



Estudio observacional retrospectivo sobre el impacto de la ivermectina en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por neumonía por COVID-19 en el Departamento de Salud de Orihuela



Trabajo Fin de Máster
Máster en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional
Curso 2021 – 2022

Alumno: Alfonso del Pozo Pérez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja de Orihuela

Tutora: Dra. Jara Llenas García
Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja de Orihuela

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Objetivos	5
Hipótesis	6
Estado de la cuestión	6
Uso de Ivermectina como antiviral	6
Ivermectina durante la pandemia de COVID-19	7
Material y métodos	10
Diseño	10
Ámbito del estudio	10
Población	10
Criterios de inclusión y de exclusión:	10
Variables y recogida de datos	10
Método estadístico	11
Tamaño muestral	12
Plan de trabajo	12
Dificultades y limitaciones	13
Aspectos éticos	13
Resultados	14
Propensity score	18
Discusión	21
Conclusiones	23
Recomendaciones para futuras investigaciones	24
Bibliografía	25
Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos:	28
Anexo 2. Informe del Comité de Ética de la Investigación	35

Resumen

Antecedentes: existe una ausencia de evidencia de la eficacia de la ivermectina como tratamiento para la neumonía en los pacientes ingresados por COVID-19.

Objetivos: evaluar la eficacia de la ivermectina en dosis profilácticas para el síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* (SHS) en la disminución de la mortalidad o la necesidad de soporte respiratorio de pacientes ingresados con neumonía COVID.

Metodología: estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo que incluye pacientes ingresados con neumonía por COVID-19 en el Hospital Vega Baja (Orihuela, Alicante) entre marzo 2020 y enero 2021. Según criterio médico los pacientes podían recibir ivermectina a dosis de 200µg/kg para evitar el SHS. Se evaluó un end-point compuesto de muerte por cualquier causa o necesidad de soporte respiratorio. Se realizó un propensity score matching para ajustar por factores de confusión.

Resultados: se incluyeron 639 pacientes de los que 61 recibieron ivermectina. Tras el ajuste por propensity score se produjo el end-point primario en el 26.1% de los pacientes tratados con ivermectina frente al 27.9% de los pacientes con tratamiento convencional con un odds ratio de 1.446 (IC95% 0.678-3.140, p=0.332).

Conclusiones: en pacientes con neumonía por COVID-19 ingresados, el tratamiento con ivermectina no se ha mostrado eficaz en reducir el end-point primario de mortalidad o necesidad de medidas de soporte respiratorio, aunque no se alcanzó el tamaño muestral preespecificado.

Palabras clave: ivermectina, SARS-CoV2, COVID-19, neumonía, *Strongyloides*, hiperinfestación.

Abstract

Background: there is a lack of evidence on the efficacy of ivermectin as a treatment for pneumonia in patients hospitalized for COVID-19.

Objectives: to evaluate the efficacy of ivermectin at prophylactic dose for *Strongyloides stercoralis* hyperinfestation syndrome (HSS) in reducing mortality or the need for respiratory support.

Methodology: we conducted a single-center, observational, retrospective study in patients admitted with COVID-19 pneumonia at Hospital Vega Baja between March 2020 and January 2021. According to medical criteria, patients could receive ivermectin at a dose of 200µg/kg to prevent HSS. A composite endpoint of death from any cause or need for respiratory support was assessed.

Results: we included 639 patients, of whom 61 patients y received ivermectin. After propensity score adjustment, the primary endpoint occurred in 26.1% of patients treated with ivermectin compared to 27.9% of patients with conventional treatment, with an odds ratio of 1.446 (95% CI 0.678-3.140, p=0.334).

Conclusions: in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia, treatment with ivermectin has not been shown to be effective in reducing the primary end-point of mortality or the need for respiratory support measures, although the prespecified sample size was not reached..

Keywords: ivemerctin, SARS-CoV2, COVID-19, hyperinfestation, pneumonia, Strongyloides.

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV2. Fue descrita por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan (China). El 11 marzo de 2020, tras una rápida propagación a nivel mundial con casos descritos en 144 países, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por COVID-19. En la actualidad, según datos de la OMS, han sido reportados más de 600 millones de casos con más de 6 millones de muertes a nivel mundial(1).

El espectro clínico de la enfermedad previo a la aparición de las vacunas era muy variable con portadores asintomáticos, pacientes que presentan un curso leve caracterizado por la presencia de fiebre, tos, disnea, mialgias, cefalea, faringitis y pérdida de gusto y olfato; hasta un curso grave con la aparición de neumonía viral, coagulopatía, encefalitis, alteraciones cardíacas, etc(2–5).

Al inicio de la pandemia por COVID-19 en 2020 se hizo imprescindible la investigación de moléculas que pudieran ser eficaces frente al SARS-CoV2, una de las moléculas que cobró más importancia fue la ivermectina. El Departamento de Salud de Orihuela es un área endémica para *Strongyloides stercoralis*(6) y, por tanto, el uso de ivermectina está protocolizado en pacientes inmigrantes o autóctonos mayores de 45 años en los que la inmunosupresión no es demorable, lo que ha hecho que un porcentaje importante de pacientes con COVID-19 en dicho departamento reciban el fármaco a dosis profilácticas. En este estudio pretendemos investigar el efecto que pueda tener la ivermectina como antiviral.

Objetivos

Objetivo principal: se evaluará un objetivo combinado de mortalidad intrahospitalaria y necesidad de soporte respiratorio mediante ventilación mecánica u oxigenoterapia de alto flujo en los pacientes ingresados por COVID-19 con neumonía tratados con ivermectina a dosis de profilaxis de síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* respecto a aquellos que no la recibieron en pacientes ingresados por infección confirmada por SARS-CoV-2.

Objetivos secundarios:

- Evaluar las diferencias, si las hubiera, en la estancia media entre ambos grupos de tratamiento.
- Comparar la necesidad de ingreso en unidad de críticos entre los pacientes y su posible diferencia según hayan o no recibido tratamiento con ivermectina.
- Comparar la mortalidad y reingreso hospitalario a los 30 días el alta en pacientes de ambos grupos.
- Comprobar la mortalidad durante el reingreso hospitalario entre los pacientes tratados con ivermectina y los no tratados.
- Conocer la prevalencia de estrongiloidiasis entre los pacientes tratados empíricamente.

Hipótesis

La hipótesis de este estudio es que el tratamiento con al menos una dosis de ivermectina puede ser eficaz en disminuir la mortalidad y la necesidad de soporte respiratorio en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estado de la cuestión

Uso de Ivermectina como antiviral

La ivermectina es un antiparasitario perteneciente al grupo de las avermectinas que fue introducida en el mercado en 1982 y se trata de uno de los fármacos considerados esenciales por la OMS(7). Es eficaz frente a varios tipos de helmintos, nemátodos y ectoparásitos.

En 2012 Wagstaff demostró que la ivermectina producía una inhibición de la importina $\alpha/\beta 1$ imposibilitando la entrada de virus en las células y su posterior replicación. En el estudio se exponían cultivos celulares a los virus del VIH-1 y del dengue tras haber estado expuestos estos cultivos a ivermectina. En el estudio se demostraba una menor tasa de infección frente a cultivos celulares no expuestos a ivermectina(8). Este descubrimiento abrió la puerta a la investigación con diferentes virus como el dengue(9,10), fiebre amarilla(11) o zika, aunque en este último no se apreciaron los

resultados favorables (12), posicionándose así la ivermectina como un posible fármaco en el tratamiento de enfermedades virales (13,14). Previo a la aparición de la COVID-19 se llegó a realizar un ensayo clínico con 146 pacientes con dengue a los que se aleatorizaba a tomar placebo o ivermectina, en el que la ivermectina demostró eficacia virológica, disminuyendo la viremia, pero no demostró eficacia clínica(15).

