorizado	Ivermectina / Placebo	Líbano
CTRI/2020/05/025224	No reclutando	Fase 2	Ivermectina 12 mg oral / Ivermectina 200-400 µg/kg / Atención estándar	India



IRCT20200422047168N2	Reclutando	Fase 3	Ivermectina 200–150 µg/kg + cloroquina 200 mg, Lopinavir / ritonavir (Kaletra) 400/100 mg / cloroquina 200 mg, Lopinavir / ritonavir (Kaletra) 400/100 mg	Irán
ISRCTN40302986	Reclutando	Fase 3	Ivermectina 6 mg dos veces por semana por 2 semanas / Ivermectina 12 mg dos veces por semana durante 2 semanas / placebo	Nigeria
CTRI/2020/05/025068	No reclutando	Fase 3	Ivermectina /Atención estándar	India

5.4. Síntesis de los resultados

Teniendo en cuenta que las intervenciones comparadas en los 11 estudios incluidos fueron variables, se realizó un análisis por grupos y subgrupos para cada uno de los desenlaces de interés tanto de eficacia como de seguridad. Para dar un panorama amplio de las comparaciones se presentan incluso aquellas que incluyeron una alta heterogeneidad.

Ivermectina versus cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo

Mortalidad

Los datos de mortalidad para esta comparación estuvieron disponibles en 4 ensayos clínicos que asignaron al azar un número de 988 pacientes. Se reportaron 4 muertes en el grupo de ivermectina y 35 en el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina se asoció con una mortalidad menor (Odds Ratio de 0,17 con intervalo de confianza del 95% = 0,07, 0,42). No hubo evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Sin embargo, solo el estudio de Mahmud 2020 fue clasificado como bajo riesgo (mostrando una medida de efecto no significativa), para los tres estudios restantes incluidos en la síntesis la calificación global es de alto riesgo de sesgo (Hashim 2020 y Glorial 2020) y riesgo incierto (Elgazzar 2020). El análisis por subgrupos de intervención se presenta en el gráfico de árbol de la figura 4.

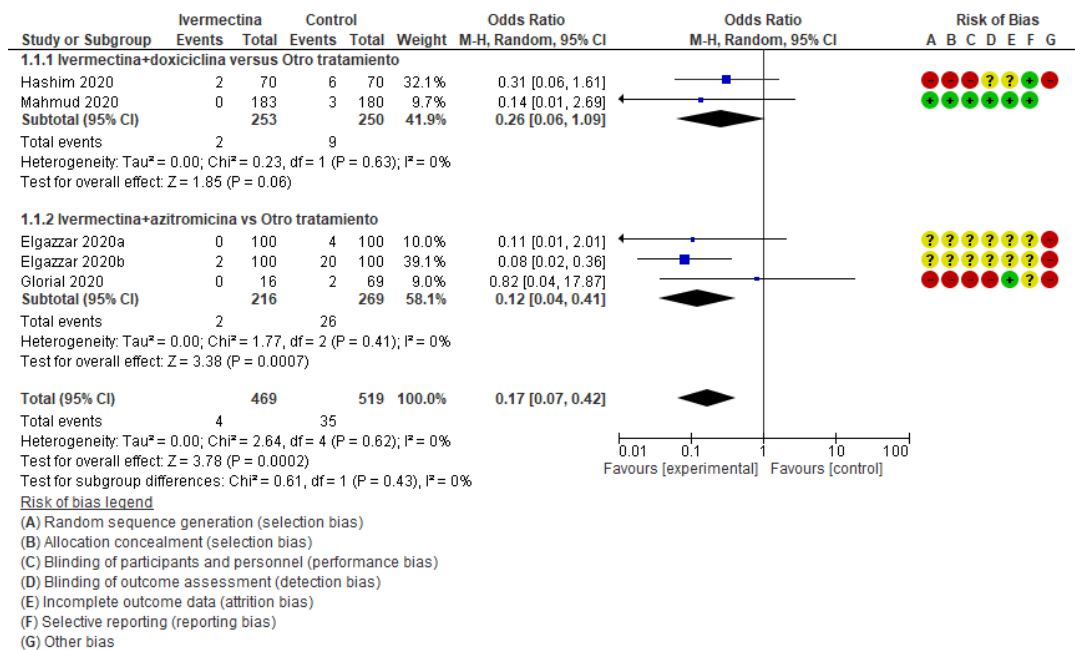


Figura 4. Mortalidad. Ivermectina vs cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo.

Negativización de PCR para SARS-CoV-2 a partir del día 7

Los datos para esta comparación estuvieron disponibles en 4 ensayos clínicos que asignaron al azar un número de 543 pacientes, 275 para el grupo de ivermectina y 268 en el grupo control. En el análisis agrupado se encontró que la ivermectina se asoció con una mayor negativización de la PCR para SARS-CoV-2 desde el día 7 de seguimiento en adelante (Odds Ratio de 2,77 con intervalo de confianza del 95% = 1.51, 5.11). No hubo evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Tres estudios (Chaccour 2020, Chowdhury 2020 y Podder 2020) no mostraron una medida de efecto estadísticamente significativa, sin embargo, su peso en la combinación no fue suficiente para modificar la medida combinada. Aunque la calificación global de los estudios Chowdhury 2020 y Podder 2020 fue de alto riesgo de sesgo es poco probable que haya influido para este desenlace. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 2.

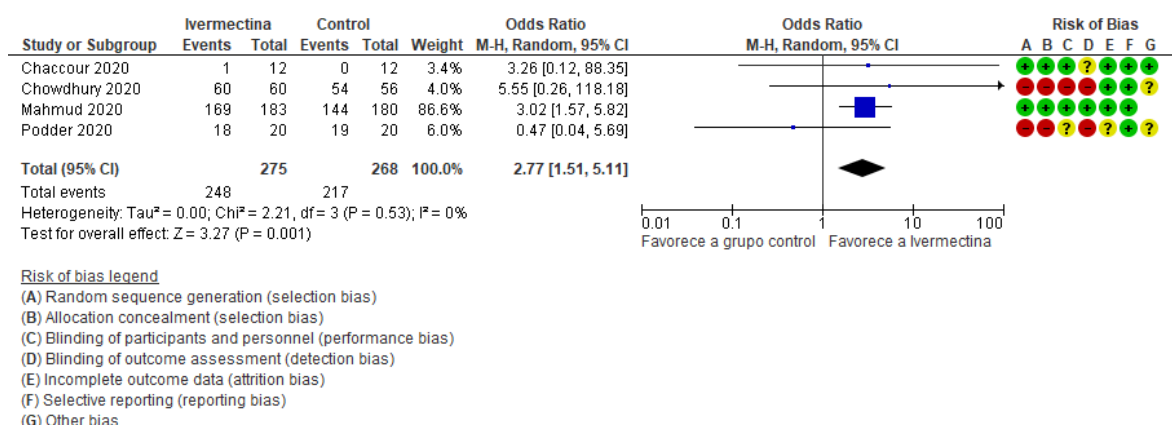


Figura 5. Negativización de PCR desde día 7. Ivermectina vs cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo.

Cualquier evento adverso

Para este desenlace de seguridad la estimación se basó en 6 ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles. Estos estudios incluyeron un total de 895 pacientes que se distribuyeron al azar en 513 para el grupo de ivermectina y 382 para el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina no se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos, esta medida no fue estadísticamente significativa dado que su intervalo de confianza incluyó el valor nulo (Odds Ratio de 2.58 con intervalo de confianza del 95% = 0.72, 9.25). Se evidenció además una heterogeneidad moderada ($I^2 = 69\%$). Dos de los estudios incluidos (Chaccour 2020 y Mahmud 2020) fueron de bajo riesgo de sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 6.

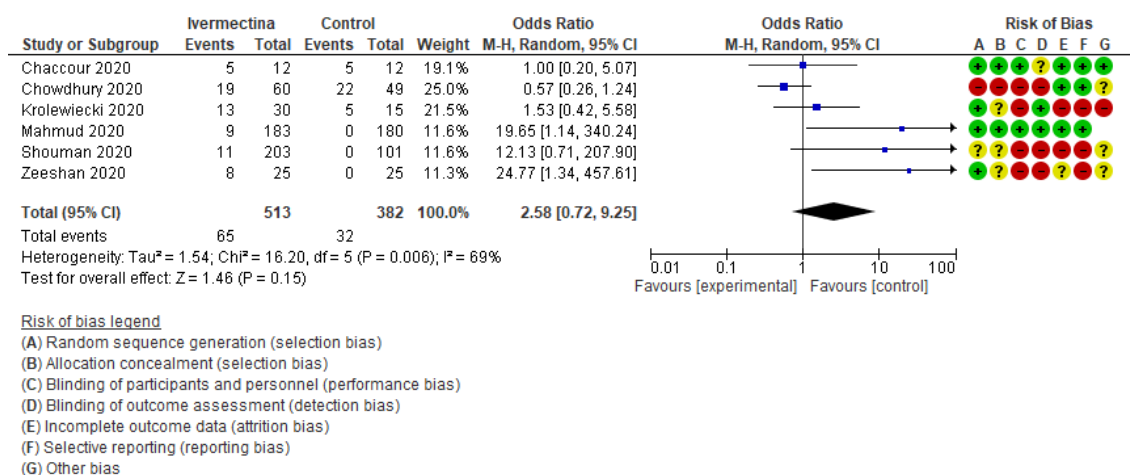


Figura 6. Cualquier evento adverso. Ivermectina vs cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo.



