

BIRD (Grupo británico de desarrollo de recomendaciones de ivermectina) proporciona una respuesta detallada a la declaración de la EMA (Autoridad Europea de Medicamentos) con citas de la evidencia.

Consejos de la EMA contra la ivermectina para la prevención o el tratamiento de COVID-19:

1. Revisión de la evidencia

La EMA ha revisado la evidencia más reciente sobre el uso de ivermectina para la prevención y el tratamiento de COVID-19 y concluyó que los datos disponibles no apoyan su uso para COVID-19 fuera de ensayos clínicos bien diseñados. ... Los resultados de los estudios clínicos fueron variados, algunos estudios no mostraron ningún beneficio y otros informaron un beneficio potencial. La mayoría de los estudios que revisó la EMA eran pequeños y tenían limitaciones adicionales, incluidos diferentes regímenes de dosificación y el uso de medicamentos concomitantes. Por lo tanto, la EMA concluyó que la evidencia actualmente disponible no es suficiente para respaldar el uso de ivermectina en COVID-19 fuera de los ensayos clínicos.

La utilidad terapéutica potencial de la ivermectina se ha expandido durante la última década a medida que se han descubierto propiedades antivirales e incluso antineoplásicas de amplio espectro [7, 8]. Desde abril de 2020, se ha acumulado la base de pruebas de ensayos observacionales y aleatorios de ivermectina para covid-19. Una revisión [9, 10] de Front Line Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC) resumió los hallazgos de 27 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 16 estudios observacionales sobre ivermectina tanto para la prevención como para el tratamiento del covid-19. Concluyen que la ivermectina "demuestra una fuerte señal de eficacia terapéutica". Además, la ivermectina es el único tratamiento hasta ahora que ha demostrado su eficacia en todas las etapas del complejo curso clínico de la enfermedad covid-19, desde la profilaxis hasta los cuidados intensivos.

Posteriormente, el Dr. Lawrie y un equipo de expertos llevaron a cabo una revisión sistemática y un metanálisis [2, 3]. Veintiún ECA con 2741 participantes cumplieron con la inclusión de la revisión, según criterios estrictos, y el metanálisis posterior de 13 ensayos encontró que la ivermectina redujo el riesgo de muerte (en comparación con la ausencia de ivermectina) con un cociente de riesgo promedio de 0,32 [intervalo de confianza del 95% (IC) 0,14 a 0,72; n = 1892; I² = 57%] con "certeza baja a moderada". La evidencia de certeza baja encontró que la profilaxis con ivermectina redujo el riesgo de infección por covid-19 en un promedio de 86% [IC del 95%: 79% a 91%]. Los eventos adversos fueron raros y generalmente atribuibles a otros medicamentos complementarios.

En términos prácticos, esto significa que la ivermectina reduce el riesgo de muerte por covid-19 a aproximadamente un tercio del riesgo de muerte sin usar este medicamento. A largo plazo, de cada nueve pacientes que de otro modo morirían a causa del covid-19, ahora se pueden salvar seis mediante el uso de ivermectina. De manera similar, el riesgo de contraer covid-19 se reduce a una séptima parte del riesgo que enfrentan otras personas sanas con una exposición similar, cuando se usa ivermectina como profilaxis. Por

cada siete personas que contraerían el covid-19 de una persona infectada, es probable que solo una contraiga la enfermedad cuando se usa ivermectina.

Hasta donde sabemos, además de la revisión narrativa de Kory et al. [9, 10] y el riguroso metanálisis de Bryant et al [2,3], hasta ahora se han realizado otras tres revisiones sistemáticas a saber: Hill et al [11] (encargado por la OMS); Castañeda-Sabogal et al [12]; y Nardelli et al [13]. La de Nardelli es breve, pero coherente con la nuestra. Por lo tanto, de las cinco revisiones hasta la fecha, solo Castañeda-Sabogal es negativa, y en la evaluación metodológica frente a los criterios AMSTAR 2 [15] puntúa muy mal, al igual que la de Hill [11, 2, 3]. Hill et al, sin embargo, informan una reducción del 75% en la mortalidad, aunque opinan de manera inconsistente que los "resultados son insuficientes para que los revisen las autoridades reguladoras". Esta no es una conclusión que se desprenda de la evidencia.

