

**EFICACIA Y SEGURIDAD
DE LA IVERMECTINA
EN PACIENTES
CON COVID-19 CON
SINTOMAS LEVES:
REVISIÓN SISTEMÁTICA
Y META-ANÁLISIS**

Henry Marcelo Rodríguez Pérez
ORCID 0000-0001-9360-656X

María Fidelia Cárdenas Marrujo
ORCID 0000-0003-2800-4591

Carlos Enrique Pérez Osorio
ORCID 0000-0003-0657-8615

Roberto Cedillo Rivera
ORCID 0000-0001-8123-8229

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



Resumen: El COVID-19 es causado por el coronavirus SARS-CoV2. Algunos medicamentos mostraron resultados prometedores para reducir el daño de COVID-19 como lo son: Remdesivir, Hidroxicloroquina, Lopinavir-ritonavir, Favipiravir. En este trabajo se realizó una revisión sistemática con metaanálisis con el fin de conocer la eficacia y seguridad basada en la evidencia científica, cumpliendo los lineamientos PRISMA y el Manual del Revisión Sistemática de Intervenciones de la Colaboración Cochrane y el sistema booleano. Se evaluó el riesgo de sesgo de Cochrane, el riesgo de sesgo de publicación y se usó la escala Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)) para los ensayos clínicos. El meta-análisis se realizó mediante el modelo de efectos fijos y efectos aleatorios, y para evaluar la heterogeneidad estadística se calculó el valor de I^2 , considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo además de la I^2 . Un total de 12 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Se analizaron los resultados de un total de 1,890 pacientes provenientes de 9 países, de los cuales 967 recibieron ivermectina y 923 en el grupo control. Se encontró efecto sobre la mortalidad al comparar la ivermectina con grupos control sin ivermectina (RR de 0.24 [IC 95% 0.15-0.40] $p < 0.00001$; $\chi^2 = 7.23$ [$p = 0.30$]; $I^2 = 17\%$). Efecto de la ivermectina sobre la mortalidad comparada con los grupos con placebo (RR de 0.15 [IC 95% 0.05-0.48] $p < 0.002$; $\chi^2 = 0.29$ [$p = 0.86$]; $I^2 = 0\%$). También se observó efectos sobre las variables progresión de la enfermedad (RR de 0.28 [IC 95% 0.09-0.87]; $\chi^2 = 10.91$ [$p = 0.03$]; $I^2 = 62\%$) y promedio días transcurridos para que la prueba diagnóstica revierta a un resultado negativo (DM -3.37 [-6.76-0.01] $p = 0.05$; $\chi^2 = 130.34$ [$p < 0.00001$]; $I^2 = 98\%$) de manera no significativa. Se concluye que la ivermectina

es eficaz para disminuir mortalidad y la progresión de la enfermedad para pacientes con COVID-19 con síntomas leves.

Palabras clave: Covid-19, Ivermectina, revisión sistemática, metaanálisis.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoVs) son virus que pertenecen a la familia Coronaviridae (1), los primeros hallazgos sobre estos virus datan de 1965 y fueron llamados así por la proyección observada en la superficie que asemeja una corona solar (2), son de filamentos con carga positiva y tienen una longitud de 26 a 32 kb, lo que siendo lo más largos hasta ahora descubiertos. (2) Estos virus pueden ser clasificados en cuatro grupos alfa (HCoV-229E y HCoV-NL63), beta (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV) y gamma, (2) de estos el 229E, OC43, NL63 y HKU1 son endémicos globalmente y comúnmente relacionados al resfriado común, el OC43 es el más prevalente de ellos en la población infantil y geriátrica.

En diciembre del 2019 casos de neumonía grave y decesos fueron reportados por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei, China. Los casos aumentaron de manera exponencial y se expandieron en China y alrededor del mundo. En marzo del 2020 los casos confirmados aumentaron a 440,000 y los decesos a 18,000. La causa de esta infección fue confirmada como un nuevo coronavirus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a la enfermedad como “enfermedad por coronavirus 2019” (COVID-19) (1), el cual tiene al ser analizado virológicamente tiene características filogenéticas similares al virus causante de la enfermedad de dificultad respiratoria aguda (SARS-CoV), el cual ocasionó un brote en el 2002, razón por la cual fue nombrado como SARS-CoV2 por el comité internacional de taxonomía en los virus (ICTV) y otros virólogos. (1)

Algunos medicamentos antivirales y anti malaria mostraron resultados prometedores para reducir el daño de COVID-19 como lo son: Remdesivir, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Lopinavir-ritonavir, Favipinavir, los cuales (en su mayoría) fueron probados mediante ensayos clínicos; el 1 de mayo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó en calidad de emergencia el uso de remdesivir para tratar COVID-19 en adultos y niños hospitalizados con enfermedad grave. (21)

La ivermectina tiene el potencial de ser un medicamento que actúe en la etapa de replicación del virus, además de ser un medicamento de venta sin prescripción médica, económica y a dosis generalmente usadas para otros padecimientos tiene un perfil de seguridad lo que lo hace potencialmente una opción factible y eficaz. (25, 26,27)

En esta revisión sistemática y metaanálisis se analizan los ensayos clínicos en los cuales se interviene con el medicamento antiparasitario ivermectina para el manejo de pacientes con síntomas leves y manejo ambulatorio con el fin de conocer la eficacia y seguridad, basada en la evidencia científica, sobre el uso de la ivermectina en pacientes con COVID-19 con síntomas leves.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda y recolección sistemática de las bases de datos en línea de PubMed/Medline, BASE, Cochrane Library, EBSCO, LILACS para identificar estudios publicados realizados en cualquier país que reporten los resultados del tratamiento con ivermectina en pacientes con síntomas leves y manejo ambulatorio hasta marzo del 2021.

