

Ivermectina y COVID-19: ¿qué está pasando?

Serie | COVID-19 y estrategia de respuesta

ISGlobal Instituto de Salud Global
Barcelona

Autoría: Carlos Chaccour, Assistant Research Professor y director científico del proyecto BOHEMIA de ISGlobal, y médico investigador de la Clínica Universidad de Navarra

[Este documento forma parte de una serie de notas de debate que abordan preguntas fundamentales sobre la crisis de la COVID-19 y las estrategias de respuesta. Los trabajos han sido elaborados sobre la base de la mejor información científica disponible y pueden ser actualizados a medida que esta evolucione.]

19 de marzo de 2021

Foto de portada: Kate Holt / Sightsavers (Community Eye Health). Distribución comunitaria de ivermectina para la oncocercosis en Nigeria.

La ivermectina es un **medicamento antiparasitario** con un **amplio espectro** de eficacia. Fue desarrollado originalmente por **Merck**, compañía que decidió donarlo para el tratamiento y control de la ceguera de los ríos y la filariasis linfática mediante el **programa de donación de Mectizan**. En este contexto, se han distribuido más de **4.000 millones de tratamientos** en los últimos 30 años (ver *Gráfico 1*). La ivermectina también está autorizada para el tratamiento de la estrongiloidiasis y la sarna en algunos países¹.

Este uso extenso de la ivermectina ha permitido estudiarla ampliamente. Como ocurre con muchos otros fármacos, se ha visto que demuestra tener una eficacia parcial contra ciertos patógenos **más allá de su indicación principal**. Se sabe que la ivermectina inhibe la replicación de varios virus de ARN, entre ellos el del den-

gue, sobre lo que hay algunos resultados recientes².

Sin embargo, en la **respuesta a la pandemia** de la COVID-19 la ivermectina también ha ejemplificado los riesgos que conllevan los **debates apresurados y sin fundamento científico**. Este documento ofrece un relato de este episodio y extrae algunas lecciones que podrían ser útiles en el futuro ●

¹ Más detalles sobre la historia de la ivermectina en [Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, actualizado en diciembre de 2020.

² Más detalles sobre las propiedades antivirales de la ivermectina en [Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, actualizado en diciembre de 2020.

1. El origen: dos reacciones opuestas basadas en datos limitados

“Los datos *in vitro* junto con un *preprint* (artículo no revisado por pares) que posteriormente fue retractado, así como la experiencia local con el fármaco, llevaron a varios países de América Latina a incluir la ivermectina en las directrices nacionales para el manejo de la COVID-19.”

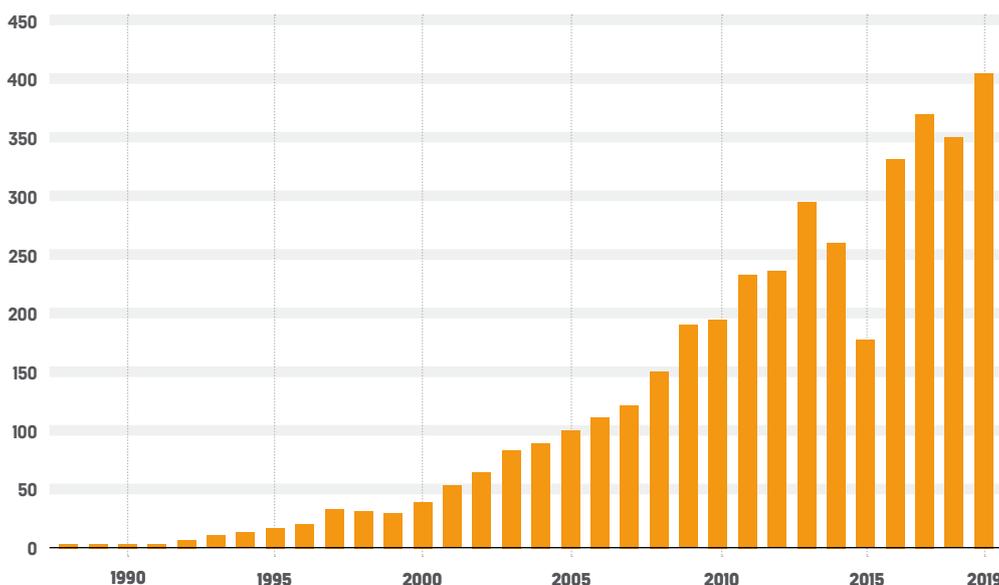
En abril de 2020, Caly et al. publicaron los resultados de experimentos *in vitro* que demostraban que la ivermectina **inhibe la replicación del SARS-CoV-2** en concentraciones relativamente altas. Esto provocó dos reacciones opuestas entre la comunidad científica, las autoridades sanitarias y el público en general, sin muchas pruebas que apoyen ninguna de ellas:

