



# Seguridad del uso combinado de hidroxicloroquina/cloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19

Ojo de Markov número noventa y dos - mayo 2020

Última actualización: 01/06/2020

La situación de emergencia sanitaria y la falta de tratamientos eficaces para COVID-19 han motivado el uso de diferentes fármacos sin evidencia de eficacia ni de seguridad. Además, algunos de ellos se utilizan combinados sin valorar las posibles interacciones y la iatrogenia acumulada. El contexto del uso de estos fármacos debería ser el ensayo clínico aleatorizado.

En este sentido, cabe destacar el uso extendido que se está haciendo de la combinación de hidroxicloroquina o cloroquina con azitromicina en pacientes con COVID-19, a pesar de no haber resultados concluyentes de beneficio clínico y sí de la posible aparición de reacciones adversas graves. Ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG), por lo que su asociación puede incrementar el riesgo de arritmia cardíaca como torsades de pointes. Además, esta prolongación del intervalo QT inducida por fármacos se puede acentuar en pacientes con enfermedades cardíacas, diabetes, alteraciones electrolíticas, hipoglucemia o insuficiencia renal.

Otros riesgos potenciales del uso de hidroxicloroquina o cloroquina son la hipoglucemia, los trastornos digestivos y los trastornos neuropsiquiátricos como cuadro agudo de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado. Aunque estos trastornos del comportamiento son reacciones poco frecuentes, se han notificado casos graves en pacientes con COVID-19, principalmente durante los primeros días de tratamiento.

## Revisión de la evidencia disponible

A continuación se recogen algunos datos publicados sobre la seguridad de estos fármacos en pacientes con COVID-19.

En un ensayo clínico ([Silva-Borba, JAMA 2020](#)) aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de diferentes dosis de cloroquina en pacientes hospitalizados con sospecha clínica de COVID-19 y síndrome respiratorio grave. Los pacientes recibieron cloroquina a altas dosis (600mg/12h x 10 días) o bajas dosis (450mg/12h el primer día seguido de 450mg/día días x 4 días). Todos se trajeron con ceftriaxona y azitromicina, y un 89,6% también con oseltamivir. La hipótesis del ensayo era encontrar una letalidad a los 28 días un 50% inferior en el grupo con dosis alta. Sin embargo, tras incluir a 81 pacientes se observó una mayor mortalidad en el grupo de dosis altas (39% vs 15%). Se observó una prolongación del intervalo QT del 18,9% en el grupo de dosis alta y 11,1% en el de dosis baja. Además, dos pacientes con dosis superiores presentaron taquicardia ventricular. El ensayo presentó una limitación importante, ya que las características basales no fueron similares. En el grupo que recibió dosis altas la edad media de los pacientes fue mayor (54,7 vs. 47,4 años) y más pacientes tenían enfermedad cardíaca previa (17,9% vs. 0%), lo que pudo haber influido en el resultado.

En una serie de casos ([Bessière, JAMA 2020](#)) de 40 pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI en tratamiento con hidroxicloroquina (200mg/12h x 10días) (22 en monoterapia y 18 combinada con azitromicina), un 93% presentó aumento en QT después de la administración y se observó un QT prolongado en un 36% tras una duración de tratamiento de 2 a 5 días. Mostraron alargamiento de QT  $\geq$  500ms un 33% de los pacientes tratados con la combinación y un 5% de los tratados con hidroxicloroquina sola. El tratamiento se interrumpió prematuramente en 7 pacientes por alteraciones en el ECG y en 10 por insuficiencia renal aguda.

De manera similar, en la cohorte publicada por [Mercuro et al.](#) de 90 pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2, 37 recibieron hidroxicloroquina en monoterapia (400mg/12h primer día seguido de 400mg/día d2-5) y 53 asociada con azitromicina. Los que recibieron azitromicina concomitante tuvieron un aumento medio en el intervalo QT superior a los de hidroxicloroquina sola (23 vs. 5,5 ms). Un 19% de los pacientes con hidroxicloroquina sola y un 21% con la combinación, desarrollaron QT prolongado  $\geq$  500ms. La probabilidad de QT prolongado fue mayor con el uso concomitante de diuréticos de asa (31% vs. 12%) o un QT basal  $\geq$  450ms (30% vs. 8%). 10 pacientes interrumpieron tratamiento por posibles eventos adversos del fármaco, náuseas, hipoglucemia y 1 caso de torsades de pointes.

En otro [estudio](#) de una cohorte de 84 pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con hidroxicloroquina+azitromicina se observó prolongación del intervalo QT >500 ms en un 11% de los pacientes.

En un análisis de cohortes retrospectivo ([Rosenberg, JAMA 2020](#)) en el que se analiza la asociación entre el uso de hidroxicloroquina y resultados clínicos en una muestra aleatoria de 1.438 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Nueva York, se observó una mortalidad del 20,3%, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad hospitalaria entre los grupos de tratamiento que recibieron alguno de estos fármacos y los que no. El porcentaje de fallecidos en los distintos grupos de tratamiento fue del 25,7% (189/735) en los que recibieron hidroxicloroquina+azitromicina; 19,9% (54/271) en el grupo de hidroxicloroquina sola; 10% (21/211) en el de azitromicina sola y 12,7% (28/221) en el grupo que no recibió ninguno de ellos. Comparado con los no tratados, el porcentaje de pacientes que sufrió paro cardíaco fue significativamente mayor en el grupo de hidroxicloroquina+azitromicina (OR ajustado= 2,13; IC95%, 1,12-4,05), pero no en los de hidroxicloroquina o azitromicina sola. No hubo diferencias significativas en las alteraciones del ECG.

