

Efecto de la ivermectina sobre el tiempo hasta la resolución de los síntomas en adultos con COVID-19 leve

Un ensayo clínico aleatorizado

Eduardo López-Medina, MD, MSc; Pío López, MD; Isabel C. Hurtado, MD; DianaMDávalos, MD, MPH, DrPH; Oscar Ramirez, MD, MPhil; Ernesto Martínez, MD; Jesús A. Díazgranados, MD; José M. Oñate, MD; Héctor Chavarriaga, MD, MS; Sócrates Herrera, MD; Beatriz Parra, PhD; Gerardo Libreros, PhD; Roberto Jaramillo, MD; Ana C. Avendaño, MD; Dilian F. Toro, MD; Miyerlandi Torres, DrPH; Maria C. Lesmes, MD; Carlos A. Ríos, MD; Isabella Caicedo, MD.

Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Cali, Colombia (Lopez-Medina, Lopez); Department of Pediatrics, Universidad del Valle, Cali, Colombia (Lopez-Medina, Lopez, Hurtado); Clinica Imbanaco, Cali, Colombia (Lopez-Medina, Ramirez, Onate, Caicedo); State Health Department, Valle del Cauca, Colombia (Hurtado, Lesmes); Department of Public Health, Universidad Icesi, Cali, Colombia (Davalos); POHEMA (Pediatric Oncologist and Hematologist) Foundation, Cali, Colombia (Ramirez); Cali's Cancer Population-based Registry, Cali, Colombia (Ramirez); Department of Internal Medicine, Universidad del Valle, Cali, Colombia (Martinez, Onate); Christus Sinergia Salud, Cali, Colombia (Martinez); Neurologos de Occidente, Cali, Colombia (Diazgranados); Clinica de Occidente, Cali, Colombia (Onate); Municipal Health Department, Cali, Colombia (Chavarriaga, Torres); Caucaseco Scientific Research Center, Malaria Vaccine and Drug Development Center, Cali, Colombia (Herrera); Department of Microbiology, Universidad del Valle, Cali, Colombia (Parra, Libreros); Hemato Oncologos, Cali, Colombia (Jaramillo, Avendano); Health Experts Committee, Valle del Cauca, Colombia (Toro); Centro Médico Santuario, Cali, Colombia (Rios).

JAMA, doi:10.1001/jama.2021.3071, 4 de marzo, 2021.

IMPORTANCIA La ivermectina se prescribe ampliamente como un tratamiento potencial para COVID-19 a pesar de la incertidumbre sobre su beneficio clínico.

OBJETIVO Determinar si la ivermectina es un tratamiento eficaz para el COVID-19 leve.

DISEÑO, ESCENARIO Y PARTICIPANTES Ensayo aleatorizado, doble ciego, realizado en un solo sitio en Cali, Colombia. Los posibles participantes del estudio se identificaron mediante un muestreo aleatorio simple de la base de datos electrónica del departamento de salud del estado, de pacientes con síntomas, con COVID-19 confirmado por laboratorio, durante el período de estudio. Se inscribieron un total de 476 pacientes adultos con enfermedad leve y síntomas durante 7 días o menos (en casa u hospitalizados), entre el 15 de julio y el 30 de noviembre del 2020, y con seguimiento hasta el 21 de diciembre del 2020.

INTERVENCIÓN Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ivermectina, 300 µg / kg de peso corporal por día durante 5 días (n = 200), o placebo (n = 200).

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS El resultado primario fue el tiempo hasta la resolución de los síntomas dentro de un período de seguimiento de 21 días. Los eventos adversos solicitados y los eventos adversos graves fueron también recogidos.

RESULTADOS Entre 400 pacientes que fueron aleatorizados en la población de análisis primario (mediana de edad, 37 años [rango intercuartílico {IQR}, 29-48]; 231 mujeres [58%]), 398 (99,5%) completaron la prueba.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas fue de 10 días (IQR, 9-13) en el grupo de ivermectina en comparación con 12 días (IQR, 9-13) en el grupo de placebo (índice de riesgo para resolución de los síntomas, 1,07 [IC del 95%, 0,87 a 1,32]; P = 0,53 mediante prueba de rango logarítmico).

Al día 21, 82% en el grupo de ivermectina y el 79% en el grupo de placebo habían resuelto los síntomas.

El evento adverso solicitado común fue dolor de cabeza, informado por 104 pacientes (52%) que recibieron ivermectina y 111 (56%) que recibieron placebo. El evento adverso grave más común la fue falla multiorgánica, ocurriendo en 4 pacientes (2 en cada grupo).

CONCLUSIÓN Y RELEVANCIA Entre los adultos con COVID-19 leve, un curso de 5 días de ivermectina, en comparación con placebo, no mejoró significativamente el tiempo de resolución de síntomas.

Los hallazgos no apoyan el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19 leve, aunque pueden ser necesarios ensayos más grandes para comprender los efectos de la ivermectina en otros resultados clínicamente relevantes.

REGISTRO DEL ENSAYO ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04405843

Puntos clave

Pregunta ¿Cuál es el efecto de la ivermectina sobre la duración de los síntomas en adultos con COVID-19 leve?

Hallazgos En este ensayo clínico aleatorizado que incluyó 476 pacientes, la duración de los síntomas no fue significativamente diferente para los pacientes que recibieron un curso de 5 días de ivermectina en comparación con un placebo (mediana de tiempo hasta la resolución de los síntomas, 10 versus 12 días; cociente de riesgo para la resolución de los síntomas, 1,07).

Significado Los hallazgos no apoyan el uso de ivermectina para el tratamiento de COVID-19 leve, aunque pueden ser necesarios ensayos más grandes para comprender los efectos sobre otros resultados clínicamente relevantes.

Se necesitan enfoques terapéuticos para mejorar los resultados en los pacientes con COVID-19. La ivermectina, un fármaco utilizado con un perfil de seguridad favorable,¹ se cree que actúa en diferentes sitios de unión a proteínas para reducir la replicación viral.

Debido a la evidencia de actividad contra el SARS-CoV-2 in vitro⁶ y en modelos animales, la ivermectina^{7,8} ha atraído interés en la comunidad científica mundial⁹ y entre los responsables de la formulación de políticas.¹⁰

Varios países han incluido la ivermectina en sus recomendaciones de tratamiento¹¹⁻¹³ lo que conducen a un aumento en la demanda del medicamento por la población en general, e incluso a la supuesta distribución de formulaciones veterinarias.¹⁴ Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos para determinar los efectos de la ivermectina sobre COVID-19 en el entorno clínico.

La replicación viral puede ser particularmente activa al principio del curso del COVID-19¹⁵ y los estudios experimentales han demostrado una actividad antiviral de la ivermectina en las primeras etapas de otras infecciones.

