

Efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / Mayo 2020

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

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo elaborador

Fabiola Huaroto¹
Catherine Bonilla¹
Karen Huamán¹
Maricela Curisinche¹
Nora Reyes¹

Revisores

Patricia Caballero¹

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/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<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 la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19. Elaborado por Fabiola Huaroto, Catherine Bonilla, Karen Huamán, Maricela Curisinche y Nora Reyes. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 10-2020.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO	10
III. METODOLOGÍA.....	11
IV. RESULTADOS	13
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	21
X. ANEXOS.....	24

MENSAJES CLAVES

- El espectro de COVID-19 es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte. Se ha estimado que la proporción de individuos asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados.
- Ivermectina es un medicamento antiparasitario autorizado en el país en su presentación oral para el tratamiento de estrongiloidosis y oncocercosis. Su uso no está exento de reacciones adversas.
- El objetivo de la revisión fue identificar las evidencias científicas sobre la efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.
- Hasta la fecha, no hay evidencia que sustente la efectividad y seguridad de ivermectina en pacientes con infección asintomática y casos leves de COVID-19. Resulta necesario el desarrollo de investigaciones clínicas que evalúen el uso de Ivermectina en esta población.
- Se identificaron cuatro guías de práctica clínica informadas en evidencias. Ninguna de ellas consideró a Ivermectina como tratamiento para COVID-19.
- Se identificaron catorce documentos técnicos elaborados por los Ministerios de Salud de diversos países y por la OMS, seis focalizados al manejo en atención primaria. Ninguno incluyó a Ivermectina como alternativa terapéutica para COVID-19.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019(1). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte(2,3). Se ha estimado que la proporción de asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados y se ha descrito el rol de este grupo en la transmisión de la infección; por lo que existe una urgente necesidad de contar con un antiviral eficaz y seguro(4,5). Ivermectina, un medicamento antiparasitario y autorizado en el país en su presentación oral para el tratamiento de strongiloidosis y oncocercosis ha sido propuesto como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2. Su uso en las condiciones autorizadas no está exento de efectos indeseables. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, esta revisión tiene como fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

OBJETIVO

El objetivo de la revisión es identificar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

METODOLOGÍA

La pregunta abordada en la revisión fue: *En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve, ¿el uso de ivermectina comparado con placebo, cualquier otro fármaco o no uso, es eficaz y seguro?*. Se consideró incluir revisiones sistemáticas, estudios primarios y guías de práctica clínica informadas en evidencias (GPC-IE), con recomendaciones de tratamiento para la población de interés. Para ello, se revisaron los artículos incluidos en la Revisión Rápida: *“Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020”* y se actualizó la búsqueda en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, OMS y OPS y medRxiv. Para identificar GPC-IE, se realizó una búsqueda en MEDLINE (vía PubMed), Trip Database y en repositorios y páginas oficiales de OMS, OPS y de Ministerios de Salud de diversos países. Según fuera aplicable, se evaluó la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

No se identificó ningún estudio que haya evaluado el uso de Ivermectina en pacientes con cuadros leves de COVID-19 o infección asintomática por SARS-CoV-2.

Se identificaron cuatro guías de práctica clínica informadas en evidencias. Tres de ellas que pudieron ser evaluadas con la herramienta AGREE II, fueron de calidad aceptable. Ninguna de las guías consideró a Ivermectina como tratamiento para COVID-19. Todas las guías coincidieron en no recomendar el uso de antivirales en el tratamiento de COVID-19 ó sólo utilizarlos en el contexto de un ensayo clínico ó sólo considerarlos en casos graves, y bajo una decisión compartida entre el médico y el paciente.

Se identificaron catorce documentos técnicos elaborados por los Ministerios de Salud de diversos países y por la OMS, seis focalizados al manejo en atención primaria. Ninguno incluyó a Ivermectina como alternativa terapéutica para COVID-19. Todos los documentos coincidieron en no recomendar el uso de antivirales en el tratamiento de la infección asintomática ni en los casos leves de COVID-19.

