

El tratamiento del COVID-19 con hidroxiclороquina se asoció con aumento de la mortalidad y la cloroquina no mostró beneficios

Treatment of COVID-19 with hydroxychloroquine was associated with increased mortality and chloroquine showed no benefits

Comentado de:

Axfors C, et al. *Nat Commun* 2021, 12(1):2349. PMID: 33859192¹

Objetivo

Estimar los efectos de la hidroxiclороquina (HCQ) y la cloroquina (CQ) en la supervivencia de pacientes con COVID-19.

Diseño

Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), publicados y no publicados. Se utilizó una base de datos completa de ensayos de COVID-19 financiados por la Swiss National Science Foundation, para invitar a todos los investigadores de HCQ o CQ para participar del estudio.

Fuente de datos

PubMed, registros de ensayos en ClinicalTrials.gov y la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (WHO ICTRP, por sus iniciales en inglés), prepublicaciones en bioRxiv y medRxiv y otros registros de ensayos sobre COVID-19 como Swiss Ethics y Cochrane COVID Register.

Selección de estudios

Dentro de los criterios de elegibilidad se consideraron a los ECA que en una rama administraran HCQ o CQ y en la otra, placebo o ningún tratamiento, además del mismo tratamiento adicional de la rama activa (si hubiera existido). Se excluyeron las comparaciones de HCQ o CQ contra otro tratamiento activo. Dos revisores independientes seleccionaron los estudios, resolviendo discrepancias por consenso.

Extracción de datos y evaluación de riesgo de sesgo

Dos revisores extrajeron la información sobre los grupos experimental y de control, como el número de participantes aleatorizados, el programa de tratamiento, el ámbito, los criterios de elegibilidad, la ubicación del estudio, el cegamiento, el tamaño de

la muestra objetivo y el estado de publicación, y ésta fue verificada por los investigadores primarios. Dos revisores independientes evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane RoB-2, resolviendo las posibles discrepancias mediante el consenso.

Resultados principales

Se incluyeron 28 ensayos con 10.319 pacientes, provenientes de 14 ensayos no publicados, 9 publicaciones, y 5 prepublicaciones. La mediana del tamaño muestral fue 95 individuos (intervalo intercuartílico [IIC] 28 a 282) para ensayos de HCQ y 42 (IIC 29 a 95) para CQ. La media de mortalidad fue de 10,3% (desvío estándar [DE] 13,5%) en pacientes hospitalizados y de 0,08% (DE 0,18%) en pacientes ambulatorios.

La razón de probabilidades (odds ratio, OR) combinada de mortalidad por todas las causas para HCQ fue 1,11 (intervalo de confianza [IC] del 95% 1,02 a 1,20; heterogeneidad dada por el valor de $I^2 = 0\%$; 26 ensayos con 10.012 participantes) y para CQ, 1,77 (IC 95% 0,15 a 21,13, $I^2 = 0\%$; 4 ensayos con 307 participantes). No se identificaron efectos de subgrupos por status de internación, diagnóstico, confirmación, tipo de control, dosis ni por estado de la publicación. La heterogeneidad entre los estudios fue considerada baja.

Conclusiones

El tratamiento con HCQ se asoció a un aumento de la mortalidad en los pacientes con COVID-19 y la CQ no aportó beneficios.

Fuente de financiamiento/Conflicto de interés de los autores: Dos coautores de la revisión son investigadores principales del ensayo de prevención y tratamiento de COVID-19 con hidroxiclороquina (PATCH), financiado por una donación filantrópica. Uno de ellos informó además ser fundador con equidad de Pinpoint Therapeutics e Immunacell, y haber recibido honorarios personales de Sprint Biosciences y Deciphera, fuera del trabajo presentado.

