

Del Perfil de Seguridad de la Hidroxicloroquina

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.

Centro de Pensamiento "Medicamentos, Información y Poder", Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Qué desinformación la que se ha generado acerca de la Hidroxicloroquina (HCQ), un medicamento usado hace décadas principalmente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y que, recientemente, se observó *in vitro*, es decir en experimentación en el laboratorio, que inhibe la replicación del SARS-Cov-2, virus responsable de la enfermedad COVID-19 [1]. Esta observación motivó el inicio de cientos de estudios para el tratamiento de la enfermedad.

¿Estaremos enfrentados, una vez más, a refutar el principio de Ockham, que afirma que, en igualdad de condiciones, la explicación más sencilla suele ser la más probable? Qué difícil acertar en este caso. Lo más procedente será esperar que los estudios, más que los estudiosos, nos den la respuesta, y que no sigamos en el camino de la incertidumbre y las conjeturas.

El revuelo fue causado por la publicación del estudio observacional de Mehra y colaboradores [2], en el cual se observó un riesgo significativo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 que recibieron HCQ. Estos autores utilizaron un registro multinacional ("*Surgisphere*") para llevar a cabo los análisis. Ese mismo registro les había previamente permitido a los mismos autores publicar que "la enfermedad cardiovascular subyacente se asocia con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes COVID-19", sin mencionar en este análisis, de los mismos datos, la HCQ [3].

Estas dos publicaciones son fragmentadas; es decir, el estudio observacional se partió en porciones que se publicaron como artículos independientes en diferentes revistas, y deben ser leídas con cuidado. En palabras de los autores, el estudio publicado en Lancet debe ser interpretado con cautela. "*Debido al diseño del estudio observacional, no se puede excluir la posibilidad de factores de confusión no medidos. (...) Una relación de causa y efecto entre la HCQ y la supervivencia no debe inferirse. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados antes de poder llegar a alguna conclusión. Tampoco se estableció si la asociación de mayor riesgo de muerte en el hospital estuvo directamente relacionada con el riesgo cardiovascular, ni tampoco realizamos un análisis de dosis-respuesta del fármaco con los riesgos observados*", afirman los autores.

El riesgo cardiovascular aumentado de la HCQ en COVID-19 puede deberse a su uso indiscriminado, sin minimización de los riesgos, debido a la difusión de su potencial beneficio y a decisiones apresuradas sobre la compra y el consumo.

Para construir la evidencia clínica son necesarias la investigación, la paciencia y la prudencia. Hay más de 200 estudios en curso en los que la HCQ se evalúa como tratamiento para la COVID-19 (<https://clinicaltrials.gov/>). Pero hay dos que han llamado la atención en estos días, dado las organizaciones que los adelantan, lo grande de los mismos y las posiciones que han tomado a raíz de la publicación en Lancet. Estos son, el estudio “*Recovery*”, de la Universidad de Oxford en el Reino Unido y otras instituciones (www.recoverytrial.net); y el estudio “*Solidarity*”, en el que participa la Organización Mundial de la Salud (OMS) [4].

En un comunicado, Peter Horby y Martin Landray, investigadores principales del estudio “*Recovery*”, afirman: “este estudio es actualmente el ensayo controlado aleatorizado más grande de HCQ para la COVID-19, pero aún no es lo suficientemente grande como para detectar (o descartar) efectos moderados pero importantes del tratamiento”. Y son claros, el estudio continúa: “el Comité de Monitoreo de Datos no vio ninguna razón convincente para suspender el reclutamiento por razones de seguridad y recomendó que el ensayo continúe” [5].

Por el contrario, la OMS suspendió la HCQ del estudio “*Solidarity*”. Decisión prudente y, pareciera, transitoria para el análisis parcial de desenlaces de seguridad. Fue la decisión más sencilla. ¿Se optó por el principio de Ockham? No obstante, la forma en que se divulgó hace pensar a muchos que la HCQ no es eficaz para la COVID-19 y que podría ser muy peligrosa.

La transmisión y recepción inadecuada del mensaje podrían ser peligrosas en sí mismas. En efecto, existen millones de personas con enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren, entre otras, que toman HCQ, a dosis distintas a las que se han usado en la COVID-19 pero por períodos de tiempo muy prolongado, con una buena tolerabilidad.