La hipótesis de este ensayo aleatorizado (ensayo EPIC [Estudio Para Evaluar la Ivermectina en COVID-19]) fue que la ivermectina aceleraría la recuperación en pacientes con COVID-19 cuando se administra durante los primeros días de la infección.

Métodos

Diseño del estudio y pacientes

Este estudio fue aprobado por la Agencia Reguladora Colombiana (INVIMA No. PI-CEP-1390), el comité de ética de la Corporación Científica Pediátrica, y colaborando hospitales en Cali, Colombia, y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las recomendaciones de Buenas Prácticas Clínicas (GCP). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. Los detalles completos del ensayo se pueden encontrar en el protocolo. (Suplemento 1).

Este ensayo aleatorio doble ciego de ivermectina frente a placebo se llevó a cabo del 15 de julio al 21 de diciembre del 2020, por el Centro de Estudios en Infectología Pediátrica en Cali. Los candidatos al estudio fueron identificados por el departamento de salud del estado a partir de una base de datos electrónica de todos los pacientes con un resultado positivo de una RT-PCR para SARS-CoV-2 o de un antígeno, realizado en cualquiera de los laboratorios autorizados por el Instituto Nacional de Salud, en la ciudad de Cali.

Se identificaron y seleccionaron posibles los participantes del estudio por muestreo aleatorio simple de la base de datos del estado. Los adultos, hombres y mujeres no embarazadas, o en período de lactancia, si sus síntomas habían comenzado en los 7 días anteriores, y tenían una enfermedad leve, definida como estar en casa u hospitalizado, pero no recibiendo oxígeno con cánula nasal de alto flujo, o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).

Los pacientes eran excluidos si eran asintomáticos, tenían neumonía grave, habían recibido ivermectina en los 5 días anteriores, o si tenían disfunción hepática o resultados de pruebas de función hepática de más de 1,5 veces el nivel normal.

Los detalles de los criterios de selección se pueden encontrar en el protocolo (**Suplemento 1**). Las disparidades de la salud por raza / etnia se han reportado en las infecciones por COVID-19.^{16,17} Por lo tanto, fue recopilada información sobre esta variable por el personal del estudio, basado en categorías fijas, a medida que se iban seleccionando los participantes del estudio.

Aleatorización

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir ivermectina oral o placebo en solución durante 5 días. Los pacientes fueron aleatorizados en

bloques permutados de 4 en una secuencia de aleatorización preparada por un farmacéutico no cegado en Microsoft Excel versión 19.0, que proporcionó ivermectina enmascarada o placebo a una enfermera de campo para los pacientes domiciliarios y hospitalarios visitados. La asignación de asignación se ocultó a los investigadores y los pacientes.

Intervenciones

Los pacientes del estudio recibieron 300 µg / kg de peso corporal por día de ivermectina oral en solución, o el mismo volumen de placebo para 5 días. La ivermectina fue proporcionada por Tecnoquímicas SA en frascos de solución al 0,6% para administración oral. A los pacientes se les pidió que tomaran el producto en investigación con el estómago vacío, excepto el primer día del estudio, cuando se administró después de que se llevaran a cabo los procedimientos de selección y aleatorización.

Hasta el 26 de agosto del 2020, el placebo era una mezcla de 5% de dextrosa en solución salina y dextrosa al 5% en agua destilada, después el placebo fue una solución con propiedades organolépticas similares a la ivermectina proporcionada por el fabricante. Dado que el cegamiento podría verse comprometido debido a los diferentes gustos y olores a ivermectina y al placebo de solución salina / dextrosa, solo 1 paciente por hogar se incluyó en el estudio hasta que el placebo del fabricante estuvo disponible. Los frascos de ivermectina y del placebo fueron idénticos durante todo el período de estudio para garantizar el doble ciego.

Procedimientos

Un médico del estudio se puso en contacto con los posibles participantes del estudio por teléfono, para verificar los criterios de selección de elegibilidad, y obtener el consentimiento informado. Luego, los pacientes fueron visitados en su domicilio o en un hospital por una enfermera del estudio, que extrajo sangre para evaluar las enzimas hepáticas, y realizó una prueba de embarazo en orina. Los pacientes elegibles fueron revisados por una enfermera del estudio para la inscripción, la documentación de la información demográfica y la clínica de referencia, y para la dispensación del producto en investigación.

El producto se dejó en manos de los pacientes para su autoadministración los días 2 a 5. Posteriormente, los pacientes fueron contactados por teléfono por el personal del estudio los días 2 al 5, 8, 11, 15 y 21 para una entrevista estructurada. Un médico del estudio revisó los registros médicos de los pacientes hospitalizados para obtener la información requerida por el protocolo. Después del final del estudio (día 21), los frascos del producto en investigación vacíos o sin usar fueron recopilados para certificar la adherencia. Los datos se ingresaron en una base de datos y fueron validados por el departamento de gestión de calidad del sitio.

Medidas de resultado

El resultado primario fue el tiempo desde la aleatorización hasta la resolución completa de los síntomas, dentro de los 21 días del período de seguimiento. En este estudio se usó la escala ordinal de 8 categorías, ya utilizada en diferentes ensayos de tratamientos para el COVID-19,¹⁸²⁰ y es recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Consta de las siguientes categorías: 0 = sin evidencia clínica de infección; 1 = no hospitalizado y sin limitación de actividades; 2 = no hospitalizado, con limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el hogar o ambos; 3 = hospitalizado, no requiere oxígeno suplementario; 4 = hospitalizado, requiriendo oxígeno suplementario; 5 = hospitalizado, que requiere oxígeno por cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, o ambos; 6 = hospitalizado, requiriendo

oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación mecánica invasiva, o ambos; y 7 = muerte.

El tiempo de recuperación se definió como el primer día durante los 21 días de seguimiento en el que el paciente informó una puntuación de 0.

Los resultados secundarios incluyeron la proporción de pacientes con deterioro clínico, definido como aquellos con empeoramiento por 2 puntos (desde la puntuación inicial en la escala ordinal de 8 categorías) desde la aleatorización.

Las medidas de resultado secundarias adicionales fueron las condiciones clínicas evaluadas por la escala ordinal de 8 categorías los días 2, 5, 8, 11, 15 y 21; sin embargo, los datos para los días 2 y 15 no se informan aquí. La proporción de pacientes que desarrollaron fiebre y la duración de la fiebre desde la aleatorización, y la proporción de pacientes que murieron, también fue informada. Las proporciones de pacientes con una hospitalización nueva en la sala general o en la unidad de cuidados intensivos, o el requerimiento de oxígeno suplementario de inicio reciente por más de 24 horas, se combinaron en un único resultado llamado escalamiento del cuidado. La frecuencia de casos incidentes de escalada de la atención, así como la duración en ambos grupos de tratamiento, fue informada. La evaluación de eventos adversos (EA), incluyó los EA solicitados, los EA que conducen a la interrupción del tratamiento y los EA serios. Los EA se clasificaron de acuerdo con el National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.0.22.

