

LA HIDROXICLOROQUINA EN LA PANDEMIA

SER O NO SER

Dr Miguel Alfonso



— BAJO LA LUPA —

La pandemia de COVID-19 ha ocasionado enormes incertidumbres sobre numerosos aspectos de la enfermedad y del virus causante, el SARS-CoV-2, para la Ciencia y la Medicina. Uno de los capítulos que apenas se abren las primeras páginas, es sobre la duda si existe grave riesgo o no del uso de los medicamentos antipalúdicos, especialmente el de la hidroxiclороquina, para el tratamiento de esta enfermedad viral.

Un estudio publicado el 22 de mayo, en Lancet, demuestran mediante un análisis de registros hospitalarios de 96.000 personas con COVID-19 que, aquellos pacientes infectados que fueron tratados con cloroquina o hidroxiclороquina, no presentaron ningún beneficio con estas sustancias, además, tenían más probabilidades de morir que las que no lo hicieron. Estos hallazgos conllevaron a que las agencias reguladoras de salud en varios países, y a la Organización Mundial de la Salud (OMS), a suspender la inscripción de los ensayos del medicamento. Sin embargo, están surgiendo enormes dudas de la rigurosidad de este estudio.

En este artículo trataremos este polémico tema que es de suma importancia para la salud pública. Mucho más, cuando el gobierno bolivariano ha mantenido en sus protocolos terapéuticos contra la pandemia, el uso de este medicamento.

Se ha demostrado que tanto la cloroquina (CQ) como la molécula derivada hidroxiclороquina (HCQ) tienen actividad in vitro contra el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. En el estudio de Vincent y col ⁽¹⁾, los autores demuestran que la cloroquina tiene fuertes efectos antivirales sobre la infección por SARS-CoV de células de primates. Los efectos inhibitorios fueron observados cuando las células se trataron con el medicamento antes o después de la exposición al virus, lo que sugiere una ventaja tanto profiláctica como terapéutica. Además de las funciones bien conocidas de la CQ, como las elevaciones del pH endosómico, el fármaco parece interferir con la glucosilación terminal del receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina ⁽²⁾. Los autores sugieren que esto puede influir negativamente en la unión

del receptor del virus y anular la infección, con ramificaciones adicionales por la elevación del pH vesicular, lo que resulta en la inhibición de la infección y la propagación del SARS-CoV-2 a concentraciones clínicamente admisibles (figura 1).

En el caso del sulfato de hidroxiclороquina (HCQ), un derivado de la CQ, se sintetizó por primera vez en 1946 al introducir un grupo hidroxilo en CQ y se demostró que es mucho menos tóxico (~ 40%) que CQ en animales ⁽²⁾. Más importante aún, HCQ todavía está ampliamente disponible para tratar enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. Dado que CQ y HCQ comparten estructuras químicas y mecanismos de acción similares de actuar como una base



Figura 1. Cloroquina en la India: India, el uso de hidroxycloquina como medida preventiva para COVID-19 se recomienda a más personas. Crédito: Sajjad Hussain / AFP / Getty

débil e inmunomodulador, sugiere la idea de que HCQ puede ser un candidato potente para tratar la infección por SARS-CoV-2.

En realidad, a partir del 23 de febrero de 2020, se encontraron siete registros de ensayos clínicos en el Registro de ensayos clínicos chinos (<http://www.chictr.org.cn>) por usar HCQ para tratar COVID-19. Si HCQ es tan eficaz como CQ en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 aún carece de evidencia experimental.

En un estudio de Yao y col (3), se observó que la HCQ es más potente que la CQ para inhibir el SARS-CoV-2 in vitro, usando células Vero infectadas con el virus. Además, se cree que la 2,3 hidroxycloquina altera la glucosilación terminal del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es el sitio de unión para la glucoproteína de la espiga de la envoltura y se ha demostrado que inhibe la función del endolisosoma (2,4).

