

Lima, julio de 2020

Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 22-2020

Efectividad y seguridad de Ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19

Actualización al 27 de junio de 2020



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Autor

Fabiola Huaroto¹

Revisor

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Efectividad y seguridad de Ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Actualización al 27 de junio de 2020. Elaborado por Fabiola Huaroto. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mes de 2020. Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 22-2020.

Efectividad y seguridad de Ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Actualización al 27 de junio de 2020.

Serie Síntesis de evidencia COVID-19 N°22-2020

TABLA DE CONTENIDOS

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. OBJETIVO	5
III. METODOLOGÍA.....	5
IV. RESULTADOS	6
V. CONCLUSIONES.....	12
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	12
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	12
VIII. FINANCIAMIENTO	12
IX. REFERENCIAS	13
X. ANEXOS.....	14
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	14
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios	16
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	17

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN

IVERMECTINA COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19

Fecha de búsqueda: 27 junio de 2020

Fecha de elaboración del documento: 06 de julio de 2020

Informe generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

01 estudio incluido tipo cohorte retrospectiva, disponible como manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares.

DESENLACES REPORTADOS:

Ivermectina versus No usarla en pacientes hospitalizados con COVID-19

- Mortalidad (Calidad de evidencia Muy Baja)
- Duración de hospitalización (Calidad de evidencia Muy Baja)

CONCLUSIONES

- Evidencia de certeza Muy baja (un estudio, 280 participantes) encontró una asociación significativa entre el uso de Ivermectina y reducción de la mortalidad.
- No se identificó diferencias respecto a la duración de la hospitalización entre ambos grupos (Certeza de evidencia Muy Baja).
- No se tiene seguridad en los estimados reportados, debido a la Muy baja certeza de la evidencia identificada (riesgo de sesgo muy serio e imprecisión muy seria)

I. INTRODUCCIÓN

Ivermectina, un medicamento antiparasitario y autorizado en el país en su presentación oral para el tratamiento de estrongiloidosis y oncocercosis, ha sido propuesto como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2, al observarse la inhibición de la replicación viral luego su administración a células Vero hSLAM infectadas(1) , a niveles de dosificación muy superiores a los aprobados para uso en humanos. Sin embargo, los estudios preclínicos no resultan suficientes para indicar que Ivermectina resultará en un beneficio clínico en pacientes con COVID-19. Adicionalmente, la Organización Panamericana de la Salud ha emitido un pronunciamiento desaconsejando el uso de Ivermectina para otros fines que no sean aquellos para los que está autorizado(2). Una revisión previa efectuada por UNAGESP con búsqueda hasta fines de abril de 2020, identificó un único artículo disponible como pre-impresión. En consecuencia, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, se ha elaborado la presente revisión a fin de identificar nueva evidencia disponible a la fecha, respecto a la efectividad y seguridad de Ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19.

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la Ivermectina como tratamiento en pacientes hospitalizados por COVID-19.

III. METODOLOGÍA

Para el desarrollo del presente informe se ha seguido las pautas metodológicas señaladas en el Documento técnico N° 01-2020. Metodología para la elaboración de síntesis de evidencias COVID-19. La búsqueda sistemática en las bases científicas fue realizada a partir de la última fecha de búsqueda de la Revisión Rápida N° 07-2020: “Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020”, desde el 23 de abril de 2020 hasta el 27 de junio de 2020 y hasta el 06 de julio únicamente en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE) de la Fundación Epistemonikos (ver Anexo 01).

1. Pregunta PICO abordada

En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 ¿el uso de Ivermectina es efectivo y seguro?

P	Pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 Subgrupos de interés: severidad (casos moderados y severos)
I	Ivermectina, cualquier dosis y duración de tratamiento
C	Placebo o tratamiento estándar que no incluye Ivermectina
O	Efectividad: Mortalidad, mejoría clínica, necesidad o duración de la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), necesidad o duración de oxigenoterapia, duración de estancia en UCI, duración de hospitalización. Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios, discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos.