Ivermectina durante la pandemia de COVID-19

Dada la ausencia de tratamiento eficaz, al inicio de la pandemia se hizo imprescindible la investigación de fármacos eficaces frente a este virus, planteándose como una estrategia ventajosa el uso de fármacos ya existentes que permitiera mayor rapidez en la elaboración de ensayos clínicos y en su aprobación(16). Entre los fármacos que primero se posicionaron como posibles tratamientos frente a la COVID-19 estaban algunos como la hidroxicloroquina(17), la cloroquina(18) o las artemisininas(19).

La ivermectina se posicionó como un posible tratamiento frente al SARS-CoV2 tras demostrarse in vitro la capacidad de esta para inhibir la entrada en la célula y, por tanto, la replicación del virus, esto abría la puerta al uso de este fármaco como antiviral suponiéndole propiedades a la hora de disminuir la carga viral, la transmisión entre personas y el riesgo de progresión a enfermedad severa(20).

Desde el inicio de la pandemia se pusieron en marcha numerosos ensayos clínicos para comprobar la eficacia de la ivermectina frente al SARS-CoV2. Los primeros ensayos clínicos publicados iban destinados a evaluar el aclaramiento viral y secundariamente analizaban parámetros clínicos. El primero de ellos fue publicado en diciembre de 2020 por Ahmed et al en el que aleatorizaban 72 pacientes a tomar 12mg de ivermectina al día durante 5 días, otro grupo recibía una sola dosis de 12mg de ivermectina y una pauta de 5 días de doxiciclina frente a un grupo que solo recibió placebo, el objetivo de este estudio era analizar el aclaramiento viral. Los resultados mostraron que el aclaramiento en el brazo de ivermectina se producía de media antes (9.7 días) que en el brazo que incluía la doxiciclina y el que solo recibió placebo (11.5 y 12.7 días respectivamente) sin apreciar diferencias en la estancia hospitalaria ni en parámetros clínicos(21). En una línea similar, Elalfy et al publicaron otro ensayo clínico

con 62 pacientes a los que aleatorizaban a recibir tratamiento con nitazoxanida, ribavirina, ivermectina y zinc frente a tratamiento convencional. A los 15 días se había producido aclaramiento viral en el 88.7% de los pacientes del brazo de tratamiento frente al 13.7% del grupo control(22). Un ensayo clínico realizado en nuestro país por Carlos Chaccour y colaboradores, con 24 pacientes aleatorizados a recibir ivermectina o placebo no mostró diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento viral o en la sintomatología de fiebre, malestar general o tos, pero sí que apreciaron una resolución más rápida de la hiposmia o anosmia en los pacientes tratados con ivermectina recuperándola a los 76 días de mediana en el grupo de tratamiento frente a los 158 días en el grupo control(23).

Otros ensayos clínicos se centraron en parámetros clínicos, como el publicado por López-Medina et al en el que aleatorizaron a 400 pacientes en los que se administraba durante 5 días 300 µg/kg de ivermectina o placebo además del tratamiento convencional. En este estudio no se apreció una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de días hasta alcanzar la resolución de los síntomas (10 días en el grupo de ivermectina frente a 12 en los pacientes que recibieron placebo), (24). Datos similares encontraron en otro ensayo clínico realizado por Abd-El salam et al en Egipto donde 82 pacientes recibieron 12mg de ivermectina añadido al tratamiento habitual y se compararon con un grupo control que solo recibió el tratamiento habitual recomendado por el Ministerio de Sanidad. Los pacientes tratados con ivermectina tuvieron menor estancia media algo menor (8.82 días) frente a los que no la recibieron (10.97 días) pero sin alcanzar significación estadística(25).

Ante la aparición de múltiples ensayos clínicos, ya en enero de 2021, se publicó un primer metaanálisis que mostraba una mejoría del 56% en la supervivencia de los pacientes tratados con ivermectina(26) aunque los autores de dicho metaanálisis se tuvieron que retractar dado que algunos de los ensayos realizados hasta la fecha presentaban múltiples errores metodológicos o fueron identificados como fraudulentos(27). El mismo equipo de trabajo realizó un nuevo metaanálisis estratificando los estudios según el riesgo de sesgo que presentaban. En esta nueva publicación apreciaron que, en los estudios de peor calidad, la ivermectina resultaba

muy favorable al compararla con placebo para el end-point de mortalidad con un riesgo relativo de 0.08 pero, al excluir los estudios con alto riesgo de sesgo, el riesgo relativo resultante era de 0.96 por lo que la intervención no modificaba la mortalidad(28).

Un ensayo clínico más reciente, multicéntrico, realizado en 20 hospitales en Malasia incluyó a 490 pacientes con COVID-19 leve o moderado a los que aleatorizó a recibir tratamiento durante 5 días ivermectina añadida al tratamiento convencional o solo el tratamiento habitual. Un 21.6% de los pacientes tratados con ivermectina presentó evolución a enfermedad severa, circunstancia que se dio en el 17.3% de los pacientes que no la recibieron sin apreciar significación estadística en esta diferencia por lo que concluyen que la ivermectina no previene la evolución a enfermedad severa y por tanto el estudio no respalda el tratamiento con ivermectina(29). Muy recientemente se ha publicado otro ensayo clínico fase 3 que evalúa el uso de ivermectina en pacientes con COVID no hospitalizados y que tampoco ha demostrado su utilidad en prevenir el desarrollo de hipoxemia, visitas a urgencias, hospitalización o muerte(30).

Bitterman realizó un metaanálisis en el que separó los estudios según estuvieran realizados en área endémica de *Strongyloides stercoralis* o no. La base para realizar este análisis radica en que, en las zonas endémicas, la posibilidad de síndrome de hiperinfestación en los pacientes con COVID-19 tratados con corticoides o con eosinopenia secundaria al COVID, así como la posible presencia de otros parásitos que fueran sensibles a la ivermectina, pueden actuar como factores de confusión. Analizaron 12 estudios que incluían a 3901 pacientes, 4 de ellos en regiones endémicas de *Strongyloides* y 8 en zonas con baja prevalencia. Se observó que en las zonas endémicas el tratamiento con ivermectina actuaba como factor protector de mortalidad con un riesgo relativo de 0.25 que era estadísticamente significativo. Sin embargo, en aquellas zonas de baja prevalencia, este tratamiento no tenía efecto sobre la mortalidad con un riesgo relativo de 0.84(31).

Material y métodos

Diseño

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo unicéntrico realizado en el Hospital Vega Baja (HVB) de Orihuela, en la provincia de Alicante.

Ámbito del estudio

La región de la Vega Baja abarca una población total de 348.662 habitantes de los cuales 235.632 son nacidos en España y 113.039 son de procedencia extranjera. El Hospital Vega Baja de Orihuela abarca un área sanitaria de unos 170.000 habitantes de la Vega Baja del Segura.

Población

Pacientes adultos con un primer ingreso por neumonía COVID-19 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela entre los meses de marzo de 2020 y enero de 2021, ambos incluidos.

Criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de inclusión: pacientes mayores o igual de 18 años ingresados con diagnóstico de COVID-19 confirmado microbiológicamente (PCR positiva, test de antígeno positivo o evidencia de seroconversión por serología convencional-CLIA) y neumonía (como diagnóstico clínico o radiológico) entre los meses de marzo de 2020 y enero de 2021, ambos incluidos, en el servicio de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela.
- Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de sospecha de COVID sin confirmación microbiológica y pacientes con ingreso previo por neumonía por COVID-19.

Variables y recogida de datos

Se llevó a cabo una revisión de manera retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes ingresados por COVID-19 en el Departamento de Salud de Orihuela

entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de enero de 2021. Aquellos que cumplían los criterios de inclusión fueron incluidos en el estudio y se recogieron los datos del episodio de la historia clínica electrónica (Orion Clinic). Así mismo, se evaluó la situación del paciente a los 30 días del alta hospitalaria valorando la historia clínica electrónica de actividad ambulatoria (Abucasis-SIA) y hospitalaria (Orion Clinic) y se registró si ha fallecido o reingresado durante dicho periodo.

De todos los sujetos se han recogido variables demográficas (edad, sexo, país de origen y de residencia), datos relativos al diagnóstico (tipo de muestra recogida, técnica diagnóstica utilizada, fecha del diagnóstico, clínica que presenta, fecha de inicio de los síntomas), antecedentes personales, uso de medicación previa, variables clínicas y analíticas durante el ingreso (constantes vitales, exploración física, hallazgos radiológicos y analíticos, tratamiento recibido (incluyendo ivermectina, fecha de prescripción y dosis prescrita y días de tratamiento), días de estancia hospitalaria, destino al alta, necesidad de soporte respiratorio o de ingreso en UCI así como la mortalidad y el reingreso a los 30 días del alta hospitalaria.

La variable principal de valoración es la muerte por cualquier causa durante el ingreso o la necesidad de terapia de soporte respiratorio. Además, como end-point secundarios se estudiaron, la duración de la estancia hospitalaria, el ingreso en UCI, la mortalidad y el reingreso en los 30 días posteriores al alta y la mortalidad durante el reingreso y la seroprevalencia de estrogiloidiasis entre los cribados.

Para la recogida de datos se empleó un formulario de recogida de datos electrónico creado a tal efecto en la plataforma RedCap (anexo 1). Todos los datos fueron anonimizados de manera que no se pudiera identificar a los sujetos.

Método estadístico

Las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje. Las variables continuas se expresan como media +/- desviación estándar si siguen una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico si no la siguen. Para el

análisis de normalidad de las variables cuantitativas se ha realizado un análisis de Kolmogorov-Smirnov.

Para los estudios estadísticos se ha utilizado el software de análisis estadístico SPSS v28 (IBM), GraphPad Prism v9 y XLSTAT v2019.2.2 (Addinsoft). Se ha realizado un análisis chi-cuadrado para los estudios de frecuencia. Para comparar las medianas de variables continuas en dos grupos diferentes, se ha realizado un test de Mann-Whitney y una prueba Kruskal-Wallis para tres grupos o más.

En todos los casos, los valores de p-valor inferiores a 0.05 se tomaron como significativos. Con la finalidad de reducir los efectos de confusión y la probabilidad de que existiera un sesgo de selección, realizamos un propensity score con emparejamiento 1:1 sin remplazo y una tolerancia de 0.001. Las variables que se incluirán para la puntuación de propensión serán aquellas variables del análisis univariado entre grupos de la cohorte no emparejada que tengan un valor de p inferior a 0,2 y aquellas que se consideren factores de confusión clínicos.

Tamaño muestral

Se van a incluir todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. No obstante, se ha calculado que para obtener un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%, en base a la una diferencia de mortalidad observada en otros estudios del 15.2% en el grupo de Ivermectina frente al 25% del grupo de los pacientes no tratados con Ivermectina(32), sería necesario un tamaño muestral de 190 pacientes.

Plan de trabajo

- Etapa preliminar: mes 1. Diseño de la base de datos y presentación al CEIC del Hospital de la Vega Baja de Orihuela (Alicante).
- Etapa de recogida de datos (meses 2-8). Recogida de los datos de forma retrospectiva mediante la base de datos de pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante).

- Etapa de análisis de datos y comunicación de resultados. Se hará un análisis de los datos una vez finalizada la inclusión de los mismos. Se realizará una comunicación correspondiente al Trabajo Fin de Máster de Alfonso del Pozo en el Máster de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Los resultados se comunicarán en al menos un congreso nacional. Se espera poder publicar un artículo en revista médica indexada de prestigio.

Dificultades y limitaciones

Como limitación del estudio, al tratarse de un estudio retrospectivo, está sometido a sesgos como el sesgo de información. Además, la asignación del tratamiento con ivermectina no es aleatoria si no que es una recomendación del protocolo de tratamiento COVID y por tanto sujeta a criterio de cada facultativo. Además, la ivermectina se va a administrar a los pacientes de mayor edad y a los inmigrantes, que pueden tener un peor pronóstico basal que el resto de la cohorte. Por eso, se va a llevar a cabo un apareamiento por *propensity score* para intentar controlar los posibles factores de confusión. Además, la dosis de ivermectina puede no ser homogénea pues depende del tipo de paciente. Por último, se trata de un estudio unicéntrico en una zona de endemicidad baja para estrongiloidiasis, lo que limita la aplicabilidad de los resultados.

Aspectos éticos

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios. Los datos personales se tratan cumpliendo estrictamente con la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica, así como con el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, Reglamento General de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Vega Baja (anexo 2)

La información clínica ha sido anonimizada. Se solicitó la exención de un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio, puesto que la naturaleza de los datos obtenidos supondría información que es usualmente obtenida de historia clínica y no existen riesgos para los pacientes que participan de este estudio debido a que dicha participación no implica ninguna intervención específica ni la obtención de información adicional. Además, al ser un estudio retrospectivo, la petición de un consentimiento informado conllevaría sesgos importantes pues no se podría recabar de aquellos fallecidos o trasladados a otros departamentos. Ninguna información identificadora de los pacientes fue obtenida. La confidencialidad se ha mantenido en todo momento. Ninguna identificación personal ha sido escrita en el cuaderno de recogida de datos. Solamente personal autorizado ha accedido a la información. A su vez, toda publicación o presentación de conclusiones será siempre de resultados agregados y nunca de pacientes en forma individual. Finalmente, no se prevé ninguna situación dónde la confidencialidad o el anonimato puedan no ser garantizados o deban ser vulnerados.

Resultados

Fueron incluidos 639 pacientes con neumonía por SARS-CoV2 entre los meses de marzo de 2020 y enero de 2021 de los cuales 61 (9.5%) recibieron ivermectina, todos ellos en dosis única con una dosis media de 16mg. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes apreciando que los pacientes del grupo control presentaban mayor tasa de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia, así como de demencia que los pacientes que recibieron tratamiento con ivermectina. En el resto de las variables clínicas analizadas ambos grupos presentaban características similares.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales del grupo de estudio (ivermectina) y el grupo control (no ivermectina).			
Características del paciente	Grupo estudio (N=61)	Grupo control (N= 578)	P valor
Edad	57 (46-79)	68 (56-79)	0.009

Género masculino	39 (63.9%)	343 (59.3%)	0.487
Europeos	27 (44.3%)	495 (85.6 %)	<0.001
Comorbilidades			
Hipertensión	25 (41%)	318 (55%)	0.037
Diabetes mellitus	10 (16.4%)	159 (27.5%)	0.061
Hipercolesterolemia	17 (27.9%)	259 (44.8%)	0.011
Obesidad	20 (32.8%)	174 (30.1%)	0.074
Fumador	4 (6.6%)	29 (5%)	0.548
Cardiopatía isquémica	2 (3.3%)	66 (11.4%)	0.05
Enfermedad renal crónica	4 (6.6%)	56 (9.7%)	0.425
Cirrosis	0	7 (1.2%)	0.387
EPOC	3 (4.9%)	48 (8.3%)	0.353
Asma	0 (0%)	27 (4.7%)	0.085
Enf. Cerebrovascular	3 (4.9%)	54 (9,3%)	0.249
Demencia	1 (1.6%)	17 (2.9%)	0.031
Neoplasia	7 (11.5%)	17 (2.9%)	0.989
Enf. Inflamatoria intestinal	1 (1.6%)	17 (2.9%)	0.559
VIH	0 (0%)	0 (0%)	
Trasplante	0 (0%)	6 (1%)	0.424
Tratamiento previo			
IECAs	5 (8.2%)	70 (12.1%)	0.162
ARA2	13 (21.3%)	171 (29.6%)	0.175
Corticoides inhalados	4 (6.6%)	45 (7.8%)	0.732
β-agonistas inhalados	4 (6.6%)	57 (9.9%)	0.404
Anticolinérgicos inhalados	1 (1.6%)	42 (7.3%)	0.095
Corticoides sistémicos	1 (1.6%)	9 (1.6%)	0.961
Tratamientos biológicos	1 (1.6%)	15 (2.6%)	0.650
Tratamiento inmunosupresor	0 (0%)	11 (1.9%)	0.277
Quimioterapia	3 (42.9%)	1 (1.5%)	<0.001
SEIMC score			
Riesgo bajo	3 (4.9%)	18 (3.2%)	0.001
Riesgo moderado	24 (39.3%)	107 (18.8%)	
Riesgo alto	12 (19.7%)	138 (24.2%)	
Riesgo muy alto	1 (36.1%)	307 (53.9%)	
Edad expresada como mediana y rango intercuartílico. Resto de variables expresadas como número total y porcentaje.			
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2.			

Tabla 2. Tratamientos recibidos durante el ingreso hospitalario. Grupo de estudio (ivermectina) y el grupo control (no ivermectina).			
Características del paciente	Grupo estudio (N=61)	Grupo control (N= 578)	P valor
Antibioterapia	60 (98.4%)	567 (98.1%)	0.885
Azitromicina	59 (91.8%)	506 (87.5%)	0.331
Corticoides	61 (100%)	524 (90.7%)	0.013
Plasma de convalecientes	17 (27.9%)	89 (15.4%)	0.013
Lopinavir/Ritonavir	1 (1.6%)	30 (5.2%)	0.220
Hidroxicloroquina	5 (8.2%)	46 (8%)	0.948
Tocilizumab	4 (6.6%)	20 (3.5%)	0.226
Remdesivir	25 (4%)	58 (10%)	<0.001
Heparina	61 (100%)	517 (89.4%)	0.008
Ivermectina			
12mg	7 (11.5%)		
15mg	23 (37.7%)		
16mg	1 (1.6%)		
17mg	1 (1.6%)		
18mg	24 (39.3%)		
Variables expresadas como número total y porcentaje.			

Los tratamientos recibidos durante el ingreso se muestran en la tabla 2, donde apreciamos que, el 100% de los pacientes que recibieron ivermectina, recibió además tratamiento con corticoides mientras que solo el 90.7% de los pacientes del grupo control los recibieron (p 0.013). También se administró significativamente tratamiento con heparina de bajo peso molecular en más pacientes del grupo de ivermectina, 100% frente al 89.4% (p 0.008); así como remdesivir, que lo recibieron el 41% de los pacientes con ivermectina y solo el 10% de los pacientes del tratamiento convencional (p <0.001). Un 27.9% de los pacientes con ivermectina fue tratado, además, con plasma de convalecientes, significativamente más que el 15.4% de los pacientes que lo recibieron en el grupo control (p 0.013).

El end-point primario de mortalidad hospitalaria o necesidad de soporte respiratorio ocurrió en un 36.1% de los pacientes tratados con ivermectina a dosis profilácticas para el síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides* y en un 39.6% de

los pacientes que recibieron el tratamiento convencional; no se apreciaron, por tanto, diferencias entre ambos grupos de tratamiento (p 0.589).

Tabla 3. Objetivos en el grupo de estudio (ivermectina) y el grupo control (no ivermectina).				
	Grupo estudio (N=61)	Grupo control (N= 578)	OR (IC 95%)	P valor
End-point primario	22 (36.1%)	229 (39.6%)	0.859 (0.497-1.488)	0.589
Estancia hospitalaria	9 (6-15)	8 (5-14)		0.256
Ingreso en UCI	17 (27.9%)	142 (24.6%)	1.186 (0.657-2.142)	0.571
Mortalidad durante el ingreso	7 (11.5%)	117 (20.4%)	0.509 (0.226-1.149)	0.094
Mortalidad a los 30 días	8 (13.2%)	124 (21.6%)	0.602 (0.318-1.141)	0.119
Reingreso a los 30 días	3 (5.6%)	27 (5.9%)	0.933 (0.2732-3.1827)	0.911
Mortalidad durante el reingreso	1 (33.3%)	7 (25.9%)	1.428 (0.111-18.298)	0.783
Serología <i>Strongyloides</i>				
Positiva	0 (0%)	1 (0.2%)		
Negativa	46 (75.4%)	23 (4%)		
No realizada	15 (25.6%)	596 (97.2%)		
Estancia expresada como mediana y rango intercuartílico. Resto de variables expresadas como número total y porcentaje.				

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los objetivos secundarios del estudio como la estancia hospitalaria con una mediana de 9 días (RIC 6-15) frente a 8 (RIC 5-14), (p 0.256). Un 27.9% de los pacientes tratados con ivermectina precisó ingreso en UCI frente al 24.6% de los pacientes del grupo control (p 0.571). En cuanto a la mortalidad durante el ingreso fue del 11.5% en los pacientes del brazo de estudio y del 20.4% en los del grupo control (p 0.094). No se apreciaron diferencias significativas en la mortalidad a 30 días (p 0.119), en la frecuencia de reingreso (p 0.911) ni en la mortalidad durante el reingreso (p 0.783)

Se realizó serología de *Strongyloides* en 70 pacientes, 24 pacientes del grupo control y 46 del grupo de los tratados con ivermectina, detectándose en un solo paciente serología positiva lo que corresponde con una seroprevalencia del 1.4%.

Propensity score

Las variables que se incluyeron para la puntuación de propensión del emparejamiento fueron género, EPOC, asma, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, disnea, cirrosis, demencia, neoplasia sólida, VIH, urea, proteína C reactiva, linfocitos, neutrófilos, saturación de oxígeno, edad y filtrado glomerular estimado en el momento del ingreso.

En la tabla 4 se muestran las características basales de ambos grupos tras el emparejamiento.

Tabla 4. Propensity score. Características demográficas y clínicas basales del grupo de estudio (ivermectina) y el grupo control (no ivermectina).			
Características del paciente	Grupo estudio (N=61)	Grupo control (N= 61)	P valor
Edad	57 (46-79)	59 (45-71)	0.757
Género masculino	39 (63.9%)	44 (72.1%)	0.332
Europeos	27 (44.3%)	44 (72.1%)	0.002
Comorbilidades			
Hipertensión	25 (41%)	22 (36.1%)	0.577
Diabetes mellitus	10 (16.4%)	12 (19.7%)	0.638
Hipercolesterolemia	17 (27.9%)	23 (37.7%)	0.247
Obesidad	20 (32.8%)	18 (29.5%)	0.276
Fumador	4 (6.6%)	2 (3.3%)	0.402
Cardiopatía isquémica	2 (3.3%)	2 (3.3%)	1
Enfermedad renal crónica	4 (6.6%)	3	0.697
Cirrosis	0	1 (1.6%)	0.315
EPOC	3 (4.9%)	4 (6.6%)	0.697
Asma	0 (0%)	3 (4.9%)	0.079
Enf. Cerebrovascular	3 (4.9%)	3 (4.9%)	1
Demencia	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1
Neoplasia	7 (11.5%)	9 (14.8%)	0.592
Enf. Inflamatoria intestinal	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0.559
VIH	0 (0%)	0 (0%)	
Trasplante	0 (0%)	1 (1.6%)	0.315
Tratamiento previo			
IECAs	5 (8.2%)	7 (11.5%)	0.543
ARA2	13 (21.3%)	15 (24.6%)	0.667

Corticoides inhalados	4 (6.6%)	3 (4.9%)	0.697
β-agonistas inhalados	4 (6.6%)	3 (4.9%)	0.697
Anticolinérgicos inhalados	1 (1.6%)	3 (4.9%)	0.309
Corticoides sistémicos	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1
Tratamientos biológicos	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1
Tratamiento inmunosupresor	0 (0%)	3 (4.9%)	0.079
Quimioterapia	3 (42.9%)	0 (0%)	0.029
SEIMC score			
Riesgo bajo	3 (4.9%)	3 (4.9%)	0.741
Riesgo moderado	24 (39.3%)	20 (32.8%)	
Riesgo alto	12 (19.7%)	17 (27.9%)	
Riesgo muy alto	1 (36.1%)	21 (34.4%)	
Edad expresada como mediana y rango intercuartílico. Resto de variables expresadas como número total y porcentaje.			
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2			

En la tabla 5 se muestran los tratamientos que recibieron los pacientes donde se aprecian diferencias en el tratamiento con remdesivir que se administró al 41% de los pacientes con ivermectina y solo al 8.2% de los pacientes con tratamiento estándar ($p < 0.001$). Un 100% de los pacientes con ivermectina fue tratado además con corticoides frente al 93.4% de los pacientes respectivamente en el grupo control ($p 0.042$). Se apreciaron diferencias en el tratamiento con heparina que fue administrada al 88.5% de los pacientes control y al 100% de los pacientes con ivermectina ($p 0.006$).

Características del paciente	Grupo estudio (N=61)	Grupo control (N= 61)	P valor
Antibioterapia	60 (98.4%)	60 (98.4%)	1
Azitromicina	59 (91.8%)	55 (90.2%)	0.752
Corticoides	61 (100%)	67 (93.4%)	0.042
Plasma de convalecientes	17 (27.9%)	9 (14.8%)	0.077
Lopinavir/Ritonavir	1 (1.6%)	3 (4.9%)	0.309
Hidroxiclороquina	5 (8.2%)	3 (4.9%)	0.464
Tocilizumab	4 (6.6%)	1 (1.6%)	0.171
Remdesivir	25 (41%)	5 (8.2%)	<0.001

Heparina	61 (100%)	54 (88.5%)	0.006
Ivermectina			
12mg	7 (11.5%)		
15mg	23 (37.7%)		
16mg	1 (1.6%)		
17mg	1 (1.6%)		
18mg	24 (39.3%)		
Variables expresadas como número total y porcentaje.			

Se observó que el end-point primario sucedió en un 27.9% de los pacientes que recibieron tratamiento convencional frente al 36.1% con una odds ratio de 1.446 (IC95% (0.678-3.140)).

La estancia hospitalaria en los pacientes tratados con ivermectina fue de media de 9 días (RIC 6-15) frente a 8 días en los pacientes del grupo control (RIC 5-14). 17 pacientes del grupo intervención y 15 del grupo control precisaron ingreso en UCI con una OR para el tratamiento de 1.184 (IC95% 0.528-2.658). Durante el ingreso fallecieron 12 pacientes, 7 del grupo de ivermectina frente a 5 del grupo control, OR 1.451 (IC95% 0.434-4.854).

Tras el alta hospitalaria, tuvieron que reingresar un 5.6% de los pacientes del brazo de ivermectina frente al 7.1% de los pacientes del grupo control con una OR de 1.660 (IC95% 0.553-5.170).

	Grupo estudio (N=61)	Grupo control (N= 61)	OR (IC 95%)	P valor
End-point primario	22 (36.1%)	17 (27.9%)	1.446 (0.678-3.140)	0.332
Estancia hospitalaria	9 (6-15)	8 (5-14)		0.377
Ingreso en UCI	17 (27.9%)	15 (24.6%)	1.184 (0.528-2.658)	0.681
Mortalidad durante el ingreso	7 (11.5%)	5 (8.2%)	1.451 (0.434-4.854)	0.543
Mortalidad a los 30 días	8 (13.2%)	5 (8.2%)	1.660 (0.553-5.170)	0.543
Reingreso a los 30 días	3 (5.6%)	4 (7.1%)	0.774 (0.176-3.406)	0.733
Mortalidad durante el reingreso	1 (33.3%)	0 (0%)	5.400 (0.154-188.843)	0.352
Serología <i>Strongyloides</i>				

Positiva	0 (0%)	0 (0%)		
Negativa	46 (75.4%)	4 (6.6%)		
No realizada	15 (25.6%)	57 (93.4%)		
Estancia expresada como mediana y rango intercuartílico. Resto de variables expresadas como número total y porcentaje.				

Discusión

Nuestro estudio, utilizando PSM no encuentra diferencias significativas en el end-point combinado de muerte o necesidad de soporte respiratorio durante el ingreso en pacientes adultos ingresados por un primer episodio de neumonía COVID tratados o no con ivermectina a dosis profilácticas. No obstante, no se ha alcanzado el tamaño muestral que se calculó necesario para demostrar una diferencia estadísticamente significativa por lo que actualmente se siguen recopilando datos extendiendo el periodo de estudio para intentar alcanzar dicho tamaño muestral

Esta ausencia de eficacia viene a confirmar los resultados demostrados en el estudio de Lim(29) en el que la ivermectina no demostró eficacia en evitar la evolución a enfermedad severa, que en su estudio era evaluada como necesidad de soporte respiratorio, aunque en nuestro estudio incluimos también parámetros de mortalidad y reingreso. Pese a que nuestro hospital se halla en una zona endémica para *Strongyloides stercoralis* no hemos apreciado un beneficio similar al descrito por Bitterman(31).

Otros estudios orientados a evaluar los efectos de la ivermectina en la estancia media, como los realizados por Lopez-Medina(24) o Abd-El-Salam(25), obtuvieron resultados similares a los nuestros, no apreciándose diferencias en los días de estancia entre los pacientes tratados con tratamiento convencional y aquellos que adicionalmente recibieron ivermectina.

Aunque parece claramente demostrada la ausencia de eficacia de ivermectina en pacientes no hospitalizados, carecemos actualmente de evidencia de calidad para aconsejar o desaconsejar el uso de ivermectina en pacientes hospitalizados. Las guías de la IDSA emiten una recomendación débil en contra del uso de ivermectina en pacientes con COVID hospitalizados, con una muy baja certeza de la evidencia(33). Uno de los

problemas de los estudios ha sido el uso de dosis muy variables de ivermectina. En nuestro estudio no se pre-especificó la dosis, si no que se usó profilaxis ajustada al peso que cada facultativo consideró, recomendándose por protocolo la dosis de 200µg/kg.

Pese a la realización de propensity score para parear a nuestros pacientes, los pacientes del grupo de tratados con ivermectina han recibido de más tratamiento con corticoides, remdesivir y heparina de bajo peso molecular. Esto se ha producido en gran medida por la heterogeneidad de los datos dado que se han recogido pacientes durante 10 meses en los que el tratamiento frente a la COVID-19 ha ido cambiando de forma permanente. En cualquier caso, esto debería haber favorecido al grupo de ivermectina, a pesar de lo cual no se han demostrado diferencias.

En nuestro caso, la ivermectina se administraba como profilaxis del síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides* en pacientes que iban a recibir tratamiento corticoideo por lo que era de esperar que todos los pacientes con ivermectina hubieran recibido tratamiento corticoideo. Varios tratamientos pueden desencadenar la hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* pero los más frecuentemente asociados son los corticoides(34), se ha observado que incluso en tratamientos cortos, de 6 a 17 días, se puede producir una activación del parásito. En nuestro medio, al estar en una zona endémica para *Strongyloides*, se recomienda tratamiento preventivo de los que pacientes que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor en los que no se pueda esperar a recibir la serología para iniciar tratamiento, estrategia que se ha mostrado coste-eficaz(35,36) El tratamiento con ivermectina en nuestro medio ha sido una recomendación para los pacientes con riesgo de infección por *Strongyloides* que iban a recibir tratamiento inmunosupresor. Pese a esta recomendación, muchos de los pacientes en riesgo no han recibido el tratamiento con ivermectina, probablemente debido a la baja adherencia a las recomendaciones del protocolo.

La baja sospecha o el desconocimiento de la estrongiloidiasis ha propiciado que a pocos pacientes se les haya solicitado serología de *Strongyloides* pese a ser población de riesgo lo que podría explicar la baja prevalencia observada en nuestro estudio. Sería recomendable la realización de estudios de prevalencia y la creación de sistemas de

alarma hospitalaria de cara a sospechar esta patología en la población de riesgo e implementar tratamiento en aquellos pacientes en los que se vaya a iniciar tratamiento corticoideo y no sea posible descartar la infección.

En nuestro estudio no se apreciaron diferencias en la estancia en UCI lo que, en gran medida, podría explicar la ausencia de diferencias en la estancia media hospitalaria dado el impacto que tiene la estancia en unidad de críticos sobre esta.

Como fortaleza de nuestro estudio habría que destacar que ha sido posible realizarlo dado que nuestro hospital se haya en un área endémica de estrongiloidiasis, lo que nos ha permitido protocolizar el tratamiento con ivermectina en los pacientes con COVID-19 en los que fuera previsible una inmunosupresión prolongada como la inducida por corticoides. No ha sido posible realizar estudios similares en otros medios salvo dentro de ensayos clínicos, con las dificultades técnicas que eso conlleva.

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio unicéntrico por lo que el número de pacientes tratados con ivermectina es pequeño. Por otro lado, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, siempre existe el riesgo de pérdida de información. Hemos intentado controlar los factores de confusión mediante el propensity score matching, aunque evidentemente éste no puede equipararse a la aleatorización de un ensayo clínico.

Conclusiones

En este estudio la ivermectina en dosis única no ha mostrado beneficio en la mortalidad o la necesidad de medidas de soporte respiratorio de los pacientes adultos hospitalizados por neumonía COVID-19.

La ivermectina no es eficaz en acortar la estancia media o en reducir mortalidad ni la necesidad de ingreso en unidad de críticos en pacientes con COVID-19. Tampoco se ha visto eficacia a la hora de prevenir el reingreso hospitalario, la mortalidad durante el ingreso o la mortalidad a 30 días.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Para conocer si la ivermectina es útil en pacientes hospitalizados habría que realizar un ensayo clínico aleatorizado con ivermectina a altas dosis en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19. Sin embargo, dado los recientes resultados desfavorables con ivermectina en pacientes con COVID leve no hospitalizados, y sin una explicación plausible que nos lleve a pensar que el efecto de la ivermectina pueda ser mayor en los pacientes más graves, parece difícil plantear un estudio de dichas características en el momento actual.



Bibliografía

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 10;384(23):2187–201.
3. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 20;384(20):1885–98.
4. Baden LR, el Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
6. Pacheco-Tenza MI, Ruiz-Maciá JA, Navarro-Cots M, Gregori-Colomé J, Cepeda-Rodrigo JM, Llenas-García J. Strongyloides stercoralis infection in a Spanish regional hospital: Not just an imported disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jan 1;36(1):24–8.
7. eEML - Electronic Essential Medicines List [Internet]. [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://list.essentialmeds.org/>
8. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 2012 May 1;443(3):851–6.
9. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*. 2013 Sep;99(3):301–6.
10. Xu TL, Han Y, Liu W, Pang XY, Zheng B, Zhang Y, et al. Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Nov 1;12(11).
11. Mastrangelo E, Pezzullo M, de burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: New prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Aug;67(8):1884–94.
12. Ketkar H, Yang L, Wormser GP, Wang P. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Sep 1;95(1):38–40.
13. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bespalov M, Hanski L, Wennerberg K, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Res*. 2016 Feb 1;126:117–24.
14. Zakaria MK. Cellular Targets for the Treatment of Flavivirus Infections. Vol. 8, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.

15. Yamasmith E, Fadhil AHSA, Avirutnan P, Angkasekwinai N, Mairiang D, Wongsawat E, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin against Dengue Infection: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Internal Medicine and One Health*. 34 th Annual Meeting of the Royal College of Physicians of Thailand. 2018.
16. Rayner CR, Dron L, Park JJH, Declodt EH, Cotton MF, Niranjana V, et al. Accelerating clinical evaluation of repurposed combination therapies for COVID-19. Vol. 103, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2020. p. 1364–6.
17. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Aug 4];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
18. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* [Internet]. 2005 Aug 22 [cited 2022 Aug 4];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115318/>
19. Sehalia M, Chemat S. Antimalarial-agent artemisinin and derivatives portray more potent binding to Lys353 and Lys31-binding hotspots of SARS-CoV-2 spike protein than hydroxychloroquine: potential repurposing of artemisinin for COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 4];39(16):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696720/>
20. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun 1;178.
21. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Feb 1;103:214–6.
22. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany AH, Soliman MAA, Alhawarey A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol*. 2021 May 1;93(5):3176–83.
23. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, 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, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Feb 1;32.
24. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 13;325(14):1426–35.
25. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol*. 2021 Oct 1;93(10):5833–8.

26. Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Retracted: Meta-analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Nov 1;8(11).
27. Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Retraction: Meta-analysis of Randomized Trials of Ivermectin to Treat SARS-CoV-2 Infection (*Open Forum Infectious Diseases* (2021) (ofab358) DOI: 10.1093/ofid/ofab358). Vol. 9, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2022.
28. Hill A, Mirchandani M, Pilkington V. Ivermectin for COVID-19: Addressing Potential Bias and Medical Fraud. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Feb 1;9(2).
29. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Jelani AM, Tan WH, Ker HB, et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr 1;182(4):426–35.
30. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662> [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2022 Sep 3];387(7):599–610. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2201662>
31. Bitterman A, Martins CP, Cices A, Nadendla MP. Comparison of Trials Using Ivermectin for COVID-19 between Regions with High and Low Prevalence of Strongyloidiasis: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 21;5(3):E223079.
32. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Sep 3];159(1):85–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065103/>
33. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Sep 3]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
34. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 135–51.
35. Zammarchi L, Tilli M, Botta A, Buonfrate D, Bartoloni A, Boccalini S. Strategies for management of strongyloidiasis in migrants from Sub-Saharan Africa recently arrived in Italy: A cost-effectiveness analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul 1;36.
36. Buonfrate D, Zammarchi L, Bisoffi Z, Montresor A, Boccalini S. Control programs for strongyloidiasis in areas of high endemicity: an economic analysis of different approaches. *Infect Dis Poverty*. 2021 Dec 1;10(1).

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos:

Edad al ingreso:		Sexo:	Hombre	Mujer
País nacimiento:	España	Otro:		
País residencia:	España	Otro:		
Fecha ingreso:		Fecha alta:		
Neumonía COVID	Sí	No	Si no neumonía rellenar fila inferior	
Diag. Principal				
Fecha inicio síntomas:				

Antecedentes				
Hipertensión arterial:	Sí	No	Desconocido	
Diabetes mellitus	Sí	No	Desconocido	
Hipercolesterolemia:	Sí	No	Desconocido	
Obesidad:	Sí	No	Desconocido	
Tabaquismo:	Sí	No	Desconocido	
Cardiopatía isquémica:	Sí	No	Desconocido	
EPOC:	Sí	No	Desconocido	
Asma:	Sí	No	Desconocido	
Enfermedad renal crónica:	Sí	No	Desconocido	
Cirrosis:	Sí	No	Desconocido	
Enf. Cerebrovascular:	Sí	No	Desconocido	
Demencia	Sí	No	Desconocido	
Neoplasia sólida	Sí	No	Desconocido	
tipo				
Neoplasia hematológica	Sí	No	Desconocido	
tipo				
Enf. Inflamatoria intestinal	Sí	No	Desconocido	
VIH	Sí	No	Desconocido	
CD4:				
Enf. Autoinmune	Sí	No	Desconocido	
tipo				
Trasplante	Sí	No	Desconocido	
tipo				
OTROS	Sí	No	Desconocido	
Explica "otros":				
Embarazo:	Sí	No	Semana Gestación:	
Prioridad		Institucionalizado	Sí	No

Tratamiento crónico:				
IECAs	Sí	No	Desconocido	
ARA2	Sí	No	Desconocido	
Anticoagulación	Sí	No	Desconocido	
Corticoides inhalados	Sí	No	Desconocido	
Betaagonistas inhalados	Sí	No	Desconocido	

Anticolinérgicos inhalados	Sí	No	Desconocido
Corticoides sistémicos	Sí	No	Desconocido
Fármaco:		Dosis:	
Quimioterapia	Sí	No	Desconocido
Tratamiento biológico	Sí	No	Desconocido
tipo			
Inmunosupresor	Sí	No	Desconocido
tipo			
Tratamiento VIH	Sí	No	Desconocido
Fármacos VIH			

Tipo técnica:	PCR	Test de antígenos	Serología
"Otra" explicar			
Fecha muestra:			

Constantes en urgencias o al ingreso					
TAS		TAD		FC	
SatO2		FIO2		FR	

Analítica en urgencias o al ingreso					
Glu		Urea		Creat	
Bilirrub		GOT		GGT	
CK		Na		K	
Ferritina		PCT		PCR	
Hb		Leucos		Linfos	
Pla _q		INR		APTT	

Gasometría arterial en urgencias					
pH		paO ₂		paCO ₂	
				SatO ₂	

Otros patógenos solicitados			
Serología Strongyloides	Sí	No	Desconocido
resultado			
Parásitos en heces	Sí	No	Desconocido
resultado			

Rx tórax en urgencias:			
Infiltrado	Sí	No	Desconocido
Tipo infiltrado	Unilateral		Bilateral
Patrón	Intersticial		Alveolar
	Derrame	Neumotórax	Otros
Explica "otros":			

Primer TAC durante el ingreso				
Se ha realizado	Sí	No	Fecha	
Patrón	Infiltrados típicos COVID		TEP	Otro (definir)
Explica "otros":				

Curso clínico:			
Urea max		Fecha:	
PCR max		Fecha:	
Procalcitonina max		Fecha:	
Ferritina max		Fecha:	
LDH max		Fecha:	
Dímero D max		Fecha:	
IL-6 max		Fecha:	
Linfos min		Fecha:	
PaFiO2 min		Fecha:	

Tratamiento. Fechas de inicio				
Antibioterapia	Sí	No	Fecha:	
Cuál				
Azitromicina	Sí	No	Fecha:	
Corticoides	Sí	No	Fecha:	
DXM 6mg	DXM 20mg		PDN 0.5mg/kg	Pulsos
Plasma convalecientes	Sí	No	Fecha:	
Lopinavir/Rit	Sí	No	Fecha:	
Hidroxicloroquina	Sí	No	Fecha:	
Tocilizumab	Sí	No	Fecha:	
Ribavirina	Sí	No	Fecha:	
Remdesivir	Sí	No	Fecha:	
Baricitinib	Sí	No	Fecha:	
Interferon	Sí	No	Fecha:	
HBPM	Sí	No	Fecha:	
Dosis	Profiláctica		Intermedia	Anticoagulante
Otros				

Ivermectina	Sí	No	Fecha:	
Dosis			2ª dosis	Sí No

Otros diagnósticos durante el ingreso				
Infección bacteriana	Sí	No	Fecha:	
describe				
Infección fúngica	Sí	No	Fecha:	
describe				

TEP	Sí	No	Fecha:	
Acc. Cerebrovasc.	Sí	No	Fecha:	
Aterotrombótico	Cardioembólico		Hemorrágico	
Fracaso renal agudo	Sí	No	Fecha:	
Anemia	Sí	No	Fecha:	
transfusión	Sí	No	Fecha:	
Hemorragia	Sí	No	Fecha:	
Localización				
OTROS				

Complicaciones:				
VMNI planta	Sí	No	Fecha:	
BIPAP		CPAP		
OCNAF planta	Sí	No	Fecha:	
Ingreso UCI	Sí	No	Fecha ingreso:	
Fecha alta:			Exitus en UCI	Sí No
Soporte ventilatorio máximo en UCI	OCNAF	CPAP	BIPAP	IOT
Necesidad DVA	Sí	No	Fecha inicio:	
OTROS				

Alta hospitalaria:				
Destino al alta	Domicilio		Residencia	UHD
	Otro hospital		Exitus	Otros
Antibióterapia	Sí	No		
Heparina	Sí	No	Dosis:	Prof Anticoag
Corticoides	Sí	No	Dosis:	< 30mg ≥ 30mg
Oxigenoterapia	Sí	No		
Exitus a los 30 días del alta	Sí	No	Fecha:	
Reingreso a los 30 días del alta	Sí	No	Fecha:	

SOLO RELLENAR EN CASO DE REINGRESO EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS:

Fecha reingreso		Fecha alta	
Motivo reingreso			
Neumonía COVID al reingreso	Si	No	
Diagnóstico principal reingreso	Progresión COVID	Otro:	
Exitus durante reingreso	Si	No	Fecha
Intervenciones durante el reingreso:			
PCR al reingreso	Positiva	Negativa	No realizada
Test rápido antigénico al reingreso	Positivo	Negativo	No realizado
Serología durante el reingreso	Negativa	IgG positiva	IgM e IgG positiva
Destino al alta	Domicilio	Residencia	UHD
	Otro hospital	Exitus	Otros

SOLO RELLENAR SI NEUMONÍA COVID AL REINGRESO:

Constantes en urgencias – Reingreso.						
TAS		TAD		FC		Tª
SatO2		FIO2		FR		

Análítica en urgencias – Reingreso.						
Glu		Urea		Creat		FgE
Bilirrub		GOT		GGT		LDH
CK		Na		K		Ca
Ferritina		PCT		PCR		Tnl
Hb		Leucos		Linfos		Neutrof
Plaq		INR		APTT		DD