- **Descartar de plano la ivermectina.** Por un lado, **muchos científicos descartaron por completo la ivermectina** como posible tratamiento de la COVID-19, basándose en la modelización farmacocinética (una técnica que predice la cantidad de fármaco que llegará a determinados tejidos o fluidos) y en las dosis necesarias para alcanzar concentraciones de fármacos antivirales (según los resultados de Caly) en los pulmones³.

- **La promoción y el uso generalizado.** Por otro lado, los datos *in vitro* junto con un *preprint* (artículo no revisado por pares) que posteriormente fue retractado, así como la experiencia local con el fármaco, llevaron a **varios países de América Latina** a incluir la ivermectina en las directrices nacionales para el manejo de la COVID-19: ya en mayo de 2020 en Perú y Bolivia, durante el mes de junio en ciertas zonas de Brasil, y en julio en Venezuela⁴.

Gráfico 1. Tratamientos de ivermectina aprobados por el programa de donación de Mectizan 1988-2019 (en millones).

Desde que el programa empezó en 1988, se han donado más de 4.000 millones de tratamientos para la eliminación de la ceguera de los ríos [oncocercosis] y la filariasis linfática.



Fuente: Mectizan Donation Program. 2019 Annual Highlights.

³ Algunas de las razones por las que era importante realizar ensayos con un fármaco seguro para una enfermedad sin tratamiento específico se han dado en [Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, actualizado en diciembre de 2020.

⁴ Vea más detalles sobre las primeras aprobaciones de países en América Latina en [Ivermectina y COVID-19: cómo una base de datos dudosa dio forma a la respuesta de varios países latinoamericanos a la pandemia](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, actualizado en junio de 2020.

2. Ensayos finalizados y en curso

“Los diferentes estudios realizados han dado lugar a una matriz muy heterogénea de la que es difícil sacar conclusiones. Además, solo una parte de los estudios registrados han hecho públicos sus resultados y es posible que exista un sesgo de publicación.”

Desde 2020, se han registrado en ClinicalTrials.gov al menos 60 ensayos con ivermectina para COVID-19, de los cuales hasta ahora se han completado 19. Estos estudios son **heterogéneos** en varios aspectos:

- Se han probado diferentes **indicaciones potenciales** (profilaxis, “tratamiento temprano” y “tratamiento de enfermedad avanzada”).
- Por lo tanto, el **momento de inicio del tratamiento** ha sido diferente (anterior a la exposición, posterior a la exposición, después de la infección confirmada o después de la enfermedad grave confirmada).
- Se han utilizado diferentes **dosís** (desde 150 mcg/kg de dosis única hasta 1.200 mcg/kg durante cinco días consecutivos).

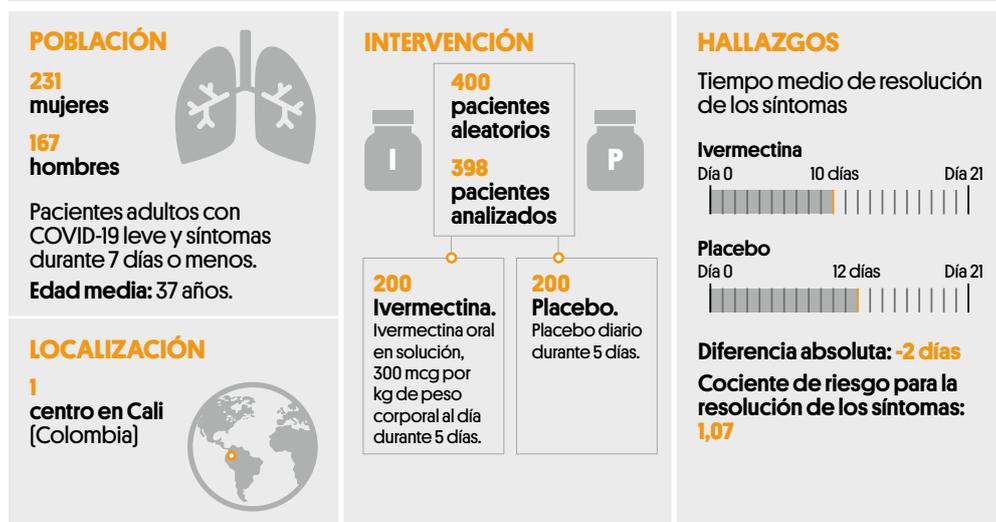
• El **diseño de los estudios** incluye series de casos, estudios de casos y controles, ensayos observacionales y aleatorizados, todos ellos con diferentes niveles de aleatorización y ciego, así como diferentes comparadores y medidas de resultado.