Se utilizaron los siguientes términos y/o palabras claves validados por Medical Subject Headings (MeSH): 2019 Novel Coronavirus

Disease, 2019 Novel Coronavirus Infection, 2019-nCoV Disease, 2019-nCoV Infection, COVID-19 Pandemic, COVID-19 Pandemics, COVID-19 Virus Disease, COVID-19 Virus Infection, COVID-19, Coronavirus Disease 2019 Coronavirus Disease-19, SARS Coronavirus 2 Infection, SARS-CoV-2 Infection, Ivermectin, Eqvalan, Ivomec, MK-933, Mectizan, Stromectol. La estrategia de búsqueda final fue (2019 Novel Coronavirus Disease OR 2019 Novel Coronavirus Infection OR 2019-nCoV Disease OR COVID-19 Pandemic OR COVID-19 Pandemics OR COVID-19 Virus Disease OR COVID-19 Virus Infection OR SARS-CoV-2 Infection) AND (Ivermectin OR Eqvalan OR Ivomec OR MK-933 OR Mectizan OR Stromectol). La selección de los artículos se realizó con base a los lineamientos propuestos por PRISMA, el Manual de Revisión Sistemática de Intervenciones de la Colaboración Cochrane y el sistema booleano.

Se incluyeron trabajos publicados en revistas indexadas y disponibles en Idioma español o inglés en el periodo comprendido entre marzo de 2019 a marzo de 2021, y que estuvieran relacionados con el uso de ivermectina en ensayos clínicos aleatorizados y estudios retrospectivos que incluyan pacientes confirmados de COVID-19 por PCR o antígeno con síntomas leves que fueron tratados con ivermectina. También se consideraron aquellos que estuvieron completos y cuya investigación se consideró original. No se incluyeron artículos de revisión, resúmenes de congresos, cartas al editor, respuestas al autor y artículos que no sean realizados con humanos o sea realizados in vitro ni artículos o trabajos duplicados. Aquellos artículos con datos incompletos fueron eliminados.

Para este trabajo, se realizó una revisión sistemática con metaanálisis cumpliendo los lineamientos de "Preferred Reporting Items

for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (35) y el Manual de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones de la Colaboración Cochrane y el sistema booleano (36), incluyendo la extracción de información y evaluación de la calidad de la información. Los datos recabados de los artículos fueron: eficacia, tasa de mortalidad, progresión de la enfermedad, eliminación viral y eventos adversos severos.

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos se utilizó la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane en todos los artículos incluidos, se realizaron las gráficas de embudo para evaluar el riesgo de sesgo de publicación y se usó la escala Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)) para los ensayos clínicos. Las discrepancias fueron resueltas por consenso.

Posterior a la extracción de datos, se realizó un análisis descriptivo mediante porcentajes, media aritmética y mediana así como el análisis estadístico mediante pruebas paramétricas y no paramétricas como χ^2 y t de student dependiendo de la variable considerando como significativa una $p < 0.05$, en cuanto al análisis del meta-análisis se realizó mediante el modelo de efectos fijos y efectos aleatorios, y para evaluar la heterogeneidad estadística se calculó el valor de P, considerando un valor de $p < 0.5$ como significativo además de la I^2 . Se utilizó el software Review Manager 5.4 (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020).

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y SU CARACTERÍSTICAS

El resumen de la búsqueda se encuentra en la figura 1. Un total de 12 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, de estos 11 son

ensayos clínicos y 1 observacional, se analizaron los resultados de un total de 1,890 pacientes provenientes de 9 países (Bangladesh, Iraq, Nigeria, India, Colombia, Egipto, España, Iran y Estados Unidos de América) de los cuales 967 recibieron ivermectina y 923 en el grupo control no recibieron ivermectina. De los estudios incluidos 6 utilizaron placebo en el grupo de control más tratamiento de soporte y/o estandarizado, mientras que en los otros 6 se utilizó el tratamiento estandarizado en el grupo de control de acuerdo a los protocolos y guías del país en cuestión.

La edad media de los pacientes fue de 47 años y en cuanto a la distribución por sexo fue de n (%) mujeres y n (%), en todos los estudios se excluyeron a pacientes menores de 18 años y mujeres embarazadas, algunos se incluyeron pacientes con comorbilidades mientras que en otros fueron excluidos, en 1 estudio se incluyeron pacientes asintomáticos, 2 incluyeron a pacientes con síntomas leves, 5 incluyeron a pacientes con síntomas leves y moderados, 3 estudios incluyeron pacientes con síntomas leves, moderados y severos, y 1 estudio incluyó con síntomas leves, moderados, severos y críticos. En este meta-análisis se incluyeron 5 estudios preimpresos (Tabla 1).

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

La mortalidad asociada a la Ivermectina fue significativamente menor al compararla a los grupos de control (Riesgo Relativo (RR) de 0.24 [IC 95% 0.15-0.40] $p < 0.00001$; $\chi^2=7.23$ [$p= 0.30$]; $I^2=17\%$), encontrando que no hubo heterogeneidad e inconsistencia para este desenlace, por lo que se utilizó para su análisis el método de efectos fijos en el análisis de 10 estudios que incluyeron un total de 1712 pacientes (figura 2).

De igual manera, el efecto de la ivermectina sobre la mortalidad comparada con los grupos en donde se utilizó placebo

