

INFORME v.2

1-abril-2020

Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente al COVID-19

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

IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- La cloroquina e hidroxiclороquina (HCQ) han mostrado eficacia *in vitro* frente al COVID-19 pero no hay ensayos clínicos que corroboren su utilidad en la práctica clínica.
- El estudio de **Gautret P et al.**, a partir de 36 pacientes, ha mostrado una reducción significativa con HCQ en la carga viral del COVID-19 a los 6 días de la inclusión. La adición de azitromicina se ha asociado a resultados aún mejores. 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.
- El estudio de **Chen J et al.** ha sido el primer ensayo clínico publicado con HCQ. Su adición al tratamiento convencional no ha mostrado beneficio en ninguna variable estimada.
- Se han descrito eventos adversos graves (prolongación del intervalo QT y arritmias, entre otros) asociados al uso de HCQ y azitromicina, cuya combinación podría potenciarlos.
- 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.

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 **hidroxiclороquina [HCQ]**) 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, actualmente se dispone de tres artículos con evidencia clínica evaluable.

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) donde 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, no se ofrecen resultados y algunos proyectos han sido suspendidos prematuramente.

La carta reproduce la declaración de un funcionario del Ministerio de Ciencia chino en un evento con autoridades sanitarias celebrado en el mes de febrero (5). **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 se afirma en dicho documento.

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. Int J Antimicrob Agents. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

El segundo artículo sí ofrece, en cambio, resultados de un estudio experimental (6). 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. Realizado en varios centros de 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 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 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. **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 HCQ y las razones fueron las siguientes: 3 pacientes ingresaron en la UCI; 1 paciente interrumpió el tratamiento por náuseas; 1 paciente falleció; 1 paciente 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, HCQ se asocia de forma significativa con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y el efecto se ve reforzado por la azitromicina.

Comentario al estudio de Gautret P 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.

2. En segundo lugar, la **exclusión del análisis** de los 6 pacientes ya incluidos no parece justificada y favorece a la tesis del efecto beneficioso de la HCQ. Los 6 pacientes excluidos recibieron HCQ y 5 de ellos habían sufrido un evento negativo (ingreso en UCI, muerte o evento adverso). En el grupo control no se dieron eventos similares.
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 que no cumplían criterios de inclusión y 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.
4. Otro aspecto está relacionado con la **idoneidad de la variable principal**, centrada en el corto plazo. La ausencia de carga viral el día 6 no garantiza que esta se mantenga de ahí en adelante. Por otro lado, el protocolo del estudio preveía estimaciones de la variable principal los días 1, 4, 7 y 14, no las del día 6 finalmente comunicadas.
5. No se trataron de forma similar las **ausencias de datos de carga viral** en un punto temporal determinado. Mientras en el grupo HCQ los datos desconocidos eran considerados 'ausencia de virus', en el grupo control eran considerados lo contrario.
6. 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).
7. 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).

NOTA 1: El mismo grupo de autores ha dado a conocer un segundo estudio (aún no publicado) con un diseño que comparte las importantes deficiencias metodológicas del primero (10). Se trata de la descripción de una cohorte sin grupo control de 80 pacientes confirmados de COVID-19, en su gran mayoría (92%) con clínica de baja gravedad. Ambos artículos comparten los 6 pacientes del primer estudio que recibieron HCQ + azitromicina y los pacientes excluidos previamente por fallecimiento o ingreso en UCI. En resumen, nada significativo que aportar a la deficiente publicación ya conocida.

Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19).

J of Zhejiang University. 2020;3. Doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

Este tercer estudio (11) supone el primer ensayo aleatorizado de HCQ en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Puesto que no se ha tenido acceso a su protocolo, se describen brevemente las características de acuerdo con la publicación original:

Diseño: Abierto, aleatorizado 1:1 a dos ramas de tratamiento. Realizado en un centro hospitalario de China. **Pacientes:** Mayores de 17 años (edad media \approx 50 años) y hospitalizados con infección por SARS-Cov-2 confirmada. Se excluyeron alérgicos a HCQ o cloroquina, embarazadas, y pacientes con enfermedad grave concomitante (cardíaca, respiratoria, renal, hematológica, neurológica, psiquiátrica, sensorial). **Intervenciones:** Todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento convencional, incluyendo interferón alfa, lopinavir/ritonavir y antibióticos cuando era necesario. El grupo intervención recibió adicionalmente HCQ sulfato 400mg cada 24h durante 5 días, mientras que el grupo control solo recibió el tratamiento convencional. **Variables de resultado:** Se determinaba la carga viral mediante hisopos faríngeos, esputo o secreciones de vías respiratorias bajas. La variable principal fue el aclaramiento viral a los 7 días de la inclusión en el estudio o la muerte en el plazo de dos semanas. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes (15 HCQ, 15 no HCQ). Un paciente del grupo HCQ agravó su estado durante el periodo de seguimiento. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con PCR negativa a los 7 días de la inclusión al comparar los pacientes con HCQ (86,7%) y los que no recibieron HCQ (93,3%). Tampoco se registraron diferencias en el nº de días hasta el aclaramiento viral, el nº de días hasta normalización de la temperatura, la progresión radiológica o los eventos adversos. **Conclusión de los autores:** Los autores concluyen que el pronóstico de la mayoría de pacientes con COVID-19 es bueno y que son precisos estudios con más muestra para confirmar el efecto de la HCQ frente al COVID-19.

Comentario al estudio de Chen J et al.

El estudio es interesante por ser el primer ensayo aleatorizado en pacientes con COVID-19 que utiliza HCQ. El tamaño de muestra es pequeño, si bien las características basales parecen equilibradas en ambos brazos. Al final de las dos semanas de seguimiento, todos los pacientes mejoran su estado sin diferencias en las variables estimadas. La eficacia de HCQ frente al COVID-19 continúa sin estar demostrada, aunque son necesarios estudios de mayor envergadura para confirmar los resultados.

NOTA 2: Con fecha 31 de marzo se han difundido los resultados de otro ensayo clínico chino aún no publicado, el cual presenta datos positivos a favor de HCQ (12). No obstante, todavía es prematuro valorarlo pues la tabla de características basales es muy confusa y, aún más importante, su código de registro (ChiCTR2000029559) corresponde a un estudio con un diseño completamente diferente (13). Por el momento no es posible concederle credibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 28/03/2020. 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.jcrc.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.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. 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)
6. 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. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
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>
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study [NO PUBLICADO]. Disponible en: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>
11. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J of Zhejiang University*. 2020;3. Doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
12. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial [NO PUBLICADO]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>
13. Zhang Z. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>