



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 13/05/2021

Fecha de elaboración 3er informe 1/02/2021

Fecha de elaboración 2do informe: 27/05/2020

Fecha de elaboración 1er informe: 22/05/2020

A. Pregunta clínica

En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿Se debe usar ivermectina en comparación a tratamiento estándar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: personas con diagnóstico de COVID-19

Intervención: usar ivermectina

Comparación: tratamiento estándar

Desenlaces (outcomes): mortalidad, ventilación mecánica y eventos adversos serios.

B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L·OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L·OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	10 ensayos clínicos aleatorizados (1-10)
---------------------------	--

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Se identificaron 10 ensayos clínicos aleatorizados:
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Los estudios incluyeron pacientes con sospecha, hospitalizados, diagnosticados con COVID-19 de severidad grave, moderada y leve.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>Chaccour C, 2020 (1) Dosis de 400 mcg a un máximo 457 mcg.</p> <p>Ravikirti 2020 (2) Dosis de 12mg ivermectina el día 1 y 2 al momento de la admisión</p> <p>Niaee.M,2020 (3) Una única dosis de 200mcg/kg/día Tres dosis baja de IVM (200,200,200 mcg/kg)3 pastillas en intervalos de 1,3 y 5. Tres dosis altas de IVM (400,200,200mcg/kg)n4 pastillas en intervalos de 1,3 y 5 días</p> <p>Elgazzar, 2020 (4) Ivermectina 400mg/kg/peso con un máximo de 4 tabletas (6mg/tableta) una vez al día por 4 días.</p> <p>Moham A, 2021 (5) Dosis única de 24 mg y 12 mg</p> <p>Beltran Gonzalez. J, 2021 (6) Ivermectina 12 mg en personas de menos de 80kg y 18 mg persona de más de 80 kg.</p> <p>Okumuş, 2021 (7) Ivermectina enteral 200 mg /kg/día (9 mg entre 36-50 kg, 12 mg entre 51-65 kg y 15 mg entre 66-79 kg y 200 mg/kg en personas de más de 80 kg de peso) por 5 días.</p>

	<p>López-Medina, E, 2021 (8) Ivermectina 300 ug/kg/peso por 5 días.</p> <p>Ahmed, 2021 (9) Ivermectina sola 12mg una vez al día por 5 días</p> <p>Krolewiecki.A, 2020 (10) Dosis de IVM 6mg/kg/día. Por 5 días con un intervalo de 24 hrs.</p>
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	7 de los estudios fueron financiados por organismos públicos (1,3-5,7-9). 2 estudio tuvo financiamiento privado (2,10) y 1 estudio no informa fuente de financiamiento (6).

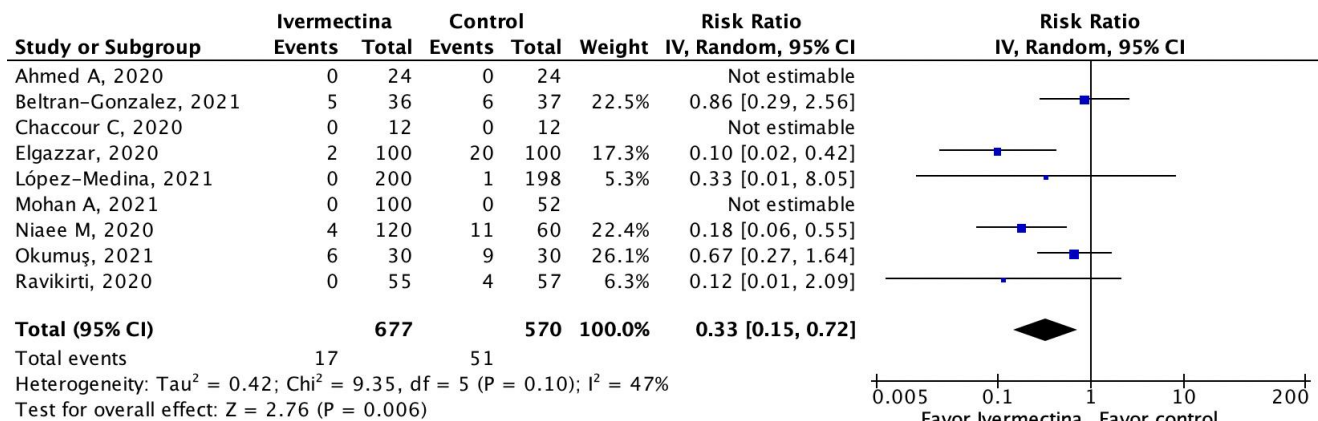
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*).