Como limitaciones, señalar que un porcentaje superior de pacientes tratados con estos fármacos presentaban criterios de gravedad mayor al inicio del tratamiento (sat. O<sub>2</sub><90%, tasa respiratoria>22/min y fiebre>38 °C), por lo que es posible que hubiese sesgo de indicación y que los pacientes que recibieron más tratamientos estuvieran más graves al inicio.

Recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo ([Mehra, Lancet 2020](#)) de un registro multinacional (Surgisphere) con datos de 671 hospitales, que incluye a 96.032 pacientes hospitalizados con COVID-19, PCR confirmada. Se compara la mortalidad hospitalaria de 14.888 pacientes tratados en las primeras 48 horas tras el diagnóstico (con hidroxicloroquina o cloroquina, asociados o no a un macrólido) frente a 81.144 pacientes sin estos tratamientos como grupo control. En comparación con el grupo control (9,3%), hubo mayor riesgo de mortalidad con el uso de hidroxicloroquina sola (18%; HR=1,33; IC95% 1,22-1,46), hidroxicloroquina con un macrólido (23,8%; HR=1,45; IC95% 1,37-1,53), cloroquina sola (16,4%; HR=1,36; IC95% 1,22-1,53) y cloroquina con un macrólido (22,2%; HR=1,37; IC95% 1,27-1,47). Estos grupos también se asociaron con mayor riesgo de arritmia ventricular durante la hospitalización respecto a los que no recibieron ninguno de estos fármacos (0,3%), hidroxicloroquina sola (6,1%; HR=2,37; IC95% 1,93-2,9), hidroxicloroquina con un macrólido (8,1%; HR=5,11; IC95% 4,11-5,98), cloroquina sola (4,3%; HR=3,56; IC95% 2,76-4,6) y cloroquina con un macrólido (6,5%; HR=4,01; IC95% 3,34-4,81).

Este estudio observacional retrospectivo presenta limitaciones. Aunque la gravedad basal, teniendo en cuenta la sat. O<sub>2</sub> y escala SOFA, parece similar en todos los grupos, no se pueden descartar otros sesgos como el de indicación, ya que se desconocen los motivos de ingreso hospitalario o el porcentaje de pacientes con neumonía por COVID-19 en cada grupo. También se desconocen otros tratamientos o cuidados concomitantes que recibieron y que pudieron ser muy diferentes, ya que los pacientes procedían de una gran variedad de hospitales.

## Precauciones y recomendaciones a profesionales sanitarios

Varias **agencias de medicamentos** han emitido alertas de seguridad desaconsejando su utilización sin un adecuado seguimiento y en ciertas situaciones clínicas.

Así, la [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#) (AEMPS):

- No aconseja la combinación de cloroquina o hidroxicloroquina con otros medicamentos con riesgo de prolongar el intervalo QT como azitromicina, especialmente en pacientes que tienen factores de mayor riesgo como síndrome congénito de intervalo QT largo o desequilibrio hidroelectrolítico no corregido. Si se combinan, realizar una vigilancia estrecha. Es importante informar sobre este riesgo a pacientes en tratamiento extrahospitalario.
- Recomienda extremar la precaución y vigilancia de cambios en el comportamiento, por la posible aparición de trastornos neuropsiquiátricos graves, principalmente al inicio del tratamiento.
- Recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas.

Las recomendaciones de la [European Medicines Agency](#) (EMA) y de la [U.S. Food and Drug Administration](#) (FDA) están en la misma línea. Recomiendan que cloroquina o hidroxicloroquina se utilicen dentro de ensayos clínicos o en programas de uso urgente en pacientes hospitalizados bajo estrecha supervisión.

Asimismo, algunas sociedades científicas como la [American Heart Association \(AHA\)](#) y [American College of Cardiology \(ACC\)](#) y la [Canadian Heart Rhytm Society](#) han difundido también estas precauciones y han concretado otras recomendaciones como la de no iniciar o suspender si el QT es superior a 450-500 ms y la necesidad de corregir los desequilibrios electrolíticos.

La utilización de hidroxicloroquina o cloroquina, tanto en monoterapia como en combinación, en el tratamiento de COVID-19 es de uso compasivo. Los pacientes deberían ser informados de los riesgos asociados. No hay evidencia concluyente de eficacia con este tratamiento y existe controversia sobre su perfil seguridad, por lo que no se debería utilizar fuera del contexto de ensayos clínicos.

En este contexto de utilización fuera de ensayos clínicos, los sistemas de farmacovigilancia cobran especial relevancia para la detección de señales de seguridad relacionados con el uso de fármacos para el manejo del COVID-19.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) está haciendo un seguimiento activo de la notificación de sospechas de reacciones adversas notificadas relacionadas con tratamientos del COVID-19 y periódicamente se actualiza [un informe en la web de la AEMPS](#). Es importante insistir en la necesidad de notificar todas las sospechas de reacciones adversas, especialmente las graves, al [Centro Autónomico de Farmacovigilancia](#) correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es), para que el sistema sea capaz de detectar estos problemas de seguridad.

**Autores:** Elena García Lobato<sup>1</sup>, Belén Calabozo Freile<sup>1</sup> y Tomás Caro-Patón Carmona<sup>2</sup>

**Revisora:** María Sáinz Gil<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dirección Técnica de Prestación Farmacéutica; <sup>2</sup> Hospital Universitario Río Hortega; <sup>3</sup> Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León