Análisis post hoc

Dado que la necesidad de escalar la atención de algunos pacientes era inminente cuando se aleatorizaron, se reportó la frecuencia de los incidentes de casos de aumento de la atención que se produjeron 12 o más horas después de la aleatorización, y la duración hasta el día 21 en ambos grupos de tratamiento. También se realizó la comparación de las proporciones de pacientes que requirieron consulta en el departamento de emergencias (DU) o por telemedicina.

Análisis estadístico

El resultado primario se definió originalmente como el tiempo desde aleatorización hasta el empeoramiento de 2 puntos en la categoría de 8 puntos de la Escala ordinal. Según la literatura, se esperaba que aproximadamente el 18% de los pacientes tuvieran tal resultado.²³ Sin embargo, antes del análisis intermedio, se hizo evidente que la tasa combinada de eventos de empeoramiento en 2 puntos fue sustancialmente menor que la expectativa inicial del 18%, lo que requería un tamaño mayor de la muestra. Por lo tanto, el 31 de agosto del 2020, el investigador principal propuso a la junta de monitoreo de datos, modificar el punto final primario, de tiempo desde la aleatorización hasta completar la resolución de los síntomas, dentro del período de seguimiento de 21 días. Esto fue aprobado el 2 de septiembre del 2020. Se mantuvo el tamaño de muestra original de 400, basado en la prueba de rango logarítmico para el nuevo criterio de valoración primario, utilizando una proporción de asignación de ivermectina a placebo de 1: 1. Esto permitiría la detección de 290 eventos de interés (resolución de síntomas), asumiendo que el 75% de los pacientes tendrían el resultado de interés a 21 días,²⁴ con una tasa de abandono del 2%. Esto proporcionaría un 80% de potencia bajo un error de tipo I de 2 lados del 5% si el cociente de riesgo (HR), que compara la ivermectina con el placebo, es de 1,4, correspondiente a una resolución 3 días más rápida de los síntomas en los pacientes que reciben ivermectina, asumiendo que el tiempo de resolución

de síntomas es de 12 días con el placebo.²⁴ Con un cociente de riesgo de 1,4, 75% y 85% de los pacientes en los grupos placebo e ivermectina, respectivamente, experimentarían el resultado de interés a los 21 días.

El 20 de octubre del 2020, el farmacéutico principal observó que se produjo un error de etiquetado entre el 29 de septiembre y el 15 de octubre del 2020, lo que resultó en que todos los pacientes recibieran ivermectina y ninguno recibiera placebo durante este período de tiempo. El estudio ciego del estudio no fue desenmascarado debido a este error. La junta de monitoreo de datos y seguridad recomendó excluir estos pacientes del análisis primario, pero retenerlos para el análisis de sensibilidad. El protocolo fue enmendado para reemplazar a estos pacientes, para retener el poder de estudio calculado originalmente.

La población del análisis primario incluyó los pacientes que fueron analizados de acuerdo con su grupo de aleatorización, pero excluyó a los pacientes reclutados entre el 29 de septiembre y 15 de octubre del 2020, así como a los pacientes que fueron aleatorizados, y que luego se encontró que violaron los criterios de selección. Los pacientes fueron analizados de acuerdo con el tratamiento que recibieron, dentro de la población tratada (análisis de sensibilidad).

El resultado primario, de tiempo desde la aleatorización hasta la resolución completa de los síntomas en los grupos ivermectina versus placebo, fue evaluado por una parcela de Kaplan-Meier, y en comparación con una prueba de Log-rank. Se estimaron los cocientes de riesgo y el 95% de intervalo de confianza para la incidencia acumulativa de la resolución de los síntomas en ambos grupos de tratamiento, utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox. La razón de riesgo proporcional se probó gráficamente utilizando una parcela de log-log y la prueba de la pendiente distintiva. No hubo evidencia para rechazar la suposición de la proporcionalidad.

El tiempo para completar la resolución de los síntomas fue evaluado después de que todos los pacientes alcanzaron el día 21. Los datos de los pacientes que murieron o que no resolvieron los síntomas antes del día 21 fueron censurados a la derecha en la muerte o al día 21, respectivamente. La evaluación del efecto del tratamiento en cada visita de estudio utilizando la escala ordinal de 8 puntos se estimó utilizando el proporcional de la razón de probabilidades (o) con su respectivo 95% de IC con una regresión logística ordinal. El supuesto de probabilidades proporcional alcanzó según la prueba de Brant. La escala ordinal de 8 puntos fue invertida en su puntaje, donde 0 correspondió a la muerte y 7 a un paciente sin síntomas.

Para el análisis de sensibilidad, los puntos finales primarios y secundarios se compararon en la población tratada.

Se calcularon los errores estándar agrupados para ajustar la correlación entre los múltiples pacientes del mismo grupo. La significancia estadística se fijó en una $P < .05$, y todas las pruebas fueron a dos colas. Debido al potencial de error de tipo I, debido a múltiples comparaciones, los hallazgos de los análisis de los resultados secundarios deben ser interpretados como exploratorios. El análisis estadístico se hizo con STATA versión 16.0 (Statacorp). Se arrancó con un 95% de IC para las diferencias de la mediana calculada con R Paquete estadístico Versión 3.6.3 (la Fundación R).

Resultados

Pacientes

De los 476 pacientes que se sometieron a aleatorización, 238 fueron asignados para recibir ivermectina y 238 para recibir placebo (**Figura 1**). 75 pacientes fueron aleatorizados entre el 29 de septiembre y el 15 de octubre del 2020, y fueron excluidos de la población de análisis primario, pero permanecieron en la población tratada. Se excluyeron 3 pacientes de todos los análisis porque fueron identificados como ilegibles después de la aleatorización (1 paciente asintomático y 2 que recibieron ivermectina dentro de los 5 días anteriores a la inscripción).

La población para el análisis primario incluyó 398 pacientes (200 asignados a Ivermectina y 198 a placebo). Los pacientes en ambos grupos fueron equilibrados en demografía y características de la enfermedad en la línea de base (**tabla 1; tabla electrónica 1** en el Suplemento 2).