Comentario

Más de 3.700.000 personas han muerto por COVID-19 en todo el mundo desde el inicio de la pandemia hasta la fecha², y las opciones de tratamiento de esta nueva enfermedad son limitadas³. Sus devastadores efectos a nivel global han provocado una búsqueda sin precedentes de posibles terapias, con casi 700 ensayos clínicos iniciados en el primer trimestre de 2020. Uno de cada cinco de estos ensayos tuvo como objetivo evaluar el uso de la HCQ o la CQ⁴. En muchos países, la HCQ y/o la CQ se incluyeron en directrices de tratamiento para la COVID-19⁵ (incluyendo, p. ej., China, Irlanda y los EE.UU.) luego de su aprobación de uso de emergencia por la agencia reguladora de medicamentos y alimentos de los EE.UU. (FDA, por sus iniciales en inglés) en marzo de 2020⁶. Esto hizo que el número de prescripciones se dispararan. Sin embargo, la FDA revocó la autorización de uso de emergencia el 15 de junio de ese mismo año⁷. En ese momento, dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, el RECOVERY y el ensayo de la OMS, Solidarity, habían interrumpido la inscripción en sus grupos de tratamiento con HCQ. Ambos estudios constituyen ensayos muy pragmáticos, que emplearon dosis relativamente altas e incluyeron 4.716 y 1.853 pacientes, respectivamente (67% del tamaño total de la muestra).

Este meta-análisis colaborativo se centró únicamente en la mortalidad por todas las causas con el fin de proporcionar pruebas rápidas sobre el resultado clínico más crítico. Los autores se contactaron los investigadores de los ensayos en curso, interrumpidos o finalizados para que proporcionaran datos agregados de mortalidad en cualquier punto temporal disponible.



Además se adoptó una estrategia de búsqueda exhaustiva y sistemática, con mayor énfasis en la recolección de información no publicada, con el objetivo de reducir el riesgo de sesgo de publicación. Sus hallazgos están alineados con la cobertura que le hemos dado en esta revista^{8,9} y con la más reciente actualización del meta-análisis vivos^{10,11}. Aunque existe imprecisión en cuanto al efecto perjudicial de la CQ, hay moderada certeza de evidencia que lo sustenta. Los hallazgos tienen una menor generalización para pacientes ambulatorios, niños, mujeres embarazadas y personas con comorbilidades.

Conclusiones de los comentaristas

El presente estudio brinda la estimación más precisa del daño asociado a estas terapéuticas a la fecha. Dado los evidentes resultados negativos en cuanto a mortalidad, se debe alentar a los profesionales a excluirlo de su arsenal terapéutico para la COVID-19 y a utilizar, en cambio, los fármacos existentes de probada eficacia para mejorar los desenlaces de los pacientes con esta enfermedad.

Victoria Sol Cabrera [Carrera de Medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. victoria.cabrera@hospitalitaliano.org.ar]

Agustín Ciapponi [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires; Centro Cochrane Argentina, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. aciapponi@iecs.org.ar]

Cabrera VS, Ciapponi A El tratamiento del COVID-19 con hidroxycloquina se asoció con aumento de la mortalidad y la cloroquina no mostró beneficios. *Evid Actual Pract Ambul.* 2021;24(2):e002130. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V24I3.6941>. Comentado de: Axfors C, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 2021, 12(1):2349. PMID: 33859192

Referencias

1. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021;12(1):2349. Available from: 10.1038/s41467-021-22446-z.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) ; 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [Last access: 2021-06-09].
3. Horby P, Lim WS, Emberson JR, RECOVERY Collaborative Group, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. Available from: 10.1056/nejmoa2021436;<https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.
4. Janiaud P, Axfors C, Hooft JV, et al. The worldwide clinical trial research response to the COVID19 pandemic - the first 100 days. 2020;9:1193–1193. Available from: 10.12688/f1000research.26707.2.
5. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, Lipworth S, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ.* 2020;369:m1936–m1936. Available from: 10.1136/bmj.m1936;<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1936>.
6. Hinton DM. Letter of Authorization - chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/136534/download> [Last access: 2021-06-11].
7. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> [Last access: 2021-06-11].
8. Ciapponi A. El escándalo de la cloroquina. *Evid Actual Práct Ambul.* 2020;23(3):e002073. Available from: 10.51987/EVIDENCIA.V23I3.6862;<http://evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6862>.
9. Ciapponi A. Tratamientos farmacológicos para COVID-19: revisión sistemática viva y meta-análisis en red. *Evid actual pract ambul.* 2020;23(3):e002092. Available from: 10.51987/EVIDENCIA.V23I3.6881;<http://evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6881>.
10. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:2980–2980. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>;<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2980>.
11. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence; 2021. Rapid review. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52672>.