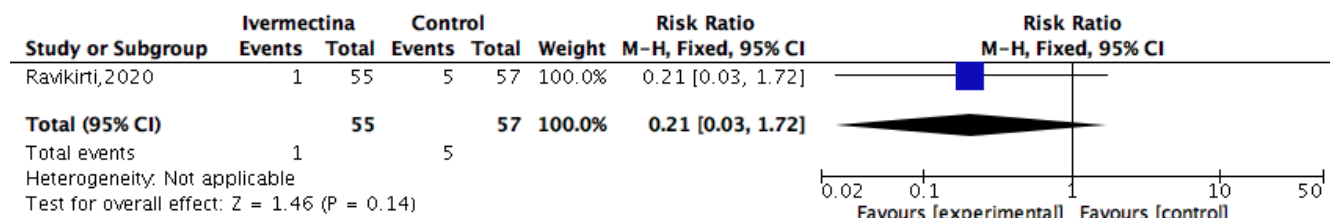
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (11,12) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (13).

Metanálisis

1. Mortalidad



2. Ventilación mecánica invasiva



3. Eventos adversos

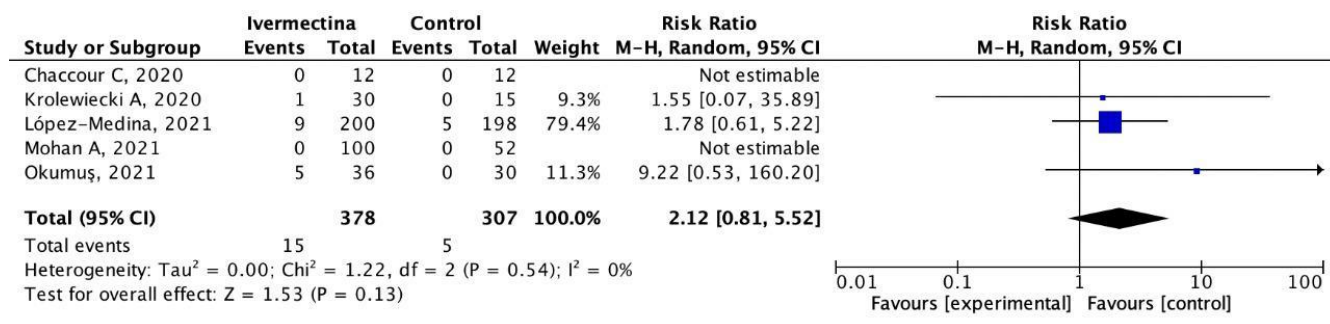


TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19 ¿SE DEBE “USAR IVERMECTINA” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?

Pacientes	Personas con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Usar ivermectina.
Comparación	No usar.

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)
		CON Ivermectina	SIN Ivermectina	Diferencia (IC 95%)	
Mortalidad (1,2,3,4,5,6,7,8,9)	RR 0,33 (0,15 a 0,72) 9 estudios 1247 personas	23 por 1000	70 por 1000	47 menos por 1000 (60 menos a 20 menos) ^a	⊕○○○ ^{b,c,d} Muy Baja
Ventilación mecánica invasiva (2)	RR 0,21 (0,03 a 1,72) 1 estudio 115 personas	18 por 1000	87 por 1000	69 menos por 1000 (85 menos a 63 más)	⊕○○○ ^{e,f} Muy Baja
Eventos adversos serios^g (1,5,7,8, 10)	RR 2,12 (0,81 a 5,52) 5 estudios 685 personas	53 por 1000	25 por 1000	28 más por 1000 (5 menos a 113 más) ^h	⊕○○○ ^{b,e} Muy Baja
RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%. EXPLICACIONES <ul style="list-style-type: none"> a. Para la estimación absoluta se utilizó la mediana del riesgo de los grupos controles. b. Se disminuyó un nivel la certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en todos los estudios no queda claro si el análisis o adjudicación de desenlaces fue ciego. c. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por heterogeneidad (I²= 50%). d. Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que las muestras y número de eventos observados son pequeños (tamaño óptimo de información). e. Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial. Además las muestras y número de eventos observados son pequeños (tamaño óptimo de información). f. Se disminuyó un nivel la certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que no queda claro si el análisis 					

o adjudicación de desenlaces fue ciego.

- g. Los eventos adversos serios fueron descritos solo por un estudio (8): Insuficiencia respiratoria, falla renal aguda, falla multiorgánica, hemorragia gastrointestinal y septicemia.
- h. Para la estimación absoluta se utilizó el riesgo del grupo control del estudio más representativo.