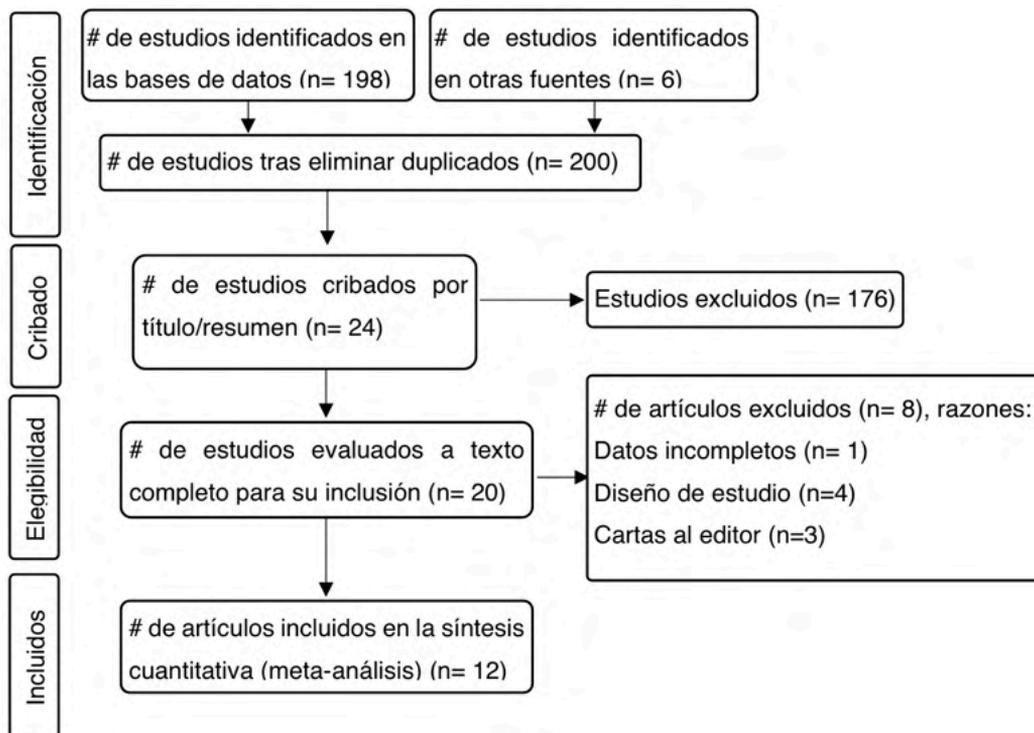


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para el proceso de selección de estudios a incluir.