CONCLUSIONES

- Hasta la fecha, no hay evidencia que sustente la efectividad y seguridad de ivermectina en pacientes con infección asintomática y casos leves de COVID-19. Resulta necesario el desarrollo de investigaciones clínicas que evalúen el uso de Ivermectina en esta población.
- Las guías de práctica clínica informadas en evidencias y los documentos técnicos elaborados por los Ministerios de Salud de diversos países y por la OMS, seis focalizados al manejo en atención primaria, no incluyeron a ivermectina como parte del tratamiento para COVID-19.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, SARS-CoV-2, ivermectina, tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019(1). El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte(2,3). Asimismo, se ha estimado que la proporción de individuos asintomáticos oscilaría entre un 17,9% hasta un 30.8% del total de infectados, y se ha descrito el rol de este grupo en la transmisión de la infección; por lo que existe una urgente necesidad de contar con un antiviral eficaz y seguro(4,5).

El tratamiento con un antiviral en el estadio temprano de la infección, debería lograr la eliminación de la carga viral, reducir la duración de los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad y limitar la transmisión de persona a persona(6). Ivermectina, un medicamento antiparasitario y autorizado en el país en su presentación oral para el tratamiento de estrogiloidiosis 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(7). Por otro lado, el uso de ivermectina en las condiciones autorizadas no está exento de efectos indeseables, describiéndose como reacciones adversas frecuentes: dolor abdominal, visión borrosa, mareos; poco frecuentes: eosinofilia, diarrea, cefaleas, hipertermia, hipotensión, insomnio, cansancio, adormecimiento e hipersensibilidad, limbitis y conjuntivitis; raras: reacción de Mazzotti (reacción inmune severa en pacientes con Oncocercosis), cambios en el electrocardiograma (ECG), mialgias, edema, periférico y facial, fiebre, linfadenopatía y daño ocular(8).

En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, esta revisión tiene como fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

II. OBJETIVO

El objetivo de la revisión es identificar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la Ivermectina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

III. METODOLOGÍA

1. Formulación de pregunta PICO

En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve, ¿el uso de ivermectina comparado con placebo, cualquier otro fármaco o no uso, es eficaz y seguro?

P	Pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, asintomáticos o con enfermedad leve.
I	Uso de ivermectina
C	Placebo, cualquier otro fármaco activo o ningún comparador
O	Eficacia: Tiempo hasta la negativización del RT-PCR ó proporción de pacientes con resultado negativo del RT-PCR, mejoría de síntomas clínicos, progresión de enfermedad, duración de estancia hospitalaria, mortalidad. Seguridad: eventos adversos relacionados, eventos adversos graves u otros reportados por los estudios.

Se consideró caso leve según la definición del Ministerio de Salud: toda persona con infección respiratoria aguda que tiene al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal y no requieren hospitalización. Otros síntomas como alteración del gusto, alteración del olfato y exantema pueden estar presentes. Esta definición es concordante con lo señalado por la OMS(9).

2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- El estudio incluye la población, intervención, comparador y desenlaces de acuerdo a la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales.
- Guías de Práctica Clínica informadas en evidencias que incluyeran recomendaciones para tratamiento de COVID-19 en casos de infección asintomática, casos leves o no severos.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV- 2.
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión.
- Estudios que describen el uso de la ivermectina pero no reportan ningún desenlace.

3. Estrategia de búsqueda

Se revisaron los artículos incluidos en la Revisión Rápida: *“Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020”* para identificar los estudios que respondían a la pregunta PICO.

Además, se realizó la actualización de la estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline (a través de PubMed), Cochrane Library, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares), y Google Scholar, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros: MeSH), a partir del 22 de abril hasta el 18 de mayo de 2020, para identificar algún estudio recientemente publicado.

Para identificar guías de práctica clínica, se realizó una búsqueda en Medline (a través de PubMed), Trip Database y una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos, además de páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) y Ministerios de Salud de los países de la región, España, China y Reino Unido.

Las estrategias de búsqueda se muestran en el Anexo 1.

4. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por cuatro revisores (no se efectuó selección por duplicado) y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

5. Evaluación de calidad de la evidencia

Para la evaluación de calidad de los estudios que fueran incluidos, se consideró utilizar herramientas estandarizadas y validadas de acuerdo al diseño de investigación como AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas, Riesgo de Sesgo (RoB) de Cochrane para ensayos clínicos y ROBINS-I para estudios observacionales(10–12). En el caso de guías de práctica clínica, la evaluación fue realizada de forma independiente por dos revisores utilizando la herramienta AGREE II (Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care) compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial(13).

