

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

## Publicaciones sobre hidroxiclороquina y remdesivir: actualización septiembre 2020.

### Hydroxycloquine and remdesivir publications: update September 2020

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

El debate científico sobre las terapéuticas eficaces y seguras para tratar la Covid-19 desde su comienzo en enero 2020 ha dado lugar a miles de publicaciones con sus implicaciones sociales y económicas respecto a fabricantes farmacéuticos, investigadores clínicos y publicaciones científicas. En este nuevo comentario se resumen las publicaciones de junio a septiembre de 2020 sobre los dos medicamentos más contrapuestos en muchos ámbitos clínicos: hidroxiclороquina y remdesivir.

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

#### ABSTRACT

The scientific debate about the effective and safe therapies to treat the COVID-19 from its beginning in January 2020 has led to thousands of publications with their social and economic implications related to pharmaceutical manufacturers, clinical researchers and scientific publications. In this new comment, there are summarized the publications

**Fecha de recepción:** 01/10//2020 **Fecha de aceptación:** 08/10/2020

**Correspondencia:** Flor Álvarez de Toledo

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



Publicaciones sobre hidroxiclороquina y remdesivir: actualización septiembre 2020

Álvarez de Toledo F.

❖ INFORMES Y OPINIONES

from June to September, 2020 about the two more opposing medications in many clinical settings: hydroxychloroquine and remdesivir.

**Keywords:** *Hydroxychloroquine; remdesivir; Covid-19.*

## INTRODUCCIÓN

En el número 3 de esta revista se publicó un resumen de las vicisitudes sufridas por la Hidroxiclороquina (HCLQ) desde el inicio de la epidemia de Covid-19<sup>1</sup>. Hasta Junio de 2020, además de opiniones meramente técnicas de adecuación farmacoterapéutica de estos dos medicamentos a los enfermos con Covid-19, surgieron otras cuestiones de índole moral y social como falta de ética en la aceptación de originales para su publicación en revistas médicas tan acreditadas como Lancet o apoyos explícitos de políticos como Trump o Bolsonaro.

Desde esa fecha y hasta hoy, revisamos cuatro publicaciones más que evalúan el resultado terapéutico de ambos fármacos (tabla 1).

378

Publicaciones sobre hidroxiclороquina y remdesivir: actualización septiembre 2020

Álvarez de Toledo F.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

Cita bibliográfica	Tipo de estudio	Fecha publicación	Firmante 1	Nº ptes	Centro	Resultados medidos
<b>HIDROXICLOROQUINA</b>						
DOI:10.1056/NRJMoa2019014	ECCR	23 Julio 2020	A.B. Cavalcanti	667 217 hclq+az 221 hclq 229 standard	55 hospitales Brasil	Resultado clínico a los 15 días; escala de 7 puntos
DOI:10.1111/cts.12860	Retrospectivo Observacional	14 Septiembre 2020	Marinella Lauriola	377 297 hclq+az 17 hclq 63 standard	1 hospital Monza Lombardia Italia	muerte
<b>REMDESIVIR</b>						
DOI:10.1001/jama.2020.16349	ECCR	21 Agosto 2020	Christoph D. Spinner	584	105 hospitales Europa Asia EEUU	Resultado clínico a los 11 Días; escala de 7 puntos
EDITORIAL JAMA Septiembre 15 Erin K.Mc Creary; Derek C.Angus					379	

**Tabla 1: publicaciones revisadas**

En investigación se considera que la mayor evidencia científica para el objetivo que se pretende probar, se alcanza con los estudios clínicos que incluyen grupo de control y aleatorizan los pacientes de cada grupo (ECCR, siglas de Ensayo Clínico Controlado y Randomizado o RCT en inglés para Randomized Control Trial). Por el contrario los estudios observacionales, tanto prospectivos como retrospectivos, aportan menor capacidad de probar científicamente el objetivo señalado en sus estudios, menor evidencia científica.

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

Al inicio de la pandemia fue difícil organizar ensayos clínicos randomizados y con grupo de control sobre los medicamentos utilizados. Hasta marzo-abril 2020 la mayor parte de lo publicado respondía a diseños observacionales o retrospectivos de cohortes que iban registrando lo que les ocurría a los pacientes con Covid-19 ingresados en hospitales, incluido el tipo de tratamiento asignado<sup>2-5</sup>.

Así se llega al “Análisis de un registro multinacional” publicación en Lancet del 22 de mayo<sup>6</sup>, con los resultados de 96.032 pacientes ingresados en 671 hospitales de 6 continentes. El estudio no era presentado como estudio controlado, pero pretendía comparar resultados de la hidroxiclороquina para tratar la Covid-19. Sin embargo, las dificultades asistenciales en sitios y medios tan diversos hicieron que los números de pacientes asignados a uno u otro tratamiento fuesen los mostrados en la tabla 2.

