

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la Covid-19

### The Avatars of hydroxychloroquine with Covid-19

Álvarez de Toledo F.

<sup>1</sup>Patrono de Fundación Pharmaceutical Care España, Farmacéutica jubilada con 43 años de ejercicio profesional, Oviedo, Asturias, España.

**Conflicto de Intereses/Competing Interest:** Ninguno que declarar

#### RESUMEN

La Hidroxiclороquina, sintetizada durante la segunda guerra mundial para tratar y prevenir la malaria, sustituyendo a la antigua quinina, tuvo una nueva indicación en los años 60 para tratar enfermedades autoinmunes tales como el lupus o la artritis.

A primeros de marzo de este año, se empieza a hablar de “un medicamento usado para la malaria, la hidroxiclороquina, que estaba dando buenos resultados para tratar a los enfermos del coronavirus en Corea y Wuhan”.

Desde el principio de su utilización para la Covid-19 la controversia sobre sus peligros cardiovasculares frente a la comprobación de eficacia microbiológica y debilidad de la eficacia clínica, desató debates apasionados en los medios, generando confusión en la población.

**Palabras clave:** *Hidroxiclороquina; Covid-19*

**Fecha de recepción:** 06/06//2020 **Fecha de aceptación:** 08/06/2020

**Correspondencia:** Flor Álvarez de Toledo

**Correo electrónico:** flortoledo39@gmail.com

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

**ABSTRACT**

Hydroxychloroquine, synthesized during the Second World War to treat and prevent malaria, replacing the old quinine, had a new indication in the 1960s to treat autoimmune diseases, like lupus or arthritis.

In early March of this year, some news media begins to speak of "a medicine used for malaria, hydroxychloroquine, which is working well to treat coronavirus sufferers in Korea and Wuhan."

From the beginning of its use for Covid-19, the controversy over its cardiovascular dangers compared to the verification of microbiological efficacy and weakness of clinical efficacy, sparked passionate debates between scientifics and doctors in the media, generating confusion in the population.

**Key words:** *Hydroxycloquine; Covid-19.*

186

**LOS AVATARES DE LA HIDROXICLOROQUINA Y LA COVID-19**

La Hidroxiclороquina, sintetizada durante la segunda guerra mundial para tratar y prevenir la malaria, sustituyendo a la antigua quinina, tuvo una nueva indicación en los años 60 para tratar enfermedades autoinmunes tales como el lupus o la artritis.

En España al final de los años 80 aún no había especialidad farmacéutica registrada de hidroxiclороquina; por esa razón hubo demanda del medicamento como formulación magistral y durante algunos meses, se elaboró y dispensó en la farmacia de la que entonces era yo titular. Un farmacéutico olvida raramente el nombre de un medicamento conseguido con dificultad si, además, es para tratar una nueva enfermedad o sintomatología. Esa dificultad, superada entonces, hizo que mi interés por este medicamento estuviese vivo en 2020, ya jubilada, al comenzar la pandemia de la Covid-19, impulsándome a seguir su nueva historia.

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

En la primera decena de marzo, Susana Griso entrevistaba en Barcelona a un médico estadounidense, que hablaba de “un medicamento usado para la malaria que estaba dando buenos resultados para tratar a los enfermos del coronavirus en Corea y Wuhan”.

Al buscar la noticia en internet, encontré un documento de fecha 13 de Marzo, con tres nombres asociados (J.Todaro, G.Rigano y Th. Broker) “en consulta con la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford”. El título del documento colgado en la red era “**Chloroquine (a malaria drug maybe An Effective Treatment for Coronavirus (COVID-19))**” e incluía la traducción al español “Un tratamiento efectivo para el coronavirus (Covid-19)”.

El documento constaba de:

A) Guías clínicas de Corea del Sur y de la república China para tratamiento de pacientes infectados por coronavirus que, en esa fecha, aconsejaban como antivirales Cloroquina (500 mg/día) o Hidroxiclороquina (400 mg/día) durante 6-10 días.

B) El texto publicado de una investigación del CDC (Center for Disease control and Prevention) de EEUU que demostraba la prevención de infección por SARS-CoV2, en cultivos celulares, si se añadía cloroquina 24 horas antes de infectarlos.