IV. RESULTADOS

1. Estudios que evalúen el uso de Ivermectina como tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

La revisión rápida “*Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020*” incluyó un estudio observacional retrospectivo (manuscrito no publicado ni certificado por revisión por pares), donde se evaluó la asociación del uso de ivermectina versus su no usarla para el desenlace mortalidad; no se evaluaron desenlaces virológicos(14). Luego de la revisión se determinó que este estudio no cumple con los criterios de elegibilidad en vista de que la población incluida no correspondió a casos leves o de infección asintomática, en su lugar, se trató de pacientes hospitalizados, y el puntaje promedio de 1.5 en la escala qSOFA implica que tenían por lo menos uno de los siguientes criterios: estado mental alterado o empeorado, frecuencia respiratoria mayor o igual que 22/min o presión arterial sistólica menor o igual a 100 mm Hg.

La calidad de evidencia fue calificada como baja debido al serio riesgo de sesgo (sesgo por factores de confusión no controlados, sesgo en el reporte de resultados e información insuficiente para descartar sesgo por desviaciones del tratamiento).

La actualización de la búsqueda sistemática no identificó ningún estudio adicional.

En consecuencia, hasta la fecha de esta revisión, no hay evidencia que sustente la efectividad y seguridad de ivermectina en pacientes con infección asintomática y casos leves de COVID-19.

2. Guías de Práctica Clínica informadas en evidencias que incluyen recomendaciones para tratamiento de infección asintomática y casos leves de COVID-19.

La búsqueda identificó dieciocho documentos que efectuaban recomendaciones o brindaban directrices para el manejo de COVID-19, cuatro de ellos correspondieron a GPC-IE.

Las cuatro GPC-IE identificadas fueron desarrolladas por The National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce (Australia); Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (Brasil), Ye et al (profesionales de Mc Master University y de otras instituciones principalmente de Canadá y China) y el Ministerio de Salud de Chile (15–18). Mayor información de éstos documentos se encuentra disponible en la Tabla 01.

Ninguna de las GPC-IE incluyó a Ivermectina como una de las intervenciones de las preguntas clínicas abordadas. Todas las guías coincidieron en no recomendar el uso de antivirales en el tratamiento de rutina de COVID-19 o sólo utilizarlos en el contexto de un ensayo clínico. Dos guías pusieron en consideración el uso de antivirales sólo en los casos graves o críticos, luego de una decisión compartida entre el médico y el paciente. La fuerza de la recomendación fue débil, con nivel de evidencia bajo o muy bajo.

Tabla 01. Guías de Práctica Clínica informadas en evidencia con recomendaciones para tratamiento de COVID-19.

Nro	Nombre del documento	País Fecha de publicación Grupo elaborador	Fecha de búsqueda	Tipo de documento	Alcance: Población y entorno	Focaliza en atención primaria	Inclusión de Ivermectina en la PICO	Antivirales ¹ evaluados en la PICO	Recomendaciones
1	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19(15)	Australia 15/05/2020 Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce	06/05/2020	GPC informada en evidencia, con metodología GRADE.	Tratamiento COVID-19	No	No	Hidroxicloroquina Cloroquina Lopinavir/ ritonavir Remdesivir	Tratamiento antiviral sólo en el contexto de ensayos clínicos
2	Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia(16)	Brasil 18/05/2020 Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Entre el 22/04/2020 y 30/04/2020	GPC informada en evidencia, con metodología GRADE	Todos los grados de severidad	No	No	Hidroxicloroquina y Cloroquina con o sin Azitromicina Lopinavir/ ritonavir Oseltamivir	No se recomienda ningún tratamiento antiviral de rutina para COVID-19. Uso en contexto de investigación clínica, o considerar uso sólo en pacientes graves o críticos (decisión médico-paciente) Uso de Oseltamivir en caso de no poder descartar Influenza en pacientes con ARDS severo o factores de riesgo para complicaciones
3	Treatment of patients with non severe and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline(17).	Canadá 29/04/2020 Profesionales de salud (múltiples especialidades) de Canadá, China, Arabia Saudita, México, Corea del Sur, Singapur, además de pacientes	25/04/2020	GPC informada en evidencia, con metodología GRADE	Enfermedad no severa Enfermedad severa (con ARDS y sin ARDS)	No	No	Hidroxicloroquina Cloroquina Lopinavir/ ritonavir Favipiravir Umifenovir Ribavirina Interferón- α interferón- β	No se recomienda ningún tratamiento antiviral para COVID-19
4	Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus / COVID-19(18)	Chile Abril 2020 Ministerio de Salud	No disponible	GPC informada en evidencia, con metodología GRADE Versión completa no disponible	Población pediátrica, adulta y adulta mayor	No	No	Hidroxicloroquina Cloroquina Lopinavir/ ritonavir Interferón	No se recomienda ningún tratamiento antiviral de rutina para COVID-19 Uso de HCQ, CQ y LPV/r a considerar para casos de neumonía grave

ARDS: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; CQ: Cloroquina; HCQ: Hidroxicloroquina; LPV/r: Lopinavir/ritonavir; PICO: Pregunta clínica formulada con Población, Intervención, Comparador, Desenlaces (Outcomes).

