

## **Seguridad cardiovascular de la hidroxiclороquina en la pandemia de COVID-19**

Ante la pandemia de COVID-19, el Dr. Zaidel y col. publicaron en el número anterior de la revista una extensa revisión sobre los aspectos cardiológicos del uso de hidroxiclороquina (HCQ) y cloroquina (CLQ)<sup>1</sup>.

Estos autores señalan que, en pacientes con lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoidea tratados en forma crónica con HCLQ y CLQ, se halló una reducción en el riesgo cardiovascular del 28% al 59%, sobre la base de una revisión sistemática de 19 ensayos clínicos con 19 679 pacientes. Además, mencionan un informe de la OMS acerca de seguridad cardiovascular de los antimaláricos en el cual, sobre 23 774 sujetos tratados con CLQ, se registró un total de 10 muertes de causa no categorizada, lo que corresponde a 0.04% de mortalidad que podría ser atribuible al tratamiento. La conclusión de los autores es que estos fármacos son relativamente seguros desde el punto de vista cardiovascular<sup>1</sup>.

En dosis de 400 mg por día en forma prolongada, la HCQ viene siendo el estándar de oro en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico porque demostró mejorar la supervivencia global y reducir los episodios trombóticos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y mejorar los resultados en el embarazo de mujeres con lupus eritematoso sistémico, así como la incidencia de bloqueo cardíaco congénito en neonatos de madres lúpicas con anticuerpos anti-Ro circulantes<sup>2</sup>.

Este escenario, basado en la evidencia del uso de estos tratamientos en sus indicaciones aprobadas (enfermedades reumáticas y malaria), contrasta con lo observado en un estudio caso-control de gran escala publicado el 22 de mayo 2020 en la revista *The Lancet* por Mehra y col.<sup>3</sup>. Este estudio utilizó datos de 671 hospitales sobre pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 e incluyó 1868 casos tratados con CLQ, 3016 con HCQ, 3783 con CLQ más macrólido, 6221 con HCQ más macrólido y 81 144 controles que no recibieron dichas drogas.

Utilizando un modelo de regresión de Cox (controlado por múltiples confusores) corroborado mediante puntaje de propensión, el estudio mostró un aumento significativo en el riesgo de mortalidad hospitalaria con los cuatro esquemas de tratamiento en comparación con el grupo control (*hazard ratio* [HR] de 1.33 [IC 95% 1.22-1.45]<sup>3, 4</sup>. La incidencia de arritmias ventriculares, definidas como taquicardia ventricular no sostenida, o sostenida o fibrilación ventricular, fue más frecuente en el grupo tratado (4.3%-8.1%) *versus* el grupo control (0.3%),  $p < 0.0001$ <sup>3, 4</sup>.

Hay varios interrogantes al estudio<sup>4</sup>. ¿Puede la gran diferencia de mortalidad en los tratados en relación a los controles (127% mayor) explicarse solo por la medicación? Las causas de muerte no fueron identificadas<sup>4</sup>. La relación de las arritmias con dosis de medicamento y prolongación de QT no fue estudiada<sup>4</sup>. La caracterización de la gravedad de la enfermedad se basó solo en SpO<sub>2</sub> < 94% y qSOFA < 1. Tampoco están descriptos los motivos de la indicación de tratamiento *versus* no indicación de tratamiento. La incidencia de prolongación de QT en las Unidad de Cuidados Críticos oscila entre 24% y 61% según las distintas publicaciones<sup>5</sup>. Las principales causas, excluyendo las farmacológicas, son trastornos hidroelectrolíticos, insuficiencia renal y hepática, pacientes >65 años, género femenino, bajo índice de masa corporal, menor temperatura corporal, diabetes y enfermedad cardíaca previa. Además, con el empeoramiento de los *scores* APACHE y SOFA, aumenta significativamente la incidencia de prolongación de QT<sup>5</sup>. La relación de estos factores con los eventos tampoco fue estudiada. La asociación de HCQ con macrólidos, a través de su interacción a nivel del sistema citocromo P450, tiene mayor riesgo potencial de prolongar el intervalo QT y asociarse con arritmias ventriculares. Por eso entendemos que no es una asociación que se debiera prescribir en la práctica clínica. El estudio de Mehra y col. es un estudio caso-control observacional, con utilización de datos electrónicos secundarios y, por ende, de menor grado de evidencia. En base a lo mencionado, no se puede descartar la presencia de múltiples factores de confusión que no hayan sido recabados y que sesguen los resultados. Lamentablemente, hay muy pocos estudios experimentales aleatorizados controlados con HCQ y CLQ en el tratamiento de SARS-CoV-2. Una revisión sistemática reciente encontró solo dos estudios controlados de pocos pacientes realizados en China, de resultados no concluyentes<sup>6</sup>. Existe urgencia en contar con estudios aleatorizados controlados adecuadamente diseñados. Las últimas recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación sugieren que se necesita confirmación de ensayos clínicos aleatorios y que estos regímenes farmacológicos no deben usarse fuera de los ensayos clínicos. Ante esta necesidad, resultó sorprendente la decisión tomada el 23 de mayo 2020 por la OMS de suspender temporalmente la rama de HCQ del estudio "SOLIDARITY" en base a los resultados del estudio de Mehra y col. Esta decisión nos pareció discutible desde el punto de vista metodológico dado que el estudio "SOLIDARITY" tiene un comité independiente de monitoreo de seguridad de datos y eficacia con análisis interinos pautados y fronteras estadísticas claras para interrumpir el estudio si hay evidencia incontrovertible de mayor riesgo