La COVID-19 es una enfermedad en donde varias fases se superponen a lo largo de la misma. Estas fases son el resultado de mecanismos inmunológicos diversos. Por lo tanto, cualquier tratamiento que se evalué en estos pacientes debe considerar tanto el tipo de paciente, para la minimización de los riesgos potenciales, como el momento de la evolución de la enfermedad en la que se administre dicho medicamento.

Adicionalmente, así como no siempre la inferencia estadística implica una inferencia biológica, es muy distinto dar una recomendación para tratar una enfermedad que la necesidad de investigar para conocer mejor dicha enfermedad. En este sentido, la recomendación de la Asociación Colombiana de Infectología es clara y oportuna: “sugiere no usar en la práctica clínica HCQ o cloroquina en pacientes con COVID-19. Solo se considerará su uso en experimento clínico aprobado”. Así ha debido ser desde el principio.

¿Y si lo más probable no lo es? Solo la investigación, la paciencia y la prudencia nos darán la respuesta.

Perfil de Seguridad de la Hidroxicloroquina

La HCQ es un medicamento inmunomodulador que se utiliza actualmente, y desde hace más de 50 años, para tratar principalmente las enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, entre otras [6]. Su perfil de seguridad ha sido ampliamente estudiado. Es bien sabido que a dosis mayores a 1.2 gr al día podría tener repercusiones relacionadas con interacciones farmacológicas o eventos adversos serios [7]. Sin embargo, estos esquemas terapéuticos son raros y en la actualidad la dosis terapéutica no excede los 5 mg/kg [8].

Aunque los principales eventos adversos relacionados con este medicamento incluyen la toxicidad ocular y las manifestaciones dermatológicas [9], es bien sabido que estas manifestaciones son poco frecuentes y se presentan en menor proporción en comparación con la cloroquina [10]. Respecto a la toxicidad ocular, la frecuencia anual de maculopatía es menor al 1%. Esta tendencia se mantiene después de 10 años de tratamiento, y existen reportes de una frecuencia del 4% en individuos que han utilizado este medicamento por más de 20 años [11]. Por otro lado, las manifestaciones dermatológicas comprenden el eritema cutáneo, el prurito y la hiperpigmentación. Estas manifestaciones están relacionadas con la exposición solar repetitiva y se presentan en una frecuencia entre el 4% y el 11.5 % [9]. Se debe resaltar, que la recomendación de evitar la exposición solar y el uso continuo de bloquear solar se relacionan con una menor aparición de dichas manifestaciones.

Recientemente ha surgido preocupación por la relación entre el tratamiento con HCQ y la aparición de eventos adversos serios como arritmias cardiacas. Este fenómeno se encuentra relacionado con dos factores: las interacciones farmacológicas y el perfil de comorbilidades del paciente. En la primera, la HCQ puede inhibir el metabolismo de algunos medicamentos como la digoxina o el metoprolol (mediado por competición con la CYP2D6). Estas interacciones deben tenerse en cuenta debido a la posible aparición de arritmias cardiacas

relacionadas con prolongación del intervalo QT [7]. Adicionalmente, existe evidencia de este fenómeno en pacientes tratados con azitromicina, la cual podría estar relacionada con eventos cardiovasculares similares [12]. Sin embargo, se ha descrito que estas manifestaciones son raras en la monoterapia (frecuencia menor al 0.4%), y están directamente relacionadas con la dosis a la cual es administrada; es decir, dosis mayores a 1.2 gr al día [13,14]. Por lo tanto, la probabilidad de presentar estos eventos adversos con HCQ es baja si es utilizada a las dosis correctas, y con una adecuada evaluación de las interacciones farmacológicas. En la Tabla 1 se describen los efectos adversos de la HCQ a las dosis utilizadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Tabla 1. *Eventos adversos relacionados con el consumo de Hidroxicloroquina en pacientes con enfermedades autoinmunes*

Evento Adverso	Frecuencia	Referencia
Erupción Cutánea	4 - 11.5 %	[10,11]
Síntomas gastrointestinales	7.1 %	[10]
Despigmentación	4.9 %	[11]
Maculopatía	1 % - 4 %	[10,11]
Cefalea	1.9 %	[10]
Alopecia	1.3 %	[10]
Síntomas Constitucionales	1.1 %	[10]
Ototoxicidad	0.9 %	[10]
Insomnio	0.9 %	[10]
Neuropatía Periférica	0.8 %	[10]
Transaminitis	0.8 %	[10]
Prurito	0.6%	[11]
Steven-Johnson	0.4 %	[11]
Tremor	0.4 %	[10]
Arritmia	0.4 %	[10]
Disnea	0.2 %	[10]
Pancitopenia	0.2 %	[10]
Anemia hemolítica por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	No existe asociación con el consumo de HCQ	[15,16]

