

ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA:

EVIDENCIA SOBRE HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE **SARS-COV-2**

DIVISIÓN DE FARMACIA CLÍNICA

SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA



INTRODUCCIÓN

El presente documento, pretende hacer un análisis crítico de la literatura de los dos estudios principales que proponen a la terapia combinada entre hidroxicloroquina y azitromicina como alternativa terapéutica contra SARS-CoV-2:

Artículo 1: “Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-label Non-randomized Clinical Trial”.

Artículo 2: “Clinical and Microbiological Effect of a Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in 80 COVID-19 Patients with at least a Six-day Follow up: An Observational Study”.

RESEÑA Y ANÁLISIS ARTÍCULO 1:

“Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial”. Gautret P., et al.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

RESUMEN

Este es un estudio prospectivo, multicéntrico, que incluyó a pacientes mayores de 12 años con COVID-19 diagnosticado por qPCR (PCR cuantitativa o PCR en tiempo real) a partir de muestras de secreción nasofaríngea. El *outcome* principal fue evaluar la presencia de virus en secreción nasofaríngea 6 días post-inclusión. Originalmente se dividieron a los pacientes para recibir hidroxiclороquina (200 mg c/8 hrs por 10 días) y otros a grupo control. Se excluyeron a aquellos pacientes con historia de alergia a cloroquina, embarazo, deficiencia G6PD, antecedentes de retinopatía y prolongación del QT_c.

De 42 pacientes, solo se incluyeron en el análisis final a 36 (mediana de edad 45,1 años y 15 eran hombres), ya que, en 6 pacientes del grupo de la hidroxiclороquina, no se logró completar el seguimiento debido a:

- 3 fueron transferidos a UCI (todos con qPCR positiva)
- 1 fallecido (qPCR negativa)
- 1 abandono del hospital (qPCR negativa)
- 1 no toleró el tratamiento con hidroxiclороquina debido a náuseas (qPCR positiva).

Al ingreso, seis pacientes estaban asintomáticos, 22 tenían síntomas de infección del tracto respiratorio alto y 8 tenían síntomas de infección respiratoria baja.

De los 36 pacientes, 14 pacientes (39%) recibieron monoterapia con hidroxiclороquina, 6 (17%) recibieron hidroxiclороquina más azitromicina (con dosis de 500 mg día 1, día 2-5: 250 mg por día, para prevenir cuadros de sobreinfección bacteriana), y 16 (44%) al grupo control.

Al sexto día, la reducción/negativización de la carga viral se evidenció en solo 2 pacientes (12,5%) del grupo control, 8 (57%) en el grupo tratado con hidroxiclороquina y en los 6 pacientes (100%) que usaron la terapia combinada con azitromicina.

ANÁLISIS

- El número de pacientes es pequeño.
- La asignación a cada tratamiento no está aleatorizada, lo cual genera que la denominación en cada tratamiento sea sesgada. (Solo en un centro se iniciaba el tratamiento con hidroxiclороquina mientras que los otros centros solo tenían controles).
- Existen diferencias significativas de edad entre los grupos, donde los pacientes usuarios de hidroxiclороquina tenían mayor rango etario y ningún paciente menor de 18 años comparado con el grupo control (mediana de 51 vs 37 años).

- La adición de la azitromicina no fue con la finalidad de tratar la infección viral, se presenta como una observación en un grupo pequeño de pacientes.
- Pacientes controles de centros que no fueran el principal, no tenían muestreo diario de qPCR, lo que implica que podían haber reducido/negativizado su carga viral 1 día antes. En este mismo sentido, 5 pacientes del grupo control no tuvieron controles el último día de medición, incluso, 2 de ellos tampoco tuvieron el día 5, impidiendo pesquisar si la muestra se negativizó o no.
- El Ct (cycle threshold), que es un parámetro medido durante la qPCR, que hace referencia a la cantidad de ciclos que se requieren para llegar al umbral, el que se alcanza al inicio de la fase exponencial de la reacción (fase que se utiliza para cuantificar). De esta manera, a menor valor del Ct (número de ciclos) mayor es la concentración de carga viral en la muestra. En este análisis, se definió este umbral en 35 ciclos, definiéndose una reacción negativa (carga viral reducida o negativizada) con $Ct \geq 35$.