Esto ha dado lugar a una matriz muy heterogénea de la que **es difícil sacar conclusiones**. Además, solo una parte de los estudios registrados han hecho públicos sus resultados y es posible que exista un sesgo de publicación (un fenómeno en el que solo se hacen públicos los resultados positivos, mientras que los negativos no se difunden), como sugieren los resultados aparentemente negativos de un gran ensayo reciente en Colombia •

Gráfico 2. Estudio publicado en JAMA sobre el efecto de la ivermectina en la resolución de los síntomas de pacientes con COVID-19 leve.

*Los datos se acaban de hacer públicos y aún no se han sometido a la revisión por pares posterior a la publicación.

Este ensayo aleatorio halló que la duración de los síntomas no era significativamente diferente entre pacientes que recibieron ivermectina durante 5 días comparado con los que recibieron placebo. Los hallazgos no apoyan el uso de la ivermectina para tratar la COVID-19 leve.



Fuente: Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Publicado online el 4 de marzo de 2021.

3. Datos emergentes

“Los resultados de varios ensayos apuntan a un efecto potencial que merece ser confirmado antes de lanzarse a un uso clínico o de salud pública generalizado.”

No obstante, los resultados de varios ensayos apuntan a un **efecto potencial** que merece ser confirmado antes de lanzarse a un uso clínico o de salud pública generalizado. Algunos de los **ensayos clave** son:

a) Efecto de la ivermectina en el tiempo de resolución de los síntomas entre los adultos con COVID-19 leve

La publicación más reciente es el informe (ver *Gráfico 2*) de un gran ensayo que evalúa el efecto de la ivermectina en los síntomas de los pacientes con **COVID-19 leve**. Los resultados **no apoyan su uso**. Los datos se acaban de hacer públicos y aún no se han sometido a la revisión por pares posterior a la publicación.

b) Ensayo clínico de ivermectina más doxiciclina para el tratamiento de la infección confirmada por COVID-19

Un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con **400 pacientes**. Este estudio encontró un **beneficio clínico** en pacientes ambulatorios y hospitalizados con **COVID-19 de leve a moderada**.

c) Efecto antiviral de altas dosis de ivermectina en adultos con COVID-19. Un ensayo piloto aleatorio, controlado, abierto y multicéntrico

Un ensayo piloto controlado y aleatorizado con **45 pacientes**. Este estudio encontró una **correlación** entre los niveles de ivermectina en la sangre de los pacientes de COVID-19 y la tasa de **descomposición viral**.

d) El efecto del tratamiento temprano con ivermectina sobre la carga viral, los síntomas y la respuesta humoral en pacientes con COVID-19 no grave: Un ensayo clínico piloto, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado

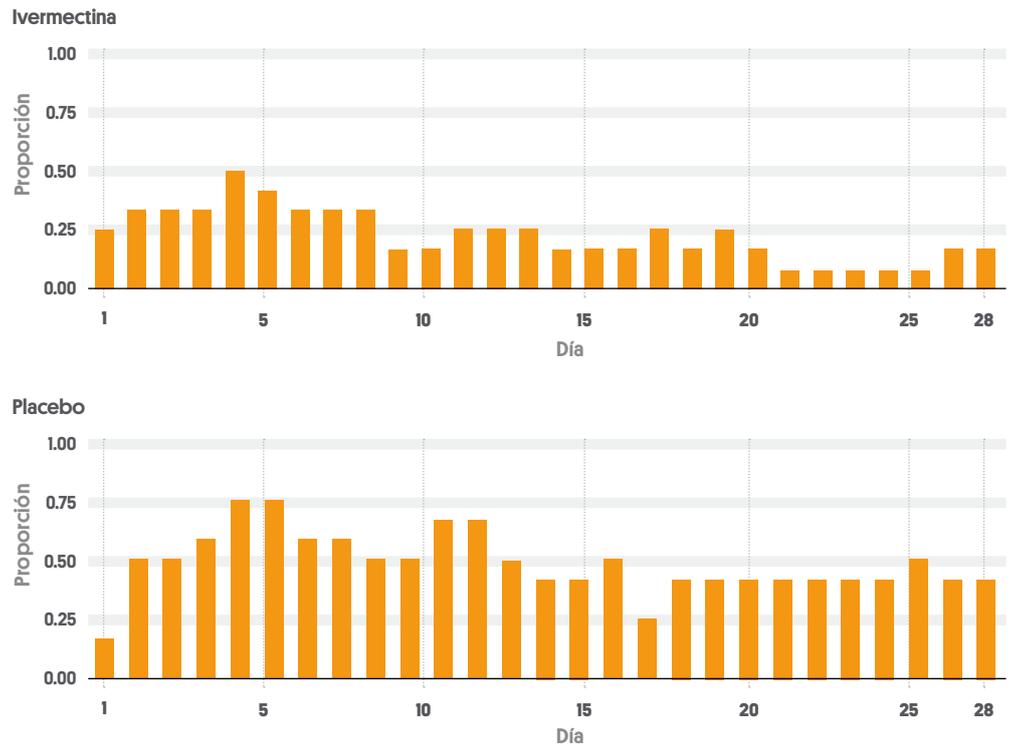
Ensayo propio de ISGlobal realizado en colaboración con la Clínica Universidad de Navarra: SAINT. Un ensayo piloto, doble ciego y controlado con placebo con **24 pacientes**. Este estudio descubrió que una dosis única de 400 mcg/kg administrada en las 72 horas siguientes a la **fiebre** o la **tos** tenía un **impacto potencial sobre la carga viral**, la tasa de reducción en la carga viral, los síntomas (concretamente la anosmia) así como los títulos de anticuerpos de los pacientes tratados (ver *Gráfico 3*).

e) Eficacia de la ivermectina contra el COVID-19 en el hámster sirio dorado

Este es un elegante estudio del Instituto Pasteur que muestra la **reducción de la anosmia** (pérdida olfativa) en **hámsters** tratados con una dosis única de 400, 200 o 100 mcg/kg de ivermectina tras la infección por SARS-CoV-2 ●

Gráfico 3. Efecto del tratamiento temprano con ivermectina sobre la pérdida del olfato en pacientes con COVID-19 no grave. Ensayo SAINT.

Proporción diaria de individuos que sufrieron anosmia / hiposmia [pérdida completa / parcial del olfato] durante un seguimiento de 28 días.



Fuente: [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*. 19 de enero de 2021.](#)

4. Revisiones y recopilaciones de evidencia (algunas de ellas impugnadas)

“Varios grupos han realizado revisiones a partir de datos publicados y no publicados. Esto ha dado lugar a mensajes contradictorios que causan confusión en el público en general, alimentan las teorías de la conspiración y a veces dan lugar a recomendaciones y declaraciones contradictorias.”

Varios grupos han realizado revisiones a partir de datos publicados y no publicados. Esto ha dado lugar a **mensajes contradictorios** que causan **confusión** en el público en general, alimentan las teorías de la conspiración y a veces dan lugar a recomendaciones y declaraciones contradictorias por parte de las autoridades políticas y sanitarias de los países, así como de grupos internacionales.

La Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) ha desempeñado un papel fundamental en el inicio de una segunda ola de interés internacional por la ivermectina y la COVID-19. Este grupo de médicos de primera línea y de cuidados críticos **resumió las pruebas disponibles** para el tratamiento o la profilaxis de la COVID-19 con ivermectina, y generó sus propios **protocolos clínicos**.

Sin embargo, esta revisión presenta varios **problemas potenciales**, ya que contiene **datos muy heterogéneos**, algunos de ellos con **alto riesgo de sesgo**. Esto incluye los estudios ecológicos, la llamada “evidencia del mundo real”. Estos **estudios ecológicos** evalúan la relación de la dinámica del COVID-19 a nivel poblacional con el nivel de uso de la ivermectina en dichas poblaciones. Este tipo de análisis está **sujeto a la influencia de otros factores** que ocurren al mismo tiempo (confinamiento, máscaras, calidad de la atención hospitalaria) y por lo tanto puede llevar a graves errores. El **testimonio del Dr. Pierre Kory** en el Senado de los Estados Unidos el 8 de diciembre de 2020 ha sido ampliamente difundido y ha dado lugar a un renovado interés mundial sobre el uso potencial de la ivermectina en la COVID-19.

