

## Ivermectina para prevenir hospitalizaciones en pacientes con COVID-19 (IVERCOR-COVID19): un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Julio Vallejos<sup>1</sup>, Rodrigo Zoni<sup>1\*</sup>, María Bangher<sup>1</sup>, Silvina Villamandos<sup>1</sup>, Angelina Bobadilla<sup>2</sup>, Fabian Plano<sup>3</sup>, Claudia Campias<sup>2</sup>, Evangelina Chaparro Campias<sup>4</sup>, Maria Fernanda Medina<sup>1</sup>, Fernando Achinelli<sup>3</sup>, Hector Andres Guglielmone<sup>4</sup>, Jorge Ojeda<sup>3</sup>, Diego Farizano Salazar<sup>3</sup>, Gerardo Andino<sup>4</sup>, Pablo Kawerin<sup>4</sup>, Silvana Dellamea<sup>3</sup>, Antonia Cristina Aquino<sup>3</sup>, Victor Flores<sup>3</sup>, Carolina N. Martemucci<sup>4</sup>, Silvina Maria Martinez<sup>4</sup>, Juan Emanuel Segovia<sup>2</sup>, Paola Itati Reynoso<sup>1</sup>, Noelia Carolina Sosa<sup>1</sup>, Mariana Elizabeth Robledo<sup>1</sup>, Joaquina Maria Guarrochena, Maria Mercedes Vernengo<sup>2</sup>, Natalia Ruiz Diaz<sup>4</sup>, Elba Meza<sup>2</sup> and María Gabriela Aguirre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Cardiología de Corrientes, Bolivar, Corrientes, Argentina.

<sup>2</sup>Epidemiología, Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Corrientes, Corrientes, Argentina.

<sup>3</sup>Hospital de Campaña, Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Corrientes, Ministerio de Salud Pública de Corrientes, Corrientes, Argentina.

<sup>4</sup>Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Corrientes, Corrientes, Argentina.

BMC Infectious Diseases, [doi.org/10.1186/s12879-021-06348-5](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06348-5), 2 de julio, 2021.

### Abstracto

**Antecedentes.** El SARS-CoV2 ha cambiado nuestras vidas. La comunidad científica ha estado investigando la reutilización de tratamientos para prevenir la progresión del COVID-19 en los pacientes.

**Objetivo.** Determinar si el tratamiento con ivermectina puede prevenir la hospitalización en personas con COVID-19 temprano.

**Diseño, entorno y participantes.** Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en personas con COVID-19 en Corrientes, Argentina. Los pacientes con hisopados nasales positivos para SARS-CoV-2 fueron contactados dentro de las 48 horas por teléfono para invitarlos a participar. El ensayo asignó al azar a 501 pacientes entre el 19 de agosto de 2020 y 22 de febrero del 2021.

**Intervención.** Los pacientes fueron asignados al azar a los brazos de ivermectina (N = 250) o placebo (N = 251) en una dosis escalonada, según el peso del paciente, durante 2 días.

**Principales resultados y medidas.** La eficacia de la ivermectina para prevenir hospitalizaciones se evaluó como resultado primario. Evaluamos los resultados secundarios en relación con la seguridad y otros puntos finales de eficacia.

**Resultados.** La edad media fue de 42 años (DE  $\pm$  15,5) y la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la inclusión fue de 4 días [rango intercuartílico 3-6].

El resultado primario de hospitalización se alcanzó en 14/250 (5,6%) individuos en grupo de ivermectina y 21/251 (8,4%) en el grupo de placebo (razón de probabilidades, odds ratio 0,65; intervalo de confianza del 95%, 0,32-1,31; p = 0,227).

El tiempo hasta la hospitalización no fue estadísticamente diferente entre los grupos.

El tiempo medio desde la inscripción al estudio al inicio del soporte ventilatorio mecánico invasivo (MVS) fue de 5,25 días (DE  $\pm$  1,71) en el grupo de ivermectina y de 10 días (DE  $\pm$  2) en el grupo placebo, (p = 0,019).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los otros resultados secundarios incluida la negativización de la PCR y los resultados de seguridad.

**Limitaciones.** Bajo porcentaje de eventos de hospitalización, dosis de ivermectina y sin incluir solo población de alto riesgo.

**Conclusión.** La ivermectina no tuvo un efecto significativo en la prevención de la hospitalización de pacientes con COVID-19.

Los pacientes que recibieron ivermectina requirieron soporte ventilatorio mecánico invasivo antes en su tratamiento.

No se observaron diferencias significativas en cualquiera de los otros resultados secundarios.

**Registro del ensayo.** ClinicalTrials.gov NCT04529525.

## Fondo

---

La vida ha cambiado por completo desde que el SARS-CoV-2 fue declarado una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020. Debido al COVID-19, más de 123.622.286 personas ya han sido infectadas, y más de 2.722.156 han muerto en todo el mundo [1].

El SARS-CoV-2, el agente etiológico del COVID-19, es un virus altamente contagioso y de rápida propagación [2, 3]. El curso de la enfermedad puede tener un espectro variado de manifestaciones, desde infecciones asintomáticas hasta enfermedad leve, moderada, o enfermedad pulmonar grave, con insuficiencia multiorgánica y muerte del paciente [4].

La comunidad científica ha investigado múltiples terapias para la prevención y / o tratamiento del COVID-19. Este espectro incluye antivirales inmunomoduladores, terapias con plasma de convalecencia o plasma hiperinmune equino, anticoagulantes, antibióticos, inhibidores del sistema de renina angiotensina y glucocorticoides, entre otros [5-11].

Sin embargo, ninguna de las terapias mencionadas tuvo algún efecto en la inhibición de la replicación viral, ni han ido ampliamente utilizadas en personas no hospitalizadas con infección leve. Uno de los mayores desafíos para la comunidad científica, es encontrar una droga fácil de administrar, de bajo costo con una eficacia aceptable, para ser administrada a personas en aislamiento domiciliario.

