



Carta al Director

Posibilidad de sesgo en estudio retrospectivo de ivermectina para COVID-19



Bias Possibility in a Retrospective Study of Ivermectin for COVID-19

Estimado Director:

Hemos leído atentamente la carta científica publicada por Khan et al.¹ el 24 de octubre del año en curso. Nos llama la atención que un estudio retrospectivo sobre COVID-19 no consigne como variable el tiempo desde el inicio de los síntomas, lo que puede originar sesgo de confusión y alterar de manera considerable la valoración del efecto de potenciales tratamientos². La COVID-19 es una enfermedad en la que los tratamientos conocidos tienen distinto efecto según el tiempo de evolución, y sabemos desde la publicación del estudio RECOVERY que el uso de dexametasona a partir de la segunda semana puede disminuir la mortalidad en pacientes que requieren oxígeno³. Destaca el hecho de que no se haya consignado la corticoterapia en el estudio, ni siquiera de forma negativa.

En el estudio resalta que su análisis estadístico omite el ajuste por confusores. Se observa marcadas diferencias entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de mujeres, siendo superior en el grupo sin tratamiento con ivermectina. Existe una diferencia de mortalidad según sexo en la COVID-19, desfavorable al sexo masculino^{2,4}. Desconocemos el porcentaje de mujeres que fallecieron en cada grupo. Además, se ha hecho un corte de edad a los 50 años, lo que nos intriga porque las diversas literaturas han considerado 65 años como el punto de corte para el incremento de mortalidad en esta enfermedad².

La dosis de ivermectina empleada en el estudio es 12 mg (200 µg/kg para 60 kg), usada para estrongiloidiasis, mientras que la dosis requerida *in vitro* para disminuir en el 50% la replicación viral es 35 veces mayor, por lo que es poco probable que la dosis empleada clínicamente pueda en realidad disminuir significativamente la replicación viral. Reorientar el propósito de medicamentos para su uso en la COVID-19 es una estrategia ideal, pero solo posible cuando se ha establecido la seguridad del producto y los experimentos de estos medicamentos se realizan a concentraciones clínicamente relevantes⁵.

Los autores resumieron las variables cuantitativas empleando mediana y rango intercuartílico, deducimos que los valores no asumen una distribución normal. Entonces, no debió utilizarse la *t* de Student (una prueba paramétrica) sino la *U* de

Mann-Whitney. Aplicar pruebas paramétricas en lugar de no paramétricas pudo ocasionar error tipo II o beta (no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos), lo que enmascararía diferencias preexistentes entre ambos grupos. Además, la prueba *t* pareada se emplea para comparar 2 muestras dependientes o emparejadas, cuando en el estudio son independientes.

Tampoco se ha considerado la posibilidad de sesgo temporal. Conforme se conocía la fisiopatología de la enfermedad y se reconocía la importancia de la intervención oportuna, la supervivencia de los pacientes graves fue mejorando entre los meses de abril y junio de 2020. Tampoco encontramos este análisis en la investigación de los autores.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Al Mahtab M, Nabeka H, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. Arch Bronconeumol. 2020;56:828-30.
2. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020;146:110-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
3. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19. Preliminary report. N Engl J Med. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
4. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ, Lockhart SH, Smits K, Robinson S, et al. Disparities In Outcomes Among COVID-19 Patients In A Large Health Care System In California. Health Aff (Millwood). 2020;39:1253-62, <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00598>.
5. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Ther. 2020;108:762-5, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1889>.

Giovanni Meneses^{a,b,*} y Eduardo Ortega-Guillén^{a,c}

^a Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

^b Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú

^c Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud, Callao, Perú

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmenesef@unmsm.edu.pe (G. Meneses).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.004>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.