



Evidencia disponible de los fármacos utilizados en pacientes con COVID-19 (II)

Hidroxiclороquina y azitromicina

Ojo de Markov número ochenta y nueve - abril 2020

La evidencia disponible de las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas en los pacientes con COVID-19 es escasa y con muchas limitaciones metodológicas, por lo que existe incertidumbre del beneficio clínico que aportan y en qué situaciones puede ser mayor.

En estos Ojos de Markov que publicamos bajo el epígrafe principal de “Evidencia disponible de los fármacos utilizados en pacientes con COVID-19”, se pretende abordar temas de interés en el tratamiento de estos pacientes y recoger, de forma clara y resumida, la evidencia publicada hasta el momento.

Uso de hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19

La hidroxiclороquina y cloroquina son fármacos antimaláricos, utilizados también en enfermedades autoinmunes como lupus y artritis reumatoide. Su papel inicial en el manejo de la enfermedad por COVID-19 se debe a que ambos presentan actividad *in vitro* inhibiendo la replicación de SARS-CoV-2 (Yao, *Clin Infect Dis.* 2020), aunque hidroxiclороquina parece ser más potente que cloroquina. Posteriormente se ha observado un efecto sinérgico *in vitro* de la combinación con azitromicina (Andreani, 2020).

Ante la necesidad inmediata de tratamientos efectivos para el manejo de la infección por SARS-CoV-2, los datos publicados han originado una gran expectativa sobre estos fármacos, a pesar del limitado nivel de evidencia, que se suma a las incertidumbres sobre aspectos de la propia enfermedad y sus diferentes fases de gravedad, que puede condicionar la eficacia o el balance beneficio-riesgo del tratamiento dependiendo de en qué estadio se use.

En un estudio francés (Gautret, *Int J Antimicrob Agents* 2020) se publicaron los primeros datos preliminares del uso combinado de hidroxiclороquina junto a azitromicina. Se incluyeron 36 pacientes hospitalizados. 20 recibieron tratamiento con hidroxiclороquina (200mg tres veces al día durante 10 días) y 16 controles sin tratamiento. En el grupo de hidroxiclороquina, 6 pacientes recibieron también azitromicina (500mg el primer día seguido de 250mg durante 4 días), para prevenir la sobreinfección bacteriana. De los pacientes incluidos, el 16,7% eran asintomáticos; el 61,1% tenía síntomas de infección respiratoria superior y un 22,2% de infección respiratoria inferior.

El día 6 tras el inicio del tratamiento, el porcentaje de pacientes que presentaron carga viral negativa en muestras nasofaríngeas fue mayor en el grupo tratado con hidroxiclороquina que en los no tratados (70% vs. 12,5%) y fue superior en los que recibieron hidroxiclороquina+azitromicina que en los de hidroxiclороquina sola (100% vs. 57,1%).

Este estudio tiene importantes limitaciones. En el grupo de hidroxiclороquina hubo 6 pérdidas que no se incluyeron en el análisis (3 traslados a UCI, 1 fallecimiento, 1 interrupción del tratamiento por náuseas y 1 abandono del hospital), por lo que el porcentaje de eficacia podría estar sobreestimado. El tamaño muestral es pequeño y no está aleatorizado, siendo el grupo control pacientes que rehúsan el tratamiento o tienen contraindicación, lo que supone un sesgo en la selección y heterogeneidad de las poblaciones comparadas. Además, el tratamiento con azitromicina se realizó a juicio clínico.

Por otro lado, se desconoce la relación entre la negativización de la carga viral y la mejoría en variables clínicas y, aunque en el estudio se incluyeron variables secundarias como mortalidad o estancia hospitalaria, no se han publicado datos.

Los mismos autores, Gautret et al., han publicado una serie con los resultados de eficacia de la asociación hidroxiclороquina+azitromicina en 80 pacientes hospitalizados. Un 53,8% presentaba infección respiratoria inferior compatible con neumonía; el 41,2% infección respiratoria superior y el 5% eran asintomáticos. Los que tenían neumonía grave recibieron también tratamiento con ceftriaxona. El 81,3% de los pacientes tuvo resultado favorable con mejoría clínica. Tres pacientes fueron trasladados a UCI y uno falleció. Un 83% tuvo carga viral

negativa el día 7 y un 93% el día 8. Estos resultados podrían ser compatibles con la evolución clínica en pacientes no tratados. Es necesario un grupo control con características similares para poder evaluar su eficacia.