1 Para efectos de la presente revisión, la tabla solo incluye los fármacos dirigidos contra SARS-CoV-2 que han sido evaluados en las GPC. No se están incluyendo otro tipo de intervenciones que pudieron ser abordadas en las GPC identificadas.

Se tuvo acceso a la versión completa de todas las GPC-IE, excepto la guía del Ministerio de Salud de Chile, lo que permitió su evaluación mediante AGREE II. Los resultados se muestran en la Tabla 02:

Tabla 02. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE II

N°	Dominio	Qué evalúa	GPC Australia (15) ²	GPC Brasil(16)	GPC Ye et al(17)
1	Objetivo y alcance	Propósito general de la guía, a los aspectos de salud específicos y a la población diana	75%	69%	81%
2	Participación de los implicados	Grado en el que la guía ha sido elaborada por los implicados o interesados y representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada	78%	53%	75%
3	Rigor en la elaboración	Proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas	80%	74%	74%
4	Claridad y presentación	Lenguaje la estructura y el formato de la guía	89%	81%	83%
5	Aplicabilidad	Posibles barreras y factores facilitadores para su implantación, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones de la aplicación de la guía en los recursos	46%	88%	44%
6	Independencia editorial	Formulación de las recomendaciones no esté sesgada por conflictos de intereses.	79%	33%	88%
Evaluación global		Puntuación de la calidad general de la guía y sobre si la guía debe ser recomendada para su utilización en la práctica	83%	67%	83%

Ambas GPC-IE superan el puntaje de 60% en la evaluación global y en los dominios críticos como objetivo y alcance (1) y rigor metodológico (3). Respecto al dominio de aplicabilidad (5), sólo la GPC-IE elaborada por las sociedades científicas de Brasil obtuvo un puntaje mayor de 60% .

² La evaluación fue completada con el material suplementario preliminar compartido por un miembro del Grupo elaborador sólo para efectos de la presente revisión.

3. Documentos Técnicos emitidos por OMS, OPS o Ministerios de Salud de diversos países.

Se identificaron catorce documentos técnicos, tres de ellos correspondieron a directrices o consenso de expertos con recomendaciones informadas en evidencias y once se trataron de documentos técnicos, diez de ellos emitidos por los ministerios de salud o autoridades similares y el último se trató de un documento emitido por la OMS. Seis de éstos documentos estuvieron enfocados en el manejo de COVID-19 en la atención primaria.

Ninguno de los documentos incluyó a Ivermectina como alternativa terapéutica para COVID-19. Todos los documentos coincidieron en no recomendar el uso de antivirales como tratamiento de la infección asintomática y de los casos leves.

Las características de estos documentos técnicos se muestran en la Tabla 03.

Tabla 03. Documentos técnicos con recomendaciones de tratamiento para COVID-19

Nombre del documento	País Fecha de publicación Grupo elaborador	Tipo de documento	Alcance: Población y entorno	Focaliza en atención primaria (SI/NO)	Tratamiento incluye ivermectina	Recomendaciones para casos leves o asintomáticos
Consenso Multidisciplinario Informado en la Evidencia sobre el Tratamiento de Covid19 Versión Integra. MTT2-PRT-0014 (V5)(19)	Ecuador Mayo 2020 Elaborado por instituciones académicas y científicas referentes.	Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia	Manejo del paciente con SARS-COV-2/COVID-19 en el primer nivel de atención (PNA) y según gravedad del paciente.	No	No	Manejo no considera Ivermectina Casos leves o sin criterios de gravedad: manejo sintomático, seguimiento clínico, vigilancia de signos de alarma en el primer nivel de atención. Antibióticos ante sospecha de sobreinfección bacteriana .
Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud(20)	Colombia 12 de abril de 2020 Asociación Colombiana de Infectología, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia	Recomendaciones: Esquemas terapéuticos de acuerdo con gravedad en SARS-CoV-2/ COVID-19.	NO	No	Manejo no considera Ivermectina Enfermedad no complicada: Manejo sintomático, vigilancia de signos de alarma. Neumonía leve: antibiótico si sospecha de coinfección bacteriana y vigilancia clínica.
COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines(21)	EEUU 12 de mayo de 2020 National Institutes of Health (NIH).	Recomendaciones basado en evidencia científica y opinión de expertos	Recomendaciones de manejo clínico de los pacientes de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, según fuerza de la recomendación (A,B o C) y calidad de la evidencia (I , II o III) .	No	No	Manejo no considera Ivermectina Asintomática o presintomática sospechada o confirmada: No realizar pruebas de laboratorio adicionales ni un tratamiento específico. Enfermedad leve: No hay evidencia para recomendar a favor o en contra terapia antiviral o inmunomoduladora.
Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (covid-19) na Atenção Primária à Saúde(22)	Brasil Abril 2020. Versión 8 Ministerio de Salud	Documento técnico estatal	Manejo de COVID-19 en atención primaria	Si	No	Sólo incluye terapia sintomática y oseltamivir en grupos de riesgo para tratamiento de influenza.