Así, la ivermectina ha despertado interés desde el principio de la pandemia. Es un fármaco antiparasitario declarado por la OMS como medicamento esencial para el tratamiento de ciertas infecciones parasitarias [12] también ha demostrado actividad antiviral contra cierto grupo de virus [13-15].

En un estudio in vitro, se demostró que la ivermectina reduce la replicación del virus SARS-CoV-2 en aproximadamente 5000 veces en las primeras 48 horas [16]. Fue a partir de este estudio que a ivermectina comenzó a evaluarse como un tratamiento potencial y / o preventivo para COVID-19, además de ser utilizado fuera de etiqueta en muchas partes del mundo [17-19].

Se ha demostrado que la ivermectina es un fármaco seguro para la administración oral incluso en dosis más altas de lo habitual y por más tiempo que las indicaciones estándar [20].

La evidencia actual sobre la eficacia de la ivermectina el para el tratamiento de pacientes con COVID-19 aún no está clara [21, 22], y la OMS recomienda su uso solo para estudios clínicos [23]. Por tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la ivermectina en la prevención de las hospitalizaciones en los pacientes con COVID-19 (IVERCOR-COVID19) [24].

## Métodos

---

### Diseño y supervisión de ensayos

Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se realizó en la comunidad entre el 19 de agosto del 2020 y 22 de febrero del 2021 en la provincia de Corrientes, Argentina. Este ensayo fue realizado por el Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Corrientes en coordinación con el Instituto de Cardiología de Corrientes “Juana F. Cabral”. Fue autorizado por el Comité de Bioética de Investigación de Ciencias de la Salud (HSRBC) de la Facultad de la Universidad Nacional de Medicina del Noreste (UNNE), Argentina (Anexo complementario). El estudio ha sido supervisado por un Comité Directivo y un Comité de Seguridad. El ensayo se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y todos los métodos se realizaron de acuerdo con las pautas y regulaciones pertinentes. El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT04529525) el 27/08/2020 y el protocolo está disponible en línea.

Los autores que han diseñado el protocolo y escrito el manuscrito se enumeran en el apéndice suplementario. Todos los autores recopilaron datos y avalan la exactitud e integridad de los datos y la adherencia del ensayo al protocolo, disponible en el Suplemento Apéndice. Uno de los autores (RZ) analizó los datos, y uno de los principales coautores (RZ) escribió el primer borrador del manuscrito. Nadie más que un autor contribuyó a la redacción del manuscrito. El estudio no fue patrocinado por ninguna industria y ninguno de los autores recibió alguna remuneración por la realización de este ensayo. Los comprimidos (ivermectina y placebo) se fabricaron en la Fábrica de Drogas de Corrientes.

### Participantes del ensayo

Las personas que cumplieron con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión fue elegible para su inclusión.

Las personas debían ser mayores de 18 años, residir en la provincia de Corrientes al momento del diagnóstico, con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR (CFX96 qPCR, Bio-Rad) para la detección de SARS-CoV2, en las últimas 48 horas. Si ellos eran mujeres en edad fértil, debían usar un método anticonceptivo de probada eficacia y seguridad. Todos los individuos debían pesar en el momento de la inclusión hasta o más de 48 kg.

Los participantes fueron excluidos si usaban oxígeno en el hogar o si tenían indicación de hospitalización por COVID-19 en el momento del diagnóstico, o si tenían antecedentes de

hospitalización por COVID-19. Otros criterios de exclusión fueron embarazo o lactancia, alergia conocida a la ivermectina o los componentes de los comprimidos de ivermectina o el placebo, presencia de síndrome de mala absorción, presencia de cualquier otra enfermedad infecciosa aguda concomitante, historial conocido de enfermedad hepática grave y necesidad de diálisis reciente o programada. El uso concomitante de hidroxiclороquina o cloroquina o medicamentos antivirales debido a una patología viral distinta del COVID-19 en el momento de la admisión estaba prohibido, al igual que el uso de ivermectina hasta 7 días antes de la aleatorización. Los individuos con participación en un estudio de investigación que involucró a la administración de un medicamento en los últimos 30 días fueron excluidos. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. Los criterios de inclusión se proporcionan en detalle en el protocolo.

Por orden del Ministerio de Salud de la Provincia de Corrientes, se contactó a todos los pacientes con COVID-19 con fines de rastreo. Durante este contacto telefónico, las personas elegibles fueron invitadas a participar en el ensayo.

Los participantes elegibles fueron visitados en sus hogares por los investigadores para obtener el consentimiento informado y someterse a la aleatorización. En esta visita, se proporcionó a los participantes del ensayo el kit de tratamiento que contenía la medicación aleatorizada y la indicación de la dosis correspondiente y cómo tomarlo.

En el día de la aleatorización (día 0), día 3 ( $\pm$  1 día) y el día 12 ( $\pm$  2 días) un investigador fue a la consulta al hogar del paciente, donde se realizó un hisopado nasal para RT-PCR, se recogieron los signos vitales y se evaluó el cumplimiento del tratamiento. La visita final se consideró el momento en que el paciente recibió la prueba epidemiológica de alta del COVID-19, de acuerdo con las disposiciones del Ministerio de Salud de la Nación Argentina, o el día de la muerte. Se realizó una visita de seguimiento 30 días después de la última visita para evaluar el estado vital.

A lo largo del estudio, uno de los investigadores mantuvo contacto telefónico diario con los participantes, de recopilar los datos relacionados con el estado médico del paciente, historia y eventos adversos.

### **Aleatorización e intervención**

La aleatorización fue realizada por uno de los investigadores a través del sistema basado en web usando bloques permutados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 (Apéndice complementario). El investigador que realizó la aleatorización no fue involucrado en la dispensación del medicamento, inclusión, y seguimiento de los pacientes. El resto de los investigadores estaban cegados al tratamiento recibido, al igual que los pacientes. Los pacientes fueron asignados consecutivamente al kit de tratamiento en orden ascendente en el momento de la inclusión.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignados al azar a ivermectina más tratamiento estándar (SOC, *standard of care*) o placebo más SOC. El SOC estaba de acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de Salud de Argentina.

