

# INFORME

## *Cloroquina e hidroxicloroquina como potenciales terapias frente al COVID-19*

*Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O*

La actual pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) está planteando a todos los niveles (internacional, nacional y loco-regional) un indudable reto de gestión sanitaria que presenta múltiples incertidumbres. Uno de los más relevantes se refiere a la terapia farmacológica más idónea que pueda favorecer la curación de los pacientes contagiados y, en su caso, prevenir la infección de la población sana.

La primera realidad a constatar es que **actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico específico para el COVID-19 que haya demostrado eficacia y seguridad en estudios de calidad contrastada**. No obstante, existen distintas opciones que se están proponiendo desde un enfoque experimental como posibles tratamientos útiles. Una de ellas, con gran eco en los medios de información y redes sociales en los últimos días, es la utilización de **cloroquina** y sus derivados (básicamente **hidroxicloroquina**) con propósito tanto curativo como profiláctico.

En este sentido, el presente informe pretende evaluar y resumir la evidencia clínica que, a día de hoy, sustenta la mencionada opción terapéutica, como apoyo a los profesionales que, en último término y respetando los procedimientos adecuados, deberán decidir acerca de su potencial utilización.

## INTRODUCCIÓN

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado con fecha 20 de marzo un documento donde realiza un análisis de las distintas alternativas disponibles, donde para cada fármaco se describen las presentaciones disponibles, el grado de evidencia, los requisitos de acceso, las dosis propuestas y los efectos adversos más habituales (1). La sección de cloroquina/hidroxicloroquina ofrece información de interés relativa a estos aspectos, destacando su importante papel frente a la **malaria, lupus o artritis reumatoide**.

Por lo que respecta a su evidencia científica, el documento recuerda que ambos han mostrado **actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2** pero **sin poder ofrecer hasta ahora ensayos clínicos** publicados donde se corrobore tal efecto. En otros contextos, la **cloroquina no ha mostrado ser eficaz para tratar otros virus** en modelos animales o humanos como el de la gripe, dengue o Chikungunya (1).

## UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

En la actualidad se encuentran en marcha numerosos ensayos clínicos con cloroquina que investigan su papel en el tratamiento y profilaxis del COVID-19 (2,3). Dejando a un lado estos proyectos, los cuales necesitarán aún varios meses para finalizar y extraer conclusiones firmes, actualmente disponemos de dos artículos adicionales con evidencia clínica para analizar en profundidad (4,5). Ambos han acaparado una gran atención, siendo en gran medida los responsables de las grandes expectativas depositadas en estos fármacos por parte de los profesionales sanitarios y la propia población en general.

*Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72-73. 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047*

Este primer artículo es una **carta al editor** (4), por lo tanto no se trata de una fuente de información de datos primaria. En dicha carta se mencionan 15 ensayos clínicos que investigan cloroquina en pacientes con COVID-19 y se facilitan sus números correspondientes al registro chino donde están inscritos. Ninguno ha finalizado todavía (los pocos que indican la duración prevista son de 6-12 meses), no se ofrecen resultados y varios de los proyectos han sido suspendidos prematuramente.

En esencia, la carta reproduce lo que un funcionario del Ministerio de Ciencia chino declaró en una jornada celebrada en el mes de febrero junto a otros miembros del gobierno chino y sus autoridades reguladoras en materia de salud. Cuando se accede a la transcripción de dicha reunión (6) se comprueba que **no existen hasta el momento datos verificables**, más allá de la citada declaración, acerca de los potenciales beneficios que la cloroquina haya podido tener en más de 100 pacientes con COVID-19, tal y como allí es afirmado.

*Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>*

El segundo artículo sí ofrece, en cambio, resultados de un estudio experimental. Una síntesis de su protocolo puede consultarse en la web de ensayos clínicos europeos (7). A continuación se describen los aspectos fundamentales de su diseño y resultados:

### **Diseño:**

Abierto, NO aleatorizado, NO controlado, un solo brazo de tratamiento.

**Localización:**

Varios centros en Francia.

**Pacientes:**

Mayores de 12 años y con PCR que documenta infección por SARS-Cov-2, independientemente del estado clínico (asintomáticos, infección de vías respiratorias altas o de vías bajas). Se excluyeron aquellos con contraindicaciones a hidroxicloroquina (HCQ) o cloroquina, incluyendo retinopatía, déficit de G6PD e intervalo QT prolongado.

**Intervención:**

Hidroxicloroquina sulfato 600mg cada 24h durante 10 días (para los pacientes del centro de Marsella). Cuando a juicio clínico de los investigadores era preciso un tratamiento antibiótico para prevenir sobreinfección bacteriana, se añadía azitromicina a la HCQ. Los pacientes reclutados en otros centros no recibieron HCQ y sirvieron como controles.

**Variables de resultado:**

Se determinaba diariamente la carga viral nasofaríngea. La variable principal fue el aclaramiento viral a los 6 días de la inclusión en el estudio. El resultado de otras variables secundarias se comunicará en futuros artículos.