C) 18 citas bibliográficas

D) Daban noticia de que Reino Unido había prohibido exportación de cloroquina desde el 26 de febrero.

El documento es difundido ampliamente en EEUU, por G.Rigano en varios shows televisivos de la cadena FoxNews, aludiendo a la vez a nuevos trabajos de HCLQ con pacientes en un hospital de Marsella.

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

**Primer Avatar: En Marzo, Google retira de la red el primer documento que da cuenta del uso de la HCLQ para enfermos de Covid-19.**

Otro de sus autores, J.Todaro, lo reincluye en Mayo en la publicación digital “medicina sin censuras” <https://www.medicineuncensored.com/>

El documento retirado de Google citaba las investigaciones en curso, realizadas por el Profesor D. Raoult, del IHU Méditerranée Infection de Marsella (Instituto Hospitalario Universitario dedicado a enfermedades infecciosas). Didier Raoult, microbiólogo y virólogo con publicaciones importantes sobre virus desde hacía 40 años, había comunicado al inicio de la pandemia, en los medios franceses, “que la hidroxiclороquina (un fármaco utilizado contra el paludismo) es “probablemente el tratamiento más barato y sencillo para tratar la Covid-19”. En consecuencia, desde el 25 de febrero, se formaron largas colas de enfermos delante de su hospital, para ser tratados de la enfermedad.

188

Después de estos hechos, la TV francesa emite un debate tenso entre el Profesor Raoult y médicos representantes de los mejores hospitales y Universidades de Paris. Acusan a Raoult de utilizar un medicamento sin aprobación oficial para tratar el coronavirus, sin ningún ensayo clínico previo de la HCLQ para esta nueva enfermedad. También advierten de los efectos secundarios del medicamento especialmente graves para enfermos cardiacos. Raoult se defiende acusándoles de “burócratas de la medicina” y dice que “ante una emergencia hay que salvar vidas y no esperar a resultados de ensayos clínicos largos” (teoría del paracaídas).

También afirma que en su departamento de Marsella están terminando un ensayo clínico con sus primeros pacientes. Poco después publica 2 estudios. Uno con los resultados microbiológicos en 36 pacientes (20 tratados y 16 control), otro sin grupo de

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

control, describiendo los resultados clínicos y microbiológicos de 1061 pacientes tratados con HCLQ y Azitromicina (Az) en su hospital: en este solo hubo 46 pacientes (4,3%) con malos resultados (8 fallecidos, 10 transferidos a UCI y 28 seguían hospitalizados).

Un día después de esta publicación. La Agencia Nacional de Seguridad de los Medicamentos (ANSM), da a conocer un estudio de farmacovigilancia sobre los efectos indeseables ligados a la HCLQ, afirmando que se registraron 74 casos graves y 4 muertos con la hidroxiclороquina en Francia.

El 2 de abril, el presidente Macron visita al Profesor Raoult en Marsella. Seguidamente, la ANSM junto con el Ministerio de Sanidad autorizan tratamiento para pacientes con Covid-19 ingresados en hospitales de Francia.

**Segundo Avatar: *HCLQ necesita la intervención de un presidente de Francia para ser usada en enfermos de Covid-19 en ese país.***

189

Desde el principio de su utilización para la Covid-19 la controversia sobre sus peligros cardiovasculares frente a la comprobación de eficacia microbiológica pero la debilidad de la eficacia clínica, desató debates apasionados en los medios.

El 19 de marzo el presidente Trump declara en una conferencia general de prensa, que “la HCLQ puede ser “una nueva apuesta de tratamiento...o no...es muy excitante” sugiriendo que la FDA había autorizado su uso. La FDA le corrige diciendo que hay que esperar a ensayos clínicos de mayor dimensión que avalen la eficacia del medicamento para el Covid-19, pero a final de marzo autoriza, igual que Francia, su uso para enfermos ingresados en hospitales de USA

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

El 5 de abril Trump habla con el primer ministro de la India, Narendra Modi que había cerrado la exportación de HCLQ la víspera, con 3.666 casos contagiados. India es el mayor productor mundial del medicamento. Trump le amenaza con represalias si no le sirve lo que se necesite. Poco después anuncia que el gobierno federal distribuirá 29 millones de dosis de HCLQ.

El Dr. Anthony Fauci, director del NIAID (**National Institute of Allergy and Infectious Diseases**) encargado del equipo asesor del presidente para gestionar la pandemia, rechaza el uso del medicamento mientras no haya más ensayos clínicos y abandona el comité asesor a primeros de mayo. Las advertencias de sus riesgos cardiacos se multiplican por parte de las agencias oficiales de medicamentos.

A pesar de ello, el día 19 de mayo, ante la positividad para el virus de dos trabajadores de su gabinete, el presidente Trump confirma públicamente que ha empezado un tratamiento preventivo con HCLQ durante 10 días.

190

**Tercer Avatar: HCLQ se convierte en “el medicamento de Trump”**

El 23 de abril aparece la primera publicación de un estudio observacional comparativo, sobre resultados de la HCLQ con y sin Az, recogiendo datos de las historias clínicas de 368 pacientes hospitalizados en diversos hospitales de Veteranos de USA. Los resultados de muerte y/o necesidad de respiración asistida no evidencian mejores resultados con el tratamiento.

A partir de esa fecha, el mismo tipo de estudio con más o menos pacientes de uno o de varios hospitales son publicados en las revistas médicas anglosajonas más importantes:

- BMJ publica el 5 mayo, los resultados de 181 pacientes ingresados en 4 hospitales franceses de tercer nivel<sup>1</sup>.

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

- NEJM publica el 7 de mayo, los resultados de 1376 pacientes ingresados en un solo hospital de Nueva York<sup>2</sup>.
- JAMA publica el 11 de mayo, los resultados de 1438 pacientes ingresados en 10 diferentes hospitales de Nueva York<sup>3</sup>.
- LANCET publica el 22 de mayo, los resultados de 96.032 pacientes ingresados en 671 hospitales de 6 continentes<sup>4</sup>.

Ningún estudio obtiene resultados que avalen la HCLQ como tratamiento clínicamente eficaz para la Covid-19.

**Cuarto Avatar: En mayo 2020 la HCLQ no ha conseguido confirmarse como el tratamiento eficaz y barato para la Covid-19 propuesto por D. Raoult desde Marsella.**

Las conclusiones del estudio de The Lancet dicen: *Nosotros no hemos podido encontrar ningún beneficio de la HCLQ o la Cloroquina, usadas solas o junto con un macrólido, respecto de los resultados de los pacientes hospitalizados con la Covid-19. Cualquiera de esos tratamientos se asoció con una disminución de la supervivencia intra-hospitalaria y aumento de la frecuencia de arritmia ventricular cuando eran usados para tratar la Covid-19.*

Esto provoca que la OMS comunique el mismo día 23 de mayo su falta de apoyo a cualquier estudio clínico en marcha que esté usando HCLQ. Los medios de todo el mundo editan con grandes titulares el comunicado.

**Quinto Avatar: La hidroxiclороquina queda mundialmente desprestigiada por la OMS como medicamento útil para la Covid-19 y con efectos secundarios graves.**

Desde mitad de abril las comunicaciones oficiales sobre la seguridad de la HCLQ se multiplican. La AEMPS publica una nota el 22 de abril y la revisa y refuerza el 14 de mayo.

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

Las sociedades de cardiólogos advierten de riesgos comprobados de arritmias y fibrilación ventricular. El ministro de Sanidad Francés O. Véran suspende los tratamientos con HCLQ en Francia el 23 de mayo.

Sin embargo, el mismo 22 de mayo, la agencia oficial India del medicamento ICMR, comunica la autorización del uso preventivo para la HCLQ, apoyada en resultados de tres nuevos estudios.