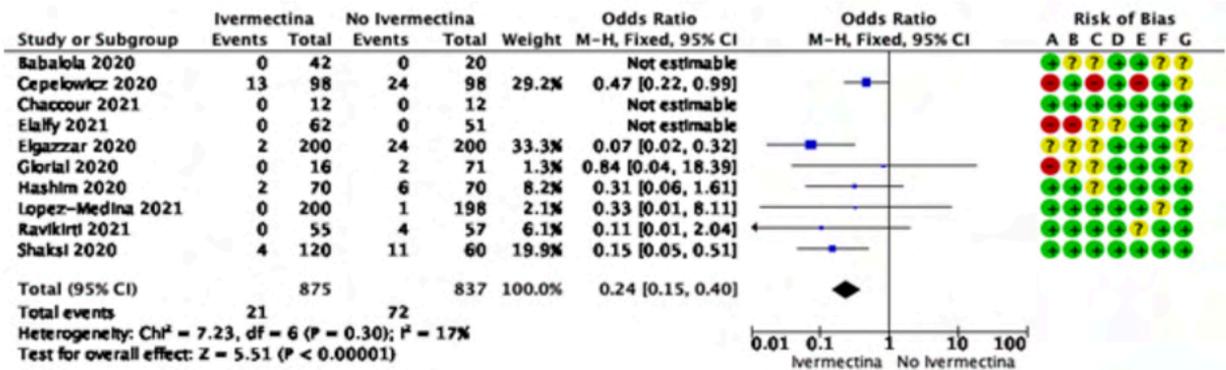
Estudio	Año/País	Características de los pacientes		Resultados Principales		Progresión de la enfermedad		Resultados Secundarios		Efectos adversos severos		Diseño del Estudio
		IM	No IM	Tasa de mortalidad	No IM	IM	No IM	Eliminación viral	No IM	IM	No IM	
Abu et al (9)	2020, Bangladesh	n= 60, 43H, 17M, EP 35, 72 ± 15.1, 49S, 11AS	n= 55, 47H, 9M, EP 31, 91 ± 12.7, 42S, 14AS	NR	NR	R: 60/60, DPRS: 5, 93 ± 1, 29	R: 54/55, DPRS: 6, 99 ± 1, 19	PCR (-): 60/60, DPTP: 8, 93 días ± 0, 1662	PCR (-): 54/55 (95,36%), DPTP: 9, 33 ± 0, 2979	L: 14, N: 11, VO: 7	VBL+C: 13, L+M: 22, P: 10 (17,89%), No V: 9	Ensayo clínico aleatorizado
Podder et al (10)	2020, Bangladesh	n= 32, 23H, 9M, EP 38, 41 ± 11, 62, 21S, 9SM	n= 30, 21H, 9M, EP 39, 97 ± 13, 24, 26S, 4SM	NR	NR	DPRC: 10, 09 ± 3, 24	DPRC: 11, 50 ± 5, 32	18 Neg, 2 Pos ¹	19 Neg, 1 Pos ¹	NR	NR	Ensayo clínico aleatorizado
Ghosal et al (11)	2020, Iraq	n= 16, 15H, 5M, EP 44, 87 ± 10, 64, 95S, 7SM, 4CCM	n= 71, 52H, 19M, EP 45, 23 ± 18, 47, 40S, 31SM, 17CCM	0%	2 PF	R: 16/16, DH: 7, 62 ± 2, 75	R: 69/71, DH: 13, 22 ± 5, 90	≥ 7 días (IC 6-11)	≥ 12 días (IC 10-15)	NR	NR	Ensayo clínico con uno de los brazos aleatorizado
Hashim et al (12)	2020, Iraq	n= 70, 53H, 47M, EP 50, 1 ± 9, 3, 48SL, A, SM, 11 SS, 11 críticos	n= 70, 51H, 49M, EP 47, 2 ± 7, 8, 48SL, A, SM, 22 SS	2/70 PF, 0% SLA, SM, 0% SS, 2/11 críticos	6/70 PF, 0% SL, A, SM, 6/22 SS	DPRS: 10, 61 ± 5, 3 DPRS/SLA a SM: 5, 34 ± 2, 4, DPRS/SS: 20, 27 ± 7, 8, DPRS críticos 19, 77 ± 9, 2 días, DC: 3/70	DPRS: 17, 9 ± 6, 8 DPRS/SLA a SM: 13, 66 ± 6, 4, DPRS/SS: 24, 25 ± 9, 5, DC: 3/70	NR	NR	NR	NR	Ensayo clínico aleatorizado
Babalola et al (13)	2020, Nigeria	GM/M: n= 21, 15H, 6M, EP 48, 3, HTA 2, DM 1, GVM12 n= 21, 14H, 7M, EP 39, 7, HTA 2, DM 1	n= 20, 14H, 6M, EP 44, 8, HTA 5, DM 0	0%	0%	NR	NR	GM/M: DPRS: 6 (IC 4, 61-7, 38), GVM12: DPRS: 4, 65 (IC 3 15-6, 15), GM/M+GVM12: DPRS: 5, 33 días (IC 4 33-6, 30)	DPRS: 9, 15 (IC 5, 68-12, 62)	NR	NR	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Raverts et al (14)	2021, India	n= 55, 40H, 15M, EP 50, 7 ± 12, 7, 42SL, 13SM, CCM HTA: 21, CCM DM: 21	n= 57, 41H, 16M, EP 54, 2 ± 16, 3, 49SL, 11SM, CCM HTA: 18, CCM DM: 19	0%	4 PF	NPRS: 46 ¹ , NPRS: 44 ² , UCI 5, VI 1, AFE: 55	NPRS: 51 ¹ (89,5%), NPRS: 42 ² , UCI 6, VI: 5, AFE: 53	NFN 13 ²	NFN 16 ²	NR	NR	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
López-Medina et al (15)	2021, Colombia	n= 200, 79H, 122M, EP 37 (IC 29-47, 7), CCM-OE: 37, CCM HTA: 28, CCM DM: 10	n= 198, 112H, 109M, EP 37 (IC 28, 7-49, 2), CCM OE: 38, CCM HTA: 25, CCM DM: 12	0%	1 PF	NPRS: 154 ¹ , DPRS: 10 (9-13), DC 4	NPRS: 156 ¹ , DPRS: 12 (9-13), DC 7	NR	NR	PEA: 15A, PEAS: 2	PEA: 161, PEAS: 2	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego
Elafy et al (16)	2021, Egipto	n= 62, 30H, 32M, EP 37, 9 ± 11, 54SL, 8SM	n= 51, 29H, 29M, EP 37, 5 ± 10, 9, 36SL, 15SM	0%	0%	NR	NR	PPN 36 ¹ , PPN 110 ¹ , PNA: 55	PPN 0 ¹ , PPN 7 ¹ , PNA: 7	EHE: 11, 3%, IC: 14, Pt: 1, C: 3, Co: 14, P: 12	NR	Ensayo clínico con fase I no aleatorizado
Chacorro et al (17)	2021, España	n= 12, 7H, 5M, EP 26 (IC 19-36)	n= 12, 5H, 7M, EP 26 (IC 21-44)	0%	0%	¹ CO: 171, AH: 76, T: 68, F: 12, C: 34, ES: 0	¹ RCS: 255, AH: 158, T: 97, F: 12, C: 38, ES: 0	⁴ SC: 12/12	⁴ SC: 12	EEA: 7, PEA: 5, Ct: 1, M: 0	EEA: 8, PEA: 5	Ensayo clínico aleatorizado
Shahsi et al (18)	2020, Iran	G1: n= 30, 12H, 18M, EP 61 (42-68), G2: n= 30, 19H, 11M, EP 53 (42-65), G3: n= 30, 19H, 14M, EP 54 (47-60), G4: n= 30, 13H, 17M, RA: 46-67	GORE: n= 30, 19H, mujeres 14 (46,7%), edades 55 (45-70), GC + GORE: n= 30, 14H, 19M, edades 59 (45-68)	GVMU 0, GVM12 3, GVM1A 0, GVM3A 1	GORE: 5, GCP + GORE: 6	GVMU DH 6 (5-7), GVM3A DH 8 días (5-9), GVM1A DH 5 días (4-7), GVM3A DH 7 días (5-18)	GORE DH 7 (7-8), GCP + GORE DH 8 (5-11)	NR	NR	NR	NR	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase II
Elgazzar et al (19)	2020, Egipto	G5+SL/SM: n= 100, 72H, 28M, EP 50, 7 ± 15, 4, G5+SS: n= 100, 69H, 32M, EP 58, 2 ± 20, 9	GHCQ+SL/SM: n= 100, 67H, 33M, EP 53, 8 ± 21, 3, GHCQ+SS: n= 100, 74H, 26M, EP 59, 5 ± 25, 2	G5+SL/SM: 0%, G5+SS: 2%	GHCQ+SL/SM: 0%, G5+SS: 20%	G5+SL/SM: mejoría 99%, M: 4%, deterioro 1%, SS: mejoría 94%, deterioro 4%	GHCQ+SL/SM: mejoría 74%, deterioro 22%, GHCQ+SS: mejoría 50%, deterioro 30%	G5+SL/SM: DH 5 ± 1, G5+SS: DH 5 ± 4	GHCQ+SL/SM: DH 10 ± 4, GHCQ+SS: DH 12 ± 4	NR	NR	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico
Cepelkovic J, et al (20)	2020, ELIA	GP: n= 98, 59H, 39M, EP 60, 7 ± 17, 4, GNP: n= 173, 89H, 84M, EP 60, 2 ± 17, 6	GP: n= 98, 59H, 39M, EP 59, 04 ± 17, 7, GGNP: n= 107, 150H, EP 58, 6 ± 18, 5	GP: 13, GNP: 26	GP: 24, GGNP: 27	GP: DH 7 (3, 0-13, 0) IC1, 7/18 (38, 9%), GNP: DH 7, 0 (4, 0-13, 3) IC, EE: 13/36	GP: DH 7 (4, 0-10, 0), EE: 3/22, GGNP: DH 7, 0 (4, 0-13, 0), EE: 4/26	NR	NR	NR	NR	Estudio observacional de cohorte