Sin embargo, comenzaron a publicarse trabajos que reflejaban resultados contrarios a los esperados para esta molécula. Unos días antes (22 de mayo) se publica un artículo del equipo del cardiólogo del Hospital Brigham and Women's de la Universidad de Harvard, el Dr Mandeep Mehra en la famosa revista

Lancet(5), cuyos resultados provocan la alarma general, tanto que la OMS decide suspender el apoyo de los ensayos del medicamento. En este estudio, los investigadores usando registros hospitalarios de 96.000 personas con COVID-19 obtenidos de una compañía de análisis de datos (Surgisphere) concluyen que los pacientes con COVID-19 que tomaban cloroquina o hidroxycloquina no ofrecieron ningún beneficio del tratamiento, aunado a que estas personas que lo tomaron tenían más probabilidades de morir que las que no lo hicieron, las cuales tenían más probabilidades de mostrar un ritmo cardíaco irregular.

Sin embargo, inmediatamente los resultados han comenzado a desmoronarse, y Surgisphere, que proporcionó datos de pacientes para otros dos documentos COVID-19 de alto perfil, ha sido objeto de un escrutinio en línea fulminante por parte de investigadores y detectives aficionados. Ha sido el nivel de señalamientos contra este artículo de Lancet, incluida la asombrosa cantidad de pacientes y detalles sobre la demografía del paciente y las dosis que parecían inverosímiles.

La revista New England Journal of Medicine (NEJM) emitió una nota en la cual expresaba su preocupación sobre un segundo estudio con datos de Surgisphere, publicado el 1

de mayo. El documento informaba que tomar ciertos medicamentos para la presión arterial, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), no aumentaba el riesgo de muerte entre los pacientes con COVID-19, como sugirieron algunos investigadores. La revista pidió a los autores "que aportasen pruebas de que los datos son confiables". Adicionalmente, un tercer estudio que utilizó datos de Surgisphere también está bajo fuego. En una preimpresión de abril, el fundador y CEO de Surgisphere, Sapan Desai, y sus coautores concluyeron que la ivermectina, un medicamento antiparasitario, redujo drásticamente la mortalidad en pacientes con COVID-19. En América Latina, donde la ivermectina está ampliamente disponible, el mencionado estudio llevó a algunos funcionarios a autorizar el uso de la droga, creando un aumento en la demanda.

En el trabajo mencionado del equipo de Mehra, los autores describen un análisis de los datos de registros médicos electrónicos de pacientes que ya fueron tratados por COVID-19 en 671 hospitales en seis continentes: casi 15,000 personas recetaron CQ o HCQ, sola o en combinación con un antibiótico, y un grupo control de otros 81,000 pacientes. Después de ajustar por factores

potencialmente confusos, los investigadores encontraron que el riesgo de morir era del 9.3% para el grupo de control frente a 23.

En una sesión informativa para los medios el 25 de mayo, el Director General de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, citó los resultados al anunciar una "pausa temporal" en el brazo de hidroxycloquina de Solidaridad (figura 2). Las agencias reguladoras en Francia y el Reino Unido también instruyeron a los investigadores, incluido el equipo de White, para detener la inscripción en los ensayos, mientras que la farmacéutica Sanofi dijo que suspendería temporalmente el reclutamiento de pacientes para dos ensayos de su formulación de hidroxycloquina.

Otros investigadores inmediatamente tuvieron problemas con el análisis. El estudio no precisa adecuadamente la probabilidad que los pacientes que reciben los medicamentos experimentales estuvieran más enfermos que los controles, dice Matthew Semler, médico de cuidados críticos de la Universidad de Vanderbilt. Mientras que White observa anomalías en los datos. Aunque el 66% de los pacientes fueron tratados en Norteamérica, las dosis informadas tendieron a ser más altas que las



Figura 2: Director General de la OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus

pautas establecidas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Y los autores afirman haber incluido 4402 pacientes en África, pero parece poco probable que los hospitales africanos tengan registros de salud electrónicos detallados para tantos pacientes, según White.