**Resultados:**

- Se incluyeron 36 pacientes en el análisis (20 HCQ, 16 no HCQ) a pesar de cumplir criterios 42 pacientes (26 HCQ, 16 no HCQ). Seis participantes con HCQ recibieron también azitromicina (500mg 1 día seguido de 250mg los 4 días siguientes). Los 6 sujetos excluidos recibieron todos HCQ y las razones alegadas para su exclusión fueron las siguientes:
  - 3 pacientes con carga viral detectable ingresaron en la UCI
  - 1 paciente con carga viral detectable interrumpió el tratamiento por náuseas
  - 1 paciente sin carga viral detectable falleció
  - 1 paciente sin carga viral detectable pidió el alta voluntaria
  
- Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con PCR negativa a los 6 días de la inclusión al comparar los pacientes con HCQ (70%) y los que no recibieron HCQ (12,5%). En el subgrupo que recibió HCQ y azitromicina, el porcentaje de PCR negativa a los 6 días fue del 100%, siendo del 57,1% en quienes recibieron HCQ en monoterapia.

**Conclusión de los autores:**

Los autores declaran que a pesar de la pequeña muestra, su estudio muestra que la HCQ se asocia de forma estadísticamente significativa con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y que el efecto se ve reforzado por la azitromicina.

## Comentario al estudio de Gautret et al.

El estudio resumido en el apartado anterior presenta **notables limitaciones** que es preciso tener muy en cuenta a la hora de ponderar su contribución científica y su capacidad para guiar los patrones de prescripción. Brevemente se pueden destacar las siguientes cuestiones:

1. La principal limitación procede del hecho de **no estar originalmente planteado como un estudio comparativo** pero analizado finalmente como tal. Esta decisión de los autores, que no obedece al protocolo publicado y por tanto debe ser considerado como un análisis post-hoc, es un importante hándicap de inicio. La **falta de aleatorización y de cegado** son déficits adicionales que reducen aún más la calidad de su evidencia.
2. En segundo lugar, la **exclusión del análisis** de los 6 pacientes ya incluidos no parece justificada y favorece claramente a la tesis del efecto beneficioso de la HCQ. Los seis pacientes excluidos habían recibido HCQ y cinco de ellos habían sufrido un evento negativo (ingreso en UCI, muerte o evento adverso).
3. Los tres **grupos de participantes** que se pretenden comparar (HCQ, HCQ+AZT, supuesto control) son altamente **heterogéneos**. El grupo control no solo se nutre de pacientes de centros distintos al del grupo con HCQ, sino que un 30% de los pacientes son <18 años (por el contrario no hay niños que reciban HCQ). Además, el criterio para añadir AZT es el juicio clínico del profesional, lo que probablemente revela diferencias con el resto de pacientes no puestas de manifiesto.
4. Otro aspecto está relacionado con la **idoneidad de la variable principal**, centrada en el corto plazo. Además, la ausencia de carga viral el día 6 no garantiza que esta se mantenga de ahí en adelante. Tal y como se aprecia en la tabla 1 suplementaria, hasta 5 pacientes con PCR negativa un determinado día volvieron a presentar carga viral en una medición posterior.
5. Puesto que los resultados del estudio sobre seguimiento clínico y eventos adversos se han dejado para futuras publicaciones, no es posible confirmar si los datos de carga viral se traducen en **consecuencias clínicas de mayor orden** (por ejemplo en altas, ingreso en UCI, mortalidad o eventos adversos graves).
6. Por último, es conveniente conocer que la **institución promotora del estudio** (Fondation Méditerranée Infection) tiene entre sus partners reconocidos a Sanofi Aventis (8), quien a su vez comercializa la HCQ en Francia bajo la especialidad Plaquenil® (9).

**IDEAS CLAVE**

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19
- La cloroquina/hidroxicloroquina ha mostrado eficacia *in vitro* frente al COVID-19 pero no hay ensayos clínicos que corroboren su utilidad en la práctica clínica.
- La carta de Gao et al. no presenta datos verificables que permitan una valoración.
- El estudio de Gautret et al., a partir de 36 pacientes, ha mostrado una reducción significativa con hidroxicloroquina en la carga viral del COVID-19 a los 6 días de la inclusión. La adición de azitromicina se ha asociado a resultados aún más positivos.
- El estudio de Gautret et al. presenta muy serias limitaciones metodológicas que condicionan su validez interna (NO controlado, NO aleatorizado y NO cegado). Se han excluido pacientes sin adecuada justificación y la variable principal no presenta una duración o relevancia clínica óptima, entre otros aspectos.
- Es preciso considerar la posibilidad de eventos adversos graves (prolongación del intervalo QT, arritmias) asociados al uso de hidroxicloroquina y azitromicina.
- El uso masivo de estos fármacos fuera de indicación para el COVID-19 puede poner en riesgo el suministro ordinario para la malaria, lupus o artritis reumatoide.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 20/03/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
2. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care 2020. Doi: [10.1016/j.jcrr.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.03.005)
3. Chloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507>
4. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72-73. 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
6. Audio transcript of the news briefing held by the State Council of China on February 17, 2020. The National Health Commission of the People's Republic of China. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2faea6e1f.shtml> (accessed February 18, 2020). (in Chinese)
7. Treatment of Coronavirus SARS-Cov2 Respiratory Infections with Hydroxychloroquine. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000890-25/FR>
8. <https://www.mediterranee-infection.com/en/institute/partners/>
9. <https://www.sanofi.fr/fr/Nos-medicaments-et-produits-de-sante/Nos-medicaments>