

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Apéndice 1. Conceptos útiles para el lector general

¿Cómo sabemos si un medicamento funciona y si es inofensivo o no?

Si un medicamento funciona o no (eficacia) y es inofensivo o no (seguridad) se determina mediante la evaluación de evidencia clínica (es decir, estudios en pacientes con la enfermedad). Antes de los estudios clínicos, generalmente se requieren de estudios preclínicos, sea estudios *in vitro* (como en un plato de cultivo) o en animales. En algunos casos se sospecha del beneficio en base a estudios clínicos (en pacientes) en enfermedades semejantes. Una vez que se dispone de esta evidencia preliminar, se deben evaluar los datos de la eficacia en pacientes que padecen de la enfermedad en cuestión (en este caso, COVID-19).

No todos los tipos de estudios clínicos tienen la misma confiabilidad. En general, hay tipos de estudios que se consideran evidencia muy débil o poco confiable, y otros tipos de estudios que se consideran evidencia muy fuerte o altamente confiable. En la Tabla suplementaria resumimos los tipos de estudio y su confiabilidad para determinar la eficacia de un medicamento.

- La «experiencia clínica» consiste en las apreciaciones de los médicos que tratan a pacientes con un medicamento, en las que el medicamento parece funcionar o no funcionar. Estas apreciaciones son muy poco confiables, pues no se puede saber si la mejoría de un paciente iba a suceder de todos modos, o incluso si iba a ser más completa o rápida en ausencia del medicamento. Del mismo modo, el médico puede atribuir un curso clínico desfavorable a la enfermedad, cuando en realidad ocurre a causa de un efecto tóxico del medicamento. Dadas las buenas intenciones de los médicos hacia sus pacientes, existe un fuerte sesgo involuntario que hace que el médico tienda a atribuir los buenos resultados al medicamento, y los malos resultados a la enfermedad, cuando en realidad el medicamento podría no estar ejerciendo ningún beneficio, o incluso haciendo daño. Incluso cuando el médico es completamente imparcial y perspicaz, es casi siempre difícil o imposible discernir si el curso clínico ha sido influido por el medicamento, o simplemente corresponde a la historia natural de la enfermedad. Esto es particularmente cierto en enfermedades como la COVID-19, en la que los pacientes presentan evoluciones clínicas muy variables y poco predecibles, pues la enfermedad aún no se conoce bien y podría cambiar de características a medida que la epidemia evoluciona en la comunidad. La experiencia clínica constituye el grado más bajo y poco confiable de evidencia sobre la eficacia y seguridad de un medicamento.
- En los estudios observacionales se recolectan datos de pacientes que han recibido el medicamento y se les compara con pacientes que no lo recibieron. Este tipo de estudio es de confiabilidad moderada, porque los pacientes que reciben el tratamiento pueden ser diferentes a los que no reciben el tratamiento, y por lo tanto exhibir cursos clínicos diferentes. Es decir, hay factores del paciente (por ejemplo, que un paciente esté más grave o se le considere de más alto riesgo) que hacen que el médico elija el tratamiento, y esos factores pueden influir en el curso de la enfermedad. En estos casos, es difícil o imposible distinguir el efecto del medicamento en sí.
- Sólo la aleatorización (un método que asigna el tratamiento al azar en lugar de por elección) puede proporcionar información confiable sobre los efectos de un tratamiento. Hay muchos ejemplos en la literatura en los que estudios aleatorizados encontraron resultados muy diferentes u opuestos en comparación con estudios observacionales que les precedieron. Los ensayos clínicos aleatorizados son considerados los estudios de más alta confiabilidad en la evaluación de las intervenciones médicas.

Tabla suplementaria.

Tipo de Estudio	Descripción	Confiabilidad
Experiencia clínica	Apreciación de médicos que tratan los pacientes, o casos anecdóticos de que parecen “responder” al tratamiento.	Baja o muy baja
Estudios observacionales de cohorte	Colección sistemática de datos de pacientes que son tratados con el medicamento, por elección del médico	Intermedia
Ensayos clínicos aleatorios	Asigna la exposición a un tratamiento al azar en lugar de por elección	Alta

Hidroxiclороquina en la COVID-19

La cloroquina y la hidroxiclороquina son medicamentos utilizados para la malaria y para algunas enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea. La hidroxiclороquina se propuso tempranamente en varios países del mundo para el tratamiento de la COVID-19, dado que pequeños estudios observacionales, no aleatorizados, de relativamente poca confiabilidad, sugirieron que la hidroxiclороquina podría ser útil. En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó de emergencia en marzo el uso de hidroxiclороquina para COVID-19. A la par, se empezaron ensayos aleatorizados. Dos de los más importantes son el estudio RECOVERY (en el Reino Unido) y el ensayo SOLIDARIDAD de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Mientras estos ensayos se estaban ejecutando, se publicó un estudio observacional en la revista *The Lancet*. Este estudio reportó una mayor mortalidad con el uso de hidroxiclороquina. Poco después de su publicación, se descubrió que el estudio tenía muchos aspectos cuestionables, y que la base de datos en la que se basó este estudio (de la compañía Surgisphere), tenía serios problemas de confiabilidad de datos, por lo que el estudio se retractó, y no se debe tomar en cuenta.