Documento técnico. Manejo en atención primaria del COVID-19(23)	España, Versión de 17 /03/ 2020 Ministerio de Sanidad	Documento técnico estatal	Guía de actuación para el manejo casos de COVID19 en atención primaria. Detección de casos sospechosos, manejo en aislamiento domiciliario, valoración de gravedad y referencia.	Si	No	Valoración y seguimiento clínico en aislamiento domiciliario, vigilancia de signos de alarma en el primer nivel de atención. No considera recomendaciones de fármacos.
Guidance and standard operating procedures. General practice in the context of coronavirus (COVID-19)(24)	Reino Unido 6 de abril 2020. Versión 2.1 National Health Service (NHS)	Procedimiento operativo estándar	Pautas generales para diagnóstico, valoración, clasificación y manejo de casos Covid 19 con énfasis en servicios de atención primaria y comunitaria.	SI	No	síntomas leves: aislamiento domicilio, consejos de autocuidado, redes de seguridad, seguimiento remoto, indicaciones para contactar al servicio de salud si los síntomas empeoran.
Novel coronavirus (COVID-19) Guidance for primary care(25)	Escocia 13/05/2020 Health Protection Scotland	Documento técnico estatal	Manejo de COVID-19 en atención primaria. Manejo en domicilio.	Si	No	Manejo no considera Ivermectina Valoración y seguimiento clínico en aislamiento domiciliario, vigilancia de signos de alarma en el primer nivel de atención.
Protocol for the Management of Asymptomatic Persons Infected with COVID-19 Virus(26)	China CDC	Documento técnico estatal	manejo de personas asintomáticas infectadas por COVID-19	Si	No	No incluye manejo con fármacos.
COVID-19. Recomendaciones para el Primer Nivel de Atención(27)	Argentina No disponible Ministerio de Salud	Documento técnico estatal	Manejo de COVID-19 en atención primaria	Si	No	Para atención primaria no hace recomendaciones de tratamiento farmacológico.
Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19(28)	México 14/02/2020 Secretaría de Salud	Documento técnico estatal	Manejo de COVID-19 en primer, segundo y tercer nivel de atención.	No	No	Manejo no considera Ivermectina Casos no graves: aislamiento, tratamiento sintomático, valoración de signos de alarma y revaloración en primer nivel de atención. Tratamiento con oseltamivir.
Guía para el manejo y tratamiento de contactos y pacientes con Covid-19(29)	Venezuela 24/04/2020 Ministerio del Poder Popular para la Salud	Documento técnico estatal	Esquemas terapéuticos según gravedad de los pacientes en entorno de aislamiento, hospitalizado con y sin ingreso a UCI	No	No	Manejo no considera Ivermectina Casos probable o confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria, menor de 60 años y SIN comorbilidad : Aislamiento y tratamiento sintomático

Guía para el manejo del COVID-19. Versión Mayo 2020(29)	Bolivia Mayo 2020. Ministerio de Salud.	Documento técnico estatal	Diagnóstico, abordaje clínico y manejo de pacientes con Covid 19, según cuadro clínico y gravedad. Incluye aspectos técnico-administrativos.	No	No	Leves sin factor de riesgo: tratamiento sintomático. Leves con factor de riesgo: tratamiento sintomático, considerar trombo profilaxis.
Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)(30)	EEUU 15/05/2020 CDC	Guía Clínica provisional	Pautas generales según gravedad: leve, moderado, severo. Para manejo y tratamiento clínico, indica seguir pautas de: COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH.	No	No	Casos Leve (ausencia de neumonía viral e hipoxia): Control de la enfermedad en el hogar. Decisión de monitoreo hospitalizado o ambulatorio depende de cada caso (Presentación clínica, factores de riesgo de gravedad y otros).
Clinical management of COVID-19. Interim guidance(9)	18/05/2020 Organización Mundial de la Salud	Guía provisional. No se señalan evidencias utilizadas	COVID-19 leve, moderado, severo y crítico	No	No	Casos leves: Sólo contempla tratamiento sintomático