Cabe destacar que el FLCCC afirma no solo que las pruebas actuales son suficientes para implantar la ivermectina a gran escala, sino también que llevar a cabo más investigaciones sobre este tema no sería ético dadas las “abrumadoras” pruebas de eficacia. Estas parecen ser **afirmacio-**

nes exageradas dada la heterogeneidad de los datos, así como las dudas existentes sobre la calidad de las pruebas revisadas, teniendo en cuenta que citaron el estudio con **datos aparentemente fraudulentos** de Surgisphere sobre la ivermectina en versiones anteriores de sus protocolos de gestión de COVID-19. La revisión había sido aceptada provisionalmente por *Frontiers in Pharmacology*, pero fue **retirada** después de que se plantearan dudas sobre la integridad del manuscrito, lo que provocó una **declaración de la revista** a los medios de comunicación sobre el tema.

Se ha sembrado **más confusión** sobre la cuestión, ya que se están realizando **varios metanálisis**, a veces con resultados contradictorios. Uno de ellos fue encargado por Unitaid al Dr. Andrew Hill, investigador visitante del Departamento de Farmacología de la Universidad de Liverpool. Dado que Unitaid depende de la Organización Mundial de la Salud (OMS), varios medios de comunicación afirmaron que la OMS/Organización Panamericana de la Salud (OPS) había encargado en realidad **el metanálisis de Hill** y recomendado la ivermectina. Esta afirmación encontró un fuerte eco en las redes sociales, lo que llevó a **la OPS a aclarar** la cuestión.

De hecho, hay un **metanálisis dirigido por la OMS** sobre este tema que se está llevando a cabo, como se indica en **esta** conferencia de prensa del 15 de febrero de 2020. El estudio **evaluará la certeza y los riesgos** basándose en múltiples estudios, algunos con un tamaño de muestra pequeño. La metodología es la misma utilizada para todas las guías clínicas vivas elaboradas hasta ahora. En esta conferencia de prensa se mencionó un plazo de 4 a 6 semanas. Se han publicado **otros metanálisis independientes** con distintos niveles de calidad y resultados.

A lo largo de este tiempo, defensores y detractores han mantenido **acalorados debates** en las redes sociales y han mul-

tiplicado la discusión, a veces con **ataques** e incluso **amenazas** a quienes señalan la necesidad de pruebas ade-

cuadas (esto incluye a los miembros del equipo de ISGlobal) ●

5. Últimas novedades

“En los últimos meses varios países han incluido el fármaco en las directrices terapéuticas nacionales. Este es el verdadero problema al que se enfrenta ahora la comunidad internacional: implementaciones sobre el terreno sin una orientación clara sobre las dosis o los regímenes, un conocimiento sólido real de la eficacia o, lo que es preocupante, de la seguridad para esta indicación concreta.”

Desde que el FLCCC despertara la **segunda oleada de interés por la ivermectina y la COVID-19** en diciembre de 2020, varios países han incluido el fármaco en las directrices terapéuticas nacionales. Este es el **verdadero problema** al que se enfrenta ahora la comunidad internacional: implementaciones sobre el terreno sin una orientación clara sobre las dosis o los regímenes, un conocimiento sólido real de la eficacia o, lo que es preocupante, de la seguridad para esta indicación concreta. Las **aprobaciones o recomendaciones más recientes** incluyen a Eslovaquia (27 de enero de 2021), Sudáfrica (27 de enero de 2021), Zimbabue (28 de enero de 2021) y la República Checa (anuncio del primer ministro el 2 de marzo de 2021).

Estas nuevas aprobaciones han provocado una segunda oleada de **declaraciones de organizaciones internacionales** e incluso del fabricante original de la ivermectina, Merck. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. han actualizado su declaración sobre el uso de la ivermectina para que diga que “**no hay datos suficientes** para recomendar ni para desaconsejar el uso de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19”. Se trata de una **declaración equilibrada** que refleja adecuadamente el estado actual de las pruebas. La Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés) ya publicó una carta y preguntas frecuentes sobre el uso de la ivermectina para la COVID-19 (específicamente las formulaciones veterinarias) en 2020. No obstante, el **mal uso de las formulaciones veterinarias** de ivermectina continúa, dados los informes de un aumento de las llamadas a los centros de control de intoxicaciones relacionadas con el medicamento.

