

PERLAS PARA URGENCIÓLOGOS

Cloroquina o hidroxiclороquina para la prevención y el tratamiento de la COVID-19*Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19*Bhagteshwar Singh¹⁻³, Hannah Ryan⁴, Tamara Kredos⁵, Marty Chaplin⁶, Tom Fletcher⁶**Fundamento**

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha provocado una alta mortalidad. Algunos especialistas han propuesto la cloroquina (CQ) y la hidroxiclороquina (HCQ) para tratar o prevenir la enfermedad. La eficacia y seguridad de estos fármacos se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Objetivos

Evaluar los efectos de la CQ o la HCQ para: 1) tratar a las personas con COVID-19 sobre la muerte y el tiempo hasta la eliminación del virus; 2) prevenir la infección en personas con riesgo de exposición al SARS-CoV-2; 3) prevenir la infección en personas expuestas al SARS-CoV-2.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), MEDLINE, Embase, Current Controlled Trials (www.controlledtrials.com), y en los recursos específicos de COVID-19 www.covid-nma.com y covid-19.cochrane.org, en busca de estudios en cualquier estado de publicación y en cualquier idioma. Se realizaron todas las búsquedas hasta el 15 de septiembre de 2020. Se contactó con los investigadores para identificar estudios no publicados y en curso.

Criterios de selección

Se incluyeron ECA que probaron la CQ o la HCQ en personas con COVID-19, con riesgo de exposición a COVID-19 y expuestas a COVID-19. También se extrajeron los eventos adversos (cualquiera, grave y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma).

Extracción de datos y análisis

Dos autores evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los resultados de la búsqueda, extrajeron los datos de los estudios incluidos y evaluaron el riesgo

de sesgo mediante la herramienta Cochrane "Risk of bias". Se estableció contacto con los autores de los estudios para obtener aclaraciones y datos adicionales. Se utilizaron los riesgos relativos (RR) para los resultados dicotómicos y las diferencias de medias (DM) para los resultados continuos, con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó un metanálisis con un modelo de efectos aleatorios para los resultados en los que era apropiado agrupar las estimaciones de los efectos.

Resultados principales**1. Tratamiento de la enfermedad COVID-19**

Se incluyeron 12 ensayos con 8.569 participantes, todos ellos adultos. Los estudios procedían de China (4), Brasil, Egipto, Irán, España, Taiwán, Reino Unido y Norteamérica (1 estudio cada uno); y un único estudio global en 30 países. Nueve eran de pacientes hospitalizados y 3 de atención ambulatoria. La gravedad de la enfermedad, la prevalencia de comorbilidades y el uso de co-intervenciones variaron sustancialmente entre los ensayos. Se encontraron riesgos potenciales de sesgo en todos los dominios para varios ensayos.

Nueve ensayos compararon la HCQ con la atención estándar (7.779 participantes), y uno comparó la HCQ con el placebo (491 participantes); los esquemas de dosificación variaron. La HCQ tiene poca o ninguna diferencia con respecto a la muerte por cualquier causa (RR 1,09; IC 95%: 0,99 a 1,19; 8.208 participantes; 9 ensayos; evidencia de alta certeza). Un análisis de sensibilidad que utilizó los resultados modificados por intención de tratamiento de 3 ensayos no influyó en la estimación del efecto combinado.

La HCQ causa poca o ninguna diferencia en la proporción de personas que tienen una PCR negativa para el SARS-CoV-2 en muestras respiratorias en el día 14 desde la detección (RR 1,00; IC 95%: 0,91 a 1,10; 213 participantes; 3 ensayos; evidencia de baja certeza). La HCQ probablemente produce poca o ninguna diferencia en la progresión a la ventilación mecánica (RR 1,11;

Filiación de los autores: ¹Institute of Infection, Veterinary and Ecological Sciences, University of Liverpool, Liverpool, RU. ²Tropical and Infectious Diseases Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, RU. ³Department of Infectious Diseases, Christian Medical College, Vellore, India. ⁴Department of Clinical Pharmacology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, RU. ⁵Cochrane South Africa, South African Medical Research Council, Cape Town, Sud África. ⁶Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, RU.

Autor para correspondencia: Bhagteshwar Singh.

Correo electrónico: bsingh@liverpool.ac.uk

Información del artículo: Esta sección reproduce artículos previamente publicados por Cochrane Database of Systematic Reviews y se realiza en coordinación con Patricia Jabre, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Nordine Nekhili y Youri Yordanov del grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care. El artículo corresponde a la traducción al español por parte del equipo editorial de EMERGENCIAS de una parte del artículo publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews, número 2, 2021. Art. No.: CD013587. DOI: 10.1002/14651858.CD013587.pub2. (ver <https://www.cochranelibrary.com/> para mayor información). Las revisiones Cochrane se actualizan regularmente a medida que aparece nueva evidencia y en respuesta a solicitudes, por lo que Cochrane Database of Systematic Reviews debe consultarse para obtener la versión más reciente de la revisión.

Editor responsable: Óscar Miró.

IC 95%: 0,91 a 1,37; 4.521 participantes; 3 ensayos; evidencia de certeza moderada). La HCQ probablemente produce un riesgo casi tres veces mayor de eventos adversos (RR 2,90, IC 95%: 1,49 a 5,64; 1.394 participantes; 6 ensayos; evidencia de certeza moderada), pero causa poca o ninguna diferencia en el riesgo de eventos adversos graves (RR 0,82, IC 95%: 0,37 a 1,79; 1.004 participantes; 6 ensayos; evidencia de certeza baja). No hay certeza sobre el efecto de la HCQ en el tiempo hasta la mejoría clínica o el riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (evidencia de muy baja certeza).

Un ensayo (22 participantes) asignó al azar a los pacientes a CQ *versus* lopinavir/ritonavir, un fármaco con eficacia desconocida contra el SARS-CoV-2, y no informó ninguna diferencia para la recuperación clínica o los eventos adversos.

Un ensayo comparó la HCQ combinada con azitromicina con la atención estándar (444 participantes). Este ensayo no detectó una diferencia en la muerte, la necesidad de ventilación mecánica, la duración del ingreso hospitalario o los acontecimientos adversos graves. Se informó de un mayor riesgo de acontecimientos adversos en el brazo de HCQ y azitromicina; esto incluyó la prolongación del intervalo QT, cuando se midió.

Un ensayo comparó la HCQ con el febuxostat, otro fármaco de eficacia desconocida contra el SARS-CoV-2 (60 participantes). No se detectó ninguna diferencia en el riesgo de hospitalización ni en el cambio del aspecto de la tomografía computarizada (TC) de los pulmones; no se informó de ninguna muerte.

2. Prevención de la enfermedad por COVID-19 en personas con riesgo de exposición al SARS-CoV-2

Aún no se dispone de los resultados de los ensayos en curso encaminados a dar respuesta a este objetivo.

3. Prevención de la enfermedad por COVID-19 en personas que han estado expuestas al SARS-CoV-2

Un ensayo (821 participantes) comparó la HCQ con el placebo como agente profiláctico en EE.UU. (alrededor del 90% de los participantes) y Canadá. Se reclu-

ron adultos asintomáticos (66% trabajadores sanitarios; edad media de 40 años; 73% sin comorbilidad) con antecedentes de exposición a personas con COVID-19 confirmado. Tenemos muchas dudas sobre el efecto de la HCQ en los resultados primarios, para los que se notificaron pocos eventos: 20/821 (2,4%) desarrollaron COVID-19 confirmada a los 14 días del reclutamiento, y 2/821 (0,2%) fueron hospitalizados debido a la COVID-19 (evidencia de muy baja certeza). La HCQ probablemente aumenta el riesgo de eventos adversos en comparación con el placebo (RR 2,39, IC 95%: 1,83 a 3,11; 700 participantes; 1 ensayo; evidencia de certeza moderada). La HCQ puede producir poca o ninguna diferencia en los eventos adversos graves (sin RR: ningún participante experimentó eventos adversos graves; evidencia de baja certeza).

Un ensayo aleatorizado por grupos (2.525 participantes) comparó la HCQ con la atención estándar para la prevención de la COVID-19 en personas con antecedentes de exposición al SARS-CoV-2 en España. La mayoría de los participantes trabajaban o residían en residencias de ancianos; la edad media era de 49 años. No hubo diferencias en el riesgo de COVID-19 sintomático confirmado o en la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 entre los dos brazos del estudio.

Conclusión de los autores

La HCQ para las personas infectadas con COVID-19 tiene poco o ningún efecto sobre el riesgo de muerte y probablemente ningún efecto sobre la progresión a la ventilación mecánica. Los acontecimientos adversos se triplican en comparación con el placebo, pero se encontraron muy pocos acontecimientos adversos graves. No deben realizarse más ensayos de HCQ o CQ para el tratamiento.

Estos resultados hacen menos probable que el fármaco sea efectivo para proteger a las personas de la infección, aunque esto no se excluye por completo. Probablemente sea sensato completar los ensayos que examinan la prevención de la infección, y asegurarse de que se llevan a cabo con un alto nivel de calidad para proporcionar resultados inequívocos.

Resumen simplificado

Título: ¿Es útil la cloroquina o la hidroxiclороquina para tratar a las personas con COVID-19 o para prevenir la infección en las personas que han estado expuestas al virus?

¿Cuál es el objetivo de esta revisión? La COVID-19 es una enfermedad respiratoria infecciosa causada por un coronavirus llamado SARS-CoV-2. Si la infección se vuelve grave, las personas pueden necesitar cuidados intensivos y apoyo en el hospital, incluida la ventilación mecánica. En COVID-19 se probaron fármacos utilizados para otras enfermedades, como la cloroquina (CQ), utilizada para la malaria, y la hidroxiclороquina (HCQ), utilizada para enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Se buscaron pruebas de los efectos de estos fármacos en el tratamiento de las personas enfermas; en la prevención de la enfermedad en personas con riesgo de contraerla, como los trabajadores sanitarios; y en las personas expuestas al virus en proceso de desarrollo de la enfermedad.