La controversia es una distracción desafortunada, dice Miguel Hernán, epidemiólogo y co-investigador de Harvard en un ensayo en curso de hidroxiquina en España y América Latina. “Si haces algo tan inflamatorio como esto sin una base sólida, harás que mucha gente pierda el tiempo tratando de entender lo que está sucediendo”. Chaccour dice que tanto NEJM como Lancet deberían haber analizado la procedencia de los datos de Surgisphere más de cerca antes de publicar los estudios. “Aquí estamos en medio de una pandemia con cientos de miles de muertes, y las dos revistas médicas más prestigiosas nos han fallado”, dice.

En una entrevista en el país, el profesor de Medicina Tropical de la Universidad Mahidol de Tailandia y de la Universidad de Oxford, Sir Nicholas White (**figura 3**), epidemiólogo y uno de los mayores expertos en malaria del mundo expresa que “el nivel de los artículos científicos sobre la covid-19 ha

sido decepcionante” (<https://elpais.com/ciencia/2020-06-05/el-nivel-de-los-articulos-cientificos-sobre-la-covid-19-ha-sido-decepcionante.html>).

White colidera el COPCOV, un ensayo clínico entre personal sanitario del Reino Unido que analiza el potencial de la cloroquina y de su derivado más popular, la hidroxiquina, como remedios para evitar el contagio de la COVID-19. El epidemiólogo White conjuntamente con un centenar de científicos, hicieron pública una carta en la que acusaban a los autores del estudio de irregularidades, falta de transparencia e inconsistencia en la evaluación de los datos manejados.

Durante la entrevista, el investigador inglés saca a relucir otro dato interesante sobre la empresa Surgisphere: “Hay otro estudio, de principios de mayo, en The New England Journal of Medicine, que igualmente tomó la inusual decisión de publicar sus reservas sobre este medicamento sin haber realizado un análisis completo. Lo más extraño es que ambos estudios utilizan los mismos datos de la misma empresa, Surgisphere”.

Finalmente, el profesor White añade: El asunto se ha politizado, incluso la BBC lo llama “el medicamento de Donald Trump” (el presidente de los Estados Unidos ha



Figura 3: Sir Nicholas White, profesor de Medicina Tropical de la Universidad Mahidol de Tailandia y de la Universidad de Oxford.



Figura 4: Los presidentes de Brasil y de EEUU, Jair Bolsonaro y Donald Trump, respectivamente, han declarado en diversas oportunidades su apoyo público al uso de la HCQ como tratamiento contra COVID-19.

defendido su uso de forma vehemente), igualmente el primer mandatario de Brasil, Jair Bolsonaro (**figura 4**). La verdad es que no sabemos si es beneficiosa o perjudicial en el tratamiento de la covid-19. Ha habido ensayos que detectan beneficios, otros muestran temor respecto a su efecto en cardiopatías. Como en todos los fármacos, hay riesgos y efectos secundarios, y la única manera de determinar su valor es con ensayos de control aleatorizado (las personas que reciben el fármaco se seleccionan de forma aleatoria y por azar). Pero está siendo difícil llevarlos a cabo debido a la politización y a la reacción exagerada de las autoridades reguladoras, de la OMS, aunque esta ya ha cambiado, del Reino Unido y de Francia.

Finalmente, es importante el hecho que la OMS reinició su ensayo el 3 de junio después de descartar las razones del trabajo publicado por Lancet. El director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunció

que el ensayo Solidarity, impulsado por el organismo sanitario internacional, va a retomar las investigaciones con el fármaco hidroxiquina, después que la semana previa se suspendieran temporalmente ante un posible aumento del riesgo de muerte y enfermedades cardíacas.

“Esta decisión se tomó como precaución mientras se revisaban los datos de seguridad. El Comité de Seguridad y Vigilancia de Datos del Juicio de Solidaridad ha estado revisando los datos. Sobre la base de los datos de mortalidad disponibles, los miembros del comité recomendaron que no hay razones para modificar el protocolo del ensayo. El Grupo Ejecutivo recibió esta recomendación y aprobó la continuación de todas las ramas del ensayo, incluida la hidroxiquina”, aseveró Tedros en rueda de prensa ese día.