A raíz de la publicación inicial de este estudio, se suspendió temporalmente el uso de hidroxiclороquina en el estudio SOLIDARIDAD de la OMS y casi al mismo tiempo se analizaron los datos del estudio RECOVERY del Reino Unido. Los resultados preliminares del estudio RECOVERY se reportaron muy recientemente (el 5 de junio de 2020). En este ensayo se concluyó que la hidroxiclороquina no mostró ninguna señal de eficacia. Se incluyeron a 4674 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los que 1542 fueron asignados al azar al tratamiento con hidroxiclороquina, y comparados con 3132 pacientes en el grupo control. La mortalidad a los 28 días fue de 25,7% en pacientes tratados con hidroxiclороquina vs. 23,5% en el grupo control. El riesgo de muerte fue 11% más alto en el brazo de hidroxiclороquina, aunque esta diferencia podría haber sido producto del azar ($p=0,10$, que no alcanza significancia estadística). El 17 de junio de 2020, la OMS paró definitivamente enrolamiento en el brazo de hidroxiclороquina en luz de la evidencia que demuestra la falta de eficacia de la hidroxiclороquina en la COVID-19.

Los defensores de la hidroxiclороquina afirman que el motivo por el que no funcionó es que por que se administró muy tarde, en pacientes ya hospitalizados. Sin embargo, otro ensayo clínico aleatorizado realizado en Estados Unidos y Canadá evaluó la eficacia de hidroxiclороquina para la prevención de COVID-19^[4]. Es decir, aquí la administración fue muy temprana, incluso antes de que aparezcan los síntomas. En este ensayo aleatorizado se incluyeron 821 participantes que habían tenido exposición de alto o moderado riesgo a una persona con COVID-19. La enfermedad COVID-19 ocurrió en 11,8% en pacientes que recibieron hidroxiclороquina y 14,3% en los que recibieron placebo inerte, una diferencia no estadísticamente significativa ($p=0,35$). Sin embargo, los efectos adversos como las náuseas y la diarrea ocurrieron en el 40,1% de pacientes que recibieron hidroxiclороquina, pero solamente en el 16,8% de los pacientes que no la recibieron, una diferencia

sustancial y estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En resumen, la hidroxiclороquina administrada tempranamente no disminuyó la aparición o la severidad de la enfermedad, pero sí produjo más efectos adversos. Es importante señalar que el ensayo clínico aleatorio es el más confiable para determinar la eficacia de los medicamentos. Todos los estudios previos de hidroxiclороquina en COVID-19 fueron observacionales, y sujetos a múltiples sesgos, por lo que dan resultados no confiables. A raíz de esta nueva evidencia, el 15 de junio de 2020, la FDA retiró la autorización para el uso de hidroxiclороquina en COVID-19.

Ivermectina en la COVID-19

En un estudio *in vitro* (en un plato de cultivo con células de mono) ^[10], se demostró que la ivermectina inhibe la replicación del virus que produce la COVID-19 a concentraciones muy altas. Las concentraciones que se necesitaron en este estudio para inhibir la replicación del virus fueron aproximadamente 35 a 100 veces mayores que las que se alcanzan en humanos con las dosis actualmente recomendadas para uso médico. Las dosis que serían necesarias para alcanzar concentraciones tan altas en sangre nunca se han utilizado en seres humanos y se desconoce su toxicidad o letalidad.

La ivermectina a dosis bajas tiene efectos adversos infrecuentes en pacientes con varios tipos de infecciones por parásitos, que son diferentes a los virus. Sin embargo, esto no implica necesariamente que el medicamento es inofensivo en pacientes con COVID-19, que frecuentemente son ancianos y presentan enfermedades crónicas del corazón, pulmón, hígado, riñón, y sangre. Similarmente, cuando la barrera que protege al cerebro de sustancias tóxicas en la sangre (barrera hematoencefálica) está alterada, se sabe que la ivermectina puede ser mucho más tóxica, y no se conoce bien el efecto de la COVID-19 sobre esta barrera. Más aún, los pacientes con COVID-19, sobre todo aquellos que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos, reciben muchos otros medicamentos con los que no se sabe si la ivermectina actúa de forma dañina o no. Existen motivos para sospechar interacciones medicamentosas con medicamentos comúnmente utilizados en enfermedades crónicas que son comunes en pacientes con COVID-19. Hay también datos que sugieren una interacción con la dexametasona, la que según el reporte preliminar del estudio RECOVERY, tendría eficacia comprobada en la COVID-19.