Evento adverso serio

Se incluyó en la síntesis 2 ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles. Estos estudios incluyeron un total de 408 pacientes que se distribuyeron al azar en 213 para el grupo de ivermectina y 195 para el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina no se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos dado que su intervalo de confianza incluyó el valor nulo (Odds Ratio de 2.91 con un amplio intervalo de confianza del 95% = 0.31, 26.93). No se evidenció heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Dos de los estudios incluidos (Chaccour 2020 y Mahmud 2020) fueron de bajo riesgo de sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 7.

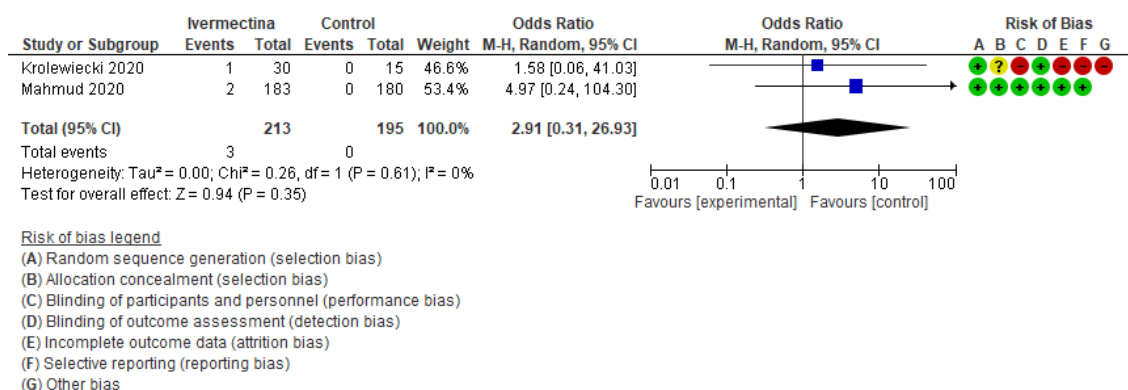


Figura 7. Evento adverso serio. Ivermectina vs cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo.

Eventos adversos gastrointestinales

Para este desenlace se incluyó en el análisis 4 ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles. Estos estudios involucraron 741 pacientes que se distribuyeron al azar en 423 para el grupo de ivermectina y 318 para el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos adversos gastrointestinales (Odds Ratio de 11.91 con un intervalo de confianza del 95% = 2.70, 52,4). No se evidenció heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Los principales efectos adversos como se describió previamente fueron náuseas y pirosis. Dos de los estudios incluidos (Chaccour 2020 y Mahmud 2020) fueron de bajo riesgo de sesgo. Para los estudios de Shouman 2020 y Zeeshan 2020 aunque no parece haber sesgo de selección, para este desenlace se considera clave el cegamiento debido a que se trata de un resultado subjetivo de autorreporte y el no cegamiento pudo comprometer la medición, por esto se clasificaron como alto riesgo de sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 8.

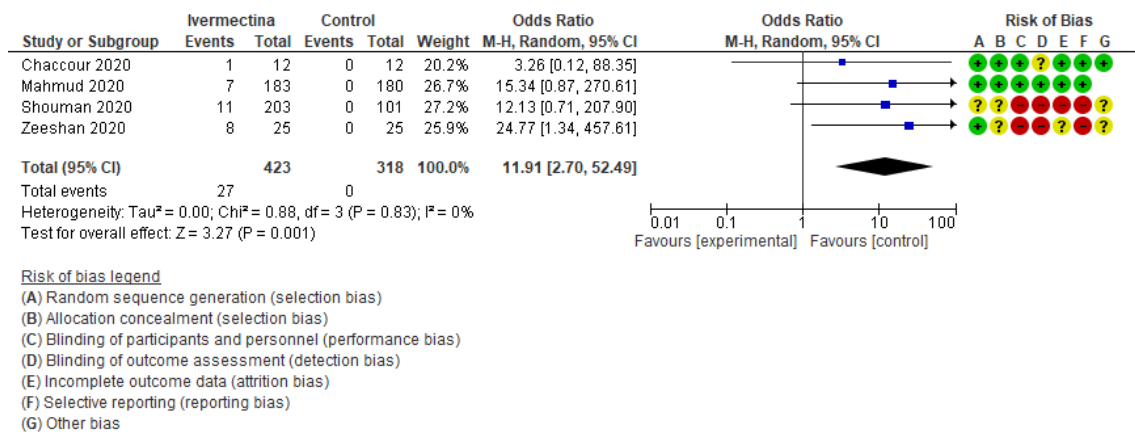


Figura 8. Eventos adversos gastrointestinales. Ivermectina vs cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo.

Ivermectina versus Placebo

Tiempo de hospitalización

Los datos para esta comparación se obtuvieron de dos estudios que involucraron un total de 96 pacientes aleatorizados así: 48 para el grupo que recibió ivermectina y 48 para el grupo control. El estudio de Sabeena 2020 tuvo más de 1 brazo de intervención con ivermectina, sin embargo, para el brazo de ivermectina + doxiciclina la diferencia de medias para tiempo de hospitalización no fue estimable. En el análisis agrupado no se evidenció una diferencia de medias estadísticamente significativas. Se encontró una heterogeneidad moderada ($I^2 = 53\%$) pero no fue significativa para influir en el metaanálisis. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 9.

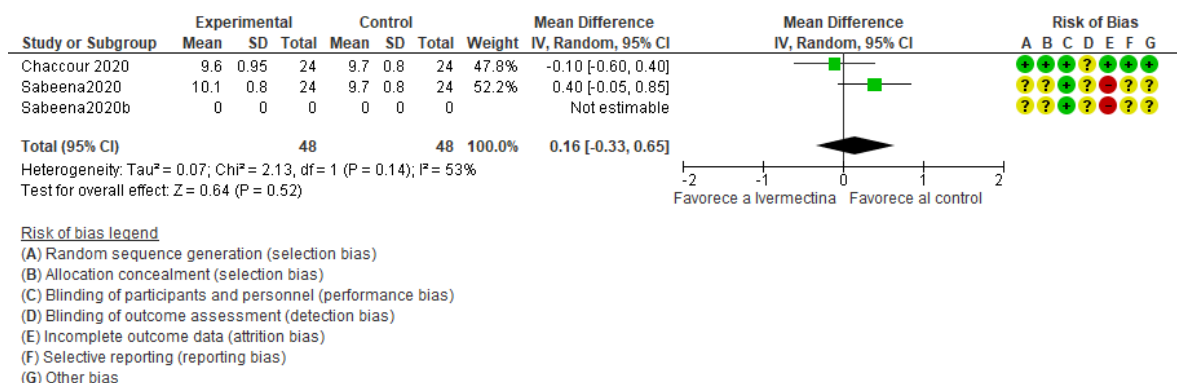
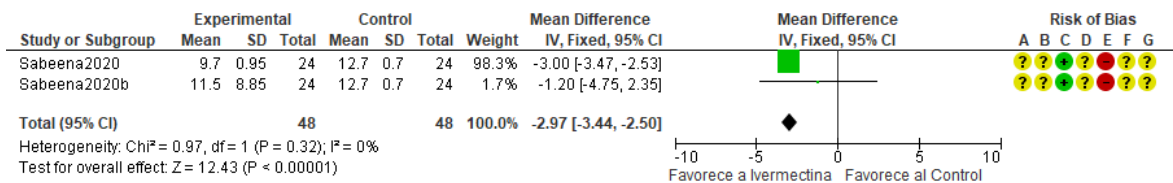


Figura 9. Tiempo de hospitalización. Ivermectina vs placebo



Tiempo medio para negativización de PCR para SARS-CoV-2

Para el grupo de comparación de ivermectina versus placebo solo el estudio de Sabeena 2020 tuvo datos para analizar el tiempo medio para negativización de PCR. Se incluyeron los dos brazos del estudio en el análisis. Se encontró diferencia entre las medias de los grupos comparados: -2.97 días (-3.44, -2.5). La síntesis incluyó un estudio de riesgo de sesgo incierto para ambos brazos; no se evidenció heterogeneidad entre ellos. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 10.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 10. Tiempo medio para negativización de PCR para SARS-CoV-2. Ivermectina vs placebo

