

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Muy débil evidencia a favor de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19

Ochoa Sangrador C¹, Andrés de Llano JM²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: 2019-nCoV; SARS-CoV-2; COVID-19; hidroxiclороquina; azitromicina; ensayo clínico.

Palabras clave en inglés: 2019-nCoV; SARS-CoV-2; COVID-19; hydroxychloroquine; azithomycin; clinical trial.

Fecha de recepción: 21 de marzo de 2019 • **Fecha de aceptación:** 22 de marzo de 2020

Fecha de publicación del artículo: 25 de marzo de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:16.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Andrés de Llano JM. Muy débil evidencia a favor de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Evid Pediatr. 2020;16:16.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:16>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

Muy débil evidencia a favor de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19

Ochoa Sangrador C¹, Andrés de Llano JM²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Artículo original: 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 openlabel non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Ag.* 2020; [en prensa].

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: a pesar del pequeño tamaño muestral, nuestro estudio muestra que el tratamiento con hidroxiclороquina se asocia significativamente con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y su efecto se ve reforzado por la azitromicina.

Comentario de los revisores: el perfil de pacientes de este estudio parece más joven, de corta evolución y más leve que el conjunto de pacientes que esperan en nuestros hospitales un tratamiento eficaz. Si en dichos pacientes se reprodujera la eficacia observada, el tratamiento sería aplicable en nuestro medio. El tamaño del efecto es muy importante, aunque su impacto clínico va a depender de si el aclaramiento virológico se asocia o no a una mejoría en variables clínicas, como fallo respiratorio o muerte. La calidad de la evidencia es muy baja y el nivel de recomendación es débil a favor del tratamiento.

Palabras clave: 2019-nCoV; SARS-CoV-2; COVID-19; hidroxiclороquina; azitromicina; ensayo clínico.

Weak evidence in favour of hydroxychloroquine in COVID-19 patients

Abstract

Authors' conclusions: despite its small sample size our survey shows that hydroxychloroquine treatment is significantly associated with viral load reduction/disappearance in COVID-19 patients and its effect is reinforced by azithromycin.

Reviewers' comment: the profile of patients in this study seems younger, of shorter evolution and milder than the group of patients expecting effective treatment at our hospitals. If the observed efficacy were reproduced in these patients, the treatment would be applicable in our setting. The effect size is high, although its clinical impact will depend on whether or not the virological clearance is associated with an improvement in clinical outcomes, such as respiratory failure or death. The quality of evidence is very low and the level of recommendation is weak in favor of the treatment.

Key words: 2019-nCoV; SARS-CoV-2; COVID-19; hydroxychloroquine; azithomycin; clinical trial.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de hidroxiclороquina en pacientes adultos con COVID-19

Diseño: ensayo clínico cuasi-experimental. Resultados preliminares.

Emplazamiento: Hospital Universitario de Infección Méditerranée en Marsella y hospitales de Niza, Aviñón y Briançon (sur de Francia). El estudio contó con consentimiento informado y aprobación de un Comité Ético de Investigación y de la Agencia Nacional Francesa de Seguridad de los Tratamientos.

Población de estudio: pacientes hospitalizados con COVID-19 de edad mayor de 12 años, confirmados con prueba de detección genética de SARS-CoV-2 mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (real-PCR) de SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea al ingreso, cualquiera fuera su estado clínico. Los criterios de exclusión fueron: alergia conocida a la hidroxyclo-roquina o la clo-roquina o si tenían otra contraindicación conocida para el tratamiento con el fármaco del estudio, incluida la retinopatía, la deficiencia de G6PD y la prolongación del intervalo QT, pacientes con lactancia materna y embarazadas. Los pacientes se agruparon en tres categorías: asintomática, infección del tracto respiratorio superior (ITRS) cuando presentaban rinitis, faringitis o fiebre y mialgia de bajo grado aisladas, e infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) cuando presentaban síntomas de neumonía o bronquitis.

Intervención: a todos los pacientes en el centro de Marsella se les ofreció 200 mg de sulfato de hidroxyclo-roquina oral, 3 veces al día durante 10 días. Los pacientes que rechazaron el tratamiento o tenían un criterio de exclusión sirvieron como controles en el centro de Marsella. Los pacientes en otros centros no recibieron hidroxyclo-roquina y sirvieron como controles. Los investigadores proporcionaron tratamiento sintomático y antibióticos como medida para prevenir la sobreinfección bacteriana en función del juicio clínico.