1. Al día 10 del estudio; 2. Al día 6 del estudio; 3. datos de alta al día 10; 4. al día 21; 5. Al día 7; 6. al día 15; 7. Después de 28 días de vigilancia

Abreviaturas utilizadas:

GM/M: Grupo de intervención Ivermectina dosis de 6 mg, GM/M12: Grupo de intervención Ivermectina dosis de 12 mg, G1: grupo de intervención IM dosis única de 200 mcg, G2: grupo de intervención 3 dosis de IM de 200 mcg/día dadas al día 1 y 3 y 5, G3: grupo de intervención IM con dosis única alta (400 mcg), G4: grupo de intervención 3 dosis altas de IM de 400 200 y 200 mcg/día dadas al día 1 y 3 y 5, G5: grupo de intervención con 4 días de IM (400mcg/d), GP: grupo de intervención paralelo, GNP: grupo de intervención no paralelo, GCP: grupo control paralelo, GGNP: grupo control no paralelo, GORE: grupo control con regimen estandarizado, GGNP: grupo control no paralelo, GHCQ: grupo con hidrocloroquina por 5 días, H: hombres, M: mujeres, EP: edad promedio, RA: rango de edad, AS: asintomáticos, SL: síntomas leves, SM: síntomas moderados, SS: síntomas severos, CCM: con comorbilidades, OE: obesidad, HTA: hipertensión, DM: diabetes, NR: no registrado, PF: pacientes fallecidos, R: recuperación, DPRS: días promedio de recuperación de síntomas, DPTP: días promedio de recuperación completa, DH: días de estancia hospitalaria, DH: número de días para negativarse a la prueba, EE: número de pacientes con eutuberculosis, AFE: número de pacientes dados de alta al final del estudio, UCI: número de pacientes con ingreso a UCI, CO: número de reportes de cualquier síntoma, AH: número de reportes de anomalias hepáticas, T: número de reportes de tos, F: fiebre, ES: número de pacientes que progresaron a enfermedad severa, PCR (-): prueba negativa de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa, DPTP: días promedio transcurrido entre la primera prueba diagnóstica positiva y la prueba diagnóstica negativa, PNA: pruebas negativas acumuladas, PPN: número de pacientes con pruebas negativas, Pos: positivos, SC: número de pacientes con seroconversión, Neg: negativos, NFN: número de pacientes negativos, EEA: número de eventos con efectos adversos, PEA: número de pacientes con efectos adversos serios, C: cefalea, L: fatiga, M: mareo, N: náusea, VBL: visión borrosa leve, VO: vómito ocasional, CO: colera, Ct: confusión, IC: intolerancia gastrointestinal, P: palpitaciones, Pr: prurito, V: vómito, VI: ventilación invasiva, EHE: enzimas hepáticas elevadas, DC: deterioro clínico, NPRS: número de pacientes con resolución de síntomas

Tabla 1. Características y resultados principales de los estudios incluidos.



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 2. Análisis del efecto de la ivermectina en el grupo de intervención sobre la mortalidad comparada con el grupo control sin ivermectina.

fue significativamente menor (RR de 0.15 [IC 95% 0.05-0.48] $p < 0.002$; $\chi^2=0.29$ [$p=0.86$]; $I^2 = 0\%$); encontrando que no hubo heterogeneidad e inconsistencia para este desenlace, por lo que se utilizó para su análisis el método de efectos fijos en el análisis de 4 estudios que incluyeron un total de 684 pacientes (figura 3).

Con relación a la progresión de la enfermedad asociada a la intervención con ivermectina, se observa una reducción significativa al compararlo con el grupo control (RR de 0.28 [IC 95% 0.09-0.87]; $\chi^2=10.91$ [$p=0.03$]; $I^2= 62\%$), con una heterogeneidad e inconsistencia moderada, por lo que se utilizó el método de efectos aleatorios en 7 estudios para el análisis, que incluyeron un total de 1277 pacientes (figura 4).

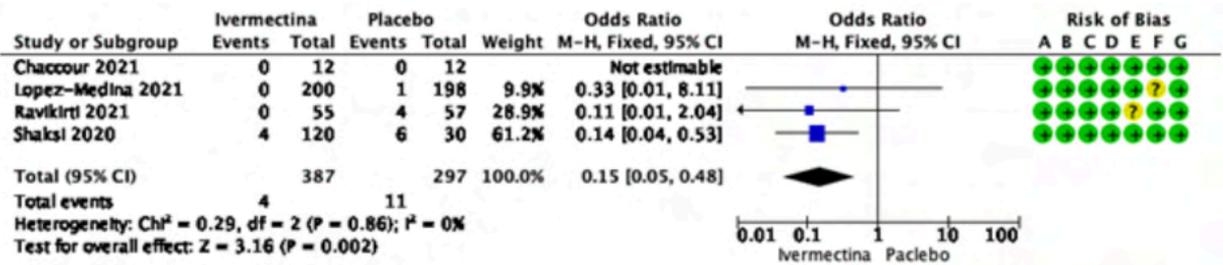
Por otro lado, se observó que el promedio días transcurridos para que la prueba diagnóstica revierta a un resultado negativo, se encuentra asociado (dentro del límite de la significancia) a un menor de días necesarios en el grupo de ivermectina comparada con el grupo de control (DM -3.37 [-6.76-0.01] $p=0.05$; $\chi^2= 130.34$ [$p<0.00001$]; $I^2 98\%$)

para la cual existe una heterogeneidad e inconsistencia alta por lo que se utilizó el método de efectos aleatorios para 4 estudios en los que incluyeron un total de 465 pacientes. (figura 5).

Finalmente, se encontró que, al comparar los estudios en los que se utilizó una intervención de ivermectina y grupo placebo como control no hubo heterogeneidad e inconsistencia (RR de 1.02 [IC 95% 0.29-3.57] $p=0.98$; $\chi^2= 0.00$ [$p<0.97$]; $I^2= 0\%$) para el desenlace de los efectos adversos. Por lo que se utilizó para su análisis el método de efectos fijos con los datos de 3 estudios que incluyeron un total de 451 pacientes (figura 6).