Para este informe se decidió incluir los siguientes tipos de estudio:

- Estudios primarios, serán incluidos siguiendo la jerarquía de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios caso-control.
- Estudios secundarios: Revisiones sistemáticas que incluyan estudios primarios con los diseños especificados. De identificarse más de una revisión sistemática, se seleccionará aquella con mejor calidad metodológica.
- Idioma: inglés, español y portugués.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 139 citaciones. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos (Ver Anexo 02 y Anexo 03) se identificaron dos artículos: 1) Un estudio reportado en la Revisión rápida No 07-2020, disponible como pre-impresión, no certificado por una revisión por pares (Patel et al 2020), que utilizó información de una base de datos proporcionada por Surgisphere Corp(3). Esta misma base de datos fue utilizada en otros dos estudios, que han sido retractados el 04 de junio de 2020 al no poder garantizarse la veracidad de los datos(4,5). Además, el estudio pre-impresión de Patel ya no se encuentra disponible en el repositorio de pre-impresiones SSRN, donde se presentaba. En consecuencia, el estudio en mención ha sido excluido y 2) Un estudio disponible como manuscrito, aún no publicado ni certificado por una revisión por pares, que cumple con los criterios de elegibilidad para la presente revisión.

Asimismo, se ha tomado conocimiento de la difusión de un artículo sobre el uso de Ivermectina frente a COVID-19 en el Perú(6). Hasta la fecha, no se ha podido identificar que el artículo esté registrado o incluido en alguna base de datos bibliográfica o de pre-impresión de artículos científicos y por tanto no es posible asegurar que éste haya sido presentado a alguna revista científica. El referido artículo además de calificar como artículo de revisión, cita el manuscrito ya retirado(3) y no cumple los criterios de elegibilidad para la revisión.

4.1. Características del estudio incluido

Rajter et al 2020(7), reportan un estudio disponible como pre-impresión (versión publicada el 10 de junio de 2020) y corresponde a una cohorte retrospectiva realizada en 04 hospitales de Florida, Estados Unidos, en base a la información de los registros médicos de 280 adultos hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y con cuadro severo y no severo de COVID-19. El estudio definió como severo a los pacientes que requirieron $FiO_2 \geq 50\%$ u oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva o intubación y ventilación mecánica. En tanto que calificó como no severo a aquellos que no requerían oxígeno o necesitaban oxígeno de bajo flujo. Los pacientes se clasificaron en dos grupos de tratamiento en función de si habían recibido Ivermectina en cualquier momento durante la hospitalización. La decisión de prescribir ivermectina, hidroxiquina, azitromicina u otros medicamentos dependió del criterio de los médicos tratantes. El estudio no efectuó un cálculo formal del tamaño muestral. Los desenlaces reportados incluyen: 1) mortalidad por todas las causas (desenlace primario, no se precisa el punto temporal del análisis) con análisis ajustado a edad, sexo, estado de fumador (2 categorías), raza (4 categorías), comorbilidades (diabetes, enfermedad cardíaca, pulmonar e hipertensión), IMC, severidad (2 categorías), $PAM \leq 70$ mmHg, recuento de leucocitos, recuento de linfocitos y uso de hidroxiquina y azitromicina. Asimismo, reporta este desenlace para los subgrupos de pacientes severos y no severos; 2) Duración de hospitalización y 3) extubación exitosa. Respecto a desenlaces de seguridad, la única mención está disponible en la discusión del artículo donde los autores señalan que no observaron ningún efecto secundario significativo del uso de Ivermectina. Información adicional es proporcionada en la Tabla 01.

Tabla 01. Características principales del estudio incluido.

Datos del estudio	Rajter et al (7)
Diseño /Tipo	Cohorte retrospectiva, Manuscrito no publicado.
Lugar y entorno	Estados Unidos, Hospitalización
Tamaño muestral Asignados	N=280 Ivermectina=173 Control (No ivermectina) =107
Población	Edad: 59.6 ± 17.9, Sexo masculino: 54.6% Obesidad: 41.6% vs 39.3% Diabetes: 34.1% vs 29% Hipertensión: 21.4% vs 12.2% Enfermedad cardíaca: 14.5% vs 16.8% Enfermedad pulmonar: 8.9% vs 13.1% Enfermedad neurológica: 11.6% vs 7.5% Enfermedad renal: 8.1% vs 9.4% Enfermedad tiroidea: 9.3% vs 6.6% Cáncer: 5.2% vs 7.5% VIH: 4.6% vs 1%
Severidad al ingreso del estudio	COVID-19 severo y no severo Severo: 28.3% vs 24.3% No severo: 71.7% vs 75.7%
Tiempo de enfermedad	No reportado
Intervención	Ivermectina 200 mcg/kg en adición al tratamiento estándar 13 pacientes recibieron una segunda dosis en el día 7
Comparador	Tratamiento estándar, sin Ivermectina
Co-intervenciones	Soporte ventilatorio Hidroxicloroquina: 90.2% vs 97.2% Hidroxicloroquina + Azitromicina: 82.7% vs 91.6% Otras: No hay información
Desenlace Mortalidad	Reportado, Punto temporal del análisis no reportado Mortalidad por todas las causas (n=280) Mortalidad en COVID-19 severo (n=75) Mortalidad en COVID-19 no severo (n=205)
Desenlaces clínicos	Duración de hospitalización Extubación exitosa
Desenlaces de seguridad	No reportado