Por otro lado, se publicó de forma preliminar un estudio observacional en el que se reportó una menor mortalidad en pacientes tratados con ivermectina. Sin embargo, este estudio se basó en la misma base de datos de Surgisphere que se utilizó en artículos que han sido retractados de las revistas *The Lancet* y *New England Journal of Medicine*, y por lo tanto no es confiable. La publicación preliminar sobre la ivermectina ha sido retirada por los autores antes de ser publicada oficialmente en cualquier revista médica.

El artículo *in vitro* que evaluó la ivermectina en un plato de cultivo con células ^[10] mencionó que este es un medicamento aprobado por la FDA en su título. Si bien es cierto que la FDA ha aprobado hace mucho tiempo la ivermectina para el tratamiento de parásitos intestinales, la FDA nunca ha aprobado el uso de ivermectina para COVID-19 o cualquier otra enfermedad bacteriana o viral, y de hecho ha recomendado claramente en contra de su utilización en COVID-19, fuera del contexto de ensayos clínicos de investigación. La FDA también ha prohibido la utilización de preparaciones para animales de este medicamento. No existe ninguna evidencia de que la ivermectina es útil para la prevención de la COVID-19 y promover el uso indiscriminado podría alentar la automedicación y hace que se pierda la oportunidad de obtener resultados sistematizados que permitan justamente generar esa evidencia.

En resumen, no existen motivos para suponer un efecto antiviral beneficioso de la ivermectina, y no se justifica dar asumiendo un beneficio «hasta que se demuestre lo contrario». Si bien es cierto que los efectos adversos seros son raros en pacientes con parasitosis, no son inexistentes, y podrían ser más altos en pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos de alto riesgo. El uso de ivermectina también trae consigo un costo económico y un costo de oportunidad de

estudio/utilización de varias otras intervenciones con eficacia comprobada o con probabilidades más altas de éxito. La nota de prensa del ensayo controlado aleatorizado RECOVERY ^[11] describió que la dexametasona oral o intravenosa, una intervención de bajo costo y ampliamente disponible, trajo consigo un efecto sustancial de reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requirieron ventilación mecánica o soporte con oxígeno, aunque aún se requiere evaluar los resultados completos de este estudio para tener una opinión más informada. En relación al remdesivir, resultados de ensayos controlados aleatorizados, uno completo ^[12] y uno preliminar ^[13], en pacientes COVID-19 hospitalizados con neumonía e insuficiencia respiratoria indican que remdesivir intravenoso acortó la enfermedad (reducción en el tiempo a la recuperación hospitalaria vs. placebo, o el tiempo al que los pacientes ya no requerían oxígeno o cuidado médico continuo con 5 días de tratamiento vs. 10 días de tratamiento). Un tercer estudio aleatorio más pequeño no demostró mejoría clínica (acortamiento de la enfermedad) estadísticamente significativa ^[14]. Un cuarto ensayo controlado aleatorizado ^[15] ha sido reportado sólo como nota de prensa y falta la publicación final. Hasta el momento, no se ha demostrado que remdesivir disminuya la mortalidad de pacientes con COVID-19. Enfatizamos el alto costo del remdesivir comparado con la dexametasona.

Consideramos que la ivermectina debe administrarse solamente en contextos de investigación debidamente monitorizados, regulados y controlados. Esperamos que el gobierno peruano considere el estudio sistemático de este y otros medicamentos de bajo costo en ensayos clínicos aleatorizados que, de ser implementados a gran escala en todo el país, podrían proporcionar pronta información sobre su eficacia.

Apéndice 2. Declaraciones de conflictos financieros de interés de los firmantes (añadido el 18 de junio de 2020)