Cuando se realiza un subanálisis de grupos, se puede evaluar lo siguiente (ver material complementario del artículo):

- Grupo control: tal como se mencionó antes, de los 16 pacientes incluidos, 2 negativizaron sin recibir tratamiento. Por otro lado, no se realizó qPCR el día 6 a 5 pacientes, y a pesar de que el resultado previo de estos había sido positivo, no se puede predecir el valor de la última medición.
- Grupo hidroxycloquina: de los 14 pacientes incluidos en el grupo de hidroxycloquina en monoterapia, en 8 (57%) hubo reducción/negativización de carga viral. Este dato se considera a pesar de que 1 paciente no tiene las últimas 2 mediciones, interpretándose la misma tendencia debido a las 2 mediciones previas negativas. Seis pacientes resultaron positivos con Ct menor a 35 a los 6 días de tratamiento. Sin embargo, es necesario analizar los datos de ingreso de los 2 grupos tratados, en particular el Ct en el día 0: el Ct más bajo del grupo tratado con hidroxycloquina y azitromicina fue de 23 ciclos, mientras que el grupo de monoterapia tuvo a 5 (36%) pacientes con Ct menor a 23 (15, 17, 19, 22 y 22), traduciéndose en mayor carga viral al ingreso que eventualmente requerirá un mayor efecto antiviral para llegar a concentración viral indetectable. De estos pacientes, sólo 1 pudo negativizar al día 6 de tratamiento. Si evaluáramos a este grupo con monoterapia sin considerar a estos 5 pacientes con Ct menor a 23, evidenciaríamos que, de los 9 pacientes, 7 (78%) negativizó al día 6 de tratamiento. Y tal como se mencionó anteriormente, a pesar de que el grupo que usó terapia combinada negativizó completamente al día 6, se debe destacar que todos los tratamientos iniciaron con $Ct \geq 23$. Con esto se puede concluir que los grupos al no ser normalizados por Ct no son comparables.

RESEÑA Y ANÁLISIS ARTÍCULO 2:

Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Gautret P., et al.
<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>

RESUMEN

Este es un estudio descriptivo de carácter prospectivo y unicentro que incluyó a pacientes con qPCR positiva para SARS-CoV-2 desde muestra nasofaríngea. Luego de la admisión los pacientes se agruparon en 2 categorías: infección respiratoria alta y baja. Durante el seguimiento se utilizó el score NEWS de gravedad.

Se recopilaron antecedentes de factores de riesgo, tomografía computarizada, qPCR y cultivo viral. El tratamiento consistió en hidroxiclороquina 200 mg c/8 h por 10 días, más azitromicina 500 mg día 1 y luego 250 mg por 4 días. En aquellos pacientes con score NEWS mayor a 5 se agregó ceftriaxona a la terapia. Se controló ECG a todos los pacientes.

Los *outcomes* evaluados fueron tres:

- Evolución de la gravedad de la sintomatología, requiriendo oxígeno o traslado a UCI luego de 3 días de tratamiento.
- Mantención del estado contagioso, definido como Ct < 34 y/o cultivo positivo para SARS-CoV-2).
- Tiempo de estadía en la unidad de infectología.

Se reclutaron 80 pacientes con una mediana de edad de 52 años (20-88), siendo 42 de ellos hombres. El 57,5% tenía a lo menos una condición crónica como factor de riesgo de enfermedad severa por COVID-19. El 53,8% tuvo neumonía, 41,2% infección respiratoria alta y un 5% fueron asintomáticos. El promedio de inicio del tratamiento fue a los 5 días post inicio de síntomas y sólo en un paciente se suspendió el tratamiento debido a una potencial interacción farmacológica.

Con respecto a la respuesta clínica un 81,3% de los pacientes tuvo una buena evolución clínica, un 15% necesitó oxígeno, 3 fueron transferidos a UCI y 1 falleció.