4.2. Principales hallazgos

Mortalidad

La mortalidad global fue de 18.9%. En el subgrupo de pacientes definidos como severos, alcanzó el 53.3%, en tanto que la mortalidad en casos no severos fue de 6.3%. El análisis efectuado en 280 pacientes identificó diferencias respecto a mortalidad (punto temporal no reportado) entre aquellos que recibieron Ivermectina en algún momento durante su hospitalización versus aquellos que no la recibieron (grupo control) (15% vs 25,2%; Diferencia de riesgo: -10,2% IC 95%: -20 a -0,4; RR: 0,6 IC 95%: 0,37 a 0,96, p=0,04). La

asociación permaneció significativa luego del análisis mediante regresión logística múltiple (OR ajustado: 0.27; IC 95%: 0.09 - 0.85). El análisis efectuado en el subgrupo de pacientes severos (75 pacientes) también mostró una asociación del uso de ivermectina con la reducción de la mortalidad (38,8% versus 80,7%, Diferencia de -42% IC 95%: -62,4 a -21,6; RR: 0,48 IC 95%: 0,32 a 0,72, $p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los pacientes con COVID-19 no severo (7.4% vs 5.6%, Diferencia de -1,8% IC 95%: -8,8 a 5,2; RR: 0,76 IC 95%: 0,27 a 2,19; $p = 0,77$).

Duración de la hospitalización

No se identificó diferencias respecto a la duración de la hospitalización entre ambos grupos (mediana y rango intercuartílico de 7 días (4 a 13) versus 7 días (4 a 10); $p = 0,34$).

Extubación exitosa

Este desenlace no fue considerado en la formulación de pregunta PICO y se presenta como referencia, El desenlace fue evaluado en los pacientes que requirieron ventilación mecánica. Si bien se observó una mayor proporción de extubación exitosa en pacientes que recibieron Ivermectina en comparación al control, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (36.1% vs 15.4%, Diferencia de riesgo: 20,7% IC 95%: -0,2 a 41,7%; RR: 2,35 IC 95%: 0,86 a 6,38; $p = 0,09$).

El estudio no evaluó desenlaces como: duración de la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva), necesidad o duración de oxigenoterapia, duración de estancia en UCI ni desenlaces de seguridad.

4.3. Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo fue evaluado con la herramienta ROBINS-I (8). El riesgo de sesgo global fue catalogado como Serio (una calificación de Serio implica que el estudio tiene problemas importantes). Ver Tabla 02.

En adición al riesgo de sesgo serio, debe considerarse que el artículo es un manuscrito no publicado ni certificado por una revisión por pares. Sus resultados y/o conclusiones pueden ser modificados en sucesivas versiones hasta su publicación y asimismo, no es posible garantizar que el estudio responda satisfactoriamente la revisión por pares y sea publicado. De hecho, la autora principal ha señalado que están haciendo un nuevo análisis con puntaje de propensión, por lo que los resultados son preliminares.