V. CONCLUSIONES

- Hasta la fecha, no hay evidencia que sustente la efectividad y seguridad de ivermectina en pacientes con infección asintomática y casos leves de COVID-19. Resulta necesario el desarrollo de investigaciones clínicas que evalúen el uso de Ivermectina en esta población.
- Se identificaron cuatro guías de práctica clínica informadas en evidencias con recomendaciones para tratamiento de COVID-19. Ninguna de ellas incluyó a Ivermectina como una de las intervenciones recomendadas para el tratamiento de COVID-19.
- Ninguno de los catorce documentos técnicos elaborados por los Ministerios de Salud o la OMS, seis de ellos focalizados en atención primaria, incluyeron a Ivermectina como alternativa terapéutica para COVID-19.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

CB formuló la estrategia de búsqueda para la identificación de estudios primarios y revisiones sistemáticas; FH, KH, CB y MC realizaron la búsqueda de guías de práctica clínica y documentos técnicos gubernamentales; FH, KH, CB, MC y NR participaron en la selección de los estudios y extracción de datos. FH y CB elaboraron la primera versión del documento la cual fue revisada y aprobada por todos los autores.

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. 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. The Lancet [Internet]. el 15 de febrero de 2020 [citado el 1 de abril de 2020];395(10223):497–506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
2. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. el 28 de febrero de 2020;
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. el 13 de marzo de 2020;101623.

4. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020;94:154–5.
5. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2020;25(10).
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 30 de abril de 2020];39(5):405–7. Disponible en: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/abstract)
7. 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.
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Alerta DIGEMID N° - 012-2020. Ivermectina: Recomendaciones de uso asociadas a infección por COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Alertas/2020/ALERTA_12-20.pdf
9. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. el 18 de mayo de 2020;
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
11. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 9 de mayo de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
12. 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>
13. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2010 [citado el 21 de mayo de 2020];63(12):1308–11. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435610002477>
14. 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
15. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://covid19evidence.net.au/>
16. Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [Internet]. 2020. Disponible en: <https://sbpt.org.br/portal/diretrizes-tratamento-farmacologico-covid/>
17. Ye Z, Rochwerg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. el 29 de abril de 2020;
18. Chile. Ministerio de Salud. Recomendaciones Clínicas Basadas en Evidencia: Coronavirus / Covid-19 [Internet]. División de Prevención y Control de Enfermedades. [citado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
19. Ecuador. Instituciones de salud, académicas y científicas. Consenso Multidisciplinario

Informado en la Evidencia sobre el Tratamiento de Covid19 Versión Integra. MTT2-PRT-0014 (V5). el 11 de mayo de 2020; Disponible en: <https://www.salud.gov.ec/wp-content/uploads/2020/05/CONSENSO-MULTIDISCIPLINARIO-TRATAMIENTO-COVID-v5.pdf>