La dosis de ivermectina utilizada fue la aprobada en Argentina para el tratamiento de otras enfermedades, como las enfermedades parasitarias, y se escalonó según peso. Los que pesaban hasta 80 kg recibieron 2 comprimidos de 6 mg (mg) cada uno en el momento de la inclusión, y otros 2 comprimidos de 6 mg cada 24 horas después de la primera dosis (total 24

mg). Los que pesan más de 80 kg y hasta 110 kg recibieron 3 comprimidos de 6 mg cada uno en el momento de la inclusión y otros 3 comprimidos de 6 mg cada 24 horas después de la primera dosis (total 36 mg). Los que pesaban más de 110 kg recibieron 4 tabletas de 6 mg cada uno en el momento de la inclusión y otros 4 comprimidos de 6 mg cada 24 horas después de la primera dosis (total 48 mg).

Los individuos asignados al azar al placebo recibieron el número equivalente de tabletas de placebo a la dosis de ivermectina basada en el peso, de base y nuevamente después de 24 horas.

### Recopilación de datos

Las características basales, medicación concomitante y el progreso de los pacientes fueron recogidos en la historia clínica de los pacientes, y luego en la base de datos a través de formularios de Google.

Los datos relacionados con el historial médico de los pacientes, síntomas de COVID-19, el progreso diario y los eventos adversos relacionados durante su participación en el estudio fueron recopilados por contacto telefónico. Los signos vitales, las muestras de sangre e hisopados nasales fueron recogidos por uno de los investigadores en el hogar del paciente o en el hospital si el paciente estaba hospitalizado en el momento de algunas de las visitas correspondientes.

En el caso de que alguno de los participantes requiriera hospitalización, esta se realizó en un solo hospital en toda la provincia de Corrientes para los pacientes con COVID-19. Los datos de hospitalización se obtuvieron de la historia clínica digitalizada.

### Resultados

El resultado primario fue la hospitalización por cualquier motivo de los pacientes con COVID-19. Esto se definió como una estadía de al menos 24 horas en una institución de salud, en cualquiera de sus servicios, en cualquier momento desde la aleatorización, hasta la visita del estudio.

Los objetivos secundarios fueron el tiempo de hospitalización en quienes lo requirieron, el uso de soporte ventilatorio mecánico invasivo (MVS), tiempo hasta el soporte ventilatorio mecánico invasivo en aquellos en quienes lo requirieron, hisopados nasales negativos 3 días ( $\pm 1$ ) y 12 días ( $\pm 2$ ) desde la inclusión del estudio, diálisis, seguridad de la ivermectina (frecuencia de eventos adversos) y mortalidad por todas las causas. Todos los resultados se midieron a partir de la aleatorización a la visita de fin del estudio.

### Análisis estadístico

Para calcular el tamaño de la muestra, se supuso que el 10% de los pacientes requerirían hospitalización, aplicando un nivel de significancia estadística de 0.05, y con una potencia estadística del 80%. Cuando se diseñó la prueba, no había pruebas suficientes del beneficio potencial de la ivermectina en estos pacientes, por lo tanto, los cálculos se basaron en una razón de posibilidades estimada en el brazo de ivermectina entre 0.3 y 0.5 con el objetivo de incluir un total de 500 pacientes (250 pacientes en cada grupo).

Las variables continuas se expresaron como medias [ $\pm$  desviación estándar (DE)] o medianas [con rango intercuartil (IQR) 25–75] según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Las variables continuas

se compararon en ambos grupos mediante la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney según su distribución. Las variables categóricas se compararon entre grupos utilizando la prueba de chi-cuadrado.

Para el análisis del resultado primario, se utilizó regresión logística para presentar la razón de posibilidades y el correspondiente IC del 95%. Para los resultados secundarios, se utilizó la regresión logística si el resultado secundario era categórico. La prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney se utilizó si la variable era continua, y según su distribución.

Además, se realizó un análisis de supervivencia libre de hospitalización utilizando la prueba de rango logarítmico con su correspondiente curva de Kaplan-Meier y prueba de regresión de Cox. El punto de seguridad se analizó utilizando ecuaciones generalizadas estimadas, considerando que el mismo paciente podría haber tenido más de un evento adverso.

Los análisis de subgrupos se preespecificaron según si los pacientes eran sintomáticos o asintomáticos, según la edad (<65 años o  $\geq$  65 años), y en los pacientes sintomáticos según la duración de los síntomas antes de la inclusión en el estudio (<7 días o  $\geq$  7 días). Fue planeado un análisis multivariable preespecificado del resultado primario (Apéndice complementario).

Se realizaron análisis intermedios preespecificados que incluyen 125, 250 y Se realizaron 375 pacientes para evaluar la eventual necesidad de terminación anticipada del estudio de acuerdo con el límite Haybittle-Peto para el que un valor de  $p < 0,001$ , que fue considerado significativo (Apéndice complementario). Los resultados de estos análisis se informaron al Comité Directivo, el Comité de Seguridad y el HSRBC de la Facultad de Medicina de la UNNE. En todos los casos, cada comité aconsejó la continuación del estudio según lo previsto.

Los pacientes fueron analizados según el grupo al que fueron asignados durante la aleatorización independientemente de si posteriormente recibieron ivermectina o placebo o no se adherieron al cumplimiento del tratamiento (análisis por intención de tratar).

Se asignó que los datos faltantes del criterio de valoración principal serían considerados como hospitalizaciones, pero no hubo ninguna. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se utilizó la versión de software 16.0 / SE de Stata (StataCorp) para el análisis.

## Resultados

---

Durante el período de estudio, se evaluó la elegibilidad de 22.533 casos positivos de SARS-CoV-2, de los cuales 501 pacientes fueron incluidos (**Figura 1**). 250 pacientes fueron asignados al azar a ivermectina y 251 a placebo. En el grupo de ivermectina, 249 pacientes tuvieron un cumplimiento del 100% y 1 cumplió con el 50%. En el grupo placebo, 248 los pacientes tuvieron un cumplimiento del 100%, 2 pacientes tuvieron un cumplimiento del 50% y 1 paciente tuvo un cumplimiento del 0%. Considerando que se realizó un análisis por intención de tratar, todos los 501 pacientes fueron incluidos para el análisis de los resultados primarios y secundarios. No hubo cruces de ramas.