o beneficio. El 3 de junio 2020, luego de la reunión del mencionado comité, la OMS anunció que en base a los datos disponibles de mortalidad no había razones para modificar el protocolo y que reanudaban el reclutamiento en la rama con hidroxycloloquina<sup>7</sup>.

Creemos que la decisión inicial de la OMS de suspender en forma apresurada la rama con hidroxycloloquina del estudio SOLIDARITY sentó un precedente negativo para los investigadores que seguramente estarán más reticentes a conducir los estudios diseñados para dar una respuesta científicamente sólida sobre la seguridad y eficacia del tratamiento.

De inmediato, la comunidad científica empezó a plantear gravísimas dudas sobre la calidad y el origen los datos utilizados en la publicación en la revista *The Lancet* y otra igualmente relevante del mismo autor sobre seguridad cardiovascular de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II en enfermedad por SARS-CoV-2 publicada en la revista *The New England Journal of Medicine*<sup>8, 9</sup>. Esto llevó a una solicitud de auditoría de la base de datos que fue negada, bajo un argumento de confidencialidad, lo que obligó a Mehra y col. a retractar sus artículos de ambas revistas<sup>10</sup>.

En el marco de la pandemia por COVID-19, la investigación clínica observacional tiene un rol de gran relevancia. No obstante, debe ser realizada bajo estrictas guías de buena práctica fármaco-epidemiológica con métodos y datos pasibles de auditorías independientes. Finalmente, aún no sabemos si la HCQ es segura o eficaz en el tratamiento del SARS-CoV-2. Por ese motivo, creemos necesario responder esa pregunta en un marco de mejor calidad de evidencia, con estudios clínicos aleatorizados de tipo pragmático, donde incluso se pueda investigar si existen subgrupos que se beneficien o donde sea más riesgoso el tratamiento.

Raúl Bozzo<sup>1</sup>, Fabiana Ibelli<sup>2</sup>, Dario Scublinsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Epidemiología y Prevención Cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA),

<sup>2</sup>Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA),

Buenos Aires, Argentina

e-mail: rbozzo@icba.com.ar

1. Zaidel EJ, Wyss Quintana FS, Sosa Liprandi A, et al. Hidroxycloloquina. Mensajes desde la cardiología en tiempos de pandemia por coronavirus. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 271-4.
2. Durcan L, Winegar DA, Connelly MA, Otvos JD, Magder LS, Petri M. Longitudinal evaluation of lipoprotein variables in systemic lupus erythematosus reveals adverse changes with disease activity and prednisone and more favorable profiles with hydroxychloroquine therapy. *J Rheumatol* 2016; 43: 745-50.
3. 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. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. En: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31180-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf); consultado junio 2020.
4. Funck-Brentano C, Salem J-E. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous? *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31174-0. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31174-0. Online ahead of print.
5. Hoogstraaten E, Rijkenberg S, Van der Voort PH. Corrected QT-interval prolongation and variability in intensive care patients. *J Crit Care Med* 2014; 29: 835-9.
6. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An updated systematic review of the therapeutic role of hydroxychloroquine in Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Invest* 2020; 1-11. doi: 10.1007/s40261-020-00927-1. Online ahead of print.
7. World health organization. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments. En: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>; consultado junio 2020.
8. The Lancet editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31290-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31290-3. Online ahead of print.
9. Rubin EJ. Expression of concern: Mehra MR et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa.2007621. Online ahead of print.
10. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Online ahead of print.