Nº pacientes	Tratamiento
1.868	Cloroquina
3.783	Cloroquina + macrolido
3.016	Hidroxiclороquina
6.221	Hidroxiclороquina+macrolido
81.144	Ninguno de ellos

Nº total de pacientes 96.032

**Tabla 2:** pacientes asignados a cada tratamiento

Además de la heterogeneidad de los grupos, el mayor escándalo surgió de las alertas de varios servicios de hospitales incluidos en la investigación que afirmaron no conocer el sistema de control de los datos y ni siquiera si sus pacientes formaban parte del registro publicado. Además, la firma como autor, en segundo lugar, del propietario de la entidad procesadora de los datos “Surgisphere” (S.Desai) con intereses financieros en el laboratorio fabricante de remdesivir provocó la retirada de la publicación por Lancet y del apoyo de la OMS a cualquier investigación sobre hidroxiclороquina en aquellos

hospitales. Lancet se hizo eco del problema, el artículo quedó sometido a retirada (retracted) y aclaró temas económicos de las compañías que habían financiado la iniciativa.

Con estos antecedentes parece interesante analizar lo publicado después de mayo 2020 respecto a los dos medicamentos en disputa.

Las características comparadas de las 3 publicaciones ahora revisadas se recogen en la tabla 1.

## HIDROXICLOROQUINA

El 23 de Julio publica el New England Journal of Medicine el primer ensayo clínico controlado para medir resultados de la HCLQ sola o asociada a Azitromicina en pacientes con Covid 19. Los autores dicen estar motivados por la publicación referida a un grupo pequeño de pacientes, en un estudio no randomizado de P.Gautret en Marsella<sup>7</sup> constatando que se disminuía la carga viral de los pacientes con dicho tratamiento; y también porque la OMS autorizaba recientemente el uso de HCLQ en pacientes hospitalizados<sup>8</sup>. Inician así un estudio<sup>9</sup>, asignando aleatoriamente tratamientos diferentes, a tres grupos de pacientes mayores de 18 años que, consecutivamente iban siendo hospitalizados en alguno de los 55 hospitales brasileños participantes, por diagnóstico o sospecha de Covid-19, con síntomas desde 14 días antes o menos. Los 3 tratamientos diferentes fueron: A) HCLQ (400 mg 2v/día durante 7 días); B) HCLQ con la misma pauta y dosis más azitromicina 500 mg una vez al día durante los 7 días; C) el grupo de control que no recibió ninguno de los dos medicamentos anteriores. Todos los pacientes recibían así mismo el tratamiento standard para Covid-19 usado en cada hospital. La edad media de los pacientes fue de 50 años y el resultado comparado en los tres grupos de tratamiento no demostró mayor eficacia de HCLQ o HCLQ+Azitro a los 15

## ❖ INFORMES Y OPINIONES

días de tratamiento. La odds ratio fue para HCLQ de 1,21 (95% IC) y de 0,99 (95% IC) para HCLQ+Azitro. Las conclusiones dicen **“para los pacientes hospitalizados con Covid-19 leve-moderado, el uso de HCLQ sola o asociada a azitromicina no mejoró su estado clínico a los 15 días, comparado con el tratamiento standard”**

El 14 de septiembre un grupo de médicos italianos del hospital del policlínico de Monza (Lombardía-Italia) publican un estudio retrospectivo<sup>10</sup> de los pacientes mayores de 18 años que consecutivamente habían ingresado en su hospital con diagnóstico de Covid-19 entre el 27 de febrero y el 20 de abril. Al igual que en la publicación de Brasil, los autores revisan los trabajos publicados sobre resultados de la HCLQ para tratar la Covid-19 hasta el momento, reconocen que la modificación del hospital de Marsella añadiendo azitromicina a la HCLQ abrió nuevas esperanzas aunque Rosenberg and al.<sup>11</sup> tampoco habían obtenido buenos resultados en un hospital de New York. A pesar de la falta de buenos resultados y de las advertencias sobre complicaciones del ritmo cardiaco, los médicos de Monza admiten que, dado el bajo precio y la gran disponibilidad de esta mezcla de fármacos, ha sido el tratamiento más usado en sus hospitales para enfermos moderadamente graves de Covid-19. Por ello quieren analizar retrospectivamente cuál fue la eficacia de estos medicamentos en los pacientes ingresados en el policlínico de Monza entre el 27 de febrero y el 20 de abril de 2020. Dividen la cohorte de pacientes en 3 grupos según hubieran recibido A) ningún tratamiento, B) solo HCLQ ó C) HCLQ+Azitro de acuerdo a las guías clínicas propias del hospital. El resultado a medir fue muerte intra-hospitalaria. La edad media de los pacientes era de 71 años. En el análisis que pondera las demás variables relacionadas con la mortalidad encuentran que la utilización de HCLQ+Azitro frente a “ningún tratamiento” está inversamente asociada al resultado de muerte con un Riesgo Relativo (HR) de 0,265 (95%IC). Concluyen: **“el estudio encuentra una proporción menor de mortalidad en los pacientes tratados con**