Criterio de inclusión número 2: confirmación del diagnóstico de COVID-19 por PCR de SARS-CoV2 en las últimas 48 horas; Criterio de exclusión número 10: uso de ivermectina hasta 7 días antes de la aleatorización; ITT: intención de tratar.

Las características iniciales de los participantes fueron similares entre los 2 grupos de estudio (**Tabla 1**). La edad media fue de 42,49 años (DE  $\pm$  15,51), 237 pacientes eran mujeres (47,31%) y 481 pacientes estaban sintomáticos (96,01%) para COVID-19.

El peso medio fue de 81,511 kg (DE  $\pm$  18.373), 119 pacientes eran hipertensos (23,80%) y 48 (9,62%) eran diabéticos.

El número medio de días desde la aleatorización al día 3 (primer hisopado del estudio) fue de 3,28 (DE  $\pm$  0,68); al día 12, (segundo hisopado del estudio) fue 10,06 (DE  $\pm$  1,63) días; y al final de la visita del estudio fue de 12,43 (DE  $\pm$  3,84) días. En el grupo de pacientes sintomáticos, el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la inclusión en el estudio fue de 4 días (IQR 3-6).

La dosis media de ivermectina utilizada en el grupo de ivermectina fue de 192,37  $\mu$ g / kg / día (DE  $\pm$  24,56). Los 501 pacientes completaron los 30 días seguimiento después de la visita final. Las características basales, el tratamiento concomitante antes de la inscripción en el estudio, los valores de laboratorio y la exploración física en cada grupo se puede ver en la **Tabla 1**.

### Resultado primario

El ensayo finalizó cuando el último paciente incluido logró la visita de fin de estudio. De todos los individuos que participaron en el estudio, 35 (6,99%) requirieron hospitalización en cualquier momento desde aleatorización a su visita de fin de estudio. De estos, 14 (5,60%) pertenecían al grupo de ivermectina y 21 (8,37%) al grupo placebo. Estadísticamente no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos [razón de posibilidades 0,65; IC del 95%, 0,32-1,31; p = 0,227] (**Tabla 2**).

### Medidas de resultado secundarias

Los resultados secundarios se proporcionan en la **Tabla 2**. En el grupo de pacientes que requirieron hospitalización, la mediana tiempo en el brazo de ivermectina desde la inscripción en el estudio hasta la hospitalización fue de 3,5 días (IQR 3-5) y en el grupo placebo el brazo fue de 3 días (IQR 2-5), con diferencia no estadísticamente significativa; p = 0,59. (**Figura S2**).

Al analizar tiempo de supervivencia libre de hospitalización, tampoco hubo diferencia significativa (cociente de riesgo 0,66; IC del 95%: 0,33–1,29; prueba de rango logarítmico p = 0,22) (**Figura 2**).

Se requirió asistencia ventilatoria mecánica invasiva en 4 pacientes (1,6%) del grupo de ivermectina y en 3 pacientes (1,2%) en el grupo de placebo grupo con una diferencia no estadísticamente significativa (razón de probabilidades, odds ratio 1,34 IC del 95%: 0,30 a 6,07; p = 0,7) (**Figura S3**). En este grupo de pacientes, el tiempo medio desde la inscripción en el estudio hasta la asistencia respiratoria mecánica invasiva fue de 5,25 días (DE  $\pm$  1,71) en el grupo de ivermectina y 10 días (DE  $\pm$  2) en el grupo placebo con diferencia estadística (p = 0.019) (**Figura S4**).

Al analizar los resultados de RT-PCR de los hisopados nasales, el resultado del día 3 ( $\pm$  1) fue negativo para el SARS-CoV-2 en 113 pacientes (47,08%) en el grupo de ivermectina y en 120 pacientes (49,79%) en el grupo de placebo, con una diferencia no estadísticamente significativa (razón de probabilidades 0,90; IC del 95%: 0,63-1,28; p = 0,55) (Fig. S5). La RT-PCR en el día 12 ( $\pm$  2) fue negativa para el SARS-CoV-2 en 212 pacientes (89,08%) y 221 pacientes (92,47%) en los grupos de ivermectina y placebo, respectivamente (razón de probabilidades 0,76; IC del 95%: 0,45-1,27; p = 0,29) (**Figura S6**).