Ivermectina versus no tratamiento

Cualquier evento adverso

Para este desenlace de seguridad nuestra estimación se basó en 2 ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles. Estos estudios incluyeron un total de 349 pacientes que se distribuyeron al azar en 233 para el grupo de ivermectina y 116 para el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina no se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos dado que su intervalo de confianza incluyó el valor nulo. (Odds Ratio de 3.06 con intervalo de confianza del 95% = 0.38, 24.58). Se evidenció además heterogeneidad moderada ($I^2 = 50\%$). Ambos estudios se consideran de alto riesgo toda vez que se trata de un desenlace evaluado altamente subjetivo que requiere de cegamiento del paciente y evaluador para disminuir el potencial sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 11

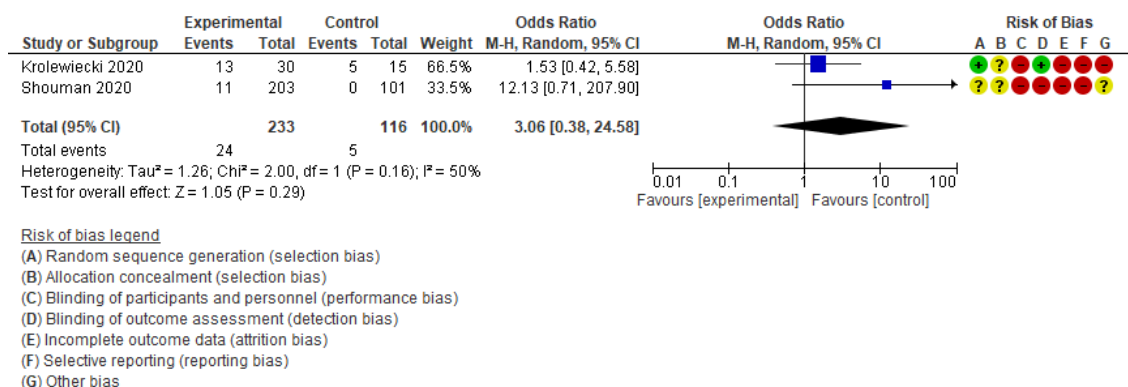


Figura 11. Cualquier evento adverso. Ivermectina vs No tratamiento

Ivermectina versus otro tratamiento que incluye dexametasona

Mortalidad

Los datos de mortalidad para esta comparación estuvieron disponibles en 2 ensayos clínicos que asignaron al azar un número de 503 pacientes. Se reportaron 2 muertes en el grupo de ivermectina y 9 en el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina se no se asoció a efectos en la mortalidad (Odds Ratio de 0.26 con intervalo de confianza del 95% = 0.06, 1.09). No hubo evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). El estudio de Mahmud 2020 fue clasificado como bajo riesgo mientras que en el estudio de Hashim 2020 se estimó alto riesgo de sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 12

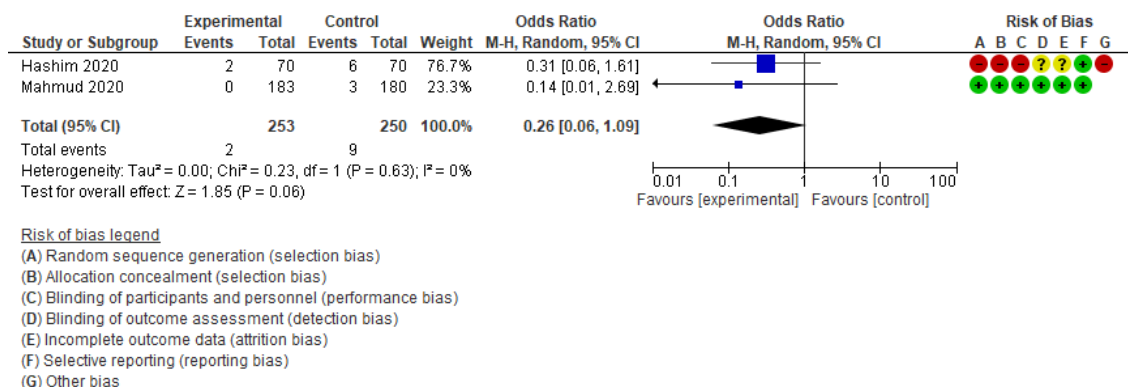


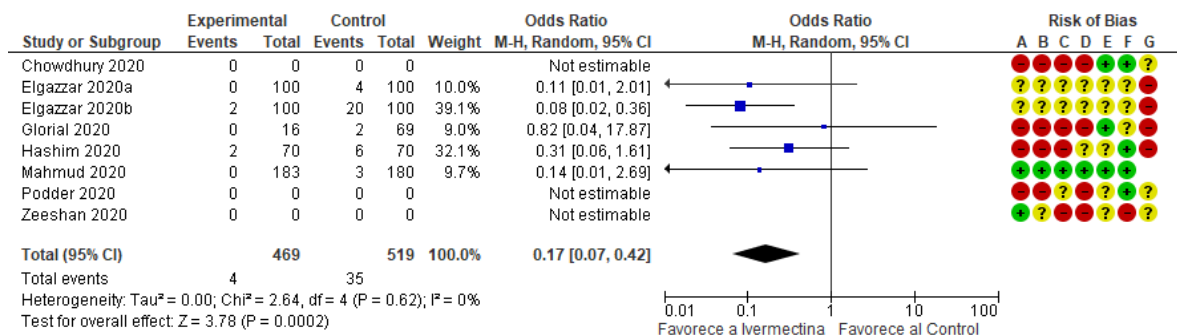
Figura 12. Mortalidad. Ivermectina vs otro tratamiento que incluye dexametasona.



Ivermectina versus otro tratamiento usual

Mortalidad

Los datos de mortalidad para esta comparación estuvieron disponibles en 7 ensayos clínicos que asignaron al azar un número de 988 pacientes. Se reportaron 4 muertes en el grupo de ivermectina y 35 en el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina se asoció con una mortalidad menor (Odds Ratio de 0,17 con intervalo de confianza del 95% = 0.07, 0.42). No hubo evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Para este desenlace se consideró clave el riesgo de sesgo de selección, dos estudios podrían considerarse de riesgo de sesgo según este criterio (Mahmud 2020 y Zeeshan), uno de riesgo incierto, sin embargo, los 4 estudios restantes se consideraron de alto riesgo de sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 13.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 13. Mortalidad. Ivermectina vs otro tratamiento usual

Negativización de PCR para SARS-CoV-2 a partir del día 10

Los datos para esta comparación estuvieron disponibles en 3 ensayos clínicos que asignaron al azar un número de 519 pacientes, 263 para el grupo de ivermectina y 256 en el grupo control. La medida de efecto combinada mostró una mayor oportunidad de negativización de la PCR para SARS -CoV-2 al día 10 de seguimiento para ivermectina (Odds Ratio de 2,75 con intervalo de confianza del 95% = 1.50, 5.04). Se evidenció una heterogeneidad baja ($I^2 = 0\%$). El estudio de mayor peso (82.5%) fue clasificado como bajo riesgo de sesgo (Mahmud 2020) El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 14.

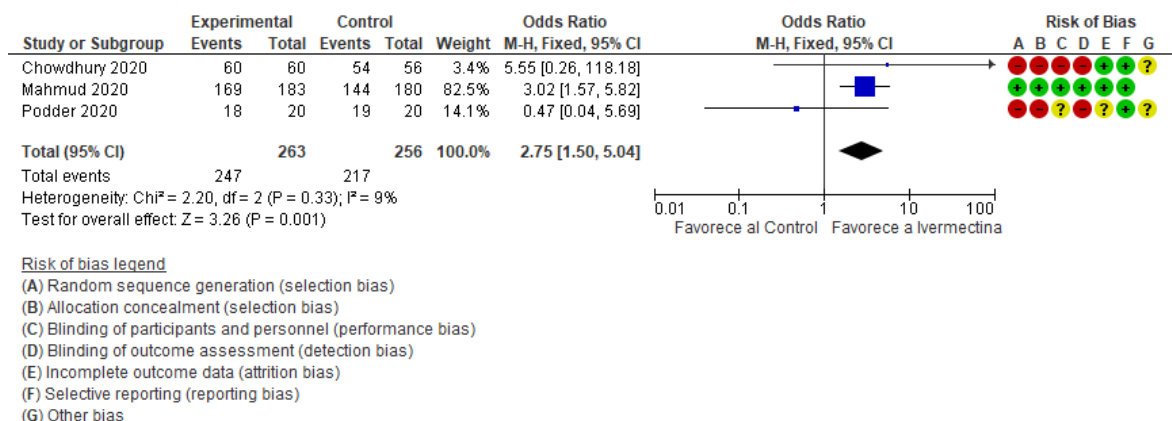


Figura 14. Negativización de PCR para SARS-CoV-2 al día 10. Ivermectina vs otro tratamiento usual.

