

Pregunta 13: En personas con COVID-19, ¿se debería usar ivermectina para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
13	Personas con COVID-19 hospitalizadas	• Ivermectina / atención estándar o placebo	• Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 23ª edición (2021) (2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 14 de julio de 2021, producto de ello, incluyó 32 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Autores: Sergio Goicochea-Lugo; Ana Brañez-Condorena Intervención: Ivermectina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace: • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021)							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	6 ECA ¹	160 por 1000	154 por 1000	RR 0.96 (0.58 a 1.59)	6 menos por 1000 (de 67 menos a 94 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	6 ECA ¹	173 por 1000	182 por 1000	RR 1.05 (0.64 a 1.72)	9 más por 1000 (de 62 menos a 125 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	606 por 1000	618 por 1000	RR 1.02 (0.96 a 1.10)	12 más por 1000 (de 24 menos a 61 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Hospitalización	4 ECA ¹	102 por 1000	63 por 1000	RR 0.62 (0.36 a 1.07)	39 menos por 1000 (de 65 menos a 7 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Plasma convaleciente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	4 ECA ¹	102 por 1000	106 por 1000	RR: 1.04 (0.32 a 3.38)	4 más por 1000 (de 69 menos a 243 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; RR: Riesgo relativo

Explicaciones:

- Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados

Referencias:

- Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 14 July 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 20 Jul 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

Presentación:

Pregunta 13. En personas con COVID-19 hospitalizadas, ¿Se debería brindar ivermectina para el tratamiento de COVID-19?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Ivermectina
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	• Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Infección sintomática • Hospitalización • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:				
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
○ Insignificantes ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	Mortalidad	6 ECA ¹	RR 0.96 (0.58 a 1.59)	6 menos por 1000 (de 67 menos a 94 más)
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	6 ECA ¹	RR 1.05 (0.64 a 1.72)	9 más por 1000 (de 62 menos a 125 más)
	Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	RR 1.02 (0.96 a 1.10)	12 más por 1000 (de 24 menos a 61 más)
	Hospitalización	4 ECA ¹	RR 0.62 (0.36 a 1.07)	39 menos por 1000 (de 65 menos a 7 más)
				El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística adecuada para evaluar los efectos en mortalidad, necesidad de ventilación mecánica ni resolución de síntomas. Sin embargo, los casos reportados de estos dos desenlaces parecen ser similares entre quienes utilizaron ivermectina y quienes usaron placebo. Finalmente, se encontraron resultados contradictorios en los efectos de ivermectina sobre la infección sintomática. Dadas las limitaciones metodológicas de dichos estudios, estos resultados aún son inciertos. En base a ello, se consideró que los posibles beneficios de ivermectina son inciertos y podrían no ser clínicamente relevantes.

Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	Eventos adversos graves	4 ECA ¹	RR: 1.04 (0.32 a 3.38)	4 más por 1000 (de 69 menos a más)
Reporte de farmacovigilancia N° 01-2021 “Seguridad post-marketing de ivermectina” – Dirección de guías de práctica clínica, farmacovigilancia y tecnovigilancia (DGPCFYT), Centro de referencia institucional de farmacovigilancia y tecnovigilancia (CRI-ESSALUD) – Instituto de Evaluación de tecnologías en salud e investigación (IETSI), EsSalud, Perú. A nivel mundial, la proporción de notificaciones de eventos adversos de ivermectina se incrementó de 10% en 2019 a 26% en 2020. La mayoría de los reportes (58%) provino del continente americano. En Perú, por comunicación directa con la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se tuvo en cuenta que entre el periodo de 2020 (no indica inicio) al 14 de mayo de 2021, se han recibido 1919 notificaciones de pacientes posiblemente afectados por ivermectina, reportando un total de 3426 reacciones adversas. Entre las reacciones adversas más frecuentemente reportadas se encuentran diarrea, cefalea, dolor abdominal, mareos y náuseas. Sin embargo, también pueden presentarse trastornos del sistema nervioso central y periférico (cefaleas, trastornos en la marcha, coma, estupor), y trastornos psiquiátricos. En el seguro social de salud del Perú (EsSalud), según el CRI-ESSALUD, entre el periodo del 20 de abril al 07 de junio de 2020, de 104 pacientes con COVID-19 que presentaron sospecha de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de alergia e inmunología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la ivermectina posiblemente se asoció a problemas de seguridad en 09 pacientes (8.6%), entre los que principalmente se reportaron trastornos hepáticos y gastrointestinales. Adicionalmente, en la literatura se han reportado casos de reacciones adversas severas incluso a dosis única de ivermectina y un caso de interacción farmacológica con warfarina, el cual presentó un hematoma masivo oral. Al respecto, se tiene en cuenta que las concentraciones de ivermectina se pueden incrementar al interactuar con el consumo de alcohol, ritonavir, benzodiazepinas, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, y atazanavir; y potenciar el efecto de warfarina, tacrolimus, y sirolimus, lo cual podría incrementar el riesgo de eventos adversos. Reyes-Castro PA, Castro-Luque L, Díaz-Caravantes R, Walker KR, Hayden MH, Ernst KC. Outdoor spatial spraying against dengue: A false sense of security among inhabitants of Hermosillo, Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May 17;11(5):e0005611. doi: 10.1371/journal.pntd.0005611: Los autores mencionan que la percepción de que la fumigación previene el dengue está asociada con una menor adopción de prácticas de prevención y un mayor riesgo entomológico. Esto proporciona cierto apoyo a la hipótesis de que la fumigación puede conducir a una "falsa sensación de seguridad".				
El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias en la incidencia de cualquier evento adverso y eventos adversos severos entre aquellos a quienes se brindó ivermectina y quienes no, la cantidad de participantes fue muy pequeña. Sin embargo, se tuvo en cuenta que los eventos adversos reportados con el uso de ivermectina fueron principalmente gastrointestinales y neurológicos, los cuales podrían tener mayores daños en grupos vulnerables como niños o adultos mayores. Además, el informe de farmacovigilancia N°01-2021 de EsSalud sobre la seguridad post marketing de ivermectina, reporta que a nivel mundial casi se ha triplicado la proporción de notificaciones de eventos adversos de ivermectina del año 2019 a 2020. En Perú, entre 2020 a 2021 se han reportado 3426 reacciones adversas a ivermectina, y en un hospital de EsSalud se ha reportado que 8.1% de los eventos adversos estaría asociado al uso de este antiparasitario. En suma, en la literatura se han reportado casos de eventos adversos severos, incluso a una sola dosis del fármaco, e interacciones farmacológicas que pueden incrementar el riesgo de sangrado al potenciar el efecto de anticoagulantes o a un mayor riesgo de reacciones adversas al incrementar las concentraciones de ivermectina. El GEG también consideró que, en base a evidencia indirecta, su uso masivo y no racionalizado podría llevar al relajamiento de medidas de prevención de COVID-19 si induce una falsa sensación de seguridad, lo cual podría incrementar el número de contagios por COVID-19. En base a lo expuesto, el GEG consideró que los daños podrían llegar a ser moderados.				
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales

● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	<table><tr><th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th><th>Certeza</th><th>Importancia</th></tr><tr><td>Mortalidad</td><td> ⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}</td><td>CRÍTICO</td></tr><tr><td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td><td> ⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}</td><td>CRÍTICO</td></tr><tr><td>Resolución o mejora de los síntomas</td><td> ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}</td><td>IMPORTANTE</td></tr><tr><td>Hospitalización</td><td> ⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}</td><td>IMPORTANTE</td></tr><tr><td>Eventos adversos graves</td><td> ⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}</td><td>CRÍTICO</td></tr></table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE	Hospitalización	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO	La certeza de la evidencia más baja de los desenlaces críticos fue muy baja. Por ello, el GEG consideró que la certeza general de la evidencia sea muy baja.
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Certeza	Importancia																	
	Mortalidad	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO																	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO																	
	Resolución o mejora de los síntomas	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE																	
	Hospitalización	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE																	
Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO																		
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. Por lo que probablemente sí se consideraron los desenlaces importantes para los pacientes.																		
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
○ Favorece al comparador ● Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ○ Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que los estudios no tuvieron la potencia estadística necesaria para evaluar adecuadamente los efectos de ivermectina en mortalidad ni ventilación mecánica. La ivermectina posiblemente no disminuya los días de hospitalización al compararlo con placebo; y los resultados de su efecto en la negativización del PCR son contradictorios. En contraste, los estudios tampoco tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias entre la incidencia de eventos adversos entre aquellos que utilizaron ivermectina y quienes recibieron el placebo o cuidado usual. Sin embargo, los reportes de eventos adversos por ivermectina se han incrementado en Perú y el resto del mundo entre el año 2019 a 2021, entre los cuales principalmente se reportan eventos gastrointestinales y neurológicos, que podrían ser más severos en poblaciones vulnerables como niños o adultos mayores. Además, pueden presentarse eventos severos incluso a una única dosis de ivermectina, y tener interacciones farmacológicas con otros medicamentos que incrementen el riesgo de sangrado o de reacciones adversas a ivermectina por incrementar su concentración plasmática. En adición, la administración masiva de ivermectina podría conllevar a una falsa sensación de seguridad, en cuyo caso podría																		