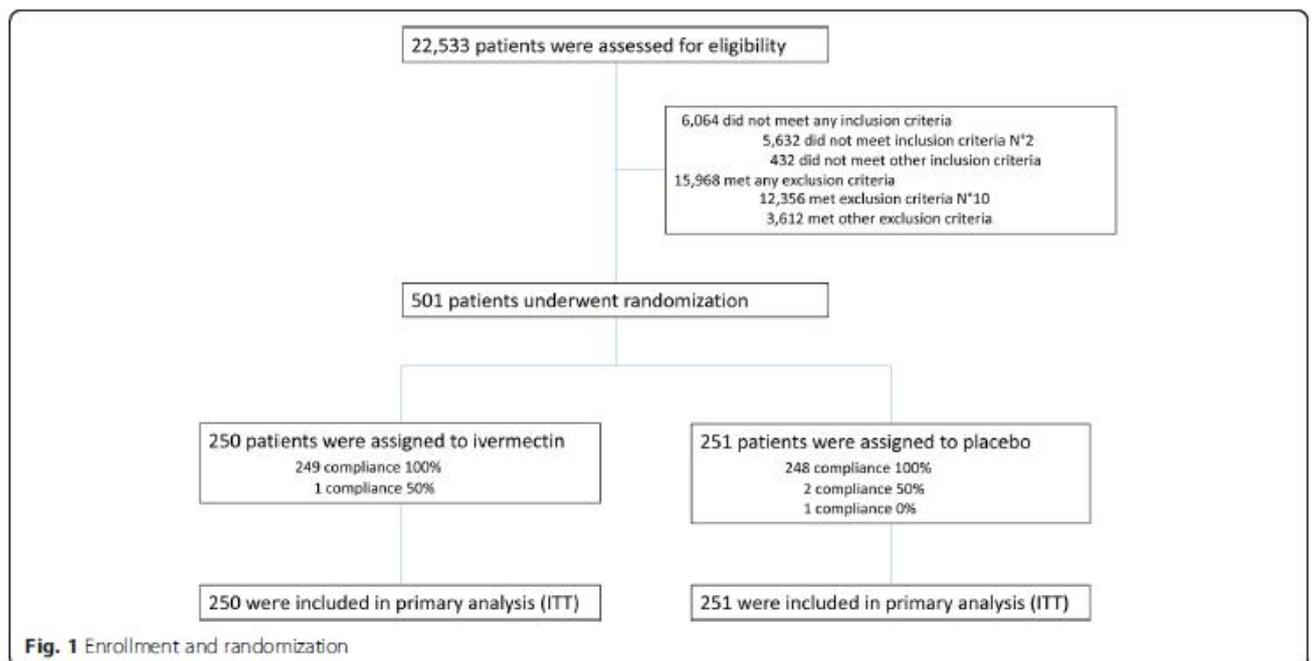
El perfil de seguridad, medido por la necesidad de diálisis, eventos adversos, y la mortalidad por todas las causas fue similar entre grupos. Solo 2 pacientes de los 501 participantes del

estudio requirieron diálisis, 1 en cada uno de los grupos (0,4% por grupo; razón de posibilidades 1,00; IC del 95%: 0,06–16,14;  $p = 1$ ) (**Figura S7**). La mortalidad por todas las causas fue de 7 casos (1,40%) de los 501 pacientes, de los cuales 4 eran pacientes (1,60%) del grupo ivermectina y 3 eran pacientes (1,20%) en el grupo placebo, con una diferencia no estadísticamente significativa (odds ratio 1,34 IC del 95%: 0,30 a 6,07;  $p = 0,72$ ) (Figura S8). En el período de seguimiento entre la última visita y los 30 días posteriores, no se registraron nuevas muertes.

Finalmente, al analizar el punto de seguridad de la ivermectina en términos de sus eventos adversos, no se observaron eventos durante el estudio por protocolo. Eventos adversos no serios ocurrieron en 79 pacientes (15,77%) de los 501 participantes, con un total de 98 eventos adversos no graves, distribuidos en 45 eventos (18,00%) en el grupo de ivermectina y 53 eventos (21,11%) en el grupo placebo ( $p = 0,6$ ) (**Figura S9 y Tabla 3**). Ninguno de los pacientes interrumpió la medicación del estudio debido a al efecto de los eventos adversos.

### Análisis de subgrupos

Al analizar los subgrupos preespecificados, no se encontraron diferencias en las hospitalizaciones (**Figuras S10-S15 y Tabla S1-S6**).



**Table 1** Baseline characteristics

Variables	Ivermectin (N = 250)	Placebo (N = 251)
Demographic characteristics		
Age years, mean ( $\pm$ SD)	42.58 (15.29)	42.40 (15.75)
< 65 years, N (%)	229 (91.6)	231 (92.03)
Weight Kg, mean ( $\pm$ SD)	81.708 (18.507)	81.313 (18.273)
Dose $\mu$ g/Kg/day, mean ( $\pm$ SD)	192.37 (24.56)	190.61 (23.93)
Women, N (%)	111 (44.4)	126 (50.2)
Hypertension, N (%)	53 (21.3)	66 (26.3)
Diabetes mellitus, N (%)	21 (8.4)	27 (10.8)
Smoker, N (%)	27 (10.8)	25 (10.0)
Former smoker, N (%)	72 (28.9)	71 (28.3)
Asthma, N (%)	16 (6.4)	20 (8.0)
COPD, N (%)	7 (2.8)	7 (2.8)
Previous myocardial infarction, N (%)	3 (1.2)	6 (2.4)
Previous coronary angioplasty, N (%)	3 (1.2)	1 (0.4)
Previous stroke, N (%)	1 (0.4)	4 (1.6)
Heart failure, N (%)	1 (0.4)	3 (1.2)
Cancer, N (%)	4 (1.6)	2 (0.8)
Previous cancer, N (%)	6 (2.4)	4 (1.6)
Any comorbidity, N (%)	143 (57.66)	149 (59.84)
Symptoms / Swabs		
Symptomatic by COVID-19, N (%)	240 (96.0)	241 (96.0)
Days from symptoms started to inclusion, median (IQR)	4 (3–5)	4 (3–6)
Days from inclusion to swab 1, mean ( $\pm$ SD)	3.26 (0.66)	3.30 (0.71)
Days from inclusion to swab 2, mean ( $\pm$ SD)	9.99 (1.56)	10.13 (1.69)
Previous treatment		
Beta blockers, N (%)	17 (6.8)	21 (8.4)
ACEI, N (%)	13 (5.2)	16 (6.4)
ARB, N (%)	28 (11.2)	36 (14.3)
Aspirin, N (%)	14 (5.6)	19 (7.6)
Statins, N (%)	22 (8.8)	16 (6.4)
Puff inhalation, N (%)	10 (4.0)	11 (4.4)
Corticosteroids, N (%)	12 (4.8)	11 (4.4)
Laboratory values		
Hematocrit %, mean ( $\pm$ SD)	44.63 (5.12)	43.29 (4.90)
Hemoglobin g/dL, mean ( $\pm$ SD)	14.79 (1.79)	14.32 (1.73)
White blood count, mean ( $\pm$ SD)	5931.33 (1952.79)	5550.96 (1778.07)
Platelets / $\mu$ L, mean ( $\pm$ SD)	232,394.38 (66,306.41)	222,032 (64,476.13)
Creatinine mg/dL, mean ( $\pm$ SD)	0.79 (0.25)	0.81 (0.28)
Urea g/L, median (IQR)	0.30 (0.24–0.37)	0.30 (0.24–0.38)
AST U/L, median (IQR)	27 (21–39)	27 (20–41)
ALT U/L, median (IQR)	31 (18–50)	29 (18–52)
Alkaline phosphatase U/L, median (IQR)	187 (151–234)	187 (153.5–243.5)
Total bilirubin mg/dL, median (IQR)	0.30 (0.20–0.42)	0.30 (0.20–0.42)
Vital signs		