Tabla 02. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I

Rajter et al (2020)(7)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	El estudio es observacional y los datos se obtuvieron de forma retrospectiva. Si bien incluye un análisis ajustado por varias variables, otros factores de confusión no fueron evaluados ni controlados (Por ejemplo, tiempo desde inicio de síntomas hasta el inicio del tratamiento, no se consideró ajustar por centro de investigación ni condiciones de inmunosupresión)	Serio
Sesgo en la selección de participantes	El inicio del seguimiento y el inicio de la intervención no coinciden en todos los pacientes. Para el grupo de intervención, los datos basales se obtuvieron al momento del inicio de tratamiento con Ivermectina, en tanto que para el grupo comparador, fue variable (al momento de inicio de hidroxicloroquina o si no recibía ésta, al momento del ingreso hospitalario). Los pacientes elegibles se identificaron a partir de los registros médicos y se analizaron retrospectivamente en función del uso de ambos medicamentos. En el momento de la elección de la terapia, las características del paciente que afectan la elección de la terapia están relacionadas con el pronóstico del paciente.	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	El estudio es retrospectivo, sin embargo, no se considera que la clasificación haya sido afectada por el conocimiento del resultado	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No hay información para evaluarlo	No hay información
Sesgo por datos incompletos	Los desenlaces son reportados en todos los seleccionados	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	No se considera que el conocimiento de la intervención haya influido en la medición del desenlace principal mortalidad	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se tiene información respecto al protocolo del estudio. El estudio reporta en el resumen, el resultado para el subgrupo con significancia estadística (casos severos) y no discute el hallazgo de no diferencias en el subgrupo de casos no severos (únicamente señala que el estudio no tiene potencia estadística suficiente para ello). Efectivamente, el estudio no tiene el poder estadístico para ninguno de los análisis de subgrupo.	Serio
Sesgo global		Serio

4.4. Evaluación de la certeza de la evidencia identificada

La certeza de la evidencia disponible a la fecha es Muy Baja, basada en un único estudio observacional, en 280 pacientes. Esta calificación está determinada por el Riesgo de sesgo muy serio (potencial sesgo de confusión, sesgo en la selección de participantes y sesgo en la selección de los resultados reportados), así como la imprecisión en su estimado (único

estudio, escaso tamaño muestra y número de eventos, y la amplitud del intervalo de confianza, cuyo límite superior está cercado al valor de no efecto).

En consecuencia, si bien el estudio reporta una asociación del uso de ivermectina con una menor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (asociación no evidenciada en casos no severos), no se tiene seguridad en este estimado, debido al riesgo de sesgo e imprecisión. A continuación, se presenta la Tabla 03.

Tabla 03. Tabla de Resumen de Hallazgos

Ivermectina comparado con No usarla en pacientes hospitalizados con COVID-19

Paciente o población : pacientes hospitalizados con COVID-19

Intervención : Ivermectina

Comparación: No usarla

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios) seguimiento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con No usarla	La diferencia de riesgo con Ivermectina
Mortalidad (tiempo no definido)	280 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	RR 0.60 (0.37 a 0.96) ORa: 0.27 (0.09 a 0.85)	252 por 1000	101 menos por 1000 (159 menos a 10 menos)
Duración de hospitalización	14 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}	Mediana y rango intercuartílico <ul style="list-style-type: none"> Ivermectina: 7 días (4 a 13) No ivermectina: 7 días (4 a 10) 		

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo fue calificado como Serio en los dominios de sesgo por factores de confusión, selección de participantes y selección/reporte de resultados

b. Único estudio, escaso tamaño muestral y número de eventos. El límite superior del IC 95% está cercano al valor de no efecto

c. Riesgo de sesgo fue calificado como Serio en los dominios de sesgo por factores de confusión, selección de participantes, selección/reporte de resultados y sesgo en la medición del desenlace

d. Único estudio, escaso tamaño muestral

V. CONCLUSIONES

- Se identificó un único estudio tipo cohorte retrospectiva, disponible como manuscrito aún no publicado ni certificado por una revisión por pares, que evaluó la asociación del uso de ivermectina versus no usarla, ambos grupos con tratamiento estándar, en adultos hospitalizados con COVID-19, incluyendo casos severos y no severos. El grupo de intervención recibió una dosis de 200 mcg/kg de peso corporal en algún momento durante su hospitalización.
- Evidencia de certeza Muy baja (un estudio, 280 participantes) encontró una asociación significativa entre el uso de ivermectina y reducción de la mortalidad (RR: 0,6 IC 95%: 0,37 a 0,96; OR ajustado: 0.27; IC 95%: 0.09 - 0.85).
- No se identificó diferencias respecto a la duración de la hospitalización entre ambos grupos (mediana de 7 días en ambos grupos, Certeza de evidencia Muy Baja).
- No se tiene seguridad en los estimados reportados dada la Muy baja certeza de la evidencia identificada (riesgo de sesgo muy serio e imprecisión muy seria).
- Resulta necesario contar con resultados de ensayos clínicos aleatorizados y adecuadamente conducidos para establecer la eficacia y seguridad de Ivermectina en la población de interés.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