Tiempo de hospitalización

Los datos para esta comparación se obtuvieron de dos estudios que involucraron un total de 487 pacientes aleatorizados así: 216 para el grupo que recibió ivermectina y 271 para el grupo control. El estudio de Elgazzar 2020 tuvo más de 1 brazo de intervención con ivermectina. El análisis agrupado evidenció una diferencia de medias estadísticamente significativa para los tiempos de hospitalización favoreciendo a ivermectina: [10.21] días menos de hospitalización (IC95% -13.29, -7.13). Se encontró una amplia y significativa heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 78\%$). El estudio de Glorial 2020 tuvo una calificación global de alto riesgo de sesgo, mientras que Elgazzar 2020 presentó riesgo de sesgo incierto. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 15.

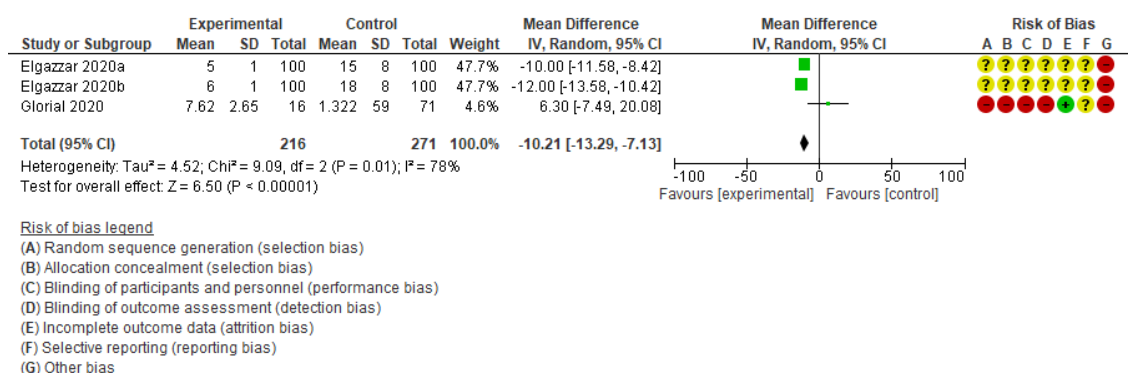


Figura 15. Tiempo de hospitalización. Ivermectina vs otro tratamiento usual.



Eventos adversos gastrointestinales

Para este desenlace se incluyó en el análisis 2 ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles. Estos estudios involucraron 413 pacientes que se distribuyeron al azar en 208 para el grupo de ivermectina y 205 para el grupo control. En el análisis agrupado, la ivermectina se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos adversos gastrointestinales (OR de 19.42 con un IC95% de 2.51, 150.19). Llama la atención el amplio intervalo de confianza que indica imprecisión. No se evidenció heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). El estudio de Mahmud 2020 fue de bajo riesgo de sesgo. El estudio de Zeeshan 2020 aunque no parece haber sesgo de selección, para este desenlace se considera clave el cegamiento debido a que se trata de un resultado subjetivo de autorreporte y el no cegamiento pudo comprometer la medición, por esto se clasificaron como alto riesgo de sesgo. El análisis se presenta en el gráfico de árbol de la figura 16.

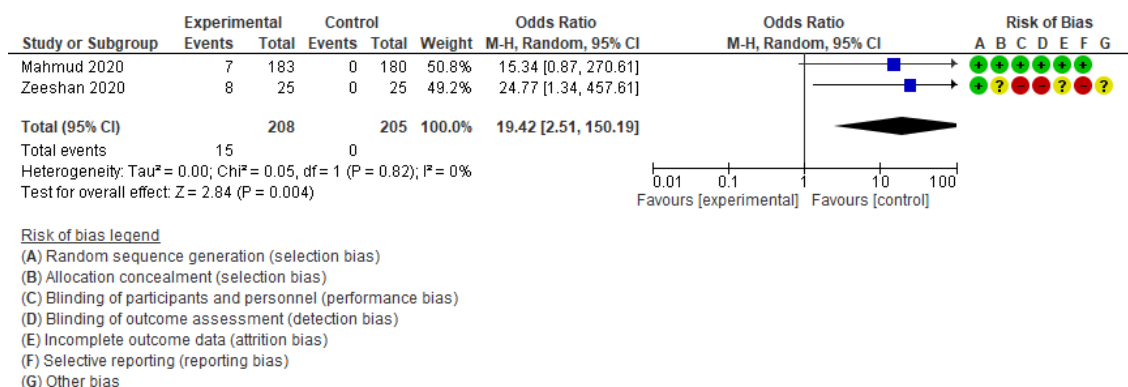


Figura 16. Eventos adversos gastrointestinales. Ivermectina vs otro tratamiento usual

6. Discusión

La aparición y propagación de la COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha llevado a una crisis mundial de salud pública. El mundo entero se ha volcado a encontrar una rápida solución a esta situación. Desafortunadamente, hasta la fecha no hay un tratamiento específico disponible y el manejo principalmente consiste en medidas de soporte. Se han investigado algunos medicamentos ampliamente comercializados y usados con otras indicaciones, entre ellos, la ivermectina, conocido antiparasitario de amplio espectro que se introdujo a mediados de la década de 1980⁴⁹. Actualmente se encuentra bajo evaluación por su actividad potencial contra el SARS-CoV-2 reportada en un estudio realizado por Caly et al. 2020⁴³ que mostró la actividad antiviral de la ivermectina contra el SARS-CoV-2 en condiciones in vitro.



Los resultados de los estudios in vitro difieren de la actividad in vivo, adicionalmente, las concentraciones de ivermectina en el estudio de Caly et al. 2020⁴³ no son posibles de alcanzar con las dosis usadas habitualmente en humanos⁵⁰. Es por ello que para conocer la efectividad de la ivermectina en la infección por coronavirus SARS-CoV-2 se hizo necesario la realización de ensayos clínicos en humanos, muchos de los cuales están en curso (33 aproximadamente) y otros han sido completados presentando sus resultados en estudios de pre-publicación.

Resumen de los principales resultados

La búsqueda identificó once estudios que evaluaron ivermectina sola (Sabeena2020a, Chaccour 2020, Elgazzar 2020, Glorial 2020, Krolewiecki 2020, Mahmud 2020, Podder 2020, Shouman 2020, Zeeshan 2020) o Ivermectina más doxiciclina (Sabeena2020b, Chowdhury 2020, Hashim 2020) o ivermectina más azitromicina (Sabeena2020b) comparadas contra placebo, tratamiento usual u otros tipos de tratamiento que incluyeron azitromicina, hidroxiclороquina o doxiciclina y manejo sintomático. Cuatro estudios de los 11 incluidos fueron realizados en Bangladesh (Sabeena2020, Podder 2020, Chowdhury 2020, Mahmud 2020). La mayoría de los resultados evaluados en los análisis fueron calificados como evidencia de muy baja calidad (7) o baja calidad (5) mientras que 9 se calificaron como calidad moderada.

Ninguno de los estudios evaluó requerimiento de UCI o de ventilación mecánica como desenlaces que consideramos críticos. Los otros desenlaces considerados críticos por sus implicaciones en la práctica clínica y gestión del riesgo fueron mortalidad, días de hospitalización y evento adverso grave.

Mortalidad

Al comparar el efecto de ivermectina contra la intervención control agrupada (cualquier tratamiento, placebo o no tratamiento) se encontró un efecto absoluto a favor de ivermectina de 5.5% (IC95% 6,2 – 3.8) es decir 55 eventos de muerte menos por cada 1000 enfermos, (Efecto relativo OR 0.17 (0.07, 0.42). Este análisis incluyó 988 participantes de 5 ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, este resultado debe tomarse con precaución pues tiene limitaciones derivadas de serios problemas de riesgo de sesgo que tenían los estudios incluidos, principalmente por riesgo de sesgo de selección y realización por lo que la calidad de la evidencia para este resultado se consideró moderada.

Cuando se analiza la mortalidad en el subgrupo ivermectina + doxiciclina vs otro tratamiento, no se encontró diferencia y la calidad de la evidencia fue baja.

Es probable que la magnitud y dirección del efecto combinado en la mortalidad para la comparación de ivermectina vs cualquier tratamiento, placebo u otro tratamiento este dada principalmente por el estudio de Elgazaar 2020 en el cual se evaluaba ivermectina en el grupo de pacientes más graves, presentándose mayor mortalidad en el grupo control vs



ivermectina 20 vs 2, pero este estudio fue evaluado como riesgo de sesgo incierto por la falta de información lo cual genera duda sobre la validez del resultado. Otros posibles confusores como las comorbilidades fueron aparentemente controladas y declaradas en este estudio.

En la comparación entre ivermectina vs otro tratamiento que incluye dexametasona no se evidencio efecto protector de ivermectina y la medida de efecto relativo fue estadísticamente no significativa OR 0.26 (0.06, 1.09) la calidad de la evidencia para este análisis fue además muy baja.

Hospitalización

No se encontró efecto de ivermectina en acortar el tiempo de hospitalización en las comparaciones realizadas contra el control agrupado (cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo); sin embargo cuando se comparó contra tratamiento usual se identificó una media de 11 días menos de hospitalización favoreciendo a ivermectina, cabe anotar que en esta comparación se incluyó un estudio de riesgo de sesgo alto en dominios clave que tienen que ver con la selección (Glorial 2020); para este resultado la evidencia fue calificada como calidad muy baja.