Medición del resultado: la medida principal de efecto fue el aclaramiento virológico al sexto día después de la inclusión. Los resultados secundarios fueron el aclaramiento virológico a lo largo del tiempo extra durante el periodo de estudio, el seguimiento clínico (temperatura corporal, frecuencia respiratoria, estancia prolongada en el hospital y mortalidad) y la aparición de efectos secundarios. Los pacientes fueron vistos al inicio del estudio para la inscripción, la recopilación de datos inicial y el tratamiento en el día 0, y nuevamente para el seguimiento diario durante 14 días. Cada día, los pacientes fueron explorados y, cuando fue posible, se recogió una muestra nasofaríngea. Se midieron niveles de hidroxyclo-roquina. Todos los datos clínicos fueron recolectados mediante cuestionarios estandarizados. Se realizó una estimación de tamaño muestral sobre una eficacia esperada del 50% (potencia 85%, error tipo I del 5% y un 10% de pérdidas), con una muestra de 24 pacientes tratados y 24 controles.

Resultados: se incluyeron 36 de 42 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que tenían al menos 6 días de seguimiento en el momento del presente análisis. Un total de 20 pacientes recibieron hidroxyclo-roquina y 16 fueron pacientes del grupo control. Seis pacientes tratados con hidroxyclo-roquina se perdieron en el seguimiento (tres traslados a Cuidados Intensivos, una muerte, un alta voluntaria y un abandono de tratamiento por náuseas), por ninguno de los controles. Quince pacientes eran hombres (41,7%) y tenían una edad media de 45,1 años. La proporción de pacientes asintomáticos fue de 16,7%, la de pacientes con síntomas de ITRS fue de 61,1% y la de pacientes con síntomas de ITRI fue

de 22,2% (todos los pacientes con síntomas de LRTI tenían neumonía confirmada por tomografía). Los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina eran mayores que los pacientes control (51,2 años frente a 37,3 años). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina y los pacientes de control con respecto al sexo, el estado clínico y la duración de los síntomas antes de la inclusión. Entre los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina, 6 pacientes recibieron azitromicina (500 mg en el día 1 seguido de 250 mg por día, los siguientes 4 días) para prevenir la sobreinfección bacteriana bajo control diario del electrocardiograma. El seguimiento clínico y la aparición de efectos secundarios se describirán en otra publicación.

La proporción de pacientes que tuvieron resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas difirió significativamente entre los pacientes tratados y los controles en los días 3-4-5 y 6 después de la inclusión en el estudio. Al sexto día posterior a la inclusión, el 70% de los pacientes tratados con hidroxyclo-roquina se curaron virológicamente en comparación con el 12,5% en el grupo control ($p = 0,001$). Al comparar el efecto del tratamiento con hidroxyclo-roquina como un fármaco único y el efecto de la hidroxyclo-roquina y la azitromicina en combinación, la proporción de pacientes que tuvieron resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas fue significativamente diferente entre los dos grupos en los días 3-4-5 y 6 después de la inclusión. En el día sexto posterior a la inclusión, el 100% de los pacientes tratados con la combinación de hidroxyclo-roquina y azitromicina se curaron virológicamente, en comparación con el 57,1% de pacientes tratados solo con hidroxyclo-roquina y el 12,5% en el grupo control ($p < 0,001$).

Conclusiones: a pesar del pequeño tamaño muestral, nuestro estudio muestra que el tratamiento con hidroxyclo-roquina se asocia significativamente con la reducción/desaparición de la carga viral en pacientes con COVID-19 y su efecto se ve reforzado por la azitromicina.

Conflicto de intereses: no declarados. El estudio ha recibido la aprobación de la Agencia Nacional Francesa para la Seguridad de los Medicamentos (ANSM) (2020-000890-25) y del Comité de Ética Francés (CPP Ile de France) (20.02.28.99113) para su revisión y aprobación los días 5 y 6 de marzo de 2020, respectivamente. Este ensayo está registrado en el Registro de ensayos clínicos de la UE, número 2020-000890-25.

Fuente de financiación: Estudio apoyado por el Gobierno francés bajo el programa Investissements d'Avenir (Inversiones para el Futuro), gestionado por la Agencia Nacional de Investigación (referencia: Infección Méditerranée I0-IAHU -03).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la pandemia por coronavirus es un problema de salud pública mundial. Se ha demostrado que la hidroxyclo-

roquina (un análogo de la cloroquina) tiene una actividad anti-SARS-CoV *in vitro*. El perfil de seguridad clínica de hidroxyclo-roquina es mejor que el de la cloroquina (durante el uso a largo plazo) y permite una dosis diaria más alta y tiene menos interacciones farmacológicas^{1,2}. Conocer su eficacia y seguridad es fundamental en los momentos actuales.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio experimental, controlado, no aleatorizado. La población, intervención, comparación y medidas de resultado están bien definidas. La selección no aleatorizada de pacientes tratados y no tratados no permite controlar potenciales factores de confusión asociados con la indicación del tratamiento. La medida de efecto tiene una importancia intermedia, no crítica, aunque es previsible que se pueda asociar a medidas clínicas críticas, como necesidad de ventilación asistida o muerte, que no han sido valoradas en este estudio. El tamaño muestral es pequeño para valorar diferencias pretratamiento entre los grupos. Hay un alto porcentaje de pérdidas en el grupo tratado, superior al 20%. Un abandono de tratamiento fue excluido cuando podría haberse incluido en un análisis por intención de tratar. Otro análisis complementario útil hubiera sido estimar la eficacia, contando como fracasos los traslados a Cuidados Intensivos y la muerte. No se describe cegamiento en la medición del efecto, aunque la variable es suficientemente objetiva. En la tabla 1 se presenta la valoración de sesgos según la herramienta ROBINS-I, para estudios no aleatorizados. Existe riesgo serio de sesgo por potenciales factores de confusión, selección de los pacientes y pérdidas en el seguimiento.