FH realizó la actualización de la búsqueda, selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica. Asimismo, redactó la primera versión del documento. NR revisó la versión final del informe.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. 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.* el 3 de abril de 2020;178:104787.
2. Organization PAH. Recommendation Regarding the Use of Ivermectin as a Treatment for COVID-19, 22 June 2020. el 22 de junio de 2020 [citado el 6 de julio de 2020]; Disponible en: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1920>
3. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness by Amit Patel :: SSRN [Internet]. [citado el 23 de abril de 2020]. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524&download=yes
4. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* [Internet]. el 5 de junio de 2020 [citado el 6 de junio de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/abstract)
5. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. *N Engl J Med* [Internet]. el 4 de junio de 2020 [citado el 6 de junio de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2021225>
6. LinkedIn [Internet]. [citado el 6 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.linkedin.com/posts/gustavo-aguirre-chang-5626535b_covid-19-ivermectina-primera-1%C3%ADnea-de-acci%C3%B3n-activity-6663059361717374976-CwTi/
7. Rajter JC, Sherman M, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. *medRxiv* [Internet]. el 10 de junio de 2020 [citado el 27 de junio de 2020];2020.06.06.20124461. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20124461v2>
8. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>

X. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Medline / Pubmed

Fecha de búsqueda: 27 de junio de 2020

Límite de fecha: Del 23 de abril de 2020 hasta el presente

Nro	Estrategia de búsqueda	Nro de estudios
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	55120
2	Ivermectin[Text Word] OR "Ivermectin"[Mesh]	8204
3	#1 AND #2	27
4	#3 AND ("2020/04/23"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	22

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 27 de junio de 2020

Límite de fecha: De abril 2020 a junio 2020

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees 179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees 18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees 137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees 1
#6	"2019 novel coronavirus" 18
#7	coronavir* 419
#8	coronavirus* 3
#9	"corona virus" 48
#10	"virus corona" 1
#11	"corono virus" 7
#12	"virus corono" 0
#13	hcov* 10
#14	"COVID-19" 562
#15	covid19* 55
#16	"covid 19" 562
#17	"2019-nCoV" 12
#18	cv19* 0
#19	"cv-19" 10
#20	"cv 19" 10
#21	"n-cov" 17
#22	ncov* 53

Efectividad y seguridad de Ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Actualización al 27 de junio de 2020.

Serie Síntesis de evidencia COVID-19 N°22-2020

#23	"sars-cov-2"	35
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	106
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	295
#26	"SARS-CoV"	39
#27	"SARS Cov"	39
#28	"sars-coronavirus"	21
#29	"severe acute respiratory syndrome"	244
#30	hcov	9
#31	"mers-cov"	2
#32	"mers cov"	2
#33	"middle east respiratory syndrome"	36
#34	"middle-east respiratory syndrome"	36
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	895
#36	MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees	342
#37	Ivermectin	628
#38	#36 OR #37	628
#39	#35 AND #38	7
#40	#39 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	7

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

Fecha de búsqueda: 27 de junio 2020

Límites de búsqueda: Año 2020

Términos	Ítems
Ivermectin AND (tw:(DA:202004 OR DA:202006))	13

COVID-19 Study Register de Cochrane

Fecha de búsqueda: 27 de junio 2020

Límite de fecha: Del 23 de abril de 2020 hasta el 27 de junio de 2020

Términos	Resultado
Ivermectin	35

medRxiv

Fecha de búsqueda: 27 de junio de 2020

Límite de fecha: Del 23 de abril de 2020 al 27 de junio 2020

Términos	Resultado
(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND Ivermectin	16

Plataforma L·OVE para COVID-19 de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 27 de junio de 2020

Búsqueda manual	Resultado
Filtro para Tipo de pregunta: Prevention and Treatment/ Pharmacological interventions/ Antimicrobials/ Antiparasitics/Ivermectin	45

La búsqueda efectuada al 06 de julio de 2020, no identificó ningún estudio adicional elegible.