Evento adverso grave

No se encontró dentro de los análisis realizados medidas de efecto relativo o absoluto que permitan determinar que la ivermectina es menos segura que sus comparadores, ni para eventos adversos serios o cualquier evento adverso, aunque se describieron algunos eventos adversos gastrointestinales en algunos estudios en el grupo de ivermectina, esta parece ser segura. La evidencia para este resultado es de baja calidad.

La negativización de PCR para SARS CoV-2 y el tiempo hasta negativización de PCR son desenlaces que consideramos no importantes debido a que la evidencia disponible en la literatura es ambigua en establecer una clara relación entre estas variables y el curso clínico de la enfermedad y su papel en la transmisibilidad es incierto, sin embargo, hay evidencia creciente a partir de estudios observacionales que sugieren esta asociación⁵¹⁻⁵². En nuestra revisión y metaanálisis al comparar ivermectina contra cualquier tratamiento, placebo o no tratamiento la negativización de la PCR para SARS-CoV-2 desde el día 7 fue un 11% mayor en el grupo tratado con ivermectina, calidad de la evidencia moderada.



Los resultados de este metaanálisis contrastan con los previamente descritos en estudios observacionales de cohorte retrospectiva, como el realizado por Ratjer et al.⁴⁷ que reportó disminución en la mortalidad, incluyó pacientes en su mayoría con enfermedad no severa (73%) sin embargo, sujeto a factores de confusión y sesgo de selección de la población.

Otro estudio clínico realizado por Faiq et al.⁴⁴ mostró un efecto a favor de la ivermectina en el tiempo a PCR negativa y tiempo de estancia hospitalaria. Sin embargo, este estudio está sujeto a sesgos por el diseño no aleatorizado, con una población control construida a partir de datos de registros de pacientes anteriores, un tamaño muestral insuficiente lo cual limita el poder estadístico para detectar eventos y estimar el efecto de la intervención y posibles diferencias en las características de los grupos comparados, con mayor proporción de pacientes con comorbilidades entre los controles. Es posible que otros factores de confusión no considerados, como tratamientos concomitantes, puedan haber sesgado los resultados de este estudio.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Padhy BM et al.⁵³ que incluyó un total de 629 pacientes con COVID-19 RT-PCR positivos de 4 estudios, 397 pacientes recibieron ivermectina junto con la terapia habitual, se comparó con tratamiento usual. El análisis fue realizado mediante un modelo de efectos aleatorios y mostró que la OR global combinada de 0,53 (IC del 95%: 0,29 a 0,96) para el resultado primario (mortalidad por todas las causas), que fue estadísticamente significativo ($P = 0,04$). De manera similar, el modelo de efectos aleatorios reveló que la adición de ivermectina produjo una mejoría clínica significativa en comparación con la terapia habitual ($OR = 1,98$, IC del 95%: 1,11 a 3,53, $P = 0,02$). Sin embargo, los autores de la revisión sugieren inferir con cautela ya que la calidad de la evidencia fue muy baja.

En otro metaanálisis, pero de estudios observacionales Kim MS, et al., 2020⁵⁴ encontró que, en un total de 110 estudios incluidos para todas las intervenciones farmacológicas evaluadas, el tratamiento con ivermectina vs control mostró un OR de 0.15, 95% CI 0.04 a 0.57, $p = 0.005$), sin embargo, la calidad de la evidencia fue evaluada como baja y de estudios observacionales a lo sumo se podría establecer asociaciones más no inferir causalidad.

Recientemente Andrew Hill et. al 2021⁵⁵ pre- publicó los resultados de un metaanálisis de 18 ensayos clínicos controlados que evaluaron ivermectina como tratamiento para COVID.19. En el análisis cuantitativo incluyó 9 estudios; la ivermectina se asoció con una reducción de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, dímero d y ferritina) y un aclaramiento viral más rápido por PCR. El aclaramiento viral dependió de la dosis y la duración del tratamiento. En seis ensayos aleatorios de infección moderada o grave, hubo una reducción del 75% en la mortalidad (riesgo relativo = 0,25 [IC del 95%: 0,12 a 0,52]; $p = 0,0002$); 14/650 (2,1%) muertes con ivermectina vs 57/597 (9.5%) muertes en controles, además recuperación clínica favorable y hospitalización reducida. Como limitaciones señala que muchos estudios incluidos fueron publicaciones sin revisión por pares. Casi



todos los estudios incluidos en dicha revisión también hacen parte de nuestro metaanálisis (Elgazzar 2020, Hashim 2020, Mahmud 2020); no se evidencia en los resultados publicados por Hill 2021⁵⁵ el detalle de la evaluación clara del riesgo de sesgo o calidad de la evidencia de los estudios incluidos; varios de estos estudios no fueron cegados y la información sobre las secuencias de aleatorización y asignación de la intervención presentaban de alto riesgo de sesgo.

Aunque los estudios reportados muestran una tendencia en demostrar la disminución de la mortalidad en los pacientes tratados con ivermectina, lo cual va elevando la consistencia, se debe proceder con cautela dado que no es posible atribuir este desenlace exclusivamente a su uso ivermectina, varios estudios son de co-intervención, sujetos a factores de confusión y en general muchos de ellos de calidad metodológica insuficiente para ser determinantes en demostrar causalidad.

7. Conclusión

En general, la evidencia no es lo suficientemente sólida para determinar la efectividad comparativa de ivermectina vs cualquier otro tratamiento, no tratamiento o placebo, sin embargo, se observa consistencia con los resultados de otras revisiones y estudios; en un desenlace crítico como mortalidad se apreció una medida de efecto que favorece el uso de ivermectina, siendo la evidencia recolectada para el análisis de este desenlace de calidad moderada. Esto claramente soporta la realización de ensayos clínicos de mayor rigor metodológico para confirmar este efecto. No hubo evidencia que soporte que el medicamento sea inseguro. Los resultados obtenidos en este metanálisis incluyen estudios primarios que no están libres de riesgo de sesgo y deben ser tomados con precaución por las implicaciones que tiene el uso extendido de un medicamento con otras indicaciones terapéuticas tanto para humanos como para animales.

8. Referencias

1. Zu, Z. Y. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. Radiology 200490 (2020).
2. Guarner, J. Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS, MERS, and now COVID-19. (2020).
3. Centro de Prensa - OMS. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS. Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (2020).
4. (OMS) WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2020;(November):1;4. Available from:<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201012-weekly-epi-update-9.pdf>.
5. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science



and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (2020).

6. OPS/OMS. Reporte de Situación COVID-19 Colombia. SITREP 202 - DIC 29 2020 [Internet]. 2020;(105):1–30. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/reporte-situacion-covid-19-colombia-no-202-29-diciembre-2020>.

7. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). in Statpearls [internet] (StatPearls Publishing, 2020).

8. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine (2020).

9. Velavan, T. P. & Meyer, C. G. The COVID-19 epidemic. Tropical medicine & international health **25**, 278 (2020).

10. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019: how it spreads. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html> (2020).

11. Van Doremalen, N. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New England Journal of Medicine **382**, 1564–1567 (2020).

12. He, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature medicine **26**, 672–675 (2020).

13. Wei, W. E. et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report **69**, 411 (2020).

14. Zhao, S. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. International journal of infectious diseases **92**, 214–217 (2020).

15. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. nature **579**, 270–273 (2020).

16. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell (2020).

17. Lauer, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of internal medicine **172**, 577–582 (2020).

18. Singhal, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). The Indian Journal of Pediatrics 1–6 (2020).

19. Guan, W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine **382**, 1708–1720 (2020).



20. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* (2020).
21. Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine* (2020).
22. Li, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology* **92**, 424–432 (2020).
23. Lu, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* **395**, 565–574 (2020).
24. Sharfstein, J. M., Becker, S. J. & Mello, M. M. Diagnostic testing for the novel coronavirus. *Jama* **323**, 1437–1438 (2020).
25. Lippi, G. & Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* **58**, 1131–1134 (2020).
26. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* **323**, 1239–1242 (2020).
27. Wu, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine* (2020).
28. World Health Organization. WHOCC - ATC/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=P02CF01.
29. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas. http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
30. Zemkova, H., Tvrdonova, V., Bhattacharya, A. & Jindrichova, M. Allosteric modulation of ligand gated ion channels by ivermectin. *Physiol Res* **63 Suppl 1**, S215-224 (2014).
31. Laing, R., Gillan, V. & Devaney, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? *Trends Parasitol* **33**, 463–472 (2017).
32. Banerjee, K., Nandy, M., Dalai, C. K. & Ahmed, S. N. The Battle against COVID 19 Pandemic: What we Need to Know Before we ‘Test Fire’ Ivermectin. *Drug Res (Stuttg)* (2020) doi:10.1055/a-1185-8913.
33. Lexicomp. Ivermectin (systemic): Drug information - UpToDate.
34. Navarro, M. et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **75**, 827–834 (2020).