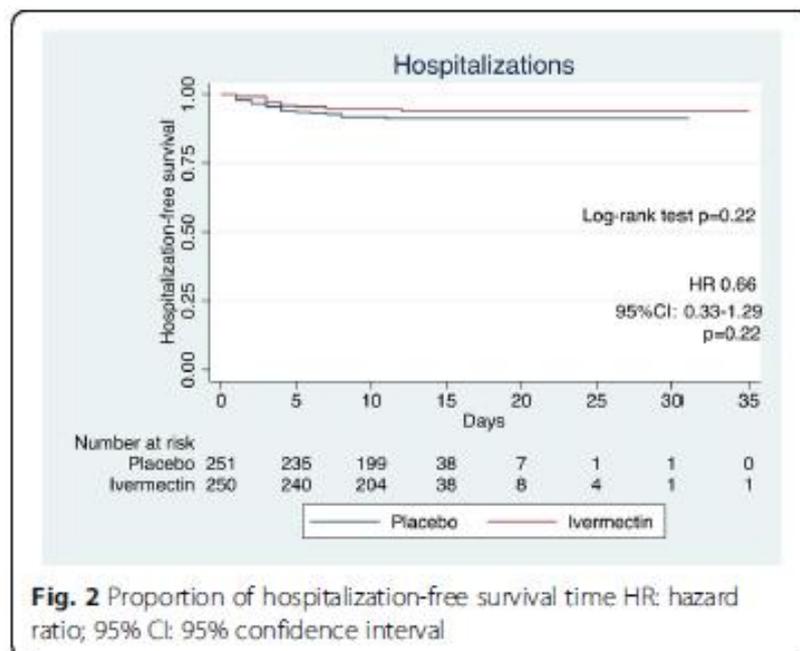
**Table 1** Baseline characteristics (*Continued*)

Variables	Ivermectin (N = 250)	Placebo (N = 251)
V#1 Heart rate b/m, mean ( $\pm$ SD)	83.18 (13.64)	82.29 (13.41)
V#1 Oxygen saturation %, mean ( $\pm$ SD)	96.09 (3.16)	96.31 (2.01)
V#1 Axillary temperature °C, mean ( $\pm$ SD)	36.15 (0.84)	36.09 (0.80)
V#2 Heart rate b/m, mean ( $\pm$ SD)	82.05 (12.65)	83.29 (13.35)
V#2 Oxygen saturation %, mean ( $\pm$ SD)	96.13 (2.28)	96.04 (2.42)
V#2 Axillary temperature °C, mean ( $\pm$ SD)	35.99 (0.75)	36.03 (0.77)

SD standard deviation; Kg kilograms;  $\mu$ g/Kg/day micrograms/kilogram/day; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19 coronavirus disease 19; IQR interquartile range; ACEI angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB angiotensin receptor blockers; g/dL grams/deciliter;  $\mu$ L microliter; mg/dL milligrams/deciliter; g/L grams/liter; U/L units/liter; V# visit number; b/m beats/minute; °C Celsius degrees; V#1: day 0; V#2: day 3.

**Table 2** Outcomes from randomization to end of study visit 95% CI: 95% confidence interval; IQR: interquartile range; MVS: mechanical ventilatory support; SD: standard deviation; # total number of events, \* All adverse events were non-serious

Outcome	Ivermectin (N = 250)	Placebo (N = 251)	Odds Ratio (95% CI)	p value
Primary				
Hospitalization, N (%)	14 (5.60)	21 (8.37)	0.65 (0.32–1.31)	0.227
Secondary				
Time to hospitalization days (in those who were hospitalized), median (IQR)	3.5 (3–5)	3 (2–5)	–	0.59
Invasive MVS, N (%)	4 (1.60)	3 (1.20)	1.34 (0.30–6.07)	0.70
Time to invasive MVS days (in those who required MVS), mean ( $\pm$ SD)	5.25 (1.71)	10 (2)	–	0.019
Negative nasal swab day 3, N (%)	113 (47.08)	120 (49.79)	0.90 (0.63–1.28)	0.55
Negative nasal swab day 12, N (%)	212 (89.08)	221 (92.47)	0.76 (0.45–1.27)	0.29
Dialysis, N (%)	1 (0.40)	1 (0.40)	1.00 (0.06–16.14)	1
All-cause mortality, N (%)	4 (1.60)	3 (1.20)	1.34 (0.30–6.07)	0.70
Safety (adverse events)#, total (%) *	45 (18.00)	53 (21.11)	–	0.6

**Fig. 2** Proportion of hospitalization-free survival time HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

**Table 3** Description of non-serious adverse events

	<b>Ivermectin (N = 250)</b>	<b>Placebo (N = 251)</b>
Non-serious adverse event, N (%)	45 (18)	53 (21.11)
Perianal abscess, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Anosmia, N (%)	3 (1.2)	1 (0.4)
Asthenia, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Headache, N (%)	1 (0.4)	5 (2)
Diarrhea, N (%)	6 (2.4)	8 (3.2)
Dysgeusia, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Dyspnea, N (%)	1 (0.4)	3 (1.2)
Back pain, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Chest pain, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Worsening muscle pain, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Epistaxis, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Fatigue, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Fever, N (%)	4 (1.6)	4 (1.6)
Stomach flu, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Dizziness, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Myalgia, N (%)	3 (1.2)	0 (0)
Nauseas, N (%)	1 (0.4)	4 (1.6)
Pneumonia, N (%)	16 (6.4)	8 (3.2)
Odynophagia, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Palpitations, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Rash, N (%)	0 (0)	2 (0.8)
Dry cough, N (%)	0 (0)	7 (2.8)
Urticaria, N (%)	1 (0.4)	2 (0.8)
Vomiting, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Arthralgia, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Sciatica, N (%)	0 (0)	1 (0.4)
Progression of dyspnea, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Abdominal pain, N (%)	1 (0.4)	0 (0)
Foot trauma, N (%)	1 (0.4)	0 (0)

## Discusión

En este ensayo, el tratamiento con ivermectina en pacientes con COVID-19 leve o moderado no tuvo un efecto significativo en la prevención de la hospitalización de los pacientes con COVID-19.