En relación con el estado contagioso, al séptimo día un 83% de los pacientes tenía qPCR nasofaríngea negativa, mientras que a los 12 días el 100% de los pacientes logró Ct \geq 35 (ver figura 1). Los cultivos virales fueron negativos en 97,5 % de los pacientes al día 5.

El tiempo de estadía en la unidad de Infectología fue de 4,1 días en promedio, con una mediana de 4,6 días (en este análisis los autores incluyeron 65 pacientes).

ANÁLISIS

- De partida, es un estudio sin grupo control o comparador, lo cual es una dificultad a la hora de atribuir los resultados solo a la aplicación del tratamiento farmacológico de hidroxicloroquina y azitromicina. No se especifica si los pacientes recibieron algún tratamiento adyuvante (además del oxígeno y ceftriaxona en algunos casos).
- Llama la atención, que uno de los *outcomes* fuese estadía hospitalaria y ellos mismos cambiaran los criterios de traslado a otra unidad durante el estudio. En un inicio el criterio de transferencia eran dos qPCR nasofaríngeas negativas, posteriormente se cambia a sólo una medición negativa, y finalmente, por la necesidad de incluir nuevos pacientes, algunos con qPCR positiva y con buena adherencia y respuesta clínica podían irse a sus domicilios o ser trasladados. Claramente, esta modificación tiene repercusión en los días de estadía en la unidad de Infectología.

De la terapia con Hidroxicloroquina y Azitromicina:

- En relación a la respuesta clínica, medida por la negativización de la qPCR ($Ct \geq 35$), los autores muestran que entre el día cero y uno hay 10 pacientes que la negativizan, sin embargo, destaca que al día cero sólo 49 pacientes (61,2%) estaban en tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina. Al no tener los datos individualizados, no hay disponibilidad de las características que tenían estos 10 pacientes para atribuir dicho fenómeno. Adicional a esto, cabe destacar que en los datos recogidos al ingreso sólo un 15% de los pacientes presentó fiebre, un porcentaje menor eran asintomáticos y en relación al score NEWS de gravedad, se evidencia que el 92% de los pacientes (69 de 75, por no contar con los datos de los 80) ingresa con un score de baja gravedad, al igual que en el score medido luego del tratamiento (*outcome*), ya que el 93,8% (61 pacientes de 65) tuvo un score NEWS de baja gravedad.
- En relación al seguimiento de la seguridad del tratamiento, los autores realizaron un electrocardiograma basal y luego durante dos días post inicio de la terapia. Si el QTc era mayor a 500 milisegundos se suspendía el tratamiento y si fluctuaba entre 460-500 milisegundos se evaluaba riesgo – beneficio; al respecto, no hay tabulación de datos o mayor información, lo que impide analizar si la discontinuación de la terapia de un paciente se debió a una interacción farmacológica relacionada con esta monitorización.

OTROS COMENTARIOS:

- No se utilizó dosis de carga en ninguno de los dos estudios, considerando la prolongada vida media de hidroxiclороquina, que varía entre 170-1200 horas. Por esta razón, otros autores sugieren 400 mg/12 h de carga el primer día, para lograr el *steady state* de forma temprana, siendo esta la recomendación actual. Desde el punto de vista farmacocinético, llama la atención la dosificación cada 8 horas, ya que la frecuencia habitual recomendada es cada 12 horas, incluso, en patologías como el Lupus, se utiliza hidroxiclороquina una vez al día teniendo en cuenta su prolongada vida media.

- Recientemente se publicó la impresión previa de un estudio randomizado controlado en pacientes con enfermedad leve por Covid-19 (neumonía con saturación mayor a 93% y PaFi > 300 mmHg), los cuales recibieron hidroxiclороquina 200 mg/12 h por 5 días o placebo. En este evidencian que el tiempo de recuperación clínica y radiológica fue mas rápido en el grupo de hidroxiclороquina, mientras que el *Abstract* destaca que 4 pacientes evolucionaron a la forma severa de la enfermedad, perteneciendo todos al grupo control

(Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Chen Z. et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>).