35. Fernandes, N. Economic effects of coronavirus outbreak (COVID-19) on the world economy. Available at SSRN 3557504 (2020).
36. Nicola, M. et al. The socio-economic implications of the coronavirus and COVID-19 pandemic: a review. *International Journal of Surgery* (2020).
37. Walker, P. G. et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low-and middle-income countries. *Science* (2020).
38. Weiss, P. & Murdoch, D. R. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The Lancet* **395**, 1014–1015 (2020).
39. Berger, M. L. et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Value in Health* **20**, 1003–1008 (2017).
40. Díaz M, Peña E, Mejía A & Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. (2014).
41. Higgins, J. P. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* **343**, d5928 (2011).
42. Joanna Briggs Institute (JBI). Critical Appraisal Tools. The Univesity of Adelaide <http://joannabriggs-webdev.org/research/critical-appraisal-tools.html>.
43. Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. & Wagstaff, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* **178**, 104787 (2020).
44. Faiq, G. et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial).
45. Patel, A. & Desai, S. Ivermectin in COVID-19 Related critical illness. SSRN (2020).
46. Patel, A., Desai, S., Grainger, D. & Mehra, M. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness.
47. Rajter, J. et al. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19.
48. Aguirre-Chang, G. Inclusión de la ivermectina en la primer línea de acción terapéutica para COVID-19. https://www.researchgate.net/publication/342466502_INCLUSION_DE_LA_IVERMECTIN_A_EN_LA_PRIMERA_LINEA_DE_ACCION_TERAPEUTICA_PARA_COVID-19_Se_reporta_una_muy_significativa_disminucion_de_la_Tasa_de_Letalidad_con_su_uso.
49. Omura, S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Agents* **31**,



91–98 (2008).

50. Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S. & Rabinovich, N. R. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg* **102**, 1156–1157 (2020).

51. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020;81(3):357-371. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.067

52. Tan L., Kang X., Ji X., Wang Q., li Y., Wang Q., et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. 2020

53. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:462-469. doi: 10.18433/jpps31457. PMID: 33227231

54. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 Dec 30;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501. PMID: 33378357.

54. Andrew Hill, Ahmed Abdulamir, Sabeena Ahmed et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, 19 January 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-148845/v1>]



Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Núm. Expediente sanitario	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular registro
20169846	Invima 2020m-0019589	Gotax®	Solución oral gotas. Frasco por 5 ml	En el tratamiento de ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodecidosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como oncocercosis, filariasis linfática y tratamiento de la estrongiloidiasis	Laboratorios Siegfried S.A.S
20156292	Invima 2019m-0019247	Ivermectina	6mg/ml solución oral. Frasco gotero x 5 ml, 10 ml y 30 ml	En el tratamiento de ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodecidosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como oncocercosis, filariasis linfática y tratamiento de la estrongiloidiasis	American Generics S.A.S.
20118056	Invima 2018m-0018553	Gamabenceno ®	0,6% gotas. Frasco gotero por 5 ml	En el tratamiento de ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodecidosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como oncocercosis, filariasis linfática y alternativa en el tratamiento de la estrongiloidiasis	Laboratorio Internacional de Colombia S.A.S – Labinco S.A.S
20106505	Invima 2017m-0017573	Osteolab®	Caja por 1, 2, 3 o 5 cápsulas blandas	Antihelmíntico de amplio espectro. En el tratamiento de ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodecidosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como oncocercosis, filariasis linfática y alternativa en el tratamiento de la estrongiloidiasis.	Procaps S.A.
20078865	Invima 2015m-0016032	Ivergot®	Frasco gotero por 5 ml	Antihelmíntico de amplio espectro. En el tratamiento de ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodecidosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como oncocercosis, filariasis linfática y alternativa en el tratamiento de la estrongiloidiasis.	Laboratorios Licol S.A.S.
20077686	Invima 2015m-0016114	Iverblas® 0,6% suspensión oral	Frasco gotero por 5 ml	Antihelmíntico de amplio espectro. En el tratamiento de ectoparasitosis como escabiosis, pediculosis y dermodecidosis. En las parasitosis intestinales y tisulares como oncocercosis, filariasis linfática y alternativa en el tratamiento de la estrongiloidiasis.	Laboratorios Blaskov Ltda.
20006667	Invima 2010m-0010419	Ivertrel® gotas	Frasco gotero por 5 ml	Oncocercosis, filariasis linfática, tratamiento alternativo de la estrongiloidiasis y escabiosis y pediculosis.	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.



19959751	Invima 2016m- 0005204- r1	Lidinox® gotas	Frasco gotero x 5 ml, 10 ml, 15 ml y 30 ml	Antihelmíntico de amplio espectro. Tratamiento de la oncocercosis; Filariasis linfática, y alternativo en el tratamiento de la estrongiloidiasis, Escabiosis, pediculosis.	Scandinavia Pharma Ltda.
19951421	Invima 2015m- 0004581- r1	Simpiox®	Frasco gotero x 5 ml, 10 ml, 15 ml y 30 ml	Tratamiento de la oncocerciasis, o ceguera del río (river Blindness). Tratamiento de la filariasis linfática. Adicionalmente se usa en el tratamiento de la Strongiloidiasis. Tratamiento de la escabiosis.	Laboratorios Gerco S.A.S



Códigos IUM para la tecnología de interés

IUM	Descripción común
111005371000100	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GAMABENCENO) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1
111005371001100	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (AMERICAN GENERICS) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1
111005371002100	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GOTAX) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1 (NA)
111005371003100	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (SIMPIOX) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1
111005371000101	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GAMABENCENO) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1
111005371001101	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (AMERICAN GENERICS) FRASCO 10,0000ml / CAJA X 1
111005371002101	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GOTAX) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1 (NA)
111005371000102	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GAMABENCENO) FRASCO 5,0000ml / CAJA X 1
111005371001102	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (AMERICAN GENERICS) FRASCO 30,0000ml / CAJA X 1
111005371000	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GAMABENCENO)
111005371001	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (AMERICAN GENERICS)
111005371002	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (GOTAX)
111005371003	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES ORAL (SIMPIOX)
11100537	IVERMECTINA 6,0000 mg OTRAS SOLUCIONES



Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Reporte de búsqueda electrónica No. #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	20/12/20
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	<p>#1 "2019-ncov disease", 79,920</p> <p>#2 "2019-ncov infection", 79,945</p> <p>#3 "covid 19", 85,022</p> <p>#4 "covid 2019", 21,720</p> <p>#5 "wuhan coronavirus disease", 30,627</p> <p>#6 "wuhan coronavirus infection", 46,167</p> <p>#7 "coronavirus disease 2019", 80,537</p> <p>#8 "ncov 2019 disease", 13,911</p> <p>#9 "ncov 2019 infection", 13,699</p> <p>#10 "novel coronavirus 2019 disease", 29,885</p> <p>#11 "novel coronavirus 2019 infection", 45,555</p> <p>#12 "novel coronavirus disease 2019", 14,878</p> <p>#13 "novel coronavirus infection 2019", 14,355</p> <p>#14 "COVID", 82,791</p> <p>#15 "COVID19", 80,174</p> <p>#16 COVID-19, 85,022</p> <p>#17 SARS-CoV-2, 50,625</p> <p>#18 COVID-19 drug treatment [Supplementary Concept], 1,923</p> <p>#19 COVID-19[Supplementary Concept], 18</p> <p>#20 "#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 OR #17 OR #18 OR #19", 85,886</p> <p>#21 "Ivermectin [MeSH Terms]", 6,474</p> <p>#22 "ivermectin", 8,511</p> <p>#23 "ivermectina", 8,488</p> <p>#24 "#21 OR #22 OR #23", 8,512</p> <p>#25 "#20 AND #24", 99</p>



	PubMed Clinical Queries: ("ivermectin"[MeSH Terms] OR "ivermectin"[All Fields] OR "ivermectine"[All Fields] OR "ivermectin s"[All Fields] OR "ivermectins"[All Fields]) AND "LitCTREATMENT"[Filter] 86
Referencias identificadas	99

Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	#1. 'coronavirus disease 2019'/mj OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019' 83,993 #2. 'ivermectin'/mj OR '22, 23 dihydroavermectin b1' OR '5 o demethyl 22, 23 dihydroavermectin a1a plus 5 o demethyl 25 de (1 methylpropyl) 22, 23 dihydro 25 (1 methylethyl) avermectin a1a' OR 'avermectin b1, 22, 23 dihydro' OR 'ivermectin' OR 'ivermectina' OR 'mectizan' OR 'mk 933' OR 'mk933' OR 'quanox gotas' OR 'revectina' OR 'seculo' OR 'stromectol' 13,476 #3 #1 AND #2 255
Referencias identificadas	255

Reporte de búsqueda electrónica No. #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews /Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020



Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	#1 (ivermectin or ivermectina or mectizan or mk 933 or mk933 or quanox gotas or revectina or seguro or stromectol).af. 4895 results #2 (coronavirus disease 2019 or 2019-ncov disease or 2019-ncov infection or covid 19 or covid 2019 or wuhan coronavirus disease or wuhan coronavirus infection or ncov 2019 disease or ncov 2019 infection or novel coronavirus 2019 disease or novel coronavirus 2019 infection or novel coronavirus disease 2019 or novel coronavirus infection 2019).af. 24999 results #3 1 and 2 66 results
Referencias identificadas	74

Reporte de búsqueda electrónica No. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	tw:((tw:(infecciones por coronavirus)) OR (tw:(covid)) OR (tw:(covid-19)) AND (tw:(ivermectina)))
Referencias identificadas	29

Reporte de búsqueda electrónica No. #5

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical trials
Plataforma	clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	22/12/20
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-



Estrategia de búsqueda	#1 ("coronavirus" OR "Coronavirus infection" OR "covid-19" OR "covid") AND (ivermectin*) Terms and Synonyms Searched: Covid, 45 coronavirus, 12 covid-19, 32 SARS-CoV-2, 45 ivermectin, 45 Ivermectina, 1
Referencias identificadas	46

Reporte de búsqueda electrónica No. #6

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO clinical trials
Plataforma	ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	"COVID" AND "ivermectin", 74 Sinónimos "Covid-19" AND "Ivermectin", 73 "Coronavirus" AND "Ivermectin", 21 "SARS CoV-2" AND "Ivermectin", 13
Referencias identificadas	74

Reporte de búsqueda electrónica No. #7

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	9/07/20
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	("coronavirus" OR "covid-19" OR "covid") AND (ivermectin*) 4150 resultados.
Referencias identificadas	56 se limita primeros 200 resultados ***



Reporte de búsqueda electrónica No. #8

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google
Plataforma	google
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	(covid OR covid-19 OR new coronavirus") AND "ivermectin" 91.600 resultados
Referencias identificadas	18 de los primeros 200 resultados:

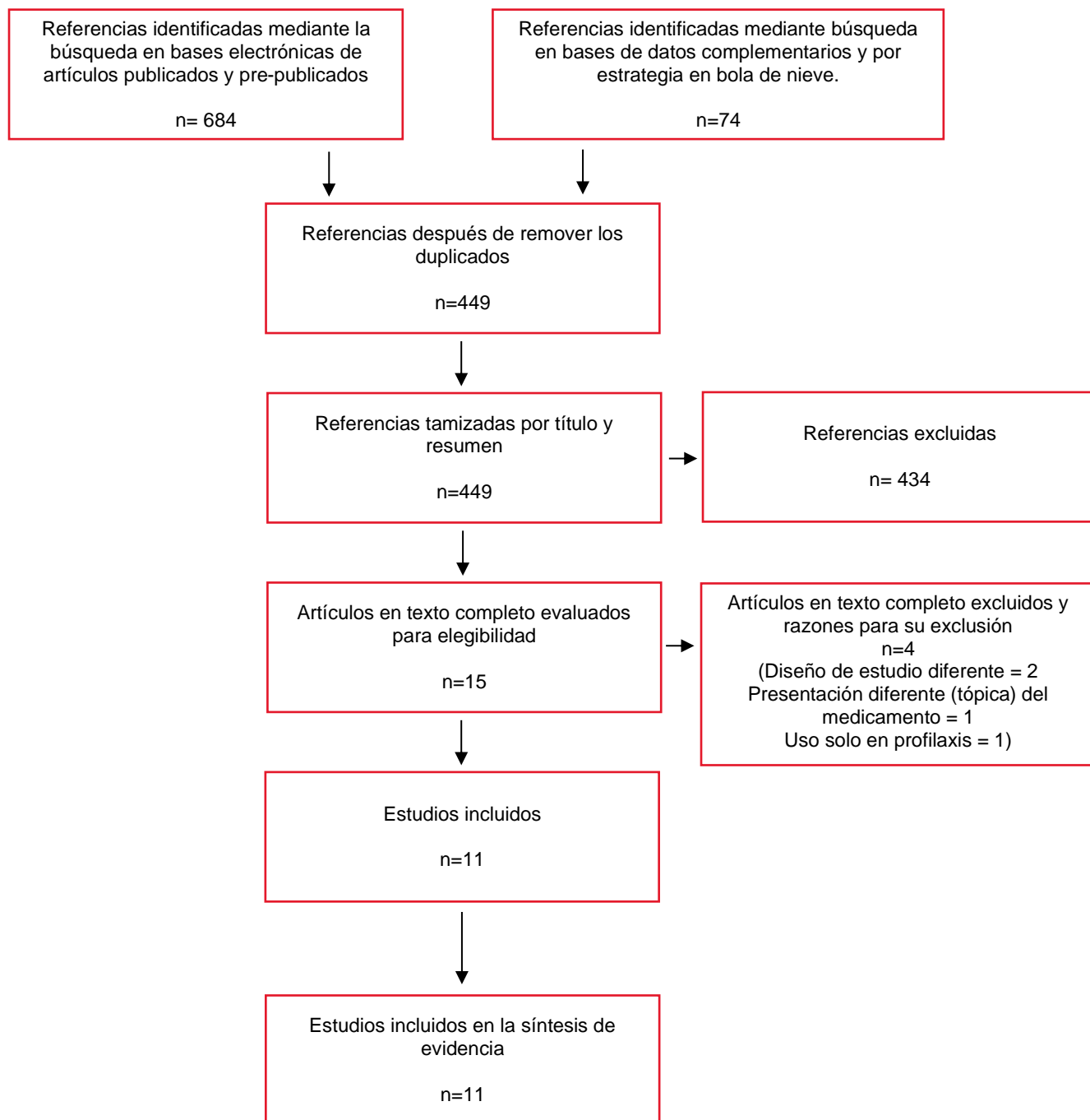
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MedRxiv - "Med – archive"
Plataforma	MedRxiv (https://www.medrxiv.org)
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	14,230 Results for term "COVID OR covid-19 OR coronavirus diseases " 64 Results for term "covid-19 AND ivermectin" 64 Results for term "covid AND Ivermectin" 77 Results for term ""coronavirus disease" AND Ivermectin" 77 Results for term "COVID OR covid-19 OR coronavirus diseases AND Ivermectin"
Referencias identificadas	77 resultados.



Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	BioRxiv - "Bio – archive"
Plataforma	BioRxiv https://www.biorxiv.org
Fecha de búsqueda	26/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	61,735 Results for term "COVID OR covid-19 OR coronavirus diseases" 30 Results for term "covid AND Ivermectin" 30 Results for term "covid-19 AND ivermectin" 30 Results for term "COVID OR COVID-19 AND Ivermectin" 30 Results for term "COVID OR COVID-19 OR "New coronavirus" AND Ivermectin"
Referencias identificadas	30 resultados.



Anexo 3. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.





Anexo 4. Listado de estudios incluidos en la revisión.

Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. & Wagstaff, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 178, 104787 (2020).

Aguirre-Chang, G. Inclusión de la ivermectina en la primer línea de acción terapéutica para COVID-19.

https://www.researchgate.net/publication/342466502_INCLUSION_DE_LA_IVERMEC_TINA_EN_LA_PRIMERA_LINEA_DE_ACCION_TERAPEUTICA_PARA_COVID-19_Se_reporta_una_muy_significativa_disminucion_de_la_Tasa_de_Letalidad_con_su_uso.

Patel, A., Desai, S., Grainger, D. & Mehra, M. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Abstract retracted.

Patel, A., Desai, S., Grainger, D. & Mehra, M. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness.

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

Faiq, G. et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial).

Listado de estudios evaluados en texto completo y excluidos en la revisión.

Carvallo 2020. (Diseño de estudio diferente).

IDEA 2020 (Diseño de estudio diferente)

IVERCAR 2020 (Diseño de estudio diferente – Uso tópico de medicamento de interés)

Espitia 2020 (Profilaxis)



Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE

Pacientes o población: Personas con COVID-19 / **Intervención:** Ivermectina. / **Comparación:** Cualquier tratamiento, no tratamiento o placebo.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	cualquier tratamiento, no tto, pbo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad

5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/469 (0.9%)	35/519 (6.7%)	OR 0.17 (0.07 a 0.42)	55 menos por 1000 (de 62 menos a 38 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	---------------	-----------------------	--	---------------	---------

Mortalidad - Ivermectina+doxiciclina versus Otro tratamiento

2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^{c,d}	ninguno	2/253 (0.8%)	9/250 (3.6%)	OR 0.26 (0.06 a 1.09)	26 menos por 1000 (de 34 menos a 3 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	---	-----------	---------

Mortalidad - Ivermectina+azitromicina vs Otro tratamiento

3	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/216 (0.9%)	26/269 (9.7%)	OR 0.12 (0.04 a 0.41)	84 menos por 1000 (de 92 menos a 55 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--------------	---------------	-----------------------	--	---------------	---------

Negativización de PCR a partir del día 7

4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	248/275 (90.2%)	217/268 (81.0%)	OR 2.77 (1.51 a 5.11)	112 más por 1000 (de 56 más a 146 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	---------------	------------------

Tiempo de hospitalización

5	ensayos aleatorios	muy serio ^d	muy serio ^e	no es serio	muy serio ^{c,f}	fuerte asociación	264	319	-	MD 11.82 más alto. (37.82 menor a 61.47 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	------------------------	-------------	--------------------------	-------------------	-----	-----	---	--	---------------	---------

Tiempo medio negativización PCR

5	ensayos aleatorios	serio	muy serio ^e	no es serio	no es serio	ninguno	308	304	-	MD 3.03 menor (4.9 menor a 1.15 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	-------	------------------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	---	--	---------------	------------------

Tiempo medio negativización PCR - Ivermectina+doxiciclina versus otro tratamiento

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	cualquier tratamiento, no tto, pbo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensayos aleatorios	serio ^g	muy serio ^e	no es serio	serio ^c	ninguno	108	104	-	MD 1.42 menor (3.01 menor a 0.17 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE

Tiempo medio negativización PCR - Ivermectina + azitromicina versus otro tratamiento

2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^h	no es serio	no es serio	ninguno	200	200	-	MD 5.5 menor (6.48 menor a 4.52 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	---	---	------------------	------------------

Cualquier evento adverso

6	ensayos aleatorios	serio ⁱ	serio ^h	no es serio	serio ^f	ninguno	65/513 (12.7%)	32/382 (8.4%)	OR 2.58 (0.72 a 9.25)	107 más por 1000 (de 22 menos a 374 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	---	------------------	------------

Evento adverso serio

2	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	3/213 (1.4%)	0/195 (0.0%)	OR 2.91 (0.31 a 26.93)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	------------------------	--	--------------	---------

Eventos adversos: gastrointestinales

4	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	serio ^j	fuerte asociación	27/423 (6.4%)	0/318 (0.0%)	OR 11.91 (2.70 a 52.49)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------------	---------------	--------------	-------------------------	--	------------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Sesgo de selección evidente en 2 de los 4 estudios y en 1 mas fue incierto
- b. Hashim 2020 riesgo de sesgo de selección (no ocultamiento de la asignación) y de realización (no cegamiento)
- c. El intervalo de confianza sobrepasa el no efecto
- d. Glorial 2020 riesgo de sesgo de selección y de realización. (Asignacion no oculta, no cegamiento)
- e. Grado de heterogeneidad alto I2= mayor de 80% estadísticamente significativo
- f. Intervalo de confianza amplio y que sobrepasa el valor de no efecto
- g. Riesgo de sesgo de selección Chowdhury 2020 y riesgo de sesgo de desgaste (Sabeena 2020)
- h. Heterogeneidad moderada.
- i. Alto riesgo de sesgo para el dominio de cegamiento lo cual provoca sesgo de realización. Al ser un desenlace altamente subjetivo
- j. Intervalos de confianza amplios



Pacientes o población: Personas con COVID-19 / **Intervención:** Ivermectina. / **Comparación:** Placebo

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tiempo hospitalización

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	48	48	-	MD 0.16 más alto. (0.33 menor a 0.65 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

Tiempo medio negativización PCR

2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48	48	-	MD 2.97 menor (3.44 menor a 2.5 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	---	------------------	------------------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. Intervalo de confianza sobrepasa el valor nulo de efecto
- b. Datos incompletos. Sesgo de desgaste.

Pacientes o población: Personas con COVID-19 / **Intervención:** Ivermectina. / **Comparación:** No tratamiento

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Cualquier evento adverso

2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	24/233 (10.3%)	5/116 (4.3%)	OR 3.06 (0.38 a 24.58)	78 más por 1000 (de 26 menos a 482 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	--------------	------------------------	--	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Sesgo de realizacion, y de desgaste (Shouman 2020)

b. Intervalo de confianza amplio y sobrepasa el valor nulo del efecto

Pacientes o población: Personas con COVID-19 / **Intervención:** Ivermectina. / **Comparación:** Otro tratamiento que incluye dexametasona

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	otro tratamiento que incluye dexametasona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	2/253 (0.8%)	9/250 (3.6%)	OR 0.26 (0.06 a 1.09)	26 menos por 1000 (de 34 menos a 3 más)	⊕○○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza: **OR:** Razón de momios

Explicaciones

a. Riesgo alto de sesgo de selección Hasim 2020

b. Intervalo de confianza que sobrepasa el valor nulo

Pacientes o población: Personas con COVID-19 / **Intervención:** Ivermectina. / **Comparación:** Otro tratamiento usual

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	otro terapia usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad												
5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/469 (0.9%)	35/519 (6.7%)	OR 0.17 (0.07 a 0.42)	55 menos por 1000 (de 62 menos a 38 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Tiempo de hospitalización

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ivermectina	otro terapia usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensayos aleatorios	serio ^b	serio ^c	no es serio	no es serio	ninguno	216	271	-	MD 10.21 menor (13.29 menor a 7.13 menor)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

Negativización de la prueba PCR a partir del día 10

3	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	247/263 (93.9%)	217/256 (84.8%)	OR 2.75 (1.50 a 5.04)	91 más por 1000 (de 45 más a 118 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	------------------	------------------

Tiempo medio hasta negativización de PCR

3	ensayos aleatorios	serio ^e	muy serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	260	256	-	MD 3.66 menor (7.23 menor a 0.08 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	---------	-----	-----	---	--	------------------	------------------

Cualquier evento adverso

3	ensayos aleatorios	serio ^g	muy serio ^f	no es serio	serio ^h	ninguno	36/268 (13.4%)	22/254 (8.7%)	OR 5.22 (0.22 a 125.35)	244 más por 1000 (de 66 menos a 836 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	---------	----------------	---------------	-------------------------	---	------------------	------------

Eventos adversos gastrointestinales

2	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	serio ^j	ninguno	15/208 (7.2%)	0/205 (0.0%)	OR 19.42 (2.51 a 150.19)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	--------------	--------------------------	--	--------------	------------

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. 4 estudios con alto riesgo de sesgo de selección y realización.
- b. Riesgo de sesgo seleccion alto. Glorial 2020
- c. Heterogeneidad puede ser sustancial I2= 78%
- d. 2 estudios con alto riesgo de sesgo de seleccion: Chowdhury 2020 y Podder 2020
- e. Riesgo de sesgo de seleccion, realización y detección (Chowdhury 2020 y Glorial 2020)
- f. Heterogeneidad puede ser considerable I2>75%
- g. Riesgo de sesgo de selección, realización alto.
- h. Intervalo de confianza amplio que sobrepasa el valor de efecto nulo
- i. Riesgo de realización alto (no cegamiento) el desenlace tiene alto grado de subjetividad. Zeeshan 2020
- j. Intervalo de confianza amplios



La salud
es de todos

Minsalud



MINSALUD



www.minsalud.gov.co



Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



@ietscolombia



[ietscolombia](https://soundcloud.com/ietscolombia)



Análisis parcial de productos Componente 1 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el párrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas.

¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?

Si. La pregunta, su estructura PICO y el objetivo son coherentes entre sí.

¿Contiene un apartado indicando que los métodos de revisión fueron establecidos antes de la realización de la misma?

No. Se recomienda indicar esto en metodología.

¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?

No. Sin embargo los estudios seleccionados son acordes con la pregunta, se sugiere sustentar brevemente.

¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva?

Si. Se incluyen las bases recomendadas para revisiones sistemáticas, el uso de términos controlados y una descripción detallada de las estrategias utilizadas en el Anexo 1.

¿La selección de los estudios se realiza por duplicado?

Si. Se sugiere incluir si se realizó un piloto para este paso.

¿Se realiza la extracción por duplicado?

Si. Se sugiere indicar si se realizó un piloto o no en la extracción.

¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?

Si. En el Anexo 4.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Si. Mediante la Tabla 2.

¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?

Si. Pero se sugiere mencionar el nombre y versión.



¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?

No. Se sugiere incluir en la Tabla 2.

Si se realiza un metanálisis:

¿Se utilizan métodos estadísticos apropiados para combinar resultados?

Pendiente, se realiza una síntesis de los datos cuantitativos mediante metanálisis pero no se menciona en la metodología nada en relación a ello, las condiciones para uso de efectos aleatorios o fijos y demás particularidades estadísticas.

¿Se evalúa el riesgo de sesgos en estudios individuales en los resultados del metanálisis u otras síntesis de evidencia?

Si. Se incluye en los resultados de síntesis de resultados cuantitativos.

¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?

Si. Se consideran las particularidades metodológicas de los documentos al presentar los resultados.

¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?

Si. Se tiene en consideración la heterogeneidad de los diferentes tipos de resultados considerados.

Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?

Si. se evalúan las diferencias entre estudios y sus implicaciones para los resultados.

¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?

Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres.