



ACTUALIZACIÓN DEL USO DE HIDROXICLOROQUINA EN LA COVID-19

Dras. Maite Inthamussu y Agustina De Santis

Al comienzo de la pandemia ante la situación de emergencia sanitaria, muchas recomendaciones de tratamiento incluyeron hidroxicloroquina (HCQ), de acuerdo al conocimiento existente, escaso al inicio pero creciente. No obstante no se llegó a consolidar evidencia robusta para continuar con estas recomendaciones. HCQ, y en menor medida cloroquina, fueron protagónicas en este sentido como tratamiento farmacológico de la COVID-19, debido a que: 1) estudios *in vitro* sugerían un efecto antiviral de HCQ, por lo que podía ser efectiva para limitar la replicación del SARS CoV-2, y 2) por ser un medicamento de amplio uso con un perfil de seguridad bien conocido. Es por esto que HCQ fue extensamente utilizado de manera *off label*, al tiempo que se desarrollaban ensayos clínicos para determinar el verdadero alcance de su utilidad para esta indicación [1-3].

La investigación clínica con HCQ ha surgido por un lado a partir de ensayos clínicos controlados (ECC), y por otro, de su uso *off-label* a través de registros o estudios observacionales. Al consultar la base de datos <https://www.clinicaltrials.gov/> se publicaron 44 ensayos clínicos completados acerca del uso de HCQ en la COVID-19.

La mayor evidencia a la fecha de hoy, la aportan dos grandes ECC multicéntricos que evaluaron su eficacia: RECOVERY [4] y SOLIDARITY [5].

RECOVERY es un ECC, multicéntrico, randomizado, fase III con 5 ramas de tratamiento: HCQ, lopinavir-ritonavir, dosis bajas de dexametasona, azitromicina, y tocilizumab, vs. tratamiento estándar. La variable primaria constituyó la mortalidad por cualquier causa al día 28. Se incluyeron 1542 pacientes hospitalizados por COVID-19 o sospecha, que recibieron HCQ vs. 3132 pacientes con tratamiento estándar. El ensayo se llevó a cabo en 176 hospitales de Reino Unido, y al 5 de junio se concluyó a partir de un análisis interino de los datos, **que no habían efectos beneficiosos del uso de HCQ en pacientes hospitalizados con COVID-19** (variable primaria: 25.7% vs. 23.5%, HR 1.11 IC 95% [0.98-1.26], p = 0.10) [4].

SOLIDARITY, al igual que el estudio anterior, es un ECC, multicéntrico, randomizado, que involucró 11330 pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 y 5 ramas: remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir, interferón beta-1a y tratamiento estándar. La variable primaria fue la mortalidad intrahospitalaria, independientemente si ocurría antes o después del día 28. Este ensayo **no encontró diferencias estadísticamente significativas en la variable primaria para los fármacos estudiados, entre ellos hidroxicloroquina (HCQ 104/947 versus control 84/906; RR 1,19; IC 95% [0,89-1,59]; p=0,23)** [5].

Las características de los estudios mencionados se resumen en la siguiente tabla 1.

**Tabla 1. Ensayos clínicos RECOVERY y SOLIDARITY.**

Estudio	Población estudiada	Intervención	Duración del tratamiento	Variable primaria	Resultados
RECOVERY ^[4]	4716 (1561 HCQ) - Edad media 65,4 - DM: 27% - IC 26% - EPOC 27%	HCQ* vs. tratamiento estándar.	9 días o hasta alta hospitalaria	Mortalidad a los 28 días	Duración media del tratamiento: 6 días 27% HCQ vs. 25% tratamiento estándar RR 1,09; IC 95% [0,97-1,23]; p=0,15
SOLIDARITY ^[5]	11330 (954 HCQ) - 81% menor de 70 años - DM 25%	Remdesivir vs HCQ vs. lopinavir vs. interferon beta-1a ** vs tratamiento estándar	Remdesivir e HCQ: 10 días Lopinavir: 14 días Interferón beta-1a: 6 días	Mortalidad intrahospitalaria	NS en la variable mortalidad.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IC: insuficiencia cardíaca. DM: diabetes mellitus. NS: estadísticamente no significativo.

* HCQ dosis carga 800 mg, seguido por 400 mg cada 12 hs

** Remdesivir 200 mg dosis carga, seguido por 100 mg día I/V. Hidroxicloroquina 800 mg H 0 800 mg a las 6 hs seguido por 400 mg cada 12 hs vía oral. Lopinavir 400 mg cada 12 hs por 14 días vía oral. Interferon beta-1a 44 µg cada 48 hs por 6 días (3 dosis) vía subcutánea.

En conclusión, ninguno de los dos ensayos clínicos demostró que HCQ redujera la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

A su vez, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed limitada a metaanálisis, encontrándose 26 resultados, los cuales concluyen que HCQ no presenta beneficio terapéutico en COVID-19.

Uno de los efectos adversos ampliamente conocido de HCQ son los trastornos del ritmo, particularmente prolongación del intervalo QT. Este efecto se observa especialmente a dosis altas y cuando se utiliza concomitantemente con otros fármacos que también prolonguen dicho intervalo (por ejemplo, azitromicina). Los resultados de un estudio realizado en pacientes infectados por SARS-CoV-2 sugieren también dicho riesgo ^[6]. En abril de 2020, la Agencia Española de Seguridad y de Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa advirtiendo acerca de este riesgo, y en mayo del mismo año se actualizó para



advertir del riesgo de aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves (cuadros agudos de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado) [7]. Éstas últimas se consideran poco frecuentes, y se han descrito en la bibliografía y en las fichas técnicas de estos medicamentos, junto con otras alteraciones neuropsiquiátricas. Se desconoce si las mismas son dosis dependiente, pero aparecen a cualquier edad, al inicio del tratamiento o a largo plazo, y en pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos [8].

Al consultar el documento elaborado por la AEMPS en enero de 2021, acerca de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19, para HCQ se han comunicado 349 casos que describen 684 términos de reacciones adversas. Los más frecuentes fueron los trastornos hepato biliares (126 casos, 36%), seguido de gastrointestinales (90 casos, 26%), cardíacos (64 casos, 18%), generales (39 casos, 11%), hematológicos (38 casos, 11%) lesiones e intoxicaciones (37 casos, 11%) y dermatológicos (34, 10%) [9].

Figura 1. Distribución de los casos por órgano primario.



Extraído de: Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [9]

Recomendaciones internacionales.

La última actualización (enero 2021) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre las opciones terapéuticas para esta enfermedad indica que HCQ y cloroquina



probablemente no reducen la mortalidad, ventilación mecánica invasiva y tampoco mejora significativamente la resolución de los síntomas. A su vez, su utilización como profilaxis no reduce significativamente el riesgo de infección, estando asociada a un riesgo incrementado de efectos adversos serios.^[10] A su vez, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (IDSA por sus siglas en inglés) (última actualización marzo 2021) tampoco recomienda su uso en COVID-19.^[11]

En suma, lo ocurrido con HCQ y cloroquina es similar a lo que ha sucedido con otros medicamentos durante esta pandemia: existe evidencia de su eficacia *in vitro* que luego no demuestra su real beneficio (en este caso el efecto antiviral) cuando se extrapola a la población de estudio ni el la población general durante su uso clínico.

*Analizando la evidencia disponible en su conjunto, se observa que **estos fármacos no han demostrado beneficios, hasta la fecha, ya sea como tratamiento o como profilaxis para el tratamiento de COVID-19, además de que su uso expone a los pacientes a efectos adversos.***

Bibliografía

- [1] Boletín Farmacológico. Edición especial COVID-19. Marzo 2020. Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=category§ionid=6&id=58&Itemid=85
- [2] Boletín Farmacológico. Hidroxicloroquina: evidencia acumulada para el tratamiento de COVID-19. Mayo 2020. Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=category§ionid=6&id=59&Itemid=86
- [3] Saavedra P, Cañas M, Calvo D et al. Tratamiento farmacológico para COVID-19 en protocolos latinoamericanos. Vigil. sanit. debate 2020;8(3):150-160.
- [4] Horby P., et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
- [5] Pan H., et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med. 2020 Dec 2;NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
- [6] Lane J., et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. Abril 2020. The Lancet Rheumatology doi: 10.1016/S2665-9913(20)30276-9



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 12, No. 1

Abril 2021

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

- [7] Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Abril 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
- [8] Ficha técnica Hidroxiclороquina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
- [9] Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19. Enero 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20210101.pdf?x98091>
- [10] Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Enero 2021.
- [11] Bhimraj A., et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Marzo 2020. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>