Es significativo que la revisión de Bryant et al [2, 3] (en la que se basa la recomendación de BIRD) sea la revisión sistemática y el metanálisis más actualizados. También es el primero, y hasta la fecha el único, en utilizar la estricta metodología de revisión sistemática Cochrane [16]. Estos procedimientos de revisión interpretan los hallazgos a la luz del riesgo de sesgo en los ensayos individuales y, por lo tanto, derivan una "certeza de la evidencia" para cada uno de los resultados clínicos para los que existen datos. "Baja certeza" en este contexto tiene un significado técnico: que la investigación adicional es "probable" que cambie la estimación cuantitativa del efecto y "muy probable" que cambie nuestra confianza en él. La certeza "moderada" significa que la investigación adicional "puede" cambiar la estimación y es "probable" que cambie nuestra confianza en ella. Las certezas bajas a moderadas informadas no significan que el efecto terapéutico sea débil: por el contrario, el efecto observado es fuerte y consistente para la mayoría de los "resultados" clínicos para los que hay evidencia disponible.

La base de evidencia no termina con los ensayos cubiertos por Bryant et al [2, 3] que deliberadamente se restringió a informes de ensayos controlados aleatorios (ECA). Los reguladores consideran que estas pruebas son de la más alta calidad, pero se encuentran disponibles otros ensayos observacionales (OCT) de alta calidad, que abarcan a muchos más pacientes y respaldan los hallazgos de los ECA. Las comparaciones entre la confiabilidad de los ECA versus los OCT (estas comparaciones se revisan a sí mismas mediante métodos Cochrane estrictos [17]) muestran que los OCT de alta calidad son tan confiables como los ECA en sus hallazgos. Es ilógico no considerarlos además. Por último, los estudios de casos de países enteros del "mundo real", de los cuales el más completamente descrito es el de Perú [18], muestran reducciones sorprendentes de las muertes e infecciones relacionadas con el covid tan pronto como la distribución de ivermectina se implementa a gran escala. Actualmente, 25 países están usando ivermectina contra el covid-19, 15 de ellos en todo el país con aprobación oficial [19]. Varios estados de la India han adoptado la ivermectina como política oficial, que atiende a una población total de alrededor de 400 millones. Dentro de la propia UE, la ivermectina ya se ha adoptado en tres países (Bulgaria, República Checa, Eslovaquia).

En resumen: la posición de la EMA es inconsistente con los hallazgos de 4/5 revisiones, la quinta es metodológicamente pobre. Es incompatible con la política ya adoptada en 25 países, incluidos tres Estados miembros de la propia UE.

2. Posología y seguridad

1. Aunque la ivermectina generalmente se tolera bien a dosis autorizadas para otras indicaciones, los efectos secundarios podrían aumentar con las dosis mucho más altas que serían necesarias para obtener concentraciones de ivermectina en los pulmones que sean efectivas contra el virus. Por lo tanto, no se puede excluir la toxicidad cuando se usa ivermectina en dosis superiores a las aprobadas. Se dan a entender dos afirmaciones distintas: (i) que la eficacia contra el covid-19 requiere concentraciones más altas que en las indicaciones antiparasitarias; (ii) No se establece la seguridad en esas concentraciones más altas. Ninguna de las suposiciones está respaldada por la evidencia. El hecho de que las concentraciones pulmonares o séricas adecuadas (derivadas de los valores iniciales de CE50 in vitro informados por Caly et al [20]) pueden no ser alcanzables in vivo es una controversia bien conocida en la literatura (por ejemplo, [21]). Sin embargo, ya ha sido refutado por los ensayos clínicos que muestran un efecto terapéutico constante en dosis no superiores o hasta el doble de la dosis estándar de 200 µg / kg recomendada para la estrongiloidiasis [22]. Los horarios [5] no superan las 5 dosis, y en la mayoría de los protocolos se recomiendan solo 2 o 3. Muchos protocolos estandarizan una dosis fija de 12 mg, correspondiente a 200 µg / kg solo con un peso corporal de 60 kg, peso ligero para muchos adultos.

2. La seguridad de la ivermectina está mejor establecida que casi cualquier otro medicamento en la farmacopea, habiéndose distribuido en todo el mundo en campañas de la “Administración de Drogas Masivas” (MDA) para el control y eliminación de parásitos tropicales [23]. El número acumulado de dosis supera ahora los 3.800 millones [24], aproximadamente la mitad de la población mundial. Además, estudios de seguridad detallados [25] muestran que la ivermectina se tolera bien en dosis de hasta 10 veces el máximo indicado por la FDA para la estrongiloidiasis, lo que proporciona un rango terapéutico más que adecuado. Hay varios otros estudios de seguridad disponibles. Un informe de revisión de expertos de más de 500 estudios evaluó los eventos adversos notificados asociados con el uso de ivermectina, y encontró que los eventos adversos eran raros, y en su mayoría de leves a moderados [26]. Muchas de las reacciones adversas se relacionan con el tratamiento de infecciones parasitarias con inflamación e irritación causadas por la descomposición de parásitos internos muertos o moribundos; estos, por supuesto, son completamente irrelevantes para el tratamiento del covid-19. Un ejemplo extremo de administración continua de ivermectina es su uso en el tratamiento de la leucemia infantil, donde se continuaron durante seis meses dosis diarias de 1 mg / kg o 60 mg (5 veces la dosis de estrongiloidiasis, repetida diariamente). La única queja del paciente de 13 años estaba relacionada con el olor a ivermectina [27] (dispensada como una solución oral en algunos países, en lugar de una tableta).