La edad mediana de los pacientes de la población del análisis primario fue de 37 años (rango intercuartílico [IQR], 29-48), 231 (58%) eran mujeres, y 316 (79%) no tenían ninguna comorbilidad conocida de base. En la aleatorización, el score de NEWS (National Early Warning Score 2) mediano fue de 3 (IQR, 2-4) y la mayoría de los pacientes (n = 232, 58.3%) estaban en casa y podían realizar sus actividades de rutina. Los síntomas más comunes fueron mialgias (310 pacientes, 77.9%) y dolor de cabeza (305 pacientes, 76.6%), seguido de alteraciones del olfato y del gusto (223 [56%] y 199 [50%], respectivamente) y tos (211 pacientes, 53%), que fue más común (181 pacientes, 45.5%) (**tabla electrónica 2** en el suplemento 2).

Las características de base de los 75 pacientes que recibieron ivermectina, pero que fueron excluidos del análisis primario, no fueron significativamente diferentes de los 398 pacientes restantes en la cohorte (**tablas electrónicas 1 y 3** en el suplemento 2).

Resultado primario

El tiempo a la resolución de los síntomas en pacientes asignados a la ivermectina versus placebo no fue significativamente diferente (mediana, 10 días versus 12 días; Diferencia, -2 días [IQR, -4 a 2]; cociente de riesgo para la resolución de los síntomas, 1.07 [IC del 95%, 0.87 a 1.32]; P = .53) (**figura 2 y tabla 2**). En los grupos de ivermectina y placebo, los síntomas se resolvieron en 82% y el 79% de los pacientes, respectivamente, al día 21 (**tabla 2**).

El tipo de placebo que los pacientes recibieron no afectó los resultados (cociente de riesgo para Ivermectina versus dextrosa en solución salina: 1.14 [95% CI, 0.83-1.55]; HR para el placebo del fabricante de ivermectina versus 1.07 [IC 95%, 0.85 a 1.34] (**figura electrónica 1** en el Suplemento 2). Se observaron resultados similares en la población tratada (**figura electrónica 2 y tabla electrónica 4** en suplemento 2).

Resultados secundarios

Pocos pacientes tuvieron un deterioro clínico de 2 o más puntos en la escala ordinal de 8 puntos, y no hubo diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento (2% en el grupo de ivermectina y 3.5% en el grupo placebo; diferencia absoluta, -1.53 [95% CI, -4.75 a 1.69]). La razón de posibilidades para el deterioro en los grupos de ivermectina versus placebo fueron 0.56 (IC del 95%, 0.16 a 1.93) (**tabla 2**).

Las probabilidades de mejorar la puntuación en la escala ordinal no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de tratamiento, como se determinó por

modelos de probabilidades proporcionales (**figura electrónica 3** y **tabla electrónica 5** en suplemento 2).

No hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes que requirieron escalar la atención en los 2 tratamiento grupos (2% con ivermectina, 5% con placebo; diferencia absoluta, -3,05 [IC del 95%, -6,67 a 0,56]; OR, 0,38 [IC del 95%, 0,12 a 1,24]).

El tiempo durante el cual los pacientes requirieron escalar de la atención en los grupos ivermectina frente a placebo no fue significativamente diferente (diferencia de la mediana, 7 días [IQR, -5,0 a 16,5]).

La proporción de pacientes que desarrollaron fiebre durante el período de estudio no fue significativamente diferente entre los 2 grupos de tratamiento (diferencia absoluta de ivermectina frente a placebo, -2,61 [IC del 95%, -8,31 a 3,09]; OR, 0,73 [IC del 95%, 0,37 a 1,45]), ni la duración de la fiebre (diferencia absoluta de ivermectina frente a placebo, -0,5 días [IC del 95%, -1,0 a 2,0]) (**Tabla 2**).

Un paciente en el grupo de placebo murió durante el período de estudio. No se perdieron datos para los resultados primarios o secundarios. Ver **tablas electrónicas 4** y **6** en el Suplemento 2 para los resultados en la población tratada.

Puntos finales y análisis post hoc

Después de excluir a 4 pacientes que requirieron hospitalización dentro de 12 horas después de la aleatorización (mediana, 3,25 horas [IQR, 2-6]), había 4 pacientes (2%) en el grupo de ivermectina y 6 (3%) en el grupo de placebo, que requirieron un aumento de la atención (diferencia absoluta, -1,0 [IC del 95%, -4,11 a 2,05]; OR, 0,65 [IC del 95%, 0,18 a 2,36]) (**tabla 2**).

Las proporciones de pacientes que buscaron atención médica (departamento de urgencias o consulta de telemedicina) no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos de tratamiento (8,0% en el grupo de ivermectina y 6,6% en el grupo placebo; diferencia absoluta, 1,43 [IC del 95%, -3,67 a 6,54]; OR, 1,24 [IC del 95%, 0,56 a 2,74]) (**Tabla 2**). Consulte la **tabla electrónica 4** en el Suplemento 2 para conocer los resultados de la población tratada.