Asimismo, recientemente, el comité editorial de la revista Lancet decide de rechazar el controvertido artículo de Mehra y col, ante



Figura 5: La revista Lancet decidió después de las numerosas observaciones que realizaron contra el artículo sobre los posibles efectos mortales de la HCQ en pacientes con COVID-19, de rechazarlo .



Figura 6: Parte del equipo de la Comisión Nacional contra el coronavirus en Venezuela.

las numerosas observaciones realizadas por expertos de la materia ante las contradicciones encontradas (figura 5).

Sin embargo, a pesar de todos estos pormenores sobre el uso de la HCQ como tratamiento para el coronavirus, surge recientemente (03 de junio) un trabajo (Boulware y col (2020)⁽⁶⁾ que demuestra que la HCQ no previene la infección de SARS-CoV-19.

Efectivamente, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la HCQ como profilaxis posterior a la exposición. El estudio abarcó a 821 personas en Estados Unidos y Canadá que vivían con alguien a quien que le fue diagnosticado COVID-19 o enfrentaban alto riesgo de infectarse debido a la naturaleza de su trabajo: médicos, enfermeras, trabajadores

esas personas, ni sus médicos, sabían quién estaba recibiendo el medicamento y quién un placebo.

Al cabo de 14 días en el estudio, 12% de quienes tomaron el medicamento desarrollaron síntomas de COVID-19 frente a 14% de quienes tomaron el placebo, aunque la diferencia porcentual es tan mínima que pudo deberse a la casualidad. Las conclusiones que llegan a los autores es que después de la exposición de alto riesgo o de riesgo moderado a COVID-19, la HCQ no previene esta enfermedad o la infección confirmada cuando se usó como profilaxis posterior a la exposición dentro de los 4 días posteriores a la misma.

Con estos últimos resultados, la controversia continua sobre el potencial efecto profiláctico de la HCQ. A pesar de esto, la Comisión

de ambulancias que se expusieron significativamente a un paciente enfermo sin que estuvieran dotados de equipo protector completo.

Estas personas fueron asignadas aleatoriamente para que les dieran el nutriente ácido fólico como un placebo o HCQ durante cinco días, a partir de los cuatro días de su exposición. Ninguna de

Presidencial para la Prevención, Atención y Control del Coronavirus (COVID-19) (figura 6) mantiene el uso de la HCQ como agente profiláctico contra COVID-19 (<http://vicepresidencia.gob.ve/gobierno-bolivariano-evalua-tratamientos-que-se-aplican-en-el-mundo-para-combatir-el-covid-19/>).

Uno de los sustentos para esta toma de decisión es que la mayoría de los pacientes venezolanos tratados con este fármaco se ha centrado en aquellos que no presentan síntomas graves, con la administración de dosis bajas, disminuyendo de esta manera, los riesgos cardiológicos que presenta este medicamento. A pesar que existen pocas evidencias la hidroxicloroquina en dosis bajas a corto plazo puede prevenir la enfermedad poco después de una exposición de alto riesgo, ésta podría usarse potencialmente como profilaxis posterior a la exposición, para prevenir la infección sintomática después de la exposición a Covid-19.

Además, con la última decisión de la OMS (03 de junio) relacionada con la reanudación del uso de este medicamento contra la pandemia, alegando, tal como lo mencionamos en párrafos anteriores, después de descartar las razones del trabajo publicado por Lancet.

REFERENCIAS

1. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et

al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005;2:69-69.

2. McChesney, E. W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am. J. Med.* 75, 11-18 (1983).

3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 March 9 (Epub ahead of print).

4. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16-16.

5. Mehra, M., Desai, S y col. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet.* (2020). May 22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

6. Boulware, D., Pullen, M., Bangdiwala, A. y col. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *New England J Med.* (2020). June 03 (DOI: 10.1056/NEJMoa2016638).