		inducir al relajamiento de las medidas de prevención, y con ello incrementar el riesgo de contagios. Por lo anterior, el GEG consideró que el balance probablemente favorece al comparador.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
- Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros insignificantes - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: - Costo aproximado de Ivermectina 6 mg/ml x 10 ml suspensión, por unidad: S/ 10 a S/ 35. - Costo aproximado del esquema de manejo de ivermectina por persona (considerando un esquema de 1 gota por Kg de peso [Máximo 80 gotas] para una persona adulta 70 Kg, dos dosis): S/ 20 a S/ 70. Fuente: Observatorio DIGEMID. incurrirían http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/ ; Sala situacional COVID-19 Perú: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de ivermectina podrían ser moderados si se toma en cuenta la cantidad de pacientes con COVID-19 a las que se les administraría como tratamiento (considerando que al 30 de mayo de 2021 se registraron 12'147 hospitalizados y que dicho número puede ser variable dependiendo de la curva de contagios). Además, se consideró que los costos no serían justificables dados los resultados y la incertidumbre encontrada.
Equidad:		
¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud de preferir la intervención en lugar del comparador? (Equidad: favorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
- Reducido - Probablemente reducido - Probablemente no tenga impacto - Probablemente incrementa la equidad - Incrementa la equidad - Varía - Se desconoce		El GEG consideró que el uso de ivermectina conllevaría un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a la adquisición de dicho fármaco y no se destinarían a otras intervenciones que podrían tener mayores beneficios como la implementación de plantas de oxígeno, equipamiento de centros de salud para atención de COVID-19, entre otros. En base a ello, el GEG consideró que el uso de ivermectina probablemente reduzca la equidad.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
- No - Probablemente no - Probablemente sí - Sí - Varía - Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de ivermectina, la mayoría de los profesionales de la salud no aceptaría brindar dicho fármaco como tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados. Pacientes: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños del uso de ivermectina, un grupo importante de pacientes no aceptarían recibir ivermectina como tratamiento.
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
- No - Probablemente no - Probablemente sí - Sí - Varía - Se desconoce		El GEG consideró que la ivermectina es un medicamento generalmente disponible en los centros de salud de todos los niveles. Si bien su uso masivo puede haber agotado la disponibilidad de este fármaco, el GEG consideró que en general es factible de implementar ya que su demanda viene en descenso.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: Los beneficios de ivermectina en mortalidad o requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 son inciertos debido a los riesgos de sesgos altos o poco claros en los métodos de aleatorización, cegamiento, y datos del desenlace incompletos; a las serias limitaciones metodológicas en cuanto a la cantidad de participantes y eventos; y a la heterogeneidad de los esquemas de ivermectina. Además, la ivermectina posiblemente no disminuya los días de hospitalización al compararlo con placebo; y los resultados de su efecto en la negativización del PCR fueron contradictorios. En contraste, si bien los estudios tampoco tuvieron la potencia estadística adecuada para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de eventos adversos entre aquellos	En personas con COVID-19, recomendamos no administrar ivermectina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado. Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊕⊕⊕)

que utilizaron ivermectina y quienes recibieron el placebo o cuidado usual, los reportes de eventos adversos por ivermectina se han incrementado en Perú y el resto del mundo entre el año 2019 a 2021 (principalmente se reportan eventos gastrointestinales y neurológicos), que podrían ser más severos en poblaciones vulnerables como en niños o adultos mayores. Además, pueden presentarse eventos severos incluso a una única dosis de ivermectina, y tener interacciones farmacológicas con otros medicamentos que incrementen el riesgo de sangrado o de reacciones adversas a ivermectina por incrementar la concentración plasmática del antiparasitario. En adición, la administración masiva de ivermectina podría conllevar a una falsa sensación de seguridad, en cuyo caso, podría inducir al relajamiento de las medidas de prevención, y con ello incrementar el riesgo de contagios. En base a lo anterior, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados.

Fuerza: El GEG consideró que, si bien la certeza de la evidencia fue muy baja dados los riesgos de sesgo mencionados, la imprecisión en los estimados, y posible sesgo de publicación; los costos serían moderados e injustificables, su implementación podría generar inequidad al conllevar un costo de oportunidad de no poder destinar recursos a otras intervenciones que sí resultan beneficiosas, y la mayoría de los profesionales de salud informados no aceptaría brindarla ni un grupo importante de pacientes informados, recibirla. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.

Puntos de BPC:

El GEG no consideró relevante emitir puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada.