

Lima, febrero de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 01-2021

Eficacia y Seguridad de Ivermectina para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 (Actualización al 01 de febrero del 2021)



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

Eficacia y Seguridad de Ivermectina para la prevención de la infección por SARS-CoV-2

(Actualización al 01 de febrero del 2021)

Ciudad de Lima / Perú /Febrero 2021

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Nora Reyes Puma
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 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.

Autora

Fabiola Huaroto¹

Revisora

Nora Reyes¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de Ivermectina para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Elaborado por Fabiola Huaroto. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, febrero de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 01-2021.

TABLA DE CONTENIDOS

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN.....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	8
II. OBJETIVO	8
III. METODOLOGÍA.....	8
IV. RESULTADOS	9
4.1. Características de los estudios incluidos.....	9
4.2. Principales hallazgos.....	13
4.3. Evaluación del riesgo de sesgo	14
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	22
X. ANEXOS	24
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	24
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios	27
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo.....	28

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE IVERMECTINA PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Fecha de búsqueda: 18 de enero de 2021

Fecha de término de la elaboración del documento: 1 de febrero de 2021

Diseño: 06 estudios incluidos: 2 ensayos clínicos, 3 cohortes y 1 caso-control

Población y entorno: 4 estudios para profilaxis pre-exposición en trabajadores de salud, 1 estudio para profilaxis post-exposición en contactos domiciliarios de casos de COVID-19 y 1 estudio que evaluó ambos entornos.

Comparaciones estudiadas: Distintas dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento.

- Ivermectina sola o en adición a medidas preventivas estándares versus No Ivermectina o medidas preventivas estándares (4 estudios).
- Ivermectina + iota carragenina + uso de equipo de protección personal versus uso de equipo de protección personal (2 estudios).

Desenlaces reportados: La definición, métodos para su medición y el momento en que fueron evaluados difiere entre los estudios o la información es muy limitada.

Incidencia de infección por SARS-CoV-2 (4 estudios)

- El número de eventos de infección por SARS-CoV-2 fue menor en el grupo que recibió Ivermectina en comparación al grupo control. Sin embargo, la confianza en la evidencia identificada es **Muy baja**. Por consiguiente, existe incertidumbre respecto al efecto de Ivermectina en la prevención de la infección por SARS-CoV-2.

Incidencia de COVID-19 o enfermedad sintomática (2 estudios)

- El número de eventos de enfermedad sintomática fue menor en el grupo que recibió Ivermectina en comparación al grupo control. No se tiene seguridad en los estimados reportados dado que la certeza global de la evidencia es **Muy baja**.

Proporción de participantes con algún evento adverso durante el tratamiento (1 estudio)

- La frecuencia de participantes que recibieron Ivermectina y presentaron eventos adversos fue del 5.4%. No se tiene seguridad en el estimado reportado, dado que la certeza global de la evidencia es **Muy baja**.

Conclusiones

- La evidencia identificada hasta el momento resulta insuficiente para establecer que Ivermectina administrada como profilaxis pre-exposición o post-exposición, resulta efectiva y segura para prevenir la infección por SARS-CoV-2, siendo necesario contar con resultados de ensayos clínicos aleatorizados y adecuadamente conducidos.

I. INTRODUCCIÓN

Ivermectina, es un medicamento antiparasitario y autorizado en el país en su presentación oral para el tratamiento de estrongiloidiasis y oncocercosis, ha sido propuesto como potencial alternativa terapéutica y profiláctica para COVID-19 debido a su actividad antiviral in vitro sobre SARS-CoV-2, al observarse la inhibición de la replicación viral luego de su administración a células Vero hSLAM infectadas (1), a niveles de dosificación muy superiores a los aprobados para uso en humanos. Sin embargo, los estudios preclínicos no resultan suficientes para indicar que Ivermectina resultará un beneficio clínico en pacientes con riesgo de exposición al SARS-CoV2. Se ha elaborado la presente revisión a fin de identificar la evidencia disponible a la fecha, respecto a la efectividad y seguridad de Ivermectina como profilaxis para COVID-19.

II. OBJETIVO

Resumir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la Ivermectina para la prevención de la infección por SARS-CoV-2.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda sistemática se realizó en MEDLINE/Pubmed, EMBASE/Ovid, la Biblioteca Cochrane, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) y en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros) para COVID-19 e Ivermectina según cada base de datos. A excepción de L·OVE, la búsqueda se restringió a partir de la última fecha de búsqueda de la Síntesis de Evidencia N° 35-2020: “Efectividad y seguridad de Ivermectina en pacientes hospitalizados con COVID-19. Actualización al 25 de octubre de 2020”, desde el 25 de octubre de 2020 hasta el 18 de enero de 2021(ver Anexo 01). No se consideró incluir el periodo previo al 25 de octubre de 2020, ya que en la etapa de selección de las revisiones efectuadas previamente, no se identificó ningún estudio vinculado al uso de Ivermectina como profilaxis. Adicionalmente, se revisaron los estudios referenciados en la Revisión Rápida de opciones terapéuticas para COVID-19, actualizada al 29 de enero de 2021 por la Organización Panamericana de la Salud (2) y el listado de estudios citados por la página web <https://ivmmeta.com> al 29 de enero de 2021(3). Las estrategias de búsqueda están disponibles en el Anexo 01.

1. Pregunta PICO abordada

En personas en riesgo de exposición al SARS-CoV-2 ¿el uso de Ivermectina es eficaz y seguro para prevenir la infección por SARS-CoV-2?

P	Personas en riesgo de exposición al SARS-CoV-2.
I	- Ivermectina, administrada a cualquier pauta de dosificación o vía de administración, con el propósito de profilaxis pre-exposición o post-exposición, sola o en combinación con otros medicamentos o medidas preventivas estándares.
C	- Placebo o medidas preventivas estándares que no incluyen Ivermectina.
O	Efectividad: Incidencia de infección por SARS-CoV-2 (sintomáticos y asintomáticos), Incidencia de COVID-19 (enfermedad sintomática). Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios, discontinuación de tratamiento debido a eventos adversos.

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

- Estudios primarios, serán incluidos siguiendo la jerarquía de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte y estudios caso-control. Se excluyeron estudios transversales, series de casos o estudios ecológicos.
- Idioma: Inglés, español y portugués.
- Se incluirán estudios publicados o en etapa de pre-impresión (manuscritos no certificados por una revisión por pares).
- Se revisarán los estudios incluidos en revisiones sistemáticas a fines de identificar algún estudio primario que cumpla con los criterios de selección establecidos.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron 6 estudios, 4 fueron publicados (4–6) y 2 están disponibles en formato de pre-impresión (manuscritos no publicados ni certificados por revisión por pares (7,8). El flujograma de selección de los estudios y el motivo de exclusión de las citas no seleccionadas están disponibles en los Anexos 02 y 03.

4.1. Características de los estudios incluidos

Se identificaron 2 ensayos clínicos controlados, de etiqueta abierta y con información insuficiente para establecer si fueron aleatorizados, realizados en Egipto (4,7), 3 cohortes retrospectivas, una de ellas conducida en Bangladesh y 2 en Argentina (5,6), y 1 estudio caso-control pareado ejecutado en India (8). Carvallo et al. (6) incluye el reporte de 2 estudios tipo cohorte. La descripción de los estudios incluidos se muestra en la Tabla 01.

La mayoría de los estudios (4,6) evaluó el rol de Ivermectina como profilaxis pre-exposición en trabajadores de salud de hospitales de tercer nivel de atención (5,6,8), un estudio para profilaxis post-exposición en contactos domiciliarios de un caso confirmado de COVID-19(4) y un estudio incluyó a ambos tipos de participantes (7).

La edad promedio de los participantes osciló entre 29 a 58 años y en su mayoría con ausencia de comorbilidades. Los estudios con trabajadores de salud incluyeron a personal involucrado en la atención de pacientes con COVID-19, salvo el estudio de Behera et al., donde sólo el 57% de los participantes participó en la atención de casos de COVID-19. Ninguno de los estudios brindó información respecto al nivel de exposición de los participantes, más allá del perfil profesional de los trabajadores de salud.

La Ivermectina fue administrada por vía oral y existió variabilidad entre los estudios respecto a la dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento. Tres estudios describen como comparador a la aplicación de medidas preventivas estándares o uso de equipos de protección personal (6,7), dos de ellos evaluaron el uso de Ivermectina en combinación con Iota-carragenina (6). Los restantes tres estudios sólo describen al grupo comparador como aquellos que no recibieron profilaxis con Ivermectina (4,5,8).

Cuatro estudios reportaron resultados para el desenlace de infección por SARS-CoV-2 (sintomática o asintomática) confirmada por prueba PCR positiva para SARS-CoV-2 (6–8), mientras que dos estudios midieron la ocurrencia de enfermedad sintomática (COVID-19) (4,5), aunque sólo en uno de ellos se confirmó la infección mediante PCR para SARS-CoV-2(5). El tiempo de seguimiento osciló entre 2 semanas a 4 meses. La información fue limitada respecto a los métodos utilizados para la medición de los desenlaces.

Tabla 01. Características principales de los estudios incluidos

Autor y año / Tipo de artículo	País / Entorno	Tamaño muestral	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces reportados	Riesgo de sesgo
Ensayos clínicos							
Elgazzar 2020(7) Pre-impresión del 28/12/2020 Ensayo clínico (NCT04668469)	Egipto / Pre-exposición y Post-exposición	200	Trabajadores de salud y contactos domiciliarios de pacientes con COVID-19. Los trabajadores de salud atendían a pacientes COVID-19 aunque no se brinda mayor información del nivel de exposición. Edad: 57.6 ±18.4 versus 56.8±18.2 años Sexo masculino: 74% Comorbilidades: Diabetes: 15% vs 19% HTA: 15% vs 14% Cardiopatía isquémica: 1% vs 3% Asma: 5% vs 4%	IVM + MPP (n=100) IVM: 400µg / kg VO en una dosis única y repetir en 1 semana	MPP (n=100) Incluye higiene de manos, medidas de distancia social, evitar tocarse los ojos, nariz y, mascarillas, guantes, etiqueta respiratoria y autoaislamiento.	Incidencia de infección por SARS-CoV-2 (confirmado por PCR). Seguimiento de 2 semanas.	Alto riesgo ¹
Shouman 2020(4) Publicado Ensayo clínico (NCT04422561)	Egipto / Post-exposición	340 Analizados: 304	Contactos domiciliarios de casos de COVID-19 Edad: 38.72 ± 15.94 años Sexo masculino: 51.3% Alguna comorbilidad: 24%	IVM (n=228) VO, según peso corporal: 40-60 kg (15mg/d) 60-80kg (18mg/d) >80kg (24mg/d) 2 dosis, Día 1 (día del diagnóstico del caso índice) y Día 3	No IVM (n=112) No hay información de co-intervenciones	Proporción de participantes con síntomas sugestivos de COVID-19 al D14. (No se confirmó con PCR para SARS-CoV-2). Proporción de participantes con eventos adversos. Seguimiento de 2 semanas.	Alto riesgo ¹
Estudios observacionales							
Alam 2020(5) Publicado Cohorte prospectiva	Bangladesh / Pre-exposición	118	Trabajadores de salud del área de aislamiento para pacientes con COVID-19. Edad: 37 años (promedio) Sexo masculino: 35.6% Alguna comorbilidad: 32%	IVM (n=58) 12 mg VO, cada 4 semanas durante 4 meses.	No IVM (n=60) No hay información de co-intervenciones.	Incidencia de COVID-19 (enfermedad sintomática + resultado positivo con PCR) Seguimiento de 4 meses	Crítico ²

Autor y año / Tipo de artículo	País / Entorno	Tamaño muestral	Población	Intervención	Comparador	Desenlaces reportados	Riesgo de sesgo
Carvalho 2020 (a)(6) Publicado cohorte prospectiva (NCT04425850)	Argentina / Pre-exposición	229	Trabajadores de salud que atendían pacientes con COVID-19 Edad: 40 (mediana y rango: 25 a 60). Sexo masculino: 38% Se excluyeron participantes con comorbilidades.	IVM + Iota-carragenina + EPP (n=131) IVM (solución de 6 mg/ml): 1 gota, 5 veces al día (1mg) durante 14 días. Iota-carragenina (spray 17g/100 ml ClNa 0.9%): Un disparo del spray en cada fosa nasal y 4 disparos en la cavidad oral, administrados 5v/día durante 14 días.	EPP (n=98)	Incidencia de infección por SARS-CoV-2, determinado por PCR. Seguimiento de 4 semanas.	Crítico ²
Carvalho 2020 (b)(6) Publicado cohorte prospectiva	Argentina / Pre-exposición	1195	Trabajadores de salud que atendían pacientes con COVID-19. No hay información de características basales.	IVM + Iota-carragenina + EPP (n=788) IVM 12 mg (2 comprimidos ó 60 gotas) 1 vez/semana, no se informa duración. Iota-carragenina (spray 17g/100 ml ClNa 0.9%): Un disparo del spray en cada fosa nasal y 4 disparos en la cavidad oral, administrados 4v/día, no se informa duración.	EPP (n=407)	Incidencia de Infección por SARS-CoV-2, determinado por PCR. Seguimiento de 60 días.	Crítico ²
Behera 2020(8) Pre-impresión del 03/11/2020 Caso-control pareado	India / Pre-exposición	372	Trabajadores de salud, sólo el 57% realizaban funciones en áreas COVID-19. Edad: 29 + 6.83 años Sexo masculino: 67.2% Comorbilidades: NR	IVM (n=186) Dos dosis de 300 µg / kg con un intervalo de 72 horas entre ambas.	No IVM (n=186)	Incidencia de infección por SARS-CoV-2 determinado por PCR.	Serio ²

EPP: Equipo de protección personal, HTA: Hipertensión arterial, IVM: Ivermectina, MPP: medidas de protección personal, NR: No reportado, VO: Vía oral

¹ Evaluado con la herramienta Riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados de Cochrane, RoB 2.

² Evaluado con la herramienta Riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados, ROBINS-I.

4.2. Principales hallazgos

Infección por SARS-CoV-2 (sintomáticos y asintomáticos)

La información proviene de 4 estudios: un ensayo clínico, dos cohortes prospectiva y un estudio caso-control. En número de eventos presentados en los estudios es escaso y en todos ellos, éste fue menor en el grupo que recibió la profilaxis con Ivermectina en comparación a los que no la recibieron (Ver Tabla 02). Los estudios fueron heterogéneos, respecto al diseño, esquema de tratamiento profiláctico y duración del seguimiento.

La certeza global de la evidencia es muy baja dado el riesgo de sesgo serio, inconsistencia seria e imprecisión muy seria (Ver Tabla 06).

Tabla 02. Resultados de los estudios para el desenlace de Infección por SARS-CoV-2

Comparación(*)	Nº estudios / sujetos	Autor y año	Resultados Intervención vs comparador	Riesgo de sesgo global
IVM versus No Ivermectina	01 (n=200)	Elgazzar 2020(7) (EC)	Eventos de Infección por SARS-CoV-2 2/100 (2%) vs 10/100 (10%) RR: 0.20, IC 95%: 0.04 a 0.89 Diferencia de riesgo: -8.0% (-14.5% a -1.5%)	Alto riesgo
	01 (n=372)	Behera 2020(8) (caso-control pareado)	Exposición a profilaxis con Ivermectina Casos: 38/186 (20.4%) Controles: 77/186 (41.4%) OR ajustado(**): 0.27, IC 95%: 0.15-0.51	Serio
	02 (n=1424)	Meta-análisis de 2 estudios: Carvallo et al.(6) modelo de efectos aleatorios	Eventos de Infección por SARS-CoV-2 0/919 (0%) vs 248/505 (49%) Diferencia de riesgo: -35% (-81% a 11%) I ² : 99.27%	Crítico

(*) Incluye estudios que señalan el uso medidas preventivas estándares en ambos grupos.

(**) Ajustado por uso de vitamina C, uso de hidroxiquina, antecedente de trabajo en áreas de manejo de COVID-19, tipo de hogar, actividad física. Los casos y controles estuvieron pareados por edad, sexo, profesión, y fecha de diagnóstico de la infección.

COVID-19 (enfermedad sintomática)

Dos estudios reportaron resultados para este desenlace: un ensayo clínico y una cohorte prospectiva. En número de eventos presentados en los estudios es escaso y en todos ellos, éste fue menor en el grupo que recibió la profilaxis con Ivermectina en comparación a los que no la recibieron (Ver Tabla 03). Los estudios fueron heterogéneos, respecto al diseño, esquema de tratamiento profiláctico, medición del desenlace (el ensayo clínico no efectuó prueba de PCR para confirmar infección por SARS-CoV-2) y duración del seguimiento.

La certeza global de la evidencia es muy baja dado el riesgo de sesgo muy serio e imprecisión seria (Ver Tabla 06).

Tabla 03. Resultados de los estudios para el desenlace de COVID-19 (enfermedad sintomática)

Comparación	Nº estudios / sujetos	Autor y año	Resultados Intervención vs comparador	Riesgo de sesgo global
IVM versus No Ivermectina	01 (n=304 analizados)	Shouman2020(4)(*) (EC)	15/203 (7.4%) vs 59/101 (58.4%) RR: 0.13, IC 95%: 0.08 a 0.21 Diferencia de riesgo: -51.0% (-61.3% a -40.8%)	Alto riesgo
	01 (n=118)	Alam 2020 (5) (cohorte prospectiva)	4/58 (6.9%) vs 44/60 (73.3%) RR: 0.09, IC 95%: 0.04 a 0.25 Diferencia de riesgo: -66.4% (-79.4% a -53.5%)	Crítico

(*) El estudio no realizó confirmación de la infección mediante PCR para SARS-CoV-2

Eventos adversos

Shouman et al. (4) reportó que el 5.4% (11/203) de participantes que recibieron Ivermectina presentaron algún evento adverso en comparación a ninguno reportado en el grupo control. Estos eventos correspondieron a: diarrea, náuseas, fatiga, somnolencia, dolor abdominal, ardor de estómago, hormigueo y entumecimiento y sensación de quemazón.

No se identificaron estudios para el desenlace discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.

La certeza global de la evidencia es muy baja dado el riesgo de sesgo muy serio e imprecisión seria.

4.3. Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo fue evaluado con la herramienta Riesgo de sesgo para ensayos clínicos, RoB 2(9) y en los estudios observacionales con la herramienta ROBINS-I (10). El riesgo de sesgo global de los estudios que evaluaron el rol de Ivermectina para prevenir desenlaces como infección por SARS-CoV-2, COVID-19 o enfermedad sintomática y eventos adversos, fue calificado como alto riesgo de sesgo o riesgo de sesgo crítico, según la herramienta empleada para cada estudio (una evaluación crítica o de alto riesgo de sesgo implica que el estudio tienen muchos problemas para proporcionar evidencia útil sobre los efectos de la intervención y es preferible no incluirlo en una síntesis de evidencia).

En consecuencia, estos estudios tienen muchas limitaciones metodológicas para proporcionar evidencia útil sobre la eficacia y seguridad del tratamiento profiláctico con Ivermectina.

En adición a las limitaciones identificadas, debe considerarse que los artículos que corresponden a manuscritos no publicados ni certificados por una revisión por pares pueden modificar sus resultados y/o conclusiones en sucesivas versiones hasta su publicación y asimismo, no es posible garantizar que los estudios respondan satisfactoriamente la revisión por pares y sean publicados

Figura 01. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos

<u>Estudio</u>	<u>Intervención</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desenlace</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Elgazzar 2020	Ivermectina	No Ivermectina	Infección or SARS-CoV-2	1	-	!	+	!	!	-
Shouman 2020	Ivermectina	No Ivermectina	COVID-19	1	-	!	+	-	+	-
Shouman 2020	Ivermectina	No intervención	Eventos adversos	1	-	!	-	-	+	-

Leyenda



Bajo riesgo



Algunas preocupaciones



Alto riesgo

D1	Proceso de Aleatorización
D2	Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo
D3	Datos de desenlaces perdidos
D4	Medición de los desenlaces
D5	Selección de los resultados reportados

Tabla 04. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB 2

Estudio:	Elgazzar 2020	
Desenlace:	Infección por SARS-CoV-2	
Dominio	Respuesta	Comentario
Proceso de Aleatorización	Alto riesgo	Se señala que el EC es aleatorizado, pero no hay información sobre cómo se obtuvo la secuencia de asignación. Dado que no hubo cegamiento efectivo, el tamaño muestral fue escaso y el método de randomización, es probable que se pudiera predecir la secuencia de asignación. La descripción de las características basales es muy escasa y sólo se limita a edad, sexo y frecuencia de algunas comorbilidades. No hay información sobre el número de sujetos que eran trabajadores de salud, ni el nivel de riesgo según su área de trabajo. No hay información del número de contactos domiciliarios enrolados.
Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo	Algunas preocupaciones	Se señala que el estudio es doble ciego, pero no hubo placebo por lo que el cegamiento no pudo ser implementado. No hay información respecto a las desviaciones presentadas. Por ejemplo no hay información respecto a la adherencia a las medidas de protección personal.
Datos de desenlaces perdidos	Bajo	No se describe que hubiera pérdidas o abandonos.
Medición de los desenlaces	Algunas preocupaciones	El número o tipo de muestras, así como la estandarización del procesamiento debió ser el

		mismo para ambos grupos. Sin embargo, no hay información sobre cómo fue medido este desenlace y si no hubo diferencias entre los grupos. El desenlace se califica mediante una prueba objetiva: PCR.
Selección de los resultados reportados	Algunas preocupaciones	Si bien el estudio está registrado en Clinicaltrials, se trata de un registro retrospectivo. El protocolo no está disponible, por lo que se desconoce si se contó con un plan de análisis previo. La sección de métodos brinda información escasa para este desenlace. Aspectos de la medición del outcome como el punto temporal de evaluación no ha sido definido, por lo que no se tiene información para valorar si existieron mediciones distintas
Riesgo de sesgo global	Alto riesgo	

Estudio:	Shouman 2020	
Desenlace:	COVID-19	
Dominio	Respuesta	Comentario
Proceso de Aleatorización	Alto riesgo	Se señala que el estudio es aleatorizado pero no se brinda información sobre el mecanismo de la generación de la secuencia aleatoria ni si hubo ocultamiento. Existe un desbalance en la proporción de casos índices según severidad. Características basales adicionales no fueron evaluadas/reportadas (por ejemplo, lugar donde se realizó la cuarentena en los contactos y el aislamiento de los casos índices así como las condiciones de dichos ambientes.
Desviación de las intervenciones planeadas en el protocolo.	Algunas preocupaciones	El estudio fue de etiqueta abierta. No se efectuó un análisis por intención a tratar. Se excluyeron 36 participantes del análisis.
Datos de desenlaces perdidos	Bajo riesgo	Hubo 36 participantes perdidos durante el seguimiento. No se efectuaron métodos para limitar el impacto de las pérdidas presentadas. No se efectuó análisis de sensibilidad. Los motivos que llevaron a la pérdida de los participantes no han sido reportados. A pesar de ello, en el peor escenario, no se afecta la dirección del estimado reportado.
Medición de los desenlaces	Alto riesgo	No se confirmó la infección por SARS-CoV-2. Los evaluadores del desenlace no estuvieron cegados. La definición del evento estuvo basado en el reporte de síntomas y el conocimiento de la asignación pudo influir en la valoración, el reporte o en las pruebas efectuadas para la evaluación.
Selección de los resultados reportados	Bajo riesgo	
Riesgo de sesgo global	Alto riesgo	

Estudio:	Shouman 2020	
Desenlace:	Eventos adversos	
Dominio	Respuesta	Comentario
Proceso de Aleatorización	Alto riesgo	Se señala que el estudio es aleatorizado pero no se brinda información sobre el mecanismo de la generación de la secuencia aleatoria ni si hubo ocultamiento. Existe un desbalance en la proporción de casos índices según severidad. Características basales adicionales no fueron evaluadas/reportadas (por ejemplo, lugar donde se realizó la cuarentena en los contactos y el aislamiento de los casos índices así como las condiciones de dichos ambientes.
Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo	Algunas preocupaciones	El estudio fue de etiqueta abierta. No se efectuó un análisis por intención a tratar. Se excluyeron 36 participantes del análisis
Datos de desenlaces perdidos	Alto riesgo	Pérdida del 11% de participantes en el grupo de intervención y 10% en el grupo control. No se efectuaron métodos para limitar el impacto de las pérdidas presentadas. No se efectuó análisis de sensibilidad. Los motivos que llevaron a la pérdida de los participantes no ha sido reportado, las pérdidas podrían haber estado relacionadas al desenlace de eventos adversos y aumentar la frecuencia reportada.
Medición de los desenlaces	Alto riesgo	Dado que son eventos adversos autoreportados la falta de cegamiento puede haber diferido la medición entre los grupos.
Selección de los resultados reportados	Bajo riesgo	
Riesgo de sesgo global	Alto riesgo	

Tabla 05. Evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta ROBINS-I

Estudio	Sesgo por factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes	Sesgo en la clasificación de intervenciones	Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Sesgo por datos incompletos	Sesgo en la medición del desenlace	Sesgo en la selección/reporte del resultado	Sesgo global
Behera 2020	Serio Estudio retrospectivo. Si bien los casos y controles fueron pareados respecto a potenciales confusores y se incluyó un análisis ajustado, no puede descartarse sesgo de confusión debido a factores no evaluados (por ejemplo si tuvieron contacto con pacientes COVID-19 fuera del entorno hospitalario uso y adherencia de medidas preventivas no farmacológicas como EPP). Tampoco puede descartarse sesgo de confusión residual, respecto al riesgo de exposición al COVID-19 según el área de trabajo.	No hay información Del total de 904 trabajadores de salud evaluados durante el periodo del estudio, no se informa los criterios de selección para los 186 pares de casos y controles. No hay información respecto al tiempo transcurrido desde la ingesta de la profilaxis hasta la fecha de diagnóstico de la infección y no es posible evaluar si existió suficiente tiempo para evaluar la asociación de la exposición con el desenlace.	Bajo La exposición evaluada: uso de Ivermectina como profilaxis ha sido descrita en cuanto a dosis, duración y frecuencia de administración.	No hay información No hay información respecto a todas las co-intervenciones y si existieron diferencias entre los casos y los controles, (ej. detección de la infección (frecuencia de las pruebas).	Bajo El desenlace es reportado en todos los participantes.	Bajo Los casos y controles fueron definidos en función al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR.	Moderado El protocolo o plan de análisis no está disponible. No se observa la planificación de la evaluación del desenlace según número de dosis de Ivermectina. El análisis ajustado para el total de participantes no es presentado.	Serio
Carvalho 2020(a)	Crítico No se planificó un control por potenciales variables confusoras. No describen todas las características basales. No existió balance entre los grupos respecto al sexo y la proporción de médicos de UCI.	Crítico El grupo control no fue obtenido de la misma población de donde se obtuvo la cohorte expuesta.	Bajo La exposición evaluada: uso de Ivermectina más Iota-carragenina, como profilaxis ha sido descrita en cuanto a dosis, duración y frecuencia de administración.	No hay información No hay información respecto a todas las co-intervenciones y si existieron diferencias entre los grupos respecto a la adherencia en el uso del EPP.	Bajo El desenlace es reportado en todos los participantes.	Bajo El desenlace de infección por SARS-CoV-2 fue definido en función al resultado de la prueba de PCR.	Serio El protocolo o plan de análisis no está disponible. El registro en Clinicaltrials fue retrospectivo. Los desenlaces previstos en métodos sobre eventos adversos no son reportados. Existe discordancia entre la información de la publicación y el registro del	Crítico