Referencias

- [1] X. Yao, F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, X. Liu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, S. Zhan, R. Lu, H. Li, W. Tan, D. Liu, In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clin. Infect. Dis.* (2020). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
- [2] M.R. Mehra, S.S. Desai, F. Ruschitzka, A.N. Patel, Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis, *Lancet.* (2020). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- [3] M.R. Mehra, S.S. Desai, S. Kuy, T.D. Henry, A.N. Patel, Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19, *N. Engl. J. Med.* (2020) *NEJMoa2007621*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- [4] WHO, “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments, (2020). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
- [5] P. Horby, M. Landray, Recruitment to the RECOVERY trial, *Communication.* (2020) 1–2. https://www.recoverytrial.net/files/professional-downloads/recovery_noticetoinvestigators_2020-05-24_1422.pdf.
- [6] E.A. Shippey, V.D. Wagler, A.N. Collamer, Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance., *Cleve. Clin. J. Med.* 85 (2018) 459–467. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.17034>.
- [7] E. Schrezenmeier, T. Dorner, Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology., *Nat. Rev. Rheumatol.* 16 (2020) 155–166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>.
- [8] N. Abdulaziz, A.R. Shah, W.J. McCune, Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update., *Curr. Opin. Rheumatol.* 30 (2018) 249–255. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000500>.
- [9] F.R. Spinelli, E. Moscarelli, F. Ceccarelli, F. Miranda, C. Perricone, S. Truglia, C. Garufi, L. Massaro, F. Morello, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti, Treating lupus patients with antimalarials: analysis of safety profile in a single-center cohort, *Lupus.* 27 (2018) 1616–1623. <https://doi.org/10.1177/0961203318781008>.
- [10] L. Mittal, L. Zhang, R. Feng, V.P. Werth, Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study, *J. Am. Acad. Dermatol.* 78 (2018) 100-106.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.061>.
- [11] N. Abdulaziz, A.R. Shah, W.J. McCune, Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update, *Curr. Opin. Rheumatol.* 30 (2018) 249–255. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000500>.
- [12] G. Trifirò, M. de Ridder, J. Sultana, A. Oteri, P. Rijnbeek, S. Pecchioli, G. Mazzaglia, I.

- Bezemer, E. Garbe, T. Schink, E. Poluzzi, T. Frøslev, M. Molokhia, I. Diemberger, M.C.J.M. Sturkenboom, Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia, *CMAJ*. 189 (2017) E560–E568. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160355>.
- [13] C.-Y. Chen, F.-L. Wang, C.-C. Lin, Chronic Hydroxychloroquine Use Associated with QT Prolongation and Refractory Ventricular Arrhythmia, *Clin. Toxicol.* 44 (2006) 173–175. <https://doi.org/10.1080/15563650500514558>.
- [14] M.G.S. Borba, F.F.A. Val, V.S. Sampaio, M.A.A. Alexandre, G.C. Melo, M. Brito, M.P.G. Mourão, J.D. Brito-Sousa, D. Baía-da-Silva, M.V.F. Guerra, L.A. Hajjar, R.C. Pinto, A.A.S. Balieiro, A.G.F. Pacheco, J.D.O. Santos, F.G. Naveca, M.S. Xavier, A.M. Siqueira, A. Schwarzbald, J. Croda, M.L. Nogueira, G.A.S. Romero, Q. Bassat, C.J. Fontes, B.C. Albuquerque, C.-T. Daniel-Ribeiro, W.M. Monteiro, M.V.G. Lacerda, Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, *JAMA Netw. Open*. 3 (2020) e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.
- [15] S. Mohammad, M.E.B. Clowse, A.M. Eudy, L.G. Criscione-Schreiber, Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients., *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 70 (2018) 481–485. <https://doi.org/10.1002/acr.23296>.
- [16] S. Mohammad, M. Clowse, A. Eudy, L. Criscione-Schreiber, Hydroxychloroquine is not associated with Hemolytic Anemia in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) deficient patients [abstract], *Arthritis Rheumatol.* 68 (2016) 5–6. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328894>.