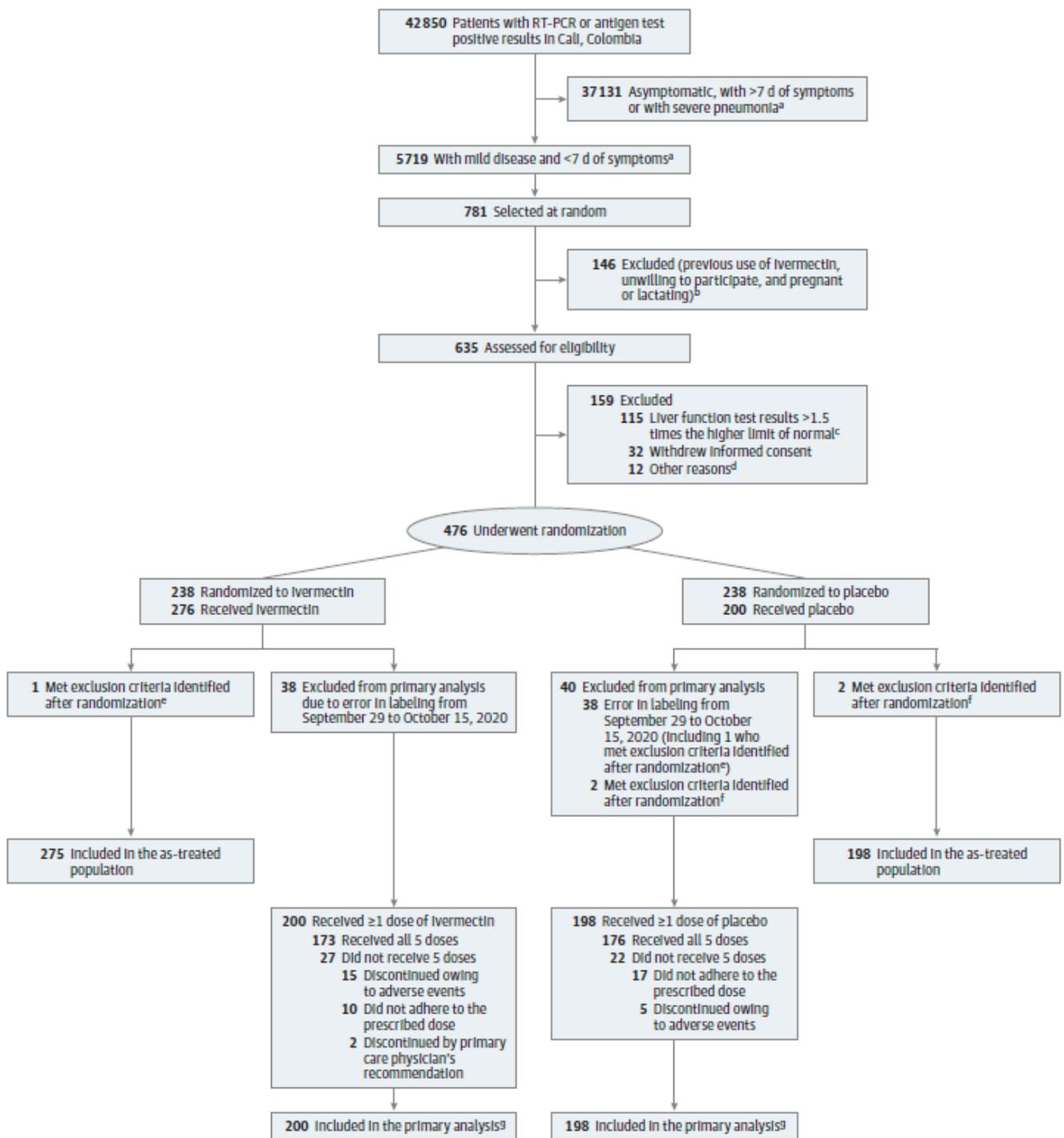
Eventos adversos

Un total de 154 pacientes (77%) en el grupo de ivermectina y 161 (81,3%) en el grupo de placebo informaron EA entre la aleatorización y el día 21.

15 pacientes (7,5%) en el grupo ivermectina, frente a 5 pacientes (2,5%) en el grupo placebo, interrumpieron el tratamiento debido a un EA.

Se desarrollaron EA graves en 4 pacientes, 2 en cada grupo, pero ninguno fue considerado por los investigadores estar relacionado con la medicación del ensayo (**tabla 3; tabla electrónica 7** en el Suplemento 2).

Figure 1. Enrollment, Randomization, and Treatment Assignment



RT-PCR indicates reverse transcriptase–polymerase chain reaction.

^a Patients with mild disease were at home or hospitalized but not receiving high-flow nasal oxygen or mechanical ventilation (invasive or noninvasive). Patients with severe pneumonia were receiving high-flow nasal oxygen, mechanical ventilation (invasive or noninvasive), or extracorporeal membrane oxygenation.

^b The numbers of patients with these exclusion criteria were not collected.

^c Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

^d Eight patients used ivermectin within 5 days prior to randomization, 1 had a positive pregnancy test, 1 was asymptomatic, 1 lived in an inaccessible area, and 1 had onset of symptoms 8 days prior to randomization.

^e Patient was asymptomatic and was randomized to receive placebo but received ivermectin.

^f Use of ivermectin before randomization.

^g Includes deaths and recoveries.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline and Medications Initiated Since Symptom Onset in the Primary Analysis Population

Characteristic	No. (%)	
	Ivermectin (n = 200)	Placebo (n = 198)
Age, median (IQR), y	37 (29-47.7)	37 (28.7-49.2)
Age groups, y		
<40	119 (59.5)	112 (56.6)
40-64	73 (36.5)	70 (35.3)
≥65	8 (4.0)	16 (8.1)
Sex		
Male	78 (39)	89 (44.9)
Female	122 (61)	109 (55)
Race or ethnic group ^a		
Mixed race	178 (89)	179 (90.4)
Black or African American	16 (8.0)	16 (8.1)
Colombian native	6 (3.0)	3 (1.5)
Health insurance		
Private/semiprivate	177 (88.5)	174 (87.9)
Government subsidized	20 (10.0)	23 (11.6)
Uninsured	3 (1.5)	1 (0.5)
No. of persons in the same household, median (IQR)	4 (3-5)	3 (3-4)
Current smoker	3 (1.5)	8 (4.0)
BMI, median (IQR)	26.1 (23.1-28.8)	26.4 (22.7-29.0)
History of BCG vaccination, No./No. with available information (%)	183/199 (92.0)	184/195 (90.4)
Coexisting conditions ^b		
Obesity (BMI ≥30), No./No. with available information (%)	37/200 (18.5)	38/196 (19.4)
Hypertension	28 (14.0)	25 (12.6)
Diabetes	10 (5.0)	12 (6.1)
Thyroid disease	7 (3.5)	8 (4.0)
Respiratory disease	6 (3.0)	6 (3.0)
Cardiovascular disease	4 (2.0)	3 (1.5)
Any coexisting condition	44 (22.0)	38 (19.2)
Median time (IQR) from symptom onset to randomization, d	5 (4-6)	5 (4-6)
NEWS2 score at randomization, median (IQR) ^c	3 (2-4)	3 (2-4)
Score on ordinal scale at randomization		
1: Not hospitalized and no limitation of activities	123 (61.5)	109 (55.0)
2: Not hospitalized, with limitation of activities, home oxygen requirement, or both	75 (37.5)	87 (43.9)
3: Hospitalized, not requiring supplemental oxygen	1 (0.5)	1 (0.5)
4: Hospitalized, requiring supplemental oxygen ^d	1 (0.5)	1 (0.5)
Medications initiated since symptom onset		
NSAIDs	57 (28.5)	61 (30.8)
Other ^e	41 (20.5)	38 (19.2)
Macrolides	27 (13.5)	22 (11.1)
Other antipyretics	26 (13.0)	23 (11.6)
Nonmacrolide antibiotics	13 (6.5)	11 (5.6)
Glucocorticoids	6 (3.0)	12 (6.1)
Other immunomodulating agents ^f	4 (2.0)	2 (1.0)
Anticoagulants	1 (0.5)	7 (3.5)

Abbreviations: BCG, Bacille Calmette-Guérin; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); IQR, interquartile range; NEWS2, National Early Warning Score 2; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

^a Race/ethnic group was collected by study personnel based on fixed categories as selected by the study participants. "Mixed race" refers to an individual of mixed European/Colombian native heritage.

^b Coexisting conditions were determined by self-report.