En los puntos finales secundarios, no se encontraron diferencias significativas, excepto por el tiempo transcurrido desde la hospitalización a la asistencia ventilatoria mecánica invasiva, donde los pacientes que recibieron la ivermectina lo requirieron significativamente antes.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio doble ciego, controlado con placebo y revisado por pares para la publicación, en el que se evaluó la eficacia de la ivermectina en la prevención de las hospitalizaciones [25-27].

En un metaanálisis que incluyó a 629 pacientes de 4 estudios, comparando la ivermectina con placebo, se observó como un resultado secundario, que la ivermectina se asoció con mejoría clínica en los pacientes. En este metaanálisis se observa que la calidad de la evidencia de los estudios es discutible [28].

Un informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recientemente publicado sobre las diferentes terapias para el tratamiento del COVID, cita un metaanálisis que incluyó 4837 pacientes, en el que no hubo una reducción significativa de las hospitalizaciones de los pacientes con COVID-19 leve a moderado y que han sido tratados con ivermectina [29]. Estos resultados están de acuerdo con los encontrados en IVERCOR-COVID19, pero es de destacar que los estudios incluidos en estos metaanálisis tienen limitaciones metodológicas que hacen que su calidad también sea discutible.

De acuerdo con los resultados de nuestro ensayo, se ha publicado recientemente un estudio aleatorizado doble ciego. Este estudio analizó 398 pacientes según si habían recibido ivermectina o placebo. No se observaron diferencias significativas en el resultado primario de mejoría de los síntomas [22].

El hecho de que no se encontraron diferencias significativas en el criterio de valoración principal de las hospitalizaciones en este estudio puede deberse a diferentes factores.

El primero es que la ivermectina no es eficaz en este grupo de pacientes para prevenir las hospitalizaciones.

El segundo es que el ensayo IVERCOR-COVID19 no tiene la potencia suficiente porque la tasa de hospitalización fue menor de lo esperado que cuando se realizó en el cálculo del tamaño de la muestra, así como el hecho de que se estimó una reducción ambiciosa del 50% al 70% de variable principal.

En tercer lugar, la dosis de ivermectina ajustada al peso de los pacientes fue baja, que en por un lado podría corroborar que estas dosis no son efectivas, pero alternativamente podría brindar la oportunidad para estudiar la eficacia de dosis más altas de ivermectina.

No hubo diferencias significativas con respecto a los hisopados negativos a los  $3 \pm 1$  días y  $12 \pm 2$  días con el uso de ivermectina. Estos resultados difieren de los encontrados en un estudio retrospectivo en el que la mediana del aclaramiento viral del SARS-CoV-2 fue de 4 días en el grupo de ivermectina y 15 días en el grupo de placebo [30]. Asimismo, los resultados también difieren de los encontrados en un estudio prospectivo de 72 pacientes en los que el uso de ivermectina (12 mg una vez diariamente durante 5 días) se asoció con una reducción significativa en el aclaramiento viral de 3 días en comparación con placebo (9,7 frente a 12,7 días) [31]. Sin embargo, están de acuerdo con un estudio piloto doble ciego en el que la administración de ivermectina no se asoció con un aumento en el aclaramiento viral a los 7 días [32].

La tendencia no significativa en la reducción de las hospitalizaciones de los pacientes en el grupo ivermectina no se muestra en el punto final secundario de hisopados nasales negativos. Esto podría estar de acuerdo con la hipótesis de que la ivermectina protege a la célula huésped sin atacar directamente el SARS-CoV-2 que, de forma total o parcialmente, podría mantenerse en el cuerpo del anfitrión, pero con menos virulencia [16]. Esta hipótesis debe confirmarse con futuros estudios de investigación.

Aunque no se observaron diferencias significativas en el uso de soporte ventilatorio mecánico invasivo, los pacientes en el grupo de ivermectina lo requirieron 4.75 días antes que los que recibieron placebo. Aunque solo 7 pacientes del número total de participantes del estudio requirieron soporte ventilatorio mecánico invasivo, esta diferencia en el grupo de la ivermectina en términos de su precocidad fue estadísticamente significativa. Esto podría generar diferentes y dispares hipótesis, como que los pacientes que recibieron ivermectina requirieron más de este apoyo debido al fármaco, que estos pacientes que recibieron ivermectina y requirieron el apoyo tenía condiciones más severas, o debido al azar, por el pequeño número de pacientes que presentó este evento.

En cuanto a la mortalidad, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. El estudio no fue diseñado para evaluar este punto principalmente, y la mortalidad total en el ensayo fue del 1,40% (N = 7). El metaanálisis antes mencionado que incluyó a 629 pacientes tenía el objetivo principal evaluar la mortalidad, que fue significativamente reducido en un 47% [28]. En el metaanálisis de pacientes de la OPS que recibieron ivermectina, no se observó una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad, con las limitaciones de los estudios incluidos [29]. Debido al bajo número de eventos de mortalidad notificados en IVERCOR-COVID19 y que el estudio no fue diseñado principalmente para evaluar este punto final, no se puede descartar que la diferencia no significativa encontrada se debe a la oportunidad.

Al evaluar la seguridad de la ivermectina, no se observaron efectos adversos graves. Se observaron eventos y no hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos no graves en comparación al placebo. Muchos eventos observados podrían estar relacionados al curso de la enfermedad sin poder diferenciar si se atribuyeron al fármaco del estudio.