20. Trujillo CHS. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Infectio [Internet]. el 14 de abril de 2020 [citado el 21 de mayo de 2020];24(3):1–153. Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/851>
21. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [citado el 21 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Protocolo de manejo clínico do Coronavírus (covid-19) na atenção primária à saúde: versão 8. 2020 [citado el 20 de mayo de 2020]; Disponible en: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/20200422_ProtocoloManejo_ver08.pdf
23. España. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo en atención primaria del COVID-19. el 17 de marzo de 2020; Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_primaria.pdf
24. National Health Service - NHS. Guidance and standard operating procedures. General practice in the context of coronavirus (COVID-19) [Internet]. Version 2.1; 2020. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/managing-coronavirus-covid-19-in-general-practice-sop/>
25. Health Protection Scotland. Novel coronavirus (COVID-19) Guidance for primary care. el 13 de mayo de 2020; Disponible en: https://hpspubsrepo.blob.core.windows.net/hps-website/nss/2930/documents/1_covid-19-guidance-for-primary-care.pdf
26. CDC China. Protocol for the Management of Asymptomatic Persons Infected with COVID-19 Virus. el 8 de abril de 2020 [citado el 20 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/202004/P020200412500050083414.pdf>
27. Ministerio de Salud de Argentina. COVID-19. Recomendaciones para el Primer Nivel de Atención [Internet]. 2020. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001845cnt-covid-19_recomendaciones-para-pna.pdf
28. México. Secretaría de Salud - Gobierno de México. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19. el 14 de febrero de 2020; Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_Clinico_COVID-19_CCINSHAE_14022020.pdf
29. Ministerio del Poder Popular para la Salud-Gobierno Bolivariano de Venezuela. Guía para el manejo y tratamiento de contactos y pacientes con Covid-19. el 24 de abril de 2020; Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/index.php/sistemas/descargas>
30. Centers for Disease Control and Prevention (USA). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	131
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	13
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	107
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	15
#7	coronavir*	301
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	31
#10	"virus corona"	0
#11	"corono virus"	5
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	9
#14	"COVID-19"	292
#15	covid19*	25
#16	"covid 19"	292
#17	"2019-nCoV"	7
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	13
#22	ncov*	42
#23	"sars-cov-2"	21
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	86
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	179
#26	"SARS-CoV"	25
#27	"SARS Cov"	25
#28	"sars-coronavirus"	16
#29	"severe acute respiratory syndrome"	182
#30	hcov	8
#31	"mers-cov"	1
#32	"mers cov"	1
#33	"middle east respiratory syndrome"	27
#34	"middle-east respiratory syndrome"	27
#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	613
#36	MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees	335
#37	MeSH descriptor: [Antiparasitic Agents] explode all trees	2824
#38	Ivermectin	616
#39	#36 OR #37 OR #38	3292
#40	#35 AND #39	2

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

Límite de fecha de búsqueda: 18 de mayo 2020

Términos	Ítems
Ivermectin	76
seleccionados	0

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

Fecha de búsqueda: 18 de mayo 2020

Términos	Ítems
Ivermectin	60
Seleccionados	0

medRxiv

Límite de fecha de búsqueda: del 22 de abril 2020 al 18 de mayo 2020

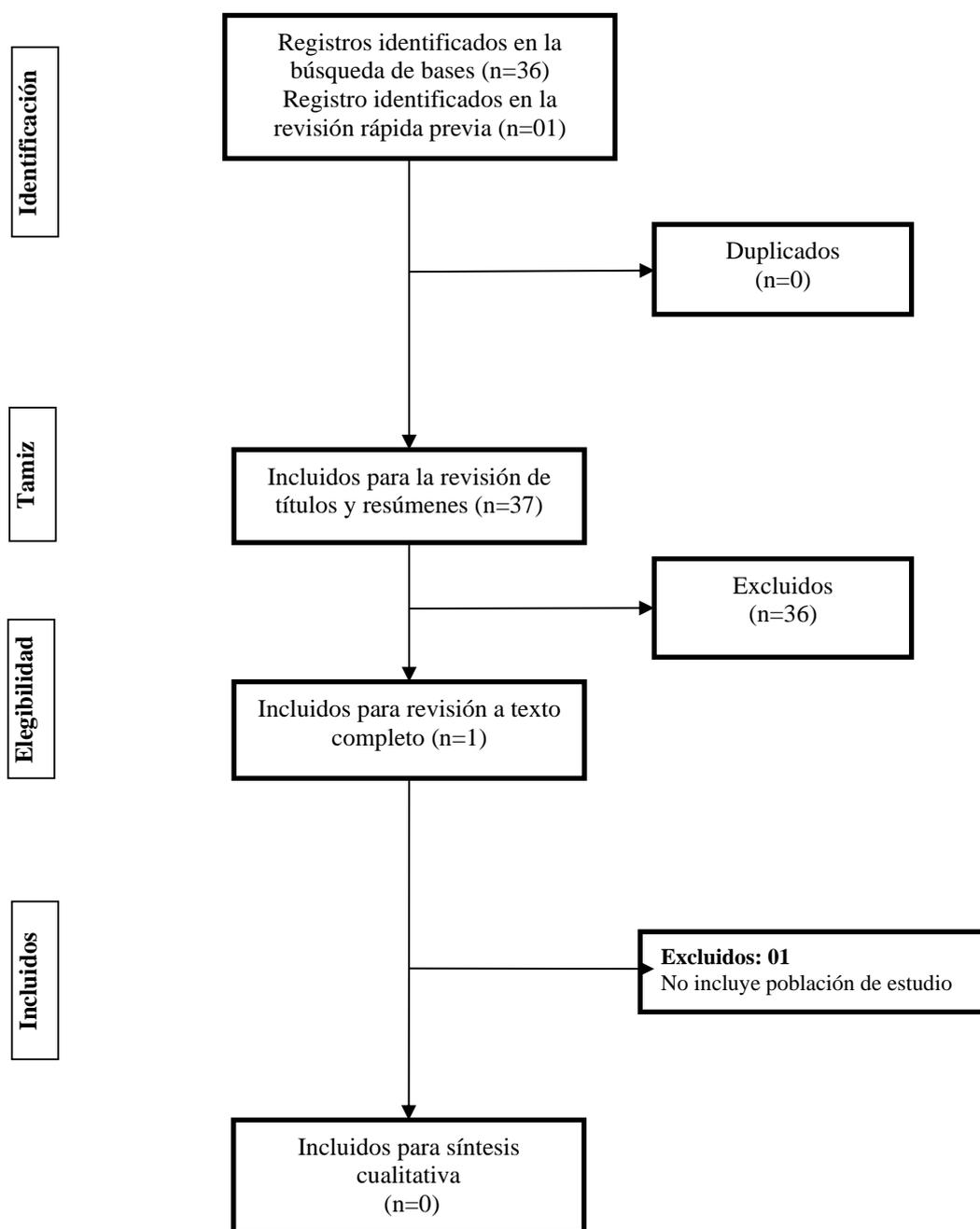
Términos	Resultado
(Lopinavir OR kalettra) AND COVID-19" and posted between "22 Apr, 2020 and 18 May, 2020"	25
Seleccionados	0