Mensajes clave. La HCQ no reduce las muertes por COVID-19, y probablemente no reduce el número de personas que necesitan ventilación mecánica. La HCQ causó más efectos no deseados que un tratamiento con placebo, aunque no pareció aumentar el número de efectos no deseados graves. No se cree necesario iniciar nuevos estudios de HCQ para el tratamiento de la COVID-19.

¿Qué se estudió en la revisión? Se buscaron estudios que consideraran la administración de CQ y de HCQ a personas con COVID-19; con riesgo de estar expuestas al virus; y que han estado expuestas al virus. Se encontraron 14 estudios relevantes: 12 estudios de CQ o HCQ utilizados para tratar la COVID-19 en 8.569 adultos; 2 estudios de HCQ para detener la COVID-19 en 3.346 adultos que habían estado expuestos al virus, pero no tenían síntomas de infección. No se encontró ningún estudio finalizado de estos medicamentos para detener la COVID-19 en personas que estaban en riesgo de exposición al virus; los estudios aún están en curso. Los estudios tuvieron lugar en China, Brasil, Egipto, Irán, Taiwán, América del Norte y Europa; un estudio fue mundial. Algunos estudios fueron financiados en parte por empresas farmacéuticas que fabrican HCQ.

¿Cuáles son los principales resultados de la revisión?

Tratamiento de la COVID-19

En comparación con la atención habitual o el placebo, la HCQ:

- Claramente no afectó la cantidad de pacientes que murieron (por cualquier causa; 9 estudios en 8.208 personas).
- Probablemente no afectó a la cantidad de personas que necesitaron ventilación mecánica (3 estudios; 4.521 personas).
- Puede no afectar la cantidad de personas que siguieron dando positivo al virus después de 14 días (3 estudios; 213 personas).
- No se sabe si la HCQ afectó a la cantidad de personas cuyos síntomas mejoraron después de 28 días.

En comparación con otro tratamiento antivírico (lopinavir más ritonavir), la CQ apenas influyó en el tiempo de mejora de los síntomas (1 estudio; 22 personas).

En comparación con la atención habitual, en un estudio realizado en 444 personas, la HCQ administrada con azitromicina (un antibiótico) no influyó en:

- La cantidad de personas que murieron.
- La cantidad de personas que necesitaron ventilación mecánica.
- El tiempo de hospitalización.

En comparación con el febuxostat (un medicamento para el tratamiento de la gota), la HCQ no influyó en la cantidad de personas que ingresaron en el hospital ni en los cambios observados en los escáneres de los pulmones; no se notificaron muertes (1 estudio; 60 personas).

Prevención de la COVID-19 en personas expuestas a ella

No se sabe con certeza si la HCQ afectó a la cantidad de personas que desarrollaron COVID-19, o a la cantidad de personas que ingresaron en el hospital con COVID-19, en comparación con las que recibieron un tratamiento con placebo (1 estudio; 821 personas).

En comparación con la atención habitual, la HCQ no influyó en el riesgo de desarrollar COVID-19 o anticuerpos contra el virus en las personas expuestas a él (1 estudio; 2.525 personas).

Efectos no deseados

Cuando se utiliza para tratar el COVID-19, en comparación con la atención habitual o el placebo, la HCQ:

- Probablemente aumenta el riesgo de efectos no deseados leves (6 estudios; 1.394 personas).
- Puede no aumentar el riesgo de efectos nocivos graves (6 estudios; 1.004 personas). Cuando se administró junto con azitromicina, la HCQ aumentó el riesgo de cualquier efecto indeseado, pero no supuso ninguna diferencia en el riesgo de efectos indeseados graves (1 estudio; 444 personas).

En comparación con el lopinavir más ritonavir, la CQ tuvo poca o ninguna diferencia en el riesgo de efectos no deseados (1 estudio; 22 personas).

Cuando se utiliza para prevenir la COVID-19, la HCQ probablemente provoca más efectos no deseados que el placebo, pero puede no aumentar el riesgo de efectos no deseados graves y perjudiciales (1 estudio; 700 personas).

¿Qué confianza hay en los resultados? Hay seguridad en los resultados en cuanto a la cantidad de personas que murieron. Además, hay una seguridad moderada en la cantidad de personas que necesitaron ventilación mecánica. Hay una seguridad moderada en los efectos no deseados del tratamiento con HCQ, pero menos seguridad en los resultados para los efectos no deseados graves; estos resultados podrían cambiar con más pruebas.

¿Qué grado de actualización tiene esta revisión? Se incluyó la evidencia publicada hasta el 15 de septiembre de 2020.