DISCUSIÓN

Aún al día de hoy, el crecimiento de la pandemia a nivel global continua (21) a través de la variante ómicron (22), es por ello la necesidad y urgencia de encontrar un tratamiento antiviral específico que permita disminuir la transmisión de la enfermedad y la progresión de la misma, por lo que se han realizado ensayos clínicos y estudios observacionales con diferentes agentes

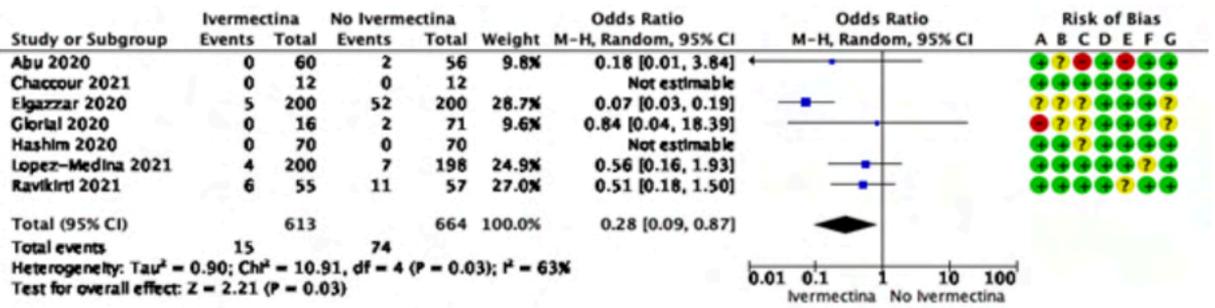


Risk of bias legend

- (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 3. Análisis del efecto de la ivermectina en el grupo de intervención sobre la mortalidad comparada con el grupo placebo.

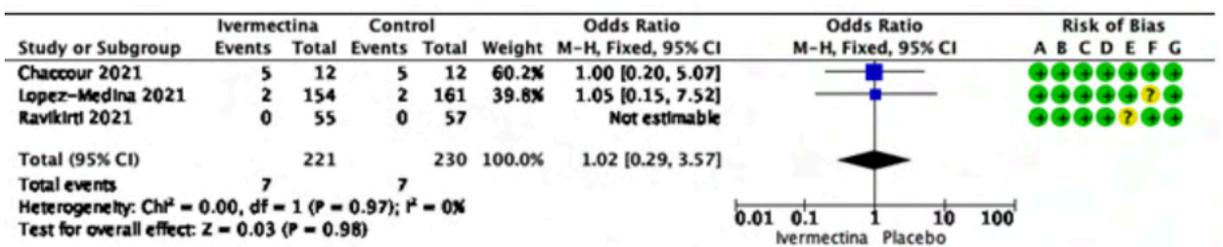


Risk of bias legend

- (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 4. Análisis del efecto de la ivermectina en el grupo de intervención sobre la progresión de la enfermedad comparada con el grupo control sin ivermectina.



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)



Figura 5. Análisis del efecto de la ivermectina en el grupo de intervención sobre el promedio de días transcurridos para que la prueba diagnóstica revierta a un resultado negativo comparada con el grupo control sin ivermectina.

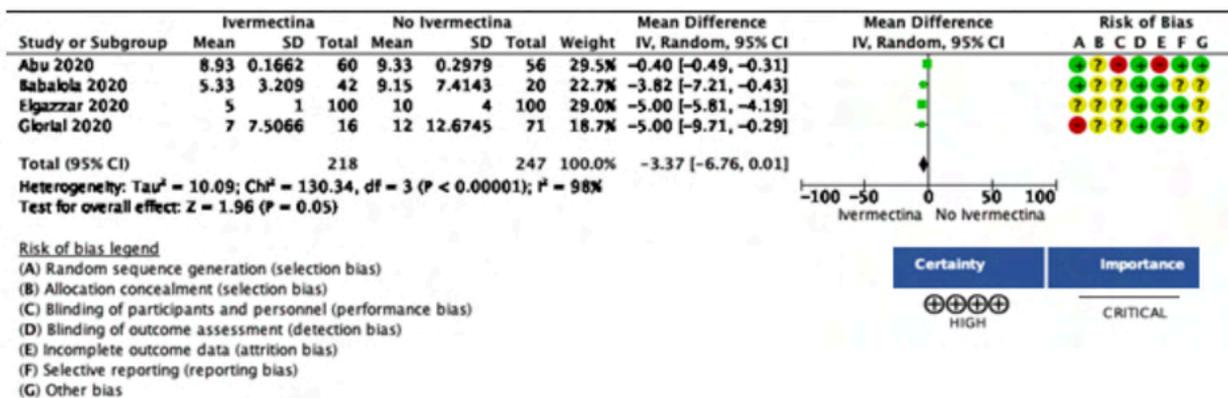


Figura 6. Análisis del efecto de la ivermectina en el grupo de intervención sobre los efectos adversos de la enfermedad comparada con el grupo control con placebo.

antibacterianos, inmunomoduladores, anticuerpos y antivirales. A partir de que la FDA reconoció que el agente antiparasitario ivermectina reducía el RNA viral de COVID-19 *in vitro*, informado por Caly et al (6). Dicho estudio demostró que un solo tratamiento de ivermectina fue capaz de inducir una reducción de 5000 veces en el ARN viral en 48 horas en cultivo celular, por lo que la FDA lo aprobó para iniciar ensayos clínicos en las distintas etapas de COVID-19. La intención de esta revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar el perfil de eficacia y seguridad de la Ivermectina como tratamiento de la enfermedad COVID-19 con síntomas leves. Al realizar la revisión sistemática se encontraron estudios en los cuales se incluyeron pacientes con síntomas leves y también con síntomas moderados, severos y críticos los cuales se decidieron incluir en el metaanálisis.