**la combinación HCLQ+Azitromicina. Las razones de esta asociación necesitan más investigación”****REMDESIVIR**

Respecto al remdesivir, el 21 de agosto se publican en el Journal of the American Medical Association (JAMA) los resultados de un estudio clínico controlado y randomizado<sup>12</sup> llevado a cabo en 105 hospitales de Europa, Asia y EEUU. El estudio está financiado por Gilead Sciences, compañía fabricante del remdesivir. Firman la publicación 23 autores, muchos, jefes de servicios de hospitales universitarios; entre los cuales están la Paz de Madrid y el Clínico de Barcelona. El primer firmante Christopher D.Spinner pertenece a un hospital de Munich. Todo el diseño, protocolo y evaluación de datos fue acordado por Gilead, la FDA y los Investigadores. Se contrató una entidad independiente para organizar la recogida de datos en cada hospital y otro comité independiente para monitorizar y revisar la evaluación de datos. Todos los autores tuvieron acceso al primer borrador del estudio y revisaron la versión final autorizando la publicación. El estudio tuvo como objetivo principal determinar la eficacia del tratamiento con remdesivir, durante 5 ó 10 días, comparándolo con los tratamientos habituales en ese momento en cada hospital. Los pacientes se asignaron aleatoriamente al tratamiento standard, al tratamiento durante 5 días o al tratamiento durante 10 días. La pauta de administración era de 200 mg intravenoso el día 1 de tratamiento, seguido de 100 mg/día los siguientes. El resultado se medía según el estado clínico del paciente 11 días después del inicio del tratamiento. La edad media de todos los pacientes fue de 57 años. Concluyen que **no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes mantenido con tratamiento standard y los pacientes que recibieron remdesivir durante 10 días; Si hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron remdesivir durante 5 días, señalando los autores que esas diferencias**

**parecen de dudosa importancia clínica.** No tienen explicación para la pequeña diferencia positiva en los que se trataron 5 días respecto a los de 10.

Este estudio da lugar a un editorial del 14 de septiembre en la misma revista<sup>13</sup> que compara los tres estudios RCT sobre remdesivir publicados hasta el momento y concluye: 1) no está claro que población puede beneficiarse de este fármaco. 2) no está clara cuál es la duración óptima del tratamiento 3) no están claros cuáles son los resultados clínicos concretos 4) tampoco está claro su efecto relativo en presencia de dexametasona u otro corticosteroide. Reconocen que algunos de los resultados sugieren que remdesivir podría ayudar a la recuperación de millones de individuos, pero el coste de producir y distribuir este medicamento a gran escala no ofrece un beneficio incremental sobre el uso de corticosteroides que están ampliamente distribuidos y son muy baratos.

## CONCLUSIÓN

Revisadas estas nuevas aportaciones sobre la eficacia de ambos medicamentos para el tratamiento incipiente de la Covid-19 parece dudoso que se haya encontrado la solución.

En nuestro país, la accesibilidad a la HCLQ bajo el nombre comercial de Dolquine o de los genéricos comercializados, fue restringida a nivel comunitario con vigilancia de dispensación, solo para los pacientes con lupus o similares que estuviesen en tratamientos anteriores. La falta de datos recientes de consumo intrahospitalario nos hace ignorar cuánto fue el incremento de gasto para estos fármacos en los hospitales y cuántos pacientes pudieron beneficiarse de ellos durante esta pandemia. Un estudio detallado de cuál fue realmente la utilización intra y extrahospitalaria de estos dos



medicamentos nos dará la perspectiva real de su aceptación profesional por los farmacéuticos durante estos primeros meses de pandemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez de Toledo F. Los avatares de la hidroxiclороquina y la COVID19. Pharm Care Esp. 2020; 22(3): 185-194
2. 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>
3. 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>
4. -Joseph Magagnoli SN, Felipe Pereira, Tammy Cummings, James W Hardin, S Scott Sutton, Jayakrishna Ambat. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv.2020 Apr 21;2020.04.16.20065920. doi: 10.1101/2020.04.16.20065920. Preprint
5. Membrillo FJ, Ramírez-Olivencia G. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. Hospital Gómez Ulla. Madrid. doi:10.20944/preprints.202005.0057.v1
6. 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)
7. Gautret P, Lagier JC , Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents .2020; 56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Cloroquina poderá ser usada em casos graves do coronavirus. Brazil. Ministerio da Saude, May 25 2020.
9. Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
10. Lauriola M, Pani A et al. Effect of combination therapy of hydroxychloroquine and azithromycin on mortality in COVID-19 patients. Clinical and Translational Science. DOI: [10.1111/cts.12860](https://doi.org/10.1111/cts.12860) Policlinico di Monza [20.79](https://doi.org/10.79) University of Milan
11. Eli S. Rosenberg, PhD; Elizabeth M. Dufort, MD; Tomoko Udo, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.8630 11 Mayo 2020

Publicaciones sobre hidroxiclороquina y remdesivir: actualización septiembre 2020

Álvarez de Toledo F.

❖ INFORMES Y OPINIONES

12. Christoph D. Spinner MD, et *al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(11):1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349 Published online August 21, 2020.
13. Erin K, Mckreary, Derek C. Angus. Efficacy of Remdesivir in Covid-19 Editorial *JAMA* 2020, 324(11):1041-1042