El fabricante original de la ivermectina, Merck, ha emitido un comunicado en el que menciona la **falta de base científica** para su uso en el tratamiento de la COVID-19, y plantea su preocupación por la **escasez de datos de seguridad** en muchos de los ensayos. El **Programa de Donación de Mectizan**, responsable de la distribución de ivermectina a cientos de millones de personas cada año para el control de la ceguera de los ríos y la filariasis linfática, también ha recordado a los países asociados que el producto donado debe utilizarse exclusivamente para estas Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD).

Empiezan a aparecer algunas de las **consecuencias previstas** de este aumento de la demanda sin una orientación clara sobre las indicaciones, las dosis o los regímenes. Lo más preocupante es la circulación de formulaciones de baja calidad en Sudáfrica que incluyen **sustancias no declaradas y potencialmente peligrosas**, como benzodiazepinas, antiagregantes plaquetarios e incluso anticonvulsivos. El mismo informe advierte también de la **especulación**, ya que algunas fórmulas se venden a 1.000 ZAR (68 dólares), muy por encima del precio habitual. La experiencia con los antimaláricos nos enseña que cuando los medicamentos anti-infecciosos se vuelven muy rentables, las formulaciones falsificadas no tardan en entrar en el mercado. La cuestión con la ivermectina es si ya hay **falsificaciones** en circulación o no ●

6. Lecciones para el debate sobre la COVID-19

“Se necesitan rigor científico y una mente abierta para una evaluación racional de los datos disponibles, emergentes y por venir.”

Hay datos que sugieren un posible papel de la ivermectina en el tratamiento de la COVID-19, pero **no hay datos definitivos** sobre la seguridad o la eficacia de esta indicación ni sobre las dosis/regímenes necesarios. Se necesitan rigor científico y una mente abierta para una **evaluación racional de los datos** disponibles, emergentes y por venir. La ivermectina es un medicamento que salva la vida de millones de personas afectadas por las ETD en todo el mundo cada año; aunque su uso potencial como tratamiento para la COVID-19 es muy deseable, pueden producirse consecuencias negativas inesperadas con aprobaciones, recomendaciones o puesta en marcha equivocadas.

Las **lecciones aprendidas** incluyen:

- Es necesario el rigor científico en la evaluación de posibles estrategias basadas en fármacos emergentes contra la COVID-19.
- Al mismo tiempo, es necesario tener una mente abierta y **humildad**, ya que la ciencia de buena calidad no tiene por qué provenir únicamente de países de altos ingresos.
- El debate sobre un determinado tema solo puede iniciarse una vez que existan las **pruebas adecuadas**. Todo lo que ocurra antes es solo **polarización** o incluso **politización**, y no sirve realmente para hacer avanzar el campo.
- Los defensores y detractores de las **redes sociales** pueden crear más **ruido** que conocimiento y contribuir a que los responsables políticos o el público en general tomen medidas prematuras o uniformes.
- La orientación temprana de los principales **líderes de opinión, financiadores y autoridades sanitarias** podría ayudar a establecer sistemas y protocolos homogéneos para probar nuevas intervenciones ●

PARA SABER MÁS

- Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, and Rabinovich N R (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 102, 6, 1156-1157. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>. Consultado el 12 de marzo de 2021.
- Chaccour C. Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19. ISGlobal, actualizado en diciembre de 2020.
- Chaccour C. Ivermectina y COVID-19: cómo una base de datos dudosa dio forma a la respuesta de varios países latinoamericanos a la pandemia. ISGlobal, actualizado en junio de 2020.
- Un ensayo clínico proporciona resultados alentadores sobre el uso de la ivermectina para reducir la transmisión viral en pacientes con COVID-19 leve. Clínica Universidad de Navarra. 19 de enero de 2021.
- López-Medina E et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Publicado *online* el 4 de marzo de 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071
- A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021;372:n526. 2 de marzo de 2021. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n526>
- Chaccour C. y Vilasanjuan R. Infodemia: ¿Cómo ha afectado la epidemia de desinformación a la respuesta frente a la COVID-19? ISGlobal. Serie COVID-19 y estrategia de respuesta. 22 de septiembre de 2020.