- Relacionados a productos mencionados en esta carta

Julio A. Chirinos Medina	Ninguno
Vicente F. Corrales Medina	Ninguno
Gustavo Heresi Dávila	Ninguno
Adrian V. Hernandez	Ninguno
Germán Málaga	El Dr. Málaga es investigador del estudio SOLIDARITY de la OMS Está Co-escribiendo una propuesta de investigación para evaluar la eficacia de la ivermectina para reducir la transmisión del virus SARS-CoV-2 a nivel de la comunidad utilizando un diseño de ensayo clínico prospectivo aleatorio. Ha escrito una propuesta de investigación para evaluar la eficacia de ivermectina, hidroxicloroquina y favipiravir en Covid-19 leve, utilizando un diseño de ensayo clínico con grupos paralelos.
Jorge Mallea	Ninguno
Jaime Miranda	El Profesor Miranda está escribiendo una propuesta de investigación para evaluar la eficacia de la ivermectina para reducir la transmisión del virus SARS-CoV-2 a nivel de la comunidad utilizando un diseño de ensayo clínico prospectivo aleatorio.
Oscar Morey Vargas	Ninguno
Juan Enrique Rodríguez Mori	Ninguno
Jesús E. Salinas Gamero	Ninguno
José Serpa-Alvarez	Ninguno
Alvaro Taype Rondán	Ninguno
Carol Zavaleta Cortijo	Ninguno

- Otras declaraciones (últimos 2 años)

Julio A. Chirinos Medina	Grants de investigación (a la Universidad de Pennsylvania): National Institutes of Health, Fukuda-Denshi (relacionado a rigidez arterial en pacientes sin COVID-19), Bristol-Myers-Squibb (relacionado a biomarcadores sanguíneos en pacientes con insuficiencia cardiaca), Microsoft (relacionado a insuficiencia cardiaca). Compensación por roles de editor científico: American Heart Association, American College of Cardiology. Compensación por charlas académicas no relacionadas al COVID-19: Universidad de Washington, Universidad de Utah Consultoría: Bayer, Sanifit, Bristol-Myers-Squibb, JNJ, Edwards Life Sciences. Ninguno de estos roles de consultoría involucra a la COVID-19 o su tratamiento. Patente para el uso de nitratos inorgánicos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Investigador del ensayo REPLACE COVID-19 que investiga si se deben continuar o discontinuar temporalmente los inhibidores ECA o antagonistas de receptores de angiotensina en COVID-19.
--------------------------	--

	Este ensayo no recibe ningún financiamiento de la industria farmacéutica.
Vicente F. Corrales Medina	Ninguno
Gustavo Heresi Dávila	Advisory boards, non-branded non-promotional speaker's bureau para Bayer Health Care, en relación a hipertensión pulmonar.
Adrian V. Hernandez	Grant de investigación en efectividad comparativa de AHRQ-Universidad de Connecticut (AHRQ HHS290-2015-000121)
Germán Málaga	Grants de investigación de Concytec, Instituto Nacional de Salud y National Institutes of Health
Jorge Mallea	El Dr. Mallea tiene una autorización de la FDA para estudiar (IND) el tratamiento de células madre mesenquimales en el tratamiento de la COVID-19 Consultor para Lung bioengineering en sobreperfusión de pulmones exvivo
Jaime Miranda	Soporte de Alliance for Health Policy and Systems Research (HQHSR1206660), the Bernard Lown Scholars in Cardiovascular Health Program at Harvard T.H. Chan School of Public Health (BLSCHP-1902), Bloomberg Philanthropies (via University of North Carolina at Chapel Hill School of Public Health), FONDECYT via CIENCIACTIVA/CONCYTEC, British Council, British Embassy and the Newton-Paulet Fund (223-2018, 224-2018), DFID/MRC/Wellcome Global Health Trials (MR/M007405/1), Fogarty International Center (R21TW009982, D71TW010877), Grand Challenges Canada (0335-04), International Development Research Center Canada (IDRC 106887, 108167), Inter-American Institute for Global Change Research (IAI CRN3036), Medical Research Council (MR/P008984/1, MR/P024408/1, MR/P02386X/1), National Cancer Institute (1P20CA217231), National Heart, Lung and Blood Institute (HHSN268200900033C, 5U01HL114180, 1U01HL134590), National Institute of Mental Health (1U19MH098780), Swiss National Science Foundation (40P740-160366), Wellcome (074833/Z/04/Z, 093541/Z/10/Z, 103994/Z/14/Z, 107435/Z/15/Z, 205177/Z/16/Z, 214185/Z/18/Z, 218743/Z/19/Z) and the World Diabetes Foundation (WDF15-1224).
Oscar Morey Vargas	Ninguno
Juan Enrique Rodríguez Mori	Ninguno
Jesús E. Salinas Gamero	Ninguno
José Serpa-Alvarez	Ninguno
Alvaro Taype Rondán	Ninguno
Carol Zavaleta Cortijo	Beca de entrenamiento de postdoctorado del National Institute for Health Research (NIHR) (using the UK's Official Development Assistance (ODA) Funding) and Wellcome [218743/Z/19/Z] under the NIHR-Wellcome Partnership for Global Health Research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of Wellcome, the NIHR or the Department of Health and Social Care