Estudio	Sesgo por factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes	Sesgo en la clasificación de intervenciones	Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Sesgo por datos incompletos	Sesgo en la medición del desenlace	Sesgo en la selección/reporte del resultado	Sesgo global
							estudio respecto a: punto temporal de evaluación del desenlace: 21 o 28 días y el número de participantes en cada grupo según sexo.	
Carvallo 2020(b)	Crítico No se planificó un control por potenciales variables confusoras. No hay descripción de las características basales.	Crítico El grupo control no fue obtenido de la misma población de donde se obtuvo la cohorte expuesta.	Serio La exposición evaluada: uso de Ivermectina más Iota-carragenina, como profilaxis ha sido descrita en cuanto a dosis y frecuencia de administración, pero no se informa la duración del tratamiento.	No hay información No hay información respecto a todas las co-intervenciones y si existieron diferencias entre los grupos respecto a la adherencia en el uso del EPP.	Bajo El desenlace es reportado en todos los participantes.	Bajo El desenlace de infección por SARS-CoV-2 fue definido en función al resultado de la prueba de PCR.	Crítico El protocolo o plan de análisis no está disponible ni hay información respecto al registro. La sección de métodos no informa respecto a los desenlaces evaluados ni el análisis considerado.	Crítico
Alam 2020	Crítico No se planificó un control por potenciales variables confusoras. No existe balance entre los grupos para las variables sexo masculino, profesión y la exposición a familiares con COVID-19.	Serio No se describe el flujo para la selección de los participantes. Es posible que la prescripción de Ivermectina estuviera relacionada a características basales (por ejemplo, la profesión).	Bajo La exposición evaluada: uso de Ivermectina como profilaxis ha sido descrita en cuanto a dosis, duración y frecuencia de administración.	No hay información No hay información respecto a todas las co-intervenciones y si existieron diferencias entre los grupos.	Bajo El desenlace es reportado en todos los participantes.	Bajo El desenlace de incidencia de COVID-19 fue definido en función a los síntomas y la confirmación de la infección mediante PCR.	Serio El protocolo o plan de análisis no está disponible ni hay información respecto al registro prospectivo ni evaluación del protocolo por un comité de ética o investigación.	Crítico

Tabla 06. Evaluación de la calidad de la evidencia según GRADE

Resumen de los resultados :

Ivermectina comparado con No usarla para profilaxis de COVID-19

Paciente o población : Trabajadores de salud y/o contactos domiciliarios de casos de COVID-19

Intervención : Ivermectina

Comparación: No usarla

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No usarla	Riesgo con Ivermectina				
Infección por SARS-CoV-2 (ensayo clínico)	100 por 1000	20 por 1000 (4 a 89)	RR 0.20 (0.04 a 0.89)	200 (1 EC)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Ivermectina para prevenir la infección por SARS-CoV-2 (casos sintomáticos y asintomáticos).
Infección por SARS-CoV-2 (cohorte)	491 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	no estimable	1424 (2 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d,e}	
COVID-19 (ensayo clínico)	584 por 1000	76 por 1000 (47 a 123)	RR 0.13 (0.08 a 0.21)	304 (1 EC)	⊕○○○ MUY BAJA ^{f,g}	La evidencia respecto al efecto de Ivermectina para prevenir la enfermedad sintomática (COVID-19) es muy incierta.
COVID-19 (cohorte)	733 por 1000	66 por 1000 (29 a 183)	RR 0.09 (0.04 a 0.25)	118 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{g,h}	
Eventos adversos	54 por 1000	0 por 1000 (0 a 0)	no estimable	304 (1 EC)	⊕○○○ MUY BAJA ^{g,i}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Ivermectina en la ocurrencia de eventos adversos.

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

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

Explicaciones

- a. Alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y algunas preocupaciones respecto a desviaciones de las intervenciones planeadas, medición del desenlace y selección de resultados reportados.
- b. El tamaño muestral y el número de eventos es escaso. Amplitud en el intervalo de confianza al 95%.
- c. Riesgo crítico por: factores de confusión no controlados, sesgo en la selección de los participantes (el grupo control no fue obtenido de la misma población que los expuestos) y sesgo serio en la selección/reporte del resultado.
- d. Heterogeneidad crítica I²=99.27% diferente tiempo de seguimiento.
- e. IC 95% amplio, ningún evento reportado en el grupo de intervención.
- f. Alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y en la medición del desenlace.
- g. El tamaño muestral y el número de eventos es escaso.
- h. Riesgo crítico por: factores de confusión no controlados, serio en la selección de participantes y en la selección /reporte del resultado.
- i. Alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización, datos de desenlaces perdidos y medición del desenlace.

V. CONCLUSIONES

- Se identificaron 2 ensayos clínicos, 3 cohortes prospectivas y un estudio caso control, realizados en Egipto, Argentina, Bangladesh e India.
- Tres estudios observacionales se realizaron en trabajadores de salud con la administración de Ivermectina bajo un entorno de profilaxis pre-exposición, un ensayo clínico administró Ivermectina como profilaxis post-exposición en contactos domiciliarios de casos de COVID-19 y un ensayo clínico adicional incluyó a ambos grupos de población.
- Cuatro estudios evaluaron el uso de Ivermectina sola o combinada con medidas preventivas estándares y dos de ellos evaluaron Ivermectina en combinación con Iota-carragenina. Existió variabilidad entre los estudios respecto a la dosis, frecuencia de administración y duración del tratamiento profiláctico con Ivermectina así como el periodo de seguimiento.
- Si bien la frecuencia de eventos de infección por SARS-CoV-2 (casos sintomáticos y asintomáticos) y de COVID-19 (enfermedad sintomática) fue menor en los grupos donde se administró Ivermectina, la calidad de la evidencia para estos desenlaces es **muy baja** debido al riesgo de sesgo e imprecisión en los resultados. Por consiguiente, existe incertidumbre respecto al efecto de Ivermectina en la prevención de la infección por SARS-CoV-2.
- La certeza global de la evidencia para la frecuencia de eventos adversos debido a la profilaxis con Ivermectina es **muy Baja** debido al riesgo de sesgo serio e imprecisión. En consecuencia, no se tiene seguridad en el estimado reportado por un estudio.
- La evidencia identificada hasta el momento resulta insuficiente para establecer que Ivermectina administrada como profilaxis pre-exposición o post-exposición, resulta efectiva y segura para prevenir la infección por SARS-CoV-2, siendo necesario contar con resultados de ensayos clínicos aleatorizados y adecuadamente conducidos.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