Interés o importancia clínica: la hidroxyclo-roquina se ha mostrado eficaz en producir aclaramiento del virus, con una reducción del 57,5% al sexto día (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 31,7 a 83,3), de manera que se espera que 1 de cada 2 pacientes tratados aclare el virus (número necesario a tratar: 2; IC 95: 1 a 3)*. El tamaño del efecto es muy importante, aunque su impacto clínico va a depender de si el aclaramiento virológico se asocia o no a una mejoría en variables clínicas como fallo respiratorio o muerte. El escaso número de pacientes tratado con la combinación hidroxyclo-roquina y azitromicina impide sacar conclusiones de su eficacia, aunque podría existir sinergia entre ambos. No podemos contrastar estos resultados en estudios publicados, pero existe experiencia de la actividad *in vitro* de hidroxyclo-roquina². Tampoco tenemos información suficiente para valorar la relación coste-beneficio, aunque se trata de medicamentos relativamente baratos, con amplia experiencia de uso en otras indicaciones, en ausencia de otros factores de riesgo o tratamientos asociados. Una potencial utilidad de esta intervención podría ser acortar el periodo de aislamiento de sanitarios infectados, pero cualquier indicación debería sopesar la seguridad del tratamiento, especialmente el riesgo de arritmias por prolongación del intervalo QT.

Tabla 1. Valoración de sesgos según ROBINS-I y calidad según GRADE

Valoración del riesgo de sesgos (ROBINS-I)
Sesgos previos a la intervención
1. Sesgo por factores de confusión: sí (intervención no aleatorizada; rechazo a recibir la medicación y pacientes de otros centros fueron controles)
2. Sesgo por selección de los pacientes en el estudio: sí (casos con criterios de exclusión de tratamiento fueron controles)
Sesgos en el momento de la intervención
3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones: no
Sesgos posteriores a la intervención
4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas: no
5. Sesgo por datos perdidos: sí
6. Sesgo en la medición de los desenlaces: probablemente no
7. Sesgo en la selección de los desenlaces reportados: probablemente no (no presentan datos de seguridad)
VALORACIÓN GRADE:
Calidad inicial moderada (estudio cuasiexperimental)
Riesgo de sesgo: -2 (no aleatorización ni enmascaramiento)
Inconsistencia: no (falta información)
Relación indirecta: no para adultos (aplicabilidad a pacientes leve-moderados con 3-4 días de síntomas), sí para pacientes pediátricos (-1)
Imprecisión: -1 (pequeño tamaño muestral)
Otras: +1 (asociación fuerte)
Tamaño del efecto (carga viral positiva al 6.º día): tratados 6/20 frente a controles 14/16; reducción absoluta del riesgo 57,5% (IC 95: 31,7 a 83,3); número necesario a tratar: 2 (IC 95: 1 a 3)
Calidad final: muy baja (especialmente para pacientes pediátricos)
Importancia de la medida de efecto: importante (no crítico; indicador intermedio)
Balance riesgo-beneficio-coste: sin información (opinión: el paciente grave aceptaría el tratamiento y el riesgo)
Fuerza de la recomendación: débil a favor, sugiere tratar con hidroxyclo-roquina (pocos casos para valorar el efecto sinérgico con azitromicina)

Aplicabilidad en la práctica clínica: el perfil de pacientes de este estudio parece más joven, de corta evolución y leve que el conjunto de pacientes que esperan en nuestros centros un tratamiento eficaz. Si en dichos pacientes se reprodujera la eficacia observada el tratamiento sería aplicable en nuestro medio. Se están realizando numerosos estudios que aportarán más información al respecto³. En la tabla 1 se presenta la valoración GRADE. La calidad de la evidencia es muy baja (calidad moderada inicial, descenso por alto riesgo de sesgo e imprecisión y aumento por fuerza de asociación), especialmente para pacientes pediátricos (por evidencia indirecta) y el nivel de recomendación débil a favor del tratamiento (los pacientes graves probablemente aceptarían el riesgo de efectos adversos por el beneficio esperado).

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

* Calculado por los autores de la valoración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology*. 2016;123:1386-94.
2. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, *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. pii: ciaa237.
3. 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. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7.