La eficacia del uso de la ivermectina se midió principalmente mediante la mortalidad reportada en los estudios incluidos en este metaanálisis. El análisis arrojó que, en los grupos tratados con ivermectina, el desenlace mortalidad fue menor para todos los estudios incluidos, con alto grado de significancia estadística, y una heterogeneidad e inconsistencia baja; esto concuerda con lo

reportado en el metaanálisis realizado por Kow, et al. (23), que evaluó la asociación de la ivermectina con la mortalidad en pacientes con COVID-19; concluyendo un efecto benéfico preliminar en la mortalidad asociada a COVID-19. También concuerda con los resultados del metaanálisis realizado por Padhy, et al. en 2020 (24), cuyo resultado reporta una disminución estadísticamente significativa en todas las causas de mortalidad añadiendo ivermectina al tratamiento para la enfermedad COVID-19.

En este metaanálisis se incluyó estudios que combinaban ivermectina con otros fármacos como hidroxycloroquina, doxiciclina, azitromicina, rivabirina, risemdivir, nitazoxanida, tocilizumab, plasma convaleciente, anticoagulantes y esteroides; así que los resultados del análisis realizado podría no ser solamente efecto de la ivermectina. Sin embargo, al realizar el análisis de 4 estudios en los que se utilizaron placebo, arrojó una asociación estadísticamente significativa con un nivel de calidad de evidencia alto y un riesgo de sesgo bajo, por lo que sugiere una fuerte relación entre el efecto real y estimado de la intervención. Este resultado esta de acuerdo con los hallazgos del metaanálisis preliminar realizado por Ciaponi, (25) quien

evaluó la evidencia disponible de ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre la eficacia de la ivermectina en pacientes con COVID-19. Incluyó 11 estudios, pero debido a la diversidad de comparaciones, esquemas y poblaciones de los mismos, efectuó un análisis de sensibilidad para el desenlace de mortalidad, limitando el análisis a los dos ECA doble-ciego que comparaban la ivermectina contra placebo y el resultado se mantuvo. En México los algoritmos y lineamientos actuales para la atención de pacientes con COVID-19 en sus distintas etapas clínicas no recomienda ni justifica el uso de un tratamiento antiviral, lo cual podría ser la diferencia de la alta mortalidad en México; donde hasta el reporte epidemiológico de la OMS al momento de éste estudio, la tasa de muertes acumulada fue de 173 por cada 100,000 habitantes (26), que al compararla con países en donde se está utilizando tratamiento antiviral desde etapas tempranas de la enfermedad incluidos en este meta-análisis como Bangladesh (27), Egipto e India (28) para las cuales la tasa de muerte acumulada son de 7.6, 14.7 y 23.6 por cada 100,000 habitantes respectivamente.

El desenlace del efecto en la progresión de la enfermedad se observó una disminución estadísticamente significativa de casos para el grupo con ivermectina; sin embargo, para el promedio de días de estancia hospitalaria junto con la mejoría o resolución de los síntomas esta disminución no fue estadísticamente significativa, lo que concuerda con los resultados de Kow, et al. (23) para la mejoría clínica y la prevención de complicaciones y con el trabajo de Padhy et al. (24).

En el promedio de días para que la prueba se vuelva negativa se observa una asociación a favor de la ivermectina; sin embargo, no fue significativo. Esto podría deberse a la variabilidad en la población de estudio y sus características clínicas podría resultar en

una diferencia en la cantidad de carga viral al inicio de la intervención y al tiempo de medición, de igual forma la diferencia entre el nivel de calidad de la evidencia siendo alta para el desenlace de promedio de días para ser negativa y baja para el porcentaje de pruebas negativas, por todo lo anterior podría existir una incertidumbre considerable en la coincidencia entre el efecto real y el estimado. (29, 30)

El análisis para la seguridad de la ivermectina evaluado mediante los efectos adversos arrojó que no existe una diferencia significativa entre el uso de ivermectina y el grupo control, por lo que se no se podría aseverar con certeza que los efectos adversos reportados en los estudios incluidos estén asociados a la ivermectina. En el trabajo realizado por Kow C, et al. (23) reportaron que no hubo suficiente información de efectos adversos asociados a ivermectina en los estudios que incluyó. La variabilidad entre los distintos medicamentos utilizados en los estudios incluidos en este metaanálisis podría disminuir la certeza de la asociación, sin embargo, al realizar el análisis con estudios que comparan el uso de ivermectina versus placebo arrojó resultados similares, pero con menos riesgo de sesgo y un nivel en calidad de evidencia alta. Incluir más estudios que reporten los efectos adversos asociados únicamente a la ivermectina, podrían aumentar la calidad de la evidencia; sin embargo, esto puede ser difícil de realizar ya que el cuadro clínico de la enfermedad, las posibles complicaciones y secuelas reportadas amerita ser tratado con varios fármacos dependiendo de su severidad. (31, 32)

A pesar de que el principal resultado arrojado de este metaanálisis, asocia a la ivermectina con una disminución de la mortalidad, este debe ser tomado con cautela, ya que debe considerarse que la mortalidad varía con el grado de severidad del cuadro

clínico, del uso de otros medicamentos además de ivermectina y de los riesgos de sesgos que presentan los estudios incluidos en este metaanálisis como lo señalan Efimenko et al. en su retracción. (33) El uso de la ivermectina podría ser como un medicamento añadido al tratamiento establecido para la enfermedad de COVID-19 individualizado a cada caso clínico, siendo medicamento de fácil acceso, económico y sin efectos adversos que puedan ser directamente atribuidos en los estudios incluidos, sobre todo en los países en donde no se tiene acceso a todos los medicamentos que hasta ahora están siendo utilizados para COVID-19.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis sugieren que la ivermectina es eficaz para disminuir mortalidad y la progresión de la enfermedad para pacientes con COVID-19 con síntomas leves, lo cual también sugiere serlo para pacientes en otras etapas clínicas de la enfermedad, y cuenta con la seguridad para poder ser usada en estos pacientes al no poder hacerse una asociación entre los efectos adversos reportados en los estudios incluidos con su uso, sin embargo se sugeriría realizar más ensayos clínicos aleatorizados con poblaciones mayores y metodología adecuada para crear la evidencia suficiente y poder ser una recomendación a futuro en el tratamiento para pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