El Profesor Raoult, desde Marsella y el Dr. Todaro desde EEUU no se callan en las redes. Critican científicamente pequeños detalles de todas las publicaciones y, sobre todo, insisten en la ausencia de datos concretos sobre el tiempo pasado entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento, cuestión clave para la efectividad de la HCLQ en esta enfermedad. En twitter señalan: “en el estudio del BMJ el 85% Proteína C reactiva era superior a 40mg/l a su ingreso, indicando enfermedad inflamatoria avanzada, cuando sabemos que HCLQ es efectiva previniendo el avance del virus al epitelio pulmonar” “el estudio de Lancet del 22 de Mayo dice que fue *tratamiento temprano, PERO NO FUE ASÍ* “*Tiempo entre el inicio de síntomas y hospitalización: 7 días Tiempo entre hospitalización y diagnóstico: 2 días Tiempo entre diagnóstico y tratamiento: 1-2 días **Tiempo entre síntomas y tratamiento con HCLQ: 10/11 días***”

El jueves 28 de mayo más de 120 médicos, estadísticos y científicos, envían al Lancet una carta abierta señalando todas las inconsistencias que encuentran en la publicación del viernes 22. Se hacen eco de que la empresa SURGISPHERE, procesadora de los datos del estudio, no es independiente, y no ha dado a conocer las revisiones realizadas por otros expertos antes de publicación. France Soir escribe que Surgisphere, radicada en Illinois, con actividad en procesamiento de Big Data e Inteligencia artificial tiene como fundador al Dr.Sapan S. Desai , que pocas fechas antes apoyaba en un video al



## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

Remdesivir porque reduce los días de estancia en el hospital en los enfermos de Covid-19.

El impacto de la carta al Lancet es muy importante y la revista se ve obligada a publicar “on-line” el 2 de junio una “EXPRESSION OF CONCERN” alertando a sus lectores de que han recibido serias advertencias científicas sobre la publicación del 22 de mayo y retira el artículo hasta nuevas revisiones.

El 3 de junio La OMS **retira la prohibición de uso en los ensayos clínicos** en marcha, reanudándose el RECOVERY en UK y el SOLIDARITY en el que, España participa.

**Sexto Avatar: *La hidroxiclороquina queda redimida de sus anteriores problemas y pendiente de estudios científicamente diseñados que puedan recomendar su humilde contribución a la mejoría de los contagiados por el coronavirus-SaR2 en las primeras semanas del contagio.***

193

Desde el principio de esta historia, el medicamento Remdesivir de la empresa norteamericana Gilead ha estado en competencia con el uso de la Hidroxiclороquina. En la publicación de Cell Discovery, citada en el documento retirado por Google, sobre los resultados “in vitro” de la HCLQ, los doctores Liu y Wang de Wuhan y Pekin, tenían como objetivo comprobar que la Cloroquina y la Hidroxiclороquina podían ofrecer una alternativa al Remdesivir que, en esa fecha del **4 febrero**, se estaba ensayando en WUHAN con enfermos de Covid-19. En ese trabajo afirman: *“como medicamento experimental que es, Remdesivir no va a estar disponible para tratar a tan gran número de pacientes como vamos a necesitar, por lo que creemos que Cloroquina puede ser el medicamento de elección, dada su disponibilidad actual, su probada historia de seguridad y su coste relativamente bajo”*

## Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

Las “guerras” entre fabricantes de nuevos medicamentos cuando aparece una epidemia no es nueva en la historia reciente de la Farmacia. Los antivirales para el sida dieron origen a varias películas, por no recordar las vacunas para la malaria. Pero a estos problemas de competencia científica y financiera surgidos en la última mitad del S.XX se añaden ahora los derivados del procesamiento de enormes cantidades de datos por personal ajeno a los investigadores, ajeno **a los buscadores de la solución científica de un problema de salud con una sustancia no dañina** que, en mi opinión es el objetivo ancestral de la actividad farmacéutica.

Mi opinión profesional sobre la hidroxiclороquina y la Covid-19 es que usada al principio del contagio con pautas adecuadas y en pacientes sin contraindicaciones cardiacas, puede conseguir que la enfermedad no llegue a sus estadios avanzados que son realmente graves; por ello los estudios clínicos sobre uso preventivo en poblaciones de riesgo, como los llevados a cabo en la India o los que se están terminando incluso en nuestro país pueden ser muy útiles.

194

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mahévas M, Viet-Thi-Tran, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020; 369:m1844. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844>
2. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. NEJM [Internet]. 2020 [May 7]; doi:10.1056/NEJMoa2012410. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>
3. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with Covid-19 in New York State. JAMA. Published online May 11,2020. doi:10.1001/jama.2020.8630 Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>
4. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. Published online May 22,2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext#seccestitle10](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext#seccestitle10)