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

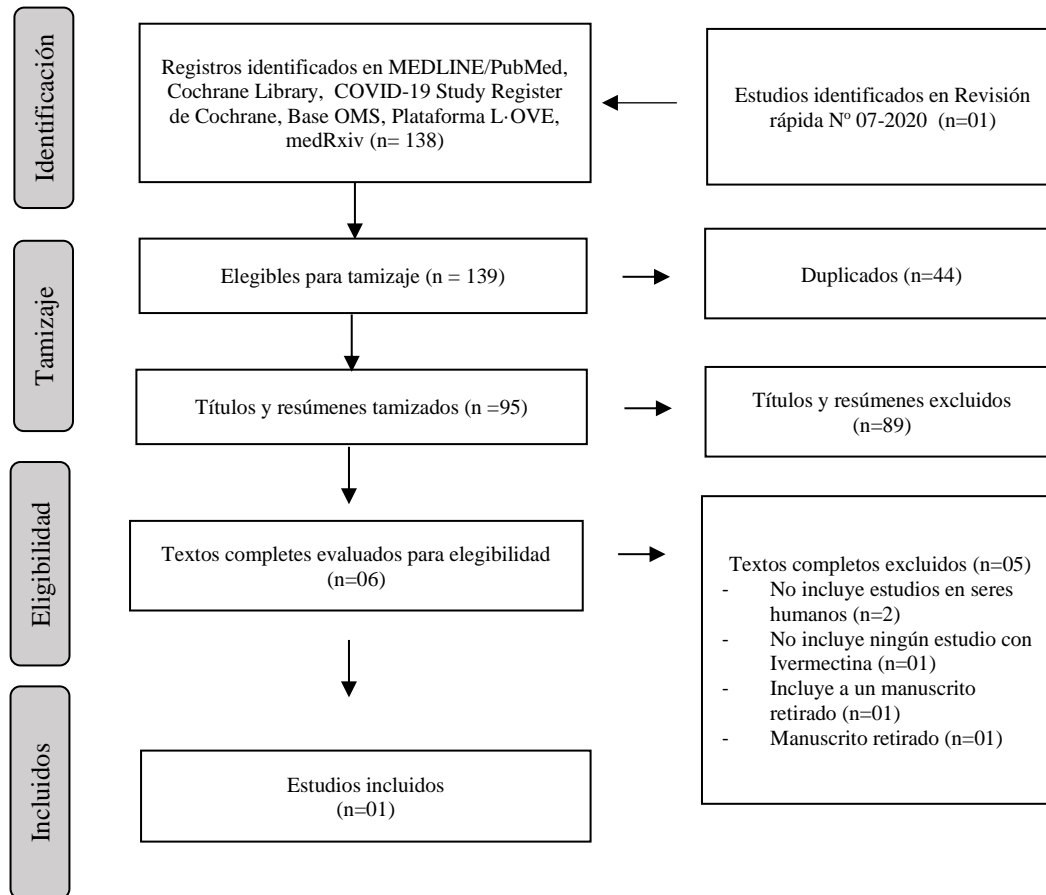


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Nº	Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
1	Kotecha, Pinky; Light, Alexander; Checcucci, Enrico; Amparore, Daniele; Fiori, Cristian; Porpiglia, Francesco; Dasgupta, Prokar; Elhage, Oussama	Repurposing of drugs for Covid-19: a systematic review and meta-analysis	No se incluyó ningún estudio con Ivermectina
2	Misra, Shubham; Nath, Manabesh; Hadda, Vijay; Vibha, Deepti	Effect of various treatment modalities on the novel coronavirus (nCOV-2019) infection in humans: a systematic review & meta-analysis	No se incluyó ningún estudio con Ivermectina en seres humanos
3	Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde; Hospital Sírio-Libanês. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde	Ivermectin for COVID-19: rapid systematic review	No se incluyó ningún estudio con Ivermectina en seres humanos
4	Perú. EsSalud. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación	Uso de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19 / Uso de ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19	Incluye 02 estudios que no responden a pregunta PICO (diferente población y desenlaces) e incluye un manuscrito retirado
5	Patel, Amit	Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness	Manuscrito retirado