1. Dae-Gyun A, Hye-Jin S, Mi-Hwa K, Sunshae L, Hae-Soo K, Jinjong M, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* [Internet] 2020 Mar 21, 30(3), 313–324.
2. Sifuentes-Rodríguez E, Palacio-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* [Internet] 2020 Mar 23 [Citado 19 nov 2019] ;77(2) doi: 10.24875/BMHIM.20000039
3. Parks J, Smith J. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *N Engl J Med* [Internet] 2020 Ene 14; 382:2261-2264. doi: 10.1056/NEJMcibr2007042
4. Gupta G, Saho K, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Braz J Infect Dis* [Internet] 2020 Jun 28;24(4):369–371
5. Pandey S, Pathak S, Pandey A, Salunke A, Chawla A, Sharma A, Sharma S. Ivermectin in COVID-19: What do we know?. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 [Internet] 2020 Sep 14 [Citado 19 feb 2021] 1921e1922. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.027
6. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* [Internet] 2020 Abr 03; 178: 104787. doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787
7. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration Alessandro Liberati Douglas G. Altman, Jennifer Tetzlaff, Cynthia Mulrow, Peter C. Gøtzsche, John P.A. Ioannidis, Mike Clarke, P.J. Devereaux, Jos Kleijnen, David Moher.
8. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1* [internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1* 202037.
9. Abu Taiub MM, Shahbaz M, Johirul I, Dan G, Shuixang He. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients. *Res Sq.* [Internet] 2020 Jul 14. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>
10. Podder C, Chowdhury N, Sina M, Haque W. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci* 2020; 14(2): 002. doi:10.3329/imcjms.v14i2.52826
11. Glorial F, Mashadani S, Sayali H, Dakhil B, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv.* [Internet] 2020 Jul 08. <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> (39)
12. Hashim H, Maulood M, Rasheed A, Fatak D, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv.* [Internet] 2020 Oct 27. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>
13. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, Alakaloko FM, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. *medRxiv.* [Internet] 2021 Ene 06. <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131>
14. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv.* [Internet] 2021 Ene 09. <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310>
15. López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1426–1435. doi:10.1001/jama.2021.3071
16. Elalfy, H, Besheer, T, El-Mesery, A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19 *J Med Virol.* 2021; 93: 3176– 3183. <https://doi.org/10.1002/jmv.26880>
17. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 32 (2021) 100720. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>

18. Shaksi M, Ghebi N, Namdar P, Allami A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Res Sq.* [Internet] 2020 Nov 24. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1>
19. Elgazzar A, Hany B, Abo S, Hany B, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Res Sq.* [Internet] 2020 Dic 28. Doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1>
20. Cepelowicz J, Sherman M, Faffeh N, Vogel, et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2020 Ene; 159 (1): 85-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
21. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet* (2020), **20**: 533-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
22. Christopher J L Murray. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet*, 2022. 399: 417-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00100-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00100-3)
23. Kow, C., Merchant, H.A., Mustafa, Z.U. et al. The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Pharmacol. Rep* (2021). <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00245-z>.
24. 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.
25. Ciapponi A. Meta-análisis preliminar de ensayos clínicos aleatorizados de ivermectina para tratar la infección por SARS-CoV-2. *Evid actual pract ambul* [Internet]. 3 de febrero de 2021 [citado 15 de junio de 2021];24(1): e002117. Disponible en: <http://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6913>
26. World Health Organization [Internet]: Weekly Epidemiological and Operational updates;2019-2021 [Citado 03 jun 2021] COVID-19 Weekly Epidemiological Update; [28 p.] Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-june-2021>
27. Masoud, Hossam & Elassal, Gehan & Hassany, Mohamed & Shawky, Ahmed & Hakim, Mohamed & Zaky, Samy & Baki, Amin & Abdelbary, Akram & Kamal, Ehab & Amin, Wagdy & Attia, Ehab & Ibrahim, Hamdy & Eid, Alaa. (2020). Management Protocol for COVID-19 Patients MoHP Protocol for COVID19 November 2020.
28. Government of India [Internet] Ministry of Health & Family Welfare [actualizado el 28 abr 2021; Citado el 03 jun 2021] Revised guidelines for Home Isolation of mild /asymptomatic COVID-19 cases (5p) Disponible en: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/RevisedguidelinesforHomeIsolationofmildasymptomaticCOVID19cases.pdf>
29. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Nida Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR, IVY Network Investigators, CDC COVID-19 Response Team. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR.* 2020 July; 69(30): 993-998.
30. Shao J, Xu H, Liu Z, et al. Factors associated with the time to return negative RT-PCR from COVID-19 in paediatric patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021;11:e052609. doi:10.1136/bmjopen-2021-052609
31. Pérez Nieto OR, Zamarrón López EI, Guerrero Gutiérrez MA, Soriano Orozco R, Figueroa Uribe AF, López Fermín J, Osorio Ruíz AA, Uribe Moya SE Morgado Villaseñor LA, Flores Ramírez R, David Salmerón J, Gasca Aldama JA, Deloya Tomas E. Protocolo de manejo para la infección por COVID-19. *Med Crit.* 2020; 34(1):43-52. doi: 10.35366/93280
32. Gobierno de México. Guía Clínica para el tratamiento de la COVID19 en México: Consenso Interinstitucional. Telecomunicaciones de México. 2021 agosto. <https://www.gob.mx/telecomm/documentos/guia-clinica-para-el-tratamiento-de-la-covid19-en-mexico>
33. Efimenko I, Nackeeran S, Jabori S, GonzalezZamora JA, Danker S, Singh D. RETRACTED: Treatment with Ivermectin Is Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients: Analysis of a National Federated Database. *Int J Inf Dis.* 2022 March; 116: S40. [Internet]: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221009887>