Por otro lado, se han difundido los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados chinos de baja calidad. Un estudio piloto publicado en una revista universitaria china incluye 30 pacientes tratados con hidroxiclороquina (400mg/día durante 5 días) junto a tratamiento convencional o sólo tratamiento convencional. A las dos semanas de seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La carga viral en muestras faríngeas (variable principal) se negativizó después de un tiempo medio de 4 días en el grupo de hidroxiclороquina y 2 días en el grupo control. Al tercer día después de la inclusión, se observó una mejoría radiológica en 5 pacientes del grupo de hidroxiclороquina frente a 7 del control, y un paciente empeoró con hidroxiclороquina y ninguno en el grupo control.

El otro ensayo clínico (Chen, 2020) es abierto. Incluye pacientes hospitalizados con neumonía leve, 31 tratados con hidroxiclороquina (400mg/día durante 5 días) junto a tratamiento estándar (oxigenoterapia, antivirales, antibióticos e inmunoglobulinas, con o sin corticoides) y 31 solamente con tratamiento estándar. Se evaluó el tiempo hasta recuperación de fiebre y tos, siendo un día menos con hidroxiclороquina (tres vs dos días). Aunque no se hace análisis estadístico, se destaca que tras cinco días de tratamiento, un 80,6 % de los pacientes tratados (25/31) presentó mejoría radiológica de la neumonía frente a un 54,8% en el grupo control (17/31). Ningún paciente con hidroxiclороquina evolucionó a enfermedad más grave, mientras que 4 del grupo control empeoraron.

Esta mejoría radiológica de la neumonía se puede considerar clínicamente relevante. Sin embargo, estos resultados aún no han sido publicados y carecen de fiabilidad. Además es un ensayo no ciego en el que se desconoce si el tratamiento estándar que recibieron ambos grupos fue similar.

En relación a la seguridad, tanto hidroxiclороquina como azitromicina se asocian con aumento del intervalo QT, por lo que en los estudios donde se evaluó el uso combinado se realizaron ECG de control y se excluyeron pacientes con prolongación del intervalo QT u otras alteraciones cardíacas significativas. Es necesario valorar de forma individualizada la relación beneficio-riesgo de la asociación y extremar la precaución.

Actualmente hay 68 ensayos clínicos registrados en la base de datos *clinicaltrials.gov* con hidroxiclороquina o cloroquina que investigan la eficacia y seguridad tanto del tratamiento como de la profilaxis de contactos, principalmente de profesionales sanitarios. Estos son necesarios para reducir la incertidumbre y obtener resultados concluyentes del beneficio clínico que aporta en la profilaxis, en el tratamiento precoz o en la enfermedad moderada-grave, así como de la relación entre la negativización de la carga viral y la mejoría clínica de pacientes hospitalizados.

Conclusiones

- Hidroxiclороquina inhibe in vitro la replicación de SARS-CoV-2. Su asociación con azitromicina tiene efecto sinérgico.
- Hidroxiclороquina parece un fármaco prometedor para el tratamiento del COVID-19. Los datos publicados hasta el momento han originado una gran expectativa. Sin embargo, proceden de estudios con importantes limitaciones metodológicas y pequeño tamaño muestral.
- Los dos ensayos clínicos aleatorizados con datos disponibles son de baja calidad y con resultados contradictorios. En uno no hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados y no tratados con hidroxiclороquina, mientras que en otro se observó mayor porcentaje de pacientes con mejoría radiológica de la neumonía en el grupo de hidroxiclороquina. Sin embargo, este resultado aún no se ha publicado y carece de fiabilidad.
- El uso asociado a azitromicina se basa en los resultados de una mayor negativización de carga viral nasofaríngea. Ambos fármacos producen prolongación del intervalo QT, por lo que es necesario valorar la relación beneficio-riesgo en cada paciente y extremar la precaución.
- Están en marcha ensayos clínicos que permitirán reducir las incertidumbres de su eficacia y seguridad tanto en el tratamiento de las distintas fases de la enfermedad como en profilaxis.

Autores: Elena García Lobato¹ y Tomás Caro-Patón Carmona²

Revisora: Alejandra García Ortiz¹

¹ Dirección Técnica de Prestación Farmacéutica; ² Hospital Universitario Río Hortega