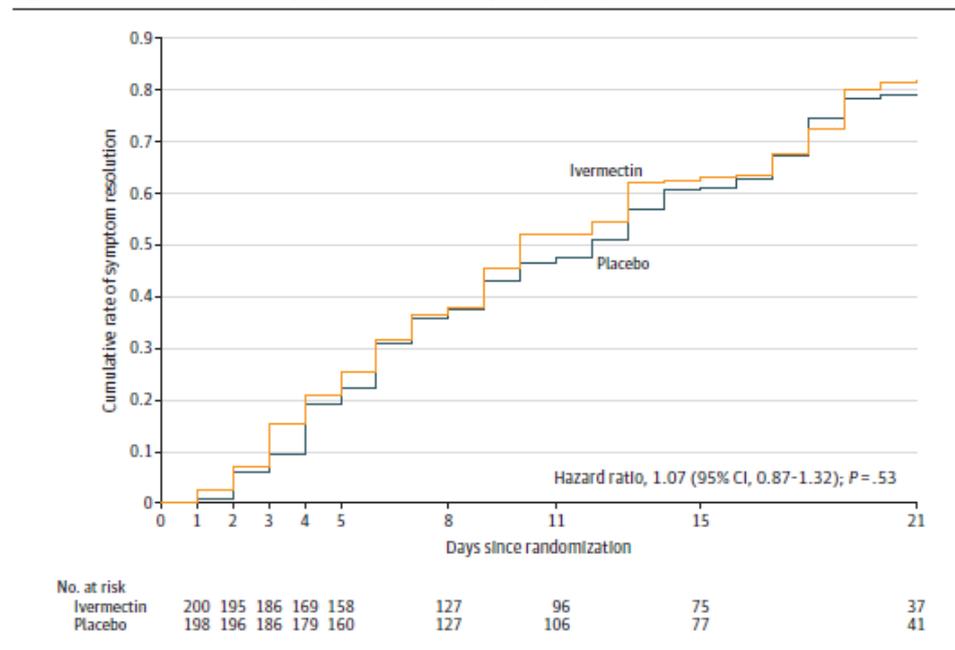
^c NEWS2 includes 6 physiological measures; total scores range from 0 to 20, with higher scores indicating greater clinical risk. Score of 3 indicates low clinical risk.

^d Not high-flow nasal oxygen nor mechanical ventilation.

^e Acyclovir, antiarrhythmics, antiemetics, antihistamines, antiparasitics, antispasmodics, antitussives, natural or homeopathic medications, proton pump inhibitors, and salbutamol.

^f Oral interferon and colchicine.

Figure 2. Time to Resolution of Symptoms in the Primary Analysis Population



The cumulative rate of symptom resolution is the percentage of patients who experienced their first day free of symptoms. All patients were followed up for 21 days.

Table 2. Outcomes in the Primary Analysis Population

Characteristic	No. (%)		Absolute difference (95% CI)	Effect estimate (95% CI)	P value
	Ivermectin (n = 200)	Placebo (n = 198)			
Primary outcome: resolution of symptoms^a					
Time to resolution of symptoms, median No. of days (IQR)	10 (9-13)	12 (9-13)	-2 (-4 to 2) ^b	1.07 (0.87 to 1.32) ^c	.53
Symptoms resolved at 21 d	164 (82.0)	156 (79.0)	3.21 (-4.58 to 11.01) ^d	1.23 (0.75 to 2.01) ^e	
Secondary outcomes					
Deterioration by ≥ 2 points in an ordinal 8-point scale ^f	4 (2.0)	7 (3.5)	-1.53 (-4.75 to 1.69) ^d	0.56 (0.16 to 1.93) ^e	
Fever since randomization ^g	16 (8.0)	21 (10.6)	-2.61 (-8.31 to 3.09) ^d	0.73 (0.37 to 1.45) ^e	
Duration of febrile episode, median (IQR), d	1.5 (1-3)	2 (1-3)	-0.5 (-1.0 to 2.0) ^b		
Escalation of care since randomization ^h	4 (2.0)	10 (5.0)	-3.05 (-6.67 to 0.56) ^d	0.38 (0.12 to 1.24) ^e	
Duration, median (IQR), d ⁱ	13 (3.5-21)	6 (3.7-10.7)	7 (-5 to 16.5) ^b		
Deaths	0	1 (0.5)			
Post hoc outcomes					
Escalation of care occurring ≥ 12 h since randomization ^h	4 (2.0)	6 (3.0)	-1.0 (-4.11 to 2.05) ^d	0.65 (0.18 to 2.36) ^e	
Duration, median (IQR), d ⁱ	13 (3.5-21)	8 (4.2-13.2)	5 (-8.5 to 16) ^b		
Emergency department visits or telemedicine consultations, No. of patients	16 (8.0)	13 (6.6)	1.43 (-3.67 to 6.54) ^d	1.24 (0.56 to 2.74) ^e	

Abbreviation: IQR, interquartile range.

^a Resolution of symptoms was defined as the first day free of symptoms.

^b Absolute difference is the median difference with 95% CIs estimated by bootstrap sampling.

^c Hazard ratio for resolution of symptoms was estimated by the Cox proportional-hazard model. The P value for this ratio was calculated with the log-rank test.

^d Absolute difference is the difference in proportions.

^e Effect estimate is odds ratio (2-sided 95% CI) from a logistic model.

^f Ordinal scale: 0 = no clinical evidence of infection; 1 = not hospitalized and no limitation of activities; 2 = not hospitalized, with limitation of activities, home oxygen requirement, or both; 3 = hospitalized, not requiring supplemental

oxygen; 4 = hospitalized, requiring supplemental oxygen; 5 = hospitalized, requiring nasal high-flow oxygen, noninvasive mechanical ventilation, or both; 6 = hospitalized, requiring extracorporeal membrane oxygenation, invasive mechanical ventilation, or both; and 7 = death.

^g Fever defined as an axillary temperature ≥ 38 °C. Patients took their own temperatures while at home.

^h Escalation of care defined as new-onset hospitalization in the general ward or intensive care unit or new-onset supplementary oxygen requirement for more than 24 hours.

ⁱ Number of days that patients required hospitalization or supplementary oxygen. If both were required, the longer duration was recorded.