Gasometría arterial en urgencias – Reingreso.						
pH		paO2		paCO2		SatO2

Rx tórax en urgencias: - Reingreso			
Infiltrado	Sí	No	Desconocido
Tipo infiltrado	Unilateral		Bilateral
Patrón	Intersticial		Alveolar
	Derrame	Neumotórax	Otros

Explica "otros":				
Primer TAC - Reingreso				
Se ha realizado	Sí	No	Fecha	
Patrón	Infiltrados típicos COVID		TEP	Otro
Explica "otros":				

Curso clínico: - Reingreso			
Urea max		Fecha:	
PCR max		Fecha:	
Procal max		Fecha:	
Ferritina max		Fecha:	
LDH max		Fecha:	
Dímero D max		Fecha:	
IL-6 max		Fecha:	
Linfos min		Fecha:	
PaFiO2 min		Fecha:	

Tratamiento. Fechas de inicio				
Antibioterapia	Sí	No	Fecha:	
Cuál				
Azitromicina	Sí	No	Fecha:	
Corticoides	Sí	No	Fecha:	
DXM 6mg	DXM 20mg		PDN 0.5mg/kg	Pulsos
Plasma convalecientes	Sí	No	Fecha:	
Lopinavir/Rit	Sí	No	Fecha:	
Hidroxicloroquina	Sí	No	Fecha:	
Tocilizumab	Sí	No	Fecha:	
Ribavirina	Sí	No	Fecha:	
Remdesivir	Sí	No	Fecha:	
Baricitinib	Sí	No	Fecha:	
Interferon	Sí	No	Fecha:	
HBPM	Sí	No	Fecha:	
Dosis	Profiláctica		Intermedia	Anticoagulante
Otros				

Ivermectina - Reingreso				
Ivermectina	Sí	No	Fecha:	
Dosis			2ª dosis	Sí No

Otros diagnósticos - Reingreso				
Infección bacteriana	Sí	No	Fecha:	

describe				
Infección fúngica	Sí	No	Fecha:	
describe				
TEP	Sí	No	Fecha:	
Acc. Cerebrovasc.	Sí	No	Fecha:	
Aterotrombótico	Cardioembólico		Hemorrágico	
Fracaso renal agudo	Sí	No	Fecha:	
Anemia	Sí	No	Fecha:	
transfusión	Sí	No	Fecha:	
Hemorragia	Sí	No	Fecha:	
Localización				
OTROS				

Complicaciones - Reingreso:				
VMNI planta	Sí	No	Fecha:	
BIPAP		CPAP		
OCNAF planta	Sí	No	Fecha:	
Ingreso UCI	Sí	No	Fecha ingreso:	
Fecha alta:				
Soporte ventilatorio máximo en UCI	OCNAF	CPAP	BIPAP	IOT
Necesidad DVA	Sí	No	Fecha:	
OTROS				

Alta hospitalaria - Reingreso:				
Destino al alta	Domicilio		Residencia	UHD
	Otro hospital		Exitus	Otros
Antibióterapia	Sí	No		
Heparina	Sí	No	Dosis:	Prof Anticoag
Corticoides	Sí	No	Dosis:	< 30mg ≥ 30mg
Oxigenoterapia	Sí	No		
Exitus a los 30 días del alta	Sí	No	Fecha:	

Anexo 2. Informe del Comité de Ética de la Investigación

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. Alicia Pérez Bernabeu, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Vega Baja de Orihuela

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta referida al estudio titulado **“Estudio observacional retrospectivo sobre el impacto de la ivermectina en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por neumonía por COVID-19 en el Departamento de salud de Orihuela”**, (código de registro **TFM-2021-013**), cuyo Investigador Principal es **D. Alfonso del Pozo y Dña. Jara Llenas García** del Servicio de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela.

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el estudio.
- El procedimiento es adecuado para obtener el consentimiento informado
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio

Que los miembros del CEI, en su reunión del 20 de abril de 2021 (acta nº 17) tras la lectura y evaluación del proyecto. Deciden emitir Informe **FAVORABLE** para su realización.

Lo que firmo,



En Orihuela, a 21 de Abril de 2021

Fdo.: Dña. Alicia Pérez Bernabeu

Secretaria técnica de CEI Hospital Vega Baja de Orihuela



COMPOSICIÓN CEI DEL HOSPITAL VEGA BAJA DE ORIHUELA

1. Javier Doménech Tortosa. *Presidente de CEI*. Doctor. Con labor asistencial como Facultativo de Farmacia de Atención Primaria del Hospital Vega Baja de Orihuela. Miembro de la Comisión de Bioética del Hospital Vega Baja.
2. José Antonio Delgado de los Reyes. *Vicepresidente del CEI*. Doctor. Con labor asistencial como Facultativo del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Vega Baja de Orihuela. Miembro de la Comisión de Calidad del Hospital Vega Baja.
3. Alicia Pérez Bernabéu. *Secretaría técnica del CEI*. Con labor asistencial como Facultativa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela.
4. Juan Manuel Pomares Vives. *Secretario técnico administrativo del CEI*. Auxiliar administrativo con labor asistencial en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Vega Baja.
5. Pedro Zapater. *Vocal del CEI*. Doctor. Con labor asistencial como Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General de Alicante.
6. Pilar Santos Fuster. *Vocal del CEI*. Directora médica de Hospital Vega de Orihuela.
7. Ana Miriam Seva Llor. *Vocal del CEI*. Doctora. Enfermera de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela. Miembro de la Comisión de Calidad del Hospital Vega Baja.
8. José Manuel Murcia Zaragoza. *Vocal del CEI*. Doctor. Con labor asistencial como Facultativo de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela. Miembro de la Comisión de Cuidados Paliativos del Hospital Vega Baja de Orihuela.
9. Jara Llenas García. *Vocal del CEI*. Doctora. Con labor asistencial como Facultativo de Medicina Interna del Hospital Vega Baja de Orihuela. Miembro de la Comisión de Calidad e Infecciosas del Hospital Vega Baja de Orihuela.
10. Francisco José Rodríguez Lucena. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial como Facultativo del Servicio de Farmacia del Hospital Vega Baja de Orihuela.
11. Andrea Bailen Vergara. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial como Facultativo del Servicio de Pediatría del Hospital Vega Baja de Orihuela.
12. Nuria Marco Lozano. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial como Facultativo del Servicio de Pediatría del Hospital Vega Baja de Orihuela.
13. José María Ibarra Sánchez. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial Servicio de documentación clínica del Hospital Vega Baja de Orihuela.
14. Cristina Portillo Requena. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial como Facultativa del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Vega Baja de Orihuela. Miembro de la Comisión de Bioética del Hospital Vega Baja.

15. Juan Carlos Navarro Madrid. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial como Facultativo de Microbiología. Licenciado en Química con especialización en Bioquímica, Análisis clínicos y en Microbiología clínica.
16. Francisco Javier Sanahúja Cubel. *Vocal del CEI*. Licenciado en Derecho. Departamento de Gestión económica y contratación administrativa del Hospital Vega Baja.
17. Antonia Manresa Rocamora. *Vocal del CEI*. Miembro lego. Presidenta de la Asociación de Daño Cerebral Adquirido e Ictus de la Vega Baja (ACERVEGA).
18. Marina Gutiérrez. *Vocal del CEI*. Con labor asistencial como facultativo del Servicio de Psiquiatría del Hospital Vega Baja.