Por protocolo, una vez incluidos los pacientes en IVERCOR-COVID19, la aparición de cualquier síntoma nuevo o el empeoramiento de uno existente se consideró como evento adverso, por lo tanto, muchos de estos eventos podrían estar relacionados a la enfermedad del COVID-19. Aproximadamente, se informó 1 evento adverso no grave por cada 5 pacientes.

No se realizó el análisis multivariado inicialmente planeado ya que no se encontraron diferencias significativas en el análisis univariado del resultado primario.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el porcentaje de eventos en relación con el resultado primario fue por debajo de la estimación, por lo que esta prueba tuvo poca potencia.

En segundo lugar, la dosis media de ivermectina fue de 192,37  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{día}$  (DE  $\pm$  24,56), que está por debajo de las dosis propuestas como probablemente eficaz [20, 33].

En tercer lugar, se incluyó una población de mediana edad que, de acuerdo con el primer punto planteado en esta sección, que tuvo eventos de hospitalización por debajo del 10% establecido en el momento de calcular el tamaño de la muestra. Por otro lado, incluir una

población con estas características aumenta la validez externa del estudio. Se podría considerar analizar la eficacia de la ivermectina en una población con alto riesgo de hospitalización en ensayos futuros.

Cuarto, no se midieron los niveles de ivermectina en sangre, por lo que no podemos conocer la biodisponibilidad del fármaco en estos pacientes o los niveles de ivermectina que se alcanzaron en plasma.

Por último, no lo hicimos incluimos ninguna escala para determinar la gravedad de los pacientes que estaban inscritos. En el momento de la inclusión en IVERCOR-COVID19, los pacientes no tenían criterios de hospitalización, por lo tanto, no podemos determinar si la población incluida fue mayoritariamente con una condición leve o moderada, o si había una distribución similar entre ambos grupos.

En el ensayo IVERCOR-COVID19, en pacientes con un hisopado nasal para COVID-19 positivo por técnica RT-PCR en las últimas 48 horas, la ivermectina en una dosis escalonada según el peso del paciente durante 2 días, no tuvo ningún efecto significativo sobre la prevención de la hospitalización de pacientes con COVID-19.

No se observaron diferencias significativas en los resultados secundarios, como el tiempo transcurrido desde la inscripción en el estudio a la hospitalización en quienes lo requirieran.

Además, no se observaron diferencias significativas en el uso de soporte ventilatorio mecánico invasivo, el requisito de diálisis, hisopados nasales negativos a los 3 y 12 días después de la inscripción en el estudio o en caso de mortalidad por todas las causas.

Los pacientes que recibieron ivermectina requirieron tratamiento de soporte ventilatorio mecánico antes. El uso de ivermectina no se asoció con un aumento de los eventos adversos.

## Referencias

---

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus resource center. Accessed 22 Mar 2021. <https://coronavirus.jhu.edu>. 2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
4. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
5. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F and Andreoni P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02569-9>, 16, 2, 281, 308.

6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1813–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
8. Al-Abdouh A, Bizanti A, Barbarawi M, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials*. 2021 Jan 7;101:106272. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106272>.
9. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384(1):20–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
10. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>.
11. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>.
12. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
13. Gotz V, Magar L, Dornfeld D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*. 2016; 6(1):23138. <https://doi.org/10.1038/srep23138>.
14. Tay MY, Fraser JE, Chan WKK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1– non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antivir Res*. 2013;99(3):301–6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.002>.
15. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851–6. <https://doi.org/10.1042/BJ20120150>.
16. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res*. 2020;178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
17. Ministerio de Salud, Republica del Peru. Resolucion ministerial No. 270– 2020-MINSA. Accessed March 8, 2021. [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM\\_270-2020-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/694719/RM_270-2020-MINSA.PDF)
18. Rodriguez Mega E. Latin America’s embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature*. Accessed March 8, 2021. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02958-2>

19. Ministerio de Salud, Gobierno del Estado de Bolivia. Resolucion ministerial No. 0259. Accessed March 8, 2021. <https://www.minsalud.gob.bo/component/jdownloads/?task=download.send&id=425&catid=27&m=0&Itemid=646>
20. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and metaanalysis. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(4):827–34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz524>.
21. Mahmud R, Rahman MM, Alam I, Ahmed KGU, Kabir AKMH, Sayeed SKJB, et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *J Int Med Res.* 2021 May;49(5): 3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>.
22. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, 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):1426–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071>. Epub ahead of print. PMID:33662102.
23. World Health Organization. WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. Accessed 7 June 2021. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-onlybe-,used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>.
24. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, Campias C, Chaparro Campias E, Achinelli F, Guglielmone HA, Ojeda J, Medina F, Farizano Salazar D, Andino G, Ruiz Diaz NE, Kawerin P, Meza E, Dellamea S, Aquino A, Flores V, Martemucci CN, Vernengo MM, Martinez SM, Segovia JE, Aguirre MG Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 21, 965 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04813-1>, 1.
25. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Dhurgham F. Fatak, Khulood K. Kabah and Ahmed S. Abdulamir. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq medRxiv Preprint posted October 27, 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>.
26. Ahmed E, Hany B, Abo Youssef S, Basma Hany, Mohy Hafez and Hany Moussa. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research Square. Preprint posted November 17, 2020. doi:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1>.
27. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: a randomised controlled double blind doce response study in Lagos. medRxiv. Preprint posted January 6, 2021. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131>
28. 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;23:462–9. <https://doi.org/10.18433/jpps31457>.
29. Pan American Health Organization. Ongoing living update of COVID-19 therapeutic options. Summary of evidence. Rapid review, 27 May 2021. Accessed 7 June 2021. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-1921017.pdf?sequence=42&isAllowed=y>.

30. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. Arch Bronconeumol. 2020;56(12):828–30. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2020.08.011>.
31. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis. 2021;103:214–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>.
32. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, 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, placebocontrolled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine. 2021;32:100720. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
33. Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. PLoS One. 2020; 15(11):e0242184.

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))