Table 3. Summary of Adverse Events During the 21-Day Follow-up Period in the Primary Analysis Population

Event	Any grade, No. (%) ^a	
	Ivermectin (n = 200)	Placebo (n = 198)
Solicited adverse events^b		
Headache	104 (52.0)	111 (56.1)
Duration, median (IQR), d	2 (1-5)	2 (1-5)
Dizziness	68 (34.0)	68 (34.3)
Duration, median (IQR), d	1.5 (1-3)	2 (1-3.7)
Diarrhea	52 (26.0)	65 (32.8)
Duration, median (IQR), d	2 (1-4)	2 (1-3)
Nausea	46 (23)	47 (23.7)
Duration, median (IQR), d	1 (1-3.5)	2 (1-4)
Abdominal pain	36 (18.0)	49 (24.7)
Duration, median (IQR), d	2 (1-4)	2 (1-3)
Disturbances of vision	33 (16.5)	28 (14.4)
Duration, median (IQR), d	2 (1-3)	2 (1-4.7)
Photophobia	7 (3.5)	4 (2.0)
Blurry vision	23 (11.5)	23 (11.6)
Reduction in visual acuity	4 (2.0)	2 (1.0)
Tremor	13 (6.5)	6 (3.0)
Duration, median (IQR), d	1 (1-6.5)	3.5 (1-6.5)
Skin discoloration	13 (6.5)	4 (2.0)
Duration, median (IQR), d	3 (1.2-5.2)	4 (2.5-13)
Skin rash	12 (6.0)	19 (9.6)
Duration, median (IQR), d	4.5 (3-7)	4 (1-8)
Swelling	4 (2.0)	3 (1.5)
Duration, median (IQR), d	3 (1.2-4.7)	1 (1-1)
Vomiting	3 (1.5)	6 (3.0)
Duration, median (IQR), d	1 (1-3)	1 (1-1.5)
No. of patients with ≥1 solicited adverse events	154 (77.0)	161 (81.3)
Adverse events leading to treatment discontinuation	15 (7.5)	5 (2.5)
Serious adverse events^c		
Respiratory failure	2 (1.0)	1 (0.5)
Acute kidney injury	2 (1.0)	1 (0.5)
Multiorgan failure	2 (1.0)	2 (1.0)
Gastrointestinal hemorrhage	2 (1.0)	0
Sepsis	1 (0.5)	1 (0.5)
No. of patients with ≥1 serious adverse events	2 (1.0)	2 (1.0)

Abbreviation: IQR, interquartile range.

^a Grade refers to the severity of the adverse event, determined according to the following: Grade 1, mild: asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated. Grade 2, moderate: minimal, local, or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental activities of daily living (ADL). Grade 3, severe or medically significant but not immediately life-threatening: hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL. Grade 4, life-threatening consequences: urgent intervention indicated. Grade 5, death related to adverse events. Grade 3 solicited adverse events: headache, n = 1 in the placebo group, duration of 6 days; dizziness, n = 1 in the ivermectin group, duration of 6 days and n = 3 in the placebo group (median duration of 2 days [IQR, 1-8]); and skin rash, n = 2 in the ivermectin group (median duration of 8 days [IQR, 7-9]). No grade 4 events occurred.

^b Adverse events were solicited by telephone at each follow-up call.

^c Serious adverse events were severe, medically significant, or life-threatening conditions occurring in study patients documented from revision of patients' electronic medical records. All were grade 3 or 4, except 1 patient in the placebo group who had grade 5 respiratory failure, acute kidney injury, multiorgan failure, and sepsis.

Discusión

En este ensayo aleatorio, doble ciego, de adultos sintomáticos con COVID-19 leve, un curso de 5 días de ivermectina frente a placebo, iniciado en los primeros 7 días después del inicio de síntomas, no logró mejorar significativamente el tiempo de resolución de los síntomas.

El interés en la ivermectina en la terapia COVID-19 comenzó desde un estudio in vitro que encontró que el sumergir células Vero-hSLAM infectadas con SARS-CoV-2, con 5- μ M de ivermectina, condujo a una disminución de 5000 veces el ARN viral.⁸ Sin embargo, los modelos farmacocinéticos indicaron que las concentraciones utilizadas en el estudio in vitro son difíciles de lograr en el plasma y los pulmones humanos,²⁵ y que las concentraciones inhibitorias de ivermectina son poco probable que se logren en humanos a una dosis terapéutica clínicamente

segura.²⁶ A pesar de ello, un estudio retrospectivo, que utilizó la regresión y el emparejamiento de puntajes de propensión encontró una asociación entre 200 µg / kg de ivermectina en una sola dosis (El 8% de los pacientes recibió una segunda dosis) y una mejoría la supervivencia para pacientes ingresados con COVID-19 grave.²⁷ El contraste con los hallazgos de este ensayo puede estar relacionado con diferencias en las características, exposiciones y resultados de los pacientes, que eran factores de confusión medidos o no medidos en el estudio observacional.

Hasta donde sabemos, no se han publicado aún en revistas revisadas por pares informes preliminares de otros ensayos aleatorios de ivermectina como tratamiento para COVID-19 con resultados positivos.²⁸⁻³¹

En este ensayo se utilizaron dosis diarias porque los modelos farmacocinéticos han mostrado concentraciones pulmonares más altas con dosis diarias en lugar de intermitentes,³² y han demostrado ser bien tolerados.^{33,34} Además, la dosis aprobada por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de las enfermedades helmínticas (200 µg / kg) mostraron un beneficio clínico en un estudio observacional,²⁷ apoyando la hipótesis de que dosis más altas podrían ser clínicamente relevante.

Este estudio no encontró ningún efecto significativo de la ivermectina sobre otras medidas evaluadas de beneficio clínico para el tratamiento del COVID-19.

Aunque una proporción numéricamente menor de los pacientes tratados con ivermectina requirió un aumento de la atención (2,0% con ivermectina frente a 5,0% con placebo), la diferencia no fue estadísticamente significativa y se atenuó aún más en un análisis post hoc después de excluir a 4 pacientes que fueron hospitalizados en una mediana de tiempo de 3,25 horas después de la aleatorización.

Además, la ivermectina no redujo las consultas al departamento de emergencias o telefónicas, lo que respalda aún más la falta de eficacia para estos resultados. Sin embargo, la población más joven y relativamente sana del estudio rara vez desarrolló complicaciones, lo que hace que el estudio no tenga el poder suficiente para detectar tales efectos.

Por tanto, la capacidad de la ivermectina para prevenir la progresión del COVID-19 leve a estadios más severos necesitaría ser evaluada en ensayos más grandes.

El estudio tuvo la potencia suficiente para detectar una resolución más rápida de los síntomas en los pacientes poco después de que se hicieron aparentes, y no se identificó una diferencia significativa. Sin embargo, la población era relativamente joven, con pocas comorbilidades y con niveles de enzimas hepáticas inferiores a 1,5 veces el nivel normal, por lo que los hallazgos pueden ser generalizables solo a tales poblaciones.

