



La salud
es de todos

Minsalud

PROTOCOLO DE 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



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

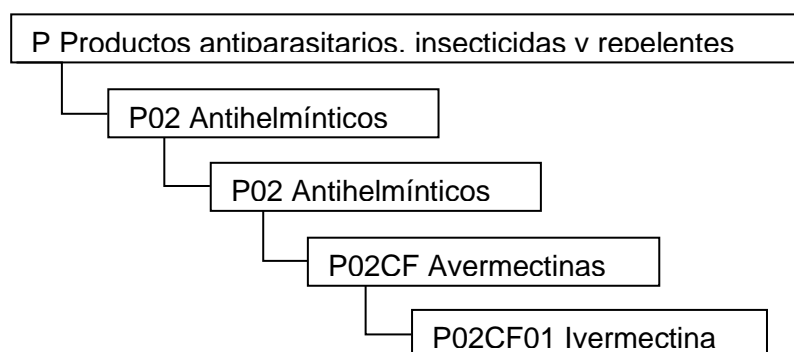




Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).

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 / β 1. 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.



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 reportará 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 excluirán estudios que no reporten datos cuantitativos para al menos una comparación o desenlace de interés.

4.2. Estrategias de búsqueda

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acoge 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 consultarán 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 buscará 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 realizarán búsquedas en Google Scholar y en Google, utilizando la estrategia genérica planteada de búsqueda enfocada en identificar literatura gris. Adicionalmente se llevará 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 generará 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 realizará la eliminación de los registros duplicados y luego se hará una tamización inicial teniendo en cuenta el título de la publicación y el resumen si está 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 serán 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 revisará el texto completo del estudio para orientar la decisión.

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

4.5. Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada con la herramienta de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane⁴¹.

4.6. Extracción de datos

La extracción de datos se realizará por un investigador mediante un formulario elaborado de acuerdo con la plantilla propuesta en el Manual de la Colaboración Cochrane. Este formulario incluye 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 serán 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 estará a cargo de un revisor (HV) con la verificación de todos los datos por segundo revisor (KE).

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-202>.
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_u_so.

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 Abdulmir, 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



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.



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)