Referencias

1. Chaccour, Carlos, Casellas, Aina, Blanco-Di Matteo, Andrés, Pineda, Iñigo, Fernandez-Montero, Alejandro, Ruiz-Castillo, Paula, Richardson, Mary-Ann, Rodríguez-Mateos, Mariano, Jordán-Iborra, Carlota, Brew, Joe, Carmona-Torre, Francisco, Giráldez, Miriam, Laso, Ester, Gabaldón-Figueira, Juan C., Dobaño, Carlota, Moncunill, Gemma, Yuste, José R., Del Pozo, Jose L., Rabinovich, N.Regina, Schöning, Verena, Hammann, Felix, Reina, Gabriel, Sadaba, Belen, Fernández-Alonso, Mirian. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*; 2021
2. Ravikirti, , Roy, Ranjini, Pattadar, Chandrima, Raj, Rishav, Agarwal, Neeraj, Biswas, Bijit, Majhi, Pramod Kumar, Rai, Deependra Kumar, Shyama, , Kumar, Anjani, Sarfaraz, Asim. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv*; 2021.
3. Morteza Shakhshi Niaee, Nematollah Gheibi, Peyman Namdar, Abbas Allami, Leila Zolghadr, Amir Javadi, Amin Karampour, Mehran Varnaseri, Behzad Bizhani, Fatemeh Cheraghi, Yazdan Naderi, Fatemeh Amini, Masoumeh Karamyan, Mohammad Jafar Yadyad, Ramin Jamshidian. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. 2020.
4. Elgazzar, Ahmed, Hany, Basma, Youssef, Shaimaa Abo. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square*; 2020.
5. Mohan, A, Tiwari, P, Suri, T, Mittal, S, Patel, A, Jain, A, T., V, Das, U, Bopanna, T, Pandey, R, Shelke, S, Singh, A, Bhatnagar, S, Masih, S, Mahajan, S, Dwivedi, T, Sahoo, B, Pandit, A, Bhopale, S, Vig, S, Gupta, R, Madan, K, Hadda, V, Gupta, N, Garg, R, Meena, V, Guleria, R. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. *ResearchSquare*; 2021.
6. Beltran Gonzalez, Jose Lenin, Mario González Gámez MD1, Emanuel Antonio Mendoza Enciso MD1, Ramiro Josue Esparza Maldonado MD1, Daniel Hernández Palacios MD1, Samuel Dueñas Campos MD1, Itzel Ovalle Robles MD1, Mariana Jocelyn Macías Guzmán MD1, Andrea Luc, PhD. Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *Journal of the American Dental Association*; 2021.
7. N, Okumuş, N, Demirtürk, R, ÇETİNKAYA, R, GÜNER, İ, Avcı, S, ORHAN, P, KONYA, B, ŞAYLAN, A, Karalezli, L, YAMANEL, B, Kayaaslan, G, Yılmaz, Ü, Savaşçı, F, ESER, G, TAŞKIN. Evaluation of the {Effectiveness} and {Safety} of {Adding} {Ivermectin} to {Treatment} in {Severe} {COVID}-19 {Patients}. *ResearchSquare*; 2021.
8. López-Medina, Eduardo, López, Pío, Hurtado, Isabel C., Dávalos, Diana M., Ramirez, Oscar, Martínez, Ernesto, Díazgranados, Jesus A., Oñate, José M., Chavarriaga, Hector, Herrera, Sócrates, Parra, Beatriz, Libreros, Gerardo, Jaramillo, Roberto, Avendaño, Ana C., Toro, Dilian F., Torres, Miyerlandi, Lesmes, Maria C., Rios, Carlos A., Caicedo, Isabella. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*; 2021.

9. Ahmed, Sabeena, Karim, Mohammad Mahbubul, Ross, Allen G., Hossain, Mohammad Sharif, Clemens, John D., Sumiya, Mariya Kibtiya, Phru, Ching Swe, Rahman, Mustafizur, Zaman, Khalequ, Somani, Jyoti, Yasmin, Rubina, Hasnat, Mohammad Abul, Kabir, Ahmedul, Aziz, Asma Binte, Khan, Wasif Ali. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*; 2021.
10. Krolewiecki, Alejandro, Lifschitz, Adrián, Moragas, Matías, Travacio, Marina, Valentini, Ricardo, Alonso, Daniel F., Solari, Rubén, Tinelli, Marcelo Adrián, Cimino, Ruben Oscar, Álvarez, Luis, Fleitas, Pedro Emanuel, Ceballos, Laura, Golemba, Marcelo Darío, Fernández, Florencia, Fernández de Oliveira, Diego, Astudillo, Germán, Baeck, Inés, Farina, Javier, Guthmann, Marcelo David, Cardama, Georgina A., Mangano, Andrea, Spitzer, Eduardo, Gold, Silvia, Lanusse, Carlos. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. *SSRN Electronic Journal*; 2020.
11. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
13. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 6 de mayo de 2021.

No se aplicó ninguna restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

<p>coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (ivermectin* OR stromectol* OR soolantra*)</p>	<p>HITS: 226 Relevantes:49</p>
--	------------------------------------