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

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

La autora declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

1. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* [Internet]. 2020. [citado el 31 de enero de 2021]; 178: 104787. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>
2. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence, Rapid Review. [Internet] 29 de enero de 2021 [citado el 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
3. Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 35 studies [Internet]. [citado el 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://ivmmeta.com/>
4. Shouman W, Hegazy A, Nafae R, Ragab M, Anas D, Samra S, et al. Use of Ivermectin as a potential chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt : A Randomised clinical trial. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2021. [citado el 31 de enero de 2021]; 15(2): 27-2. Disponible en: [https://www.jcdr.net/articles/PDF/14529/46795_CE\[Ra\]_F\(Sh\)_PF1\(SY_OM\)_PFA_\(OM\)_PN\(KM\).pdf](https://www.jcdr.net/articles/PDF/14529/46795_CE[Ra]_F(Sh)_PF1(SY_OM)_PFA_(OM)_PN(KM).pdf)
5. Alam M, Murshed R, Gomes P, Masud Z, Saber S, Chaklader M, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka – An Observational Study. *Eur J Med Health Sci* [Internet] 2020 [citado el 29 de enero de 2021]; 2(6). Disponible en: <https://www.ejmed.org/index.php/ejmed/article/view/599>.
6. Carvallo H, Hirsch R, Alkis P, Contreras V. Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *J Biomed Res Clin Investig* [Internet]. 2020. [citado el 28 de enero de 2021]; 2(1). Disponible en: https://www.medicalpressopenaccess.com/upload/1608654017_1007.pdf
7. Elgazzar A, Hany B, Youssef S, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *ResearchSquare* [Pre-print]. 2020 [citado el 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-100956/v2/39b225ad-5df4-4da7-9cbd-233bf26a0eb4.pdf?c=1605567759>
8. Behera P, Patro B, Singh A, Chandanshive P, Kumar R, Pradhan S, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *medRxiv* [Pre-print]. 2020 [citado el 18 de enero de 2021]; 2020.10.29.20222661. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>
9. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 [citado el 31 de enero de 2021]; 366:l4898. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
10. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 [citado el 12 de abril de 2020]; 355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>

11. Kalfas S, Visvanathan K, Chan K, Drago J. The Therapeutic Potential of Ivermectin for Covid-19: A Systematic Review of Mechanisms and Evidence. medRxiv [Pre-print]. 2020 [citado el 18 de enero de 2021]; 2020.11.30.20236570. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.30.20236570v1>
12. Hellwig M, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2021 [citado el 18 de enero de 2021]; 57(1): 106248. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920304684>
13. Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, Grimaldi-Bensouda L, Lespine A, Berry F, et al. Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long-term-care facility: Potential value in preventing COVID-19 and associated mortality? Br J Dermatol [Internet]. 2021 [citado el 18 de enero de 2021]; 184(6):1207-1209. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19821>
14. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2021 Ene 21. Identifier NCT04701710, Prophylaxis Covid-19 in Healthcare Agents by Intensive Treatment With Ivermectin and Iota-carrageenan [citado el 31 de enero de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701710>
15. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Trials [Internet]. 2020. [citado el 29 de enero de 2021]; 21(1):965. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04813-1>

X. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Medline / Pubmed

Fecha de búsqueda: 18 de enero de 2021

Límite de fecha: 25 de octubre de 2020 hasta el presente

Nro.	Estrategia de búsqueda	Nro. de estudios
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	120,798
2	Ivermectin[Text Word] OR "Ivermectin"[Mesh]	8,544
3	#1 AND #2	120
4	#3 AND ("2020/08/02"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	87

EMBASE/OVID

Fecha de búsqueda: 18 de enero de 2021

Límite de fecha Del 25/10/2020 al 15/01/2021

Estrategia de búsqueda	Nro. de estudios
1 "Coronavirus Infections"/ or "Coronavirus Infection"/ (13406)	122
2 Coronavirinae/ or Coronavirus/ or exp Betacoronavirus/ (24733)	
3 ((corona* or corono*) adj1 (virus* or viral* or virinae*),kw,tw. (2140)	
4 (coronavirus* or coronavirus* or coron?virinae* or "2019-nCoV" or 2019nCoV or 2019-CoV or nCoV2019 or "nCoV-2019" or "COVID-19" or COVID19 or "CORVID-19" or CORVID19 or "WN-CoV" or WNCov or "HCoV-19" or HCoV19 or CoV or "2019 novel*" or Ncov or "n-cov" or "SARSCoV- 2" or "SARSCoV-2" or "SARSCoV2" or "SARS-CoV2" or SARSCov19 or "SARS-Cov19" or "SARSCov-19" or "SARS-Cov-19" or SARSr-cov or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or Wuhan virus* or novel CoV or CoV 2 or CoV2 or betacoron?vir*).kw,tw. (103707)	
5 1 or 2 or 3 or 4 (109178)	
6 exp ivermectin/ or Ivermectin.ti,ab. (13456)	
7 5 and 6 (281)	
8 limit 7 to dc=20200627-20200802 (31)	
9 limit 7 to updatrange="oemzd[20201025-]" (126)	
10 remove duplicates from 9 (122)	