En conjunto, los hallazgos sugieren que la ivermectina no afecta significativamente el curso del COVID-19 temprano, consistente con los modelos farmacocinéticos que muestran que la ivermectina total en plasma y los niveles de ivermectina libre no alcanzan la concentración que resulta en un 50% de inhibición viral incluso para un nivel de dosis 10 veces mayor que la dosis aprobada.³²

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, el estudio no se realizó o se completó de acuerdo con el diseño original, y el resultado primario original para detectar la capacidad de la ivermectina para prevenir el deterioro clínico se cambió 6 semanas dentro del ensayo. En la

población de estudio, la incidencia de deterioro clínico estaba por debajo del 3%, lo que hace que el análisis planificado original sea fútil. En última instancia, los hallazgos para los puntos finales primario y secundario no fueron significativamente diferentes entre los grupos ivermectina y placebo.

En segundo lugar, el estudio tenía la potencia suficiente para detectar un cociente de riesgo para la resolución de síntomas de 1,4 en el grupo de ivermectina frente a placebo, pero puede haber tenido poca potencia para detectar una reducción más pequeña pero clínicamente significativa en el punto final.

En tercer lugar, no se incluyeron las evaluaciones virológicas, pero las características clínicas que se midieron indirectamente reflejan actividad viral y son de interés durante la pandemia.

Cuarto, el placebo utilizado en los primeros 65 pacientes difirió en el gusto y el olor de la ivermectina. Sin embargo, los pacientes de el mismo hogar no se incluyeron hasta que el placebo con las mismas propiedades organolépticas estaba disponible, y la falta del efecto de la ivermectina sobre el resultado primario fue similar en comparación con cualquier formulación de placebo.

Quinto, 2 resultados secundarios utilizaron una escala ordinal de 8 categorías que en las etapas iniciales requería autoinforme del paciente y permitía así introducir la subjetividad.

En sexto lugar, no se recogieron los datos sobre los niveles plasmáticos de ivermectina.

Séptimo, como ya se señaló, la población de estudio era relativamente joven y los resultados pueden diferir en una población de mayor edad.

Conclusiones

Entre los adultos con COVID-19 leve, un ciclo de 5 días de ivermectina, comparado con placebo, no mejoró significativamente el tiempo hasta la resolución de los síntomas.

Los hallazgos no apoyan el uso de ivermectina para el tratamiento del COVID-19 leve, aunque es posible que se necesiten ensayos más grandes para comprender los efectos de la ivermectina en otros resultados clínicamente relevantes.

Referencias

1. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(2):91-98. doi:[10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023)
2. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Res*. 2020;177:104760. doi:[10.1016/j.antiviral.2020.104760](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760)
3. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851-856. doi:[10.1042/BJ20120150](https://doi.org/10.1042/BJ20120150)

4. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884-1894. doi:[10.1093/ jac/dks147](https://doi.org/10.1093/jac/dks147)
5. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5: protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res.* 2013;99(3):301-306. doi:[10.1016/j.antiviral.2013.06.002](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002)
6. Frontline Covid-19 Critical Care Alliance. Accessed December 19, 2020. <https://covid19criticalcare.com/>
7. US Senate Committee on Homeland Security & Governmental Affairs. Early outpatient treatment: an essential part of a COVID-19 solution, part II. Accessed December 19, 2020. <https://www.hsgac.senate.gov/early-outpatient-treatment-anessential-part-of-a-covid-19-solution-part-ii>
8. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. doi:[10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787)
9. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv.* Preprint posted November 22, 2020. doi:[10.1101/2020.11.21.392639](https://doi.org/10.1101/2020.11.21.392639)
10. Arevalo A, Pagotto R, Porfido J, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *bioRxiv.* Preprint posted November 2, 2020. doi:[10.1101/2020.11.02.363242](https://doi.org/10.1101/2020.11.02.363242)
11. Ministerio de Salud, República del Perú. Resolución ministerial No. 270-2020-MINSA. Accessed December 19, 2020. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF
12. Rodriguez Mega E. Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature.* Accessed December 19, 2020. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02958-2>
13. Ministerio de Salud, Gobierno del Estado de Bolivia. Resolución ministerial No. 0259. Accessed December 19, 2020. <https://www.minsalud.gob.bo/component/jdownloads/?task=download.send&id=425&catid=27&m=0&Itemid=646>
14. Molento MB. COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: a word of caution. *One Health.* 2020;10:100148. doi:[10.1016/j.onehlt.2020.100148](https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148)
15. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:[10.1016/j.healun.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012)
16. Mahajan UV, Larkins-Pettigrew M. Racial demographics and COVID-19 confirmed cases and deaths: a correlational analysis of 2886 US counties. *J Public Health (Oxf).* 2020;42(3):445-447. doi:[10.1093/pubmed/fdaa070](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa070)
17. Karaca-Mandic P, Georgiou A, Sen S. Assessment of COVID-19 hospitalizations by

race/ethnicity in 12 states. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1):131-134.
doi:[10.1001/jamainternmed.2020.3857](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3857)

18. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. doi:[10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282)

19. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of COVID-19: final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi:[10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)

20. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-1057. doi:[10.1001/jama.2020.16349](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349)

21. World Health Organization. WHO R&D blueprint: novel coronavirus: COVID-19 therapeutic trial synopsis. Accessed December 20, 2020. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

22. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Published November 27, 2017. Accessed December 20, 2020. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

23. Wu Z, McGoogan JM. 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.* 2020;323 (13):1239-1242.
doi:[10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648)

24. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, et al; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild COVID-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa1009.

25. Bray M, Rayner C, Noel F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: a report in antiviral research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020;178:104805. doi:[10.1016/j.antiviral.2020.104805](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805)

26. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnol Biotechnol Equipment.* 2020;34:469-74.
doi:[10.1080/13102818.2020.1775118](https://doi.org/10.1080/13102818.2020.1775118)

27. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ICON Study. *Chest.* Published online October 12, 2020. doi:[10.1016/j.chest.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009)

28. Ahmed E, Hany B, Abo Youssef S, et al Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square.* Preprint posted November 17, 2020. doi:[10.21203/rs.3.rs-100956/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1)

29. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in

Baghdad, Iraq. *medRxiv*. Preprint posted October 27, 2020. doi:[10.1101/2020.10.26.20219345](https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345)

30. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square*. Preprint posted November 24, 2020. doi:[10.21203/rs.3.rs-109670/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1)

31. Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. Accessed December 21, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831>

32. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):762-765. doi:[10.1002/cpt.1889m](https://doi.org/10.1002/cpt.1889m)

33. Diazgranados-Sanchez JA, Mejia-Fernandez JL, Chan-Guevara LS, Valencia-Artunduaga MH, Costa JL. Ivermectin as an adjunct in the treatment of refractory epilepsy [article in Spanish]. *Rev Neurol*. 2017;65(7):303-310.

34. Smit MR, Ochomo EO, Aljayyousi G, et al. Safety and mosquitocidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(6):615-626. doi:[10.1016/S1473-3099\(18\)30163-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30163-4)

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)