Un ensayo clínico de fase 1 que valida la seguridad de la administración continua de ivermectina, autorizado por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, el regulador del Reino Unido), no encontró efectos secundarios con dosis diarias de 75 mcg / kg durante 28 días [28]. Los registros [29] muestran solo 16 muertes por ingestión de ivermectina desde 1992. Este fármaco que se ha utilizado durante 30 años, para una variedad de indicaciones, en cantidades colosales, con informes de reacciones adversas que son muy bajas o de leves a trivial (por ejemplo, dolor de cabeza). En resumen: (i) Las dosis altas claramente no son esenciales (aunque los ensayos de optimización de dosis ciertamente deben ser bienvenidos. Las dosis actuales del protocolo de covid-19 están dentro de los rangos seguros previamente establecidos. (ii) Del mismo modo, aunque siempre se agradece una mayor farmacovigilancia, la ivermectina es un medicamento excepcionalmente seguro, con tasas insignificantes de eventos adversos graves y solo efectos secundarios comunes triviales, que por supuesto deben compararse con los síntomas y riesgos de la enfermedad en sí.

3. Recomendación de restringir la ivermectina a los ensayos clínicos

Por lo tanto, la EMA concluyó que el uso de ivermectina para la prevención o el tratamiento de COVID-19 no se puede recomendar actualmente fuera de los ensayos clínicos controlados. Como se discutió anteriormente, esta recomendación se basa en una revisión de la evidencia que es inconsistente con cinco de las seis revisiones positivas de ivermectina ya disponibles, y consistente solo con una única revisión que es metodológicamente deficiente. Es una recomendación que desafía las decisiones de 25 países, incluidos tres Estados miembros de la propia UE. Una restricción a los ensayos clínicos supone que se desconoce el efecto de la ivermectina. Esto simplemente no es así. Ya se han realizado muchos ensayos clínicos importantes. Los efectos reportados son fuertes y abrumadoramente en la dirección beneficiosa. Si bien la "certeza" de la evidencia es baja, o "baja a moderada" (como se informa en la revisión [2, 3] en la que se basa la recomendación BIRD), esto no significa que el efecto sea débil. Significa que la evidencia adicional y de mejor calidad puede cambiar la medida cuantitativa del beneficio o nuestra confianza en ella. La evidencia de que existe algún beneficio positivo ya es clara.

Cuando se ha demostrado que un tratamiento es eficaz, no es ético realizar más ensayos clínicos controlados para una enfermedad potencialmente mortal utilizando un brazo de placebo. También violarían protocolos de derecho internacional como los Protocolos de Helsinki para ensayos clínicos [30]. Los ensayos clínicos adicionales deben limitarse a (i) ensayos de optimización de dosis, (ii) ensayos que comparen el efecto de varios medicamentos complementarios comúnmente utilizados en diversas etapas de la enfermedad (antibióticos, otros antivirales, vitaminas y minerales, antiinflamatorios y antiinflamatorios). coagulantes) y (iii) ensayos de contacto que cuantifican la reducción del contagio cuando se utiliza como profiláctico. Se ha otorgado autorización de emergencia para tratamientos (por ejemplo, remdesivir) con menos evidencia positiva y más perfiles de seguridad negativos que los que tenemos actualmente para la ivermectina. La propia ivermectina ha sido aprobada por la OMS en la indicación de

sarna y agregada a la lista de Medicamentos Esenciales (incluida la lista de Niños) en esa indicación, sobre una base de evidencia claramente más débil que las revisiones sistemáticas ya disponibles para el covid-19 [31]. En resumen: es hora de que las autoridades reguladoras reconozcan que la eficacia de la ivermectina en el covid-19 ya ha sido demostrada y que su perfil de seguridad general es muy conocido. En una situación de pandemia, los reguladores deben aprobar este medicamento muy seguro para uso de rutina, a discreción clínica de cualquier médico autorizado. Un mayor retraso solo puede conducir a más pérdidas de vidas innecesarias.

The Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd, Bath, Inglaterra 26 de marzo de 2021

Referencias

- [1] Lawrie, T. (2021). Ivermectin reduces the risk of death from Covid-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front line Covid-19 Critical Care Alliance. E-BMC Ltd report, 3 January, at www.e-bmc.co.uk
- [2] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. & Tham, T.C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. OSF preprint, <https://osf.io/k37ft/> DOI: 10.31219/osf.io/k37ft
- [3] Bryant, A., Lawrie, T.A., Dowswell, T., Fordham, E.J., Mitchell, S., Hill, S.R. & Tham, T.C. (2021). Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Research Square preprint, <https://www.researchsquare.com/article/rs-317485/v1>
- [4] GRADE-DECIDE (2016). The DECIDE Project, European Commission Seventh Framework. <https://www.decide-collaboration.eu>
- [5] British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) panel (2021). Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19 - Executive Summary. <https://tinyurl.com/xcbh6d8>
- [6] British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) panel (2021). The BIRD Recommendation on the Use of Ivermectin for Covid-19. Full report. <https://tinyurl.com/u27ea3y>
- [7] Crump, A. (2017). Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, 70, 495-505. doi: 10.1038/ja.2017.11
- [8] Heidary, F. & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*, 73, 593--602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z
- [9] Kory, P. et al. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. OSF preprint: DOI: 10.31219/osf.io/wx3zn. Also from FLCCC at

<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>

[10] Kory, P. et al. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. To appear in American Journal of Therapeutics, May-June 2021.

[11] Hill, A., et 39 alia (2021). Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. Research Square preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-148845/v1

[12] Castañeda-Sabogal, A. et al. (2021). Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint, DOI: 10.1101/2021.01.26.21250420

[13] Nardelli, P. et al. (2021). Crying wolf in time of Corona: the strange case of ivermectin and hydroxychloroquine. Is the fear of failure withholding potential life-saving treatment from clinical use?. Signa Vitae, DOI: 10.22514/sv.2021.043

[14] Cobos-Campos, R. et al. (2021). Potential use of Ivermectin for the treatment and profilaxis. Clinical Research and Trials, 7, 1-5. DOI: 10.15761/CRT.1000333 (over-ridden).

[15] Shea, B. J. et al. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ, 358. doi: 10.1136/bmj.j4008

[16] Higgins, J. P. T. et al. (2020). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Pub. Cochrane Training. <https://training.cochrane.org/cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>

[17] Anglemyer, A., Horvath, H. & Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database of Systematic Reviews, DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>

[18] Chamie-Quintero, J., Hibberd, J. & Scheim, D. (2021). Sharp Reductions in COVID-19 Case Fatalities and Excess Deaths in Peru in Close Time Conjunction, State-By-State, with Ivermectin Treatments. SSRN preprint, DOI: 10.2139/ssrn.3765018

[19] Yagisawa, M., Foster, P.J., Hanaki, H. & Ōmura, S. (2021). Global trends in clinical studies of Ivermectin in Covid-19. Japanese Journal of Antibiotics, 74(1) in press.

[20] Caly, L., et al. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Research, 178, 104787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

[21] Schmith, V. D., Zhou, J. (J. & Lohmer, L. R. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clinical Pharmacology and Therapeutics, DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>

- [22] NiCE (2021). British National Formulary (BNF) entry for ivermectin
<https://bnf.nice.org.uk/drug/ivermectin.html>
- [23] Crump, A. & Ōmura, S. (2011). Ivermectin, 'Wonder drug' from Japan: the human use perspective. Proceedings of the Japan Academy, Series B, 87, 13-28. DOI: 10.2183/pjab.87.13
- [24] Nicolas, P., Maia, M. F., Bassat, Q., Kobylinski, K. C., Monteiro, W. & Rabinovich, N. R. (2020). Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health, 8, E92 - E100. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30453-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30453-X)
- [25] Guzzo, C., et al. (2002). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. Journal of Clinical Pharmacology, 42, 1122-1133.
- [26] Navarro, M. et al. (2020). Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, DOI: 10.1093/jac/dkz524
- [27] de Castro, C. G. J., Gregianin, L. J. & Burger, J. A. (2020). Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. Leukemia and Lymphoma, 61, 2536-2537. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1786559>
- [28] Medincell trial
- [29] WHO/University of Uppsala pharmacovigilance database <http://www.vigiaccess.org/>
- [30] World Medical Association (1964-2013). Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Article 33: "Use of placebo". [https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/Helsinki protocol](https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/Helsinki%20protocol)
- [31] Cantey, P. (2018). WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Application for inclusion of ivermectin on the WHO Model List of Essential Medicines (EML) and Model List of Essential Medicines for Children (EMLc) for the indication of Scabies. WHO Expert Committee Application, December 2018.
https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/applications/s6