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 18 de enero de 2021

Límite de fecha: De octubre 2020 a enero 2021

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	567
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	139
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	301
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	2
#6	"2019 novel coronavirus"	45
#7	coronavir*	2266
#8	coronavirus*	7
#9	"corona virus"	210
#10	"virus corona"	2
#11	"corono virus"	25
#12	"virus corono"	1
#13	hcov*	24
#14	"COVID-19"	3722
#15	covid19*	296
#16	"covid 19"	3722
#17	"2019-nCoV"	35
#18	cv19*	1
#19	"cv-19"	11
#20	"cv 19"	11
#21	"n-cov"	52
#22	ncov*	186
#23	"sars-cov-2"	209
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	196
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	1627
#26	"SARS-CoV"	217
#27	"SARS Cov"	217
#28	"sars-coronavirus"	58
#29	"severe acute respiratory syndrome"	725
#30	hcov	20
#31	"mers-cov"	6
#32	"mers cov"	6
#33	"middle east respiratory syndrome"	72
#34	"middle-east respiratory syndrome"	72
#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	4185
#36	MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees	381
#37	Ivermectin	723
#38	#36 OR #37	723
#39	#35 AND #38	72
#40	#39 with Cochrane Library publication date Between Oct 2020 and Jan 2021, in Cochrane Reviews, Trials	39

medRxiv

Fecha de búsqueda: 18 de enero de 2021

Límite de fecha Del 25/10/2020 al 15/01/2021

Términos	Resultado
(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND Ivermectin	29

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

Fecha de consulta: 18 de enero de 2021

Consulta	Resultado
Filtro para Tipo de pregunta: Prevention and Treatment/ Pharmacological interventions/ Antimicrobials/ Antiparasitics/Ivermectin/primary studies/Reporting data	58
Systematic reviews	9

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

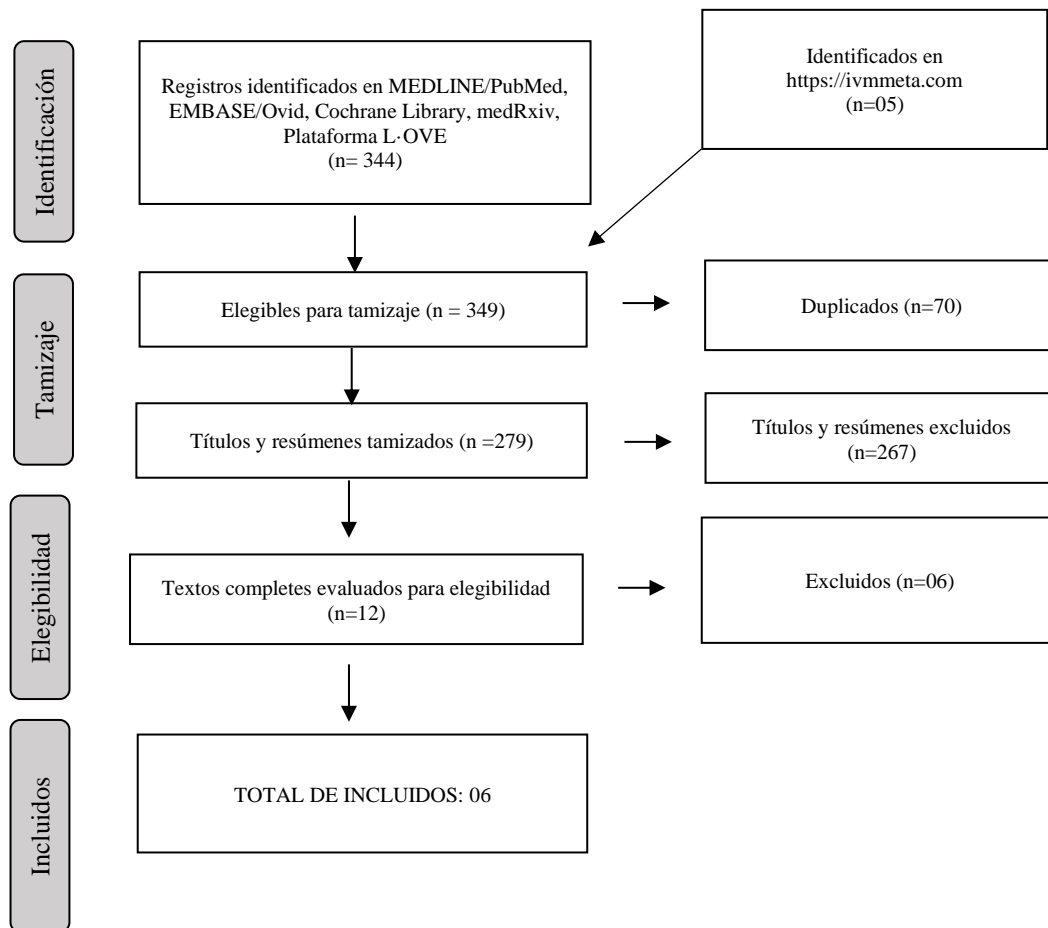


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

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

Nº	Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
1	Kalfas et al.(11)	The Therapeutic Potential of Ivermectin for Covid-19: A Systematic Review of Mechanisms and Evidence.	Revisión sistemática, no se identificó ningún estudio adicional a los seleccionados en este informe.
2	Elgazzar et al.	Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic.	Versión previa (2) de un manuscrito ya incluido.
3	Hellwing et al(12)	A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin.	Estudio descriptivo de diseño ecológico.
4	Bernigaud et al.(13)	Ivermectin benefit: from scabies to COVID-19, an example of serendipity.	Artículo en francés, corresponde a un resumen de una estudio donde se usó de Ivermectina debido a un brote de sarna en hogares de ancianos
5	Chala et al.(14)	Prophylaxis Covid-19 in Healthcare Agents by Intensive Treatment With Ivermectin and Iota-carrageenan (Ivercar-Tuc).	No hay publicación ni manuscrito disponible.
6	Vallejos et al.(15)	Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial.	Publicación de protocolo de un ensayo clínico. No hay resultados publicados.