Google Scholar

Fecha de búsqueda: 18 de mayo 2020

Términos	Resultado
"Mild COVID-19" AND Ivermectin Intervalo específico: 2020 Ordenado por relevancia	112
Revisados todos y se seleccionaron:	0

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de estudios.



Identificación de Guías de práctica clínica y documentos técnicos con recomendaciones de tratamiento para infección asintomática y casos leves de COVID-19

Fecha de búsqueda: Del 19 al 20 de mayo de 2020

Repositorio	Término de búsqueda	Pre-seleccionadas	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Búsqueda directa	0	1	
Base internacional de guías GRADE (BIGG)	COVID-19	1	1	
Trip Database	(title:(COVID-19) OR (coronavirus disease 2019))	1	0	Sólo recomendaciones para pacientes que ingresan a hospitalización
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	"topic: coronavirus (COVID-19) del 1/01/20 a 20/05/2020"	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	COVID-19	0	0	
Canadian Medical Association, Canadá	(primary OR mild) AND covid AND guideline	1	0	Solo aborda tamizaje
New Zealand Guidelines Group	covid AND guideline Publication filter	1	0	Solo aborda datos de registro y vigilancia de casos
Australian Clinical Practice Guidelines	COVID-19	1	1	
U.S. Preventive Services Task Force	COVID-19	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	COVID-19	0	0	
National Health Service (NHS)	Búsqueda directa	1	1	
Health Protection Scotland	Búsqueda directa	1	1	
Centers for Disease Control and Prevention, USA	Búsqueda directa	1	1	
National Institutes of Health, USA	Búsqueda directa	1	1	
Centers for Disease Control and Prevention, China	Búsqueda directa	1	1	
Ministero della Salute, Italia	Búsqueda directa	1	0	centrado en COVID-19 severo

Ministerio de Salud, Brasil	Búsqueda directa	1	1	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Búsqueda directa	1	1	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Búsqueda directa	1	1	
Secretaría de Salud, México	Búsqueda directa	1	1	
Ministerio de Salud, Argentina	Búsqueda directa	1	1	
Ministerio del Poder Popular para la Salud, Venezuela	Búsqueda directa	1	1	
Ministerio de Salud, Bolivia	Búsqueda directa	1	1	
Ministerio de Salud, España	Búsqueda directa	1	1	
Infectious Diseases Society of America, USA	Búsqueda directa	1	0	Sólo recomendaciones para pacientes que ingresan a hospitalización
Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasil	Búsqueda directa	1	1	

Estrategia de búsqueda en MEDLINE (PubMed)

Fecha de búsqueda: 19 de mayo de 2020

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")))) AND (guideline) Filters: from 2020 - 2020	02