

Efectos adversos cardíacos de hidroxiclороquina y la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados para COVID-19

Hemos leído con atención y agrado la carta presentada por los doctores Bozzo, Ibelli, y Scublinsky¹ en relación a nuestra revisión recientemente publicada²; acerca del perfil de seguridad cardiovascular de la hidroxiclороquina (HCLQ) y la cloroquina (CLQ). En dicha revisión, habíamos incluido publicaciones en las que la HCLQ se utilizó para el tratamiento de enfermedades reumatológicas y malaria, hallando al fármaco seguro desde el punto de vista cardiovascular en dichas condiciones clínicas².

Sin embargo, el uso de HCLQ o CLQ en otras condiciones como la infección por SARS-CoV-2, así como el uso de otros antimicrobianos o antiinflamatorios concomitantes, podría presentar un escenario distinto en relación al perfil de eventos adversos. La hipoxemia y las alteraciones en el medio interno son, sin dudas, condicionantes para el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares tales como arritmias y alteraciones hemodinámicas. Por ello, el perfil de seguridad de este fármaco debería ser evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. Incluso, la seguridad y eficacia del mismo se han vuelto cuestiones de estado en otras latitudes³.

Los autores se refieren en forma extensa en su carta a un artículo observacional retrospectivo, que había informado potenciales efectos adversos graves provocados por la HCLQ⁴, pero que luego fue retractado por parte de sus autores al no poder auditar la data de manera independiente, por lo que consideramos inapropiado considerar dicha información para tomar decisiones clínicas ni emitir opiniones acerca de sus resultados⁴.

Al momento de la recepción de la carta, 8 de junio de 2020, hemos realizado una nueva pesquisa en MEDLINE vía PubMed, y encontramos 343 publicaciones relacionadas con HCLQ o CLQ y coronavirus, pero al seleccionar entre ellas cuáles eran ensayos clínicos aleatorizados, los resultados fueron solo tres:

-Wei Tang y col.⁵ Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, coordinado desde Shanghai, China. En 150 pacientes (casi todos casos leves a moderados), se administró HCLQ a dosis altas en el día 16 luego del inicio de síntomas, y el criterio de valoración fue la mejoría clínica al día 28. No se observaron beneficios con la intervención. Con respecto a efectos adversos, solo se informó diarrea y no se evidenciaron eventos cardíacos adversos excesivos (solo un caso de bradicardia sinusal, uno de hipertensión, y uno de hipotensión ortostática).

-Jun Chen y col.⁶, también de Shanghai, evaluaron 30 pacientes, en un estudio unicéntrico, con enfermedad

moderada, con el objetivo de determinar si dosis de 400 mg al día de HCLQ por 5 días, eran útiles para negativizar los hisopados nasofaríngeos al día 7. No se hallaron resultados beneficiosos con el tratamiento, y no se registraron eventos adversos cardiovasculares.

-Mayla Borba y col.⁷ en Brasil compararon dos esquemas terapéuticos con CLQ, hallando mayor tasa de prolongación del intervalo QT con el uso a dosis elevadas. Lamentablemente, algunas cuestiones metodológicas limitan la calidad de la información: sobre 440 pacientes requeridos para determinar eventos, este análisis es un corte interino de seguridad sobre 81 casos. Por otro lado, la falta de un grupo control sin CLQ debilita el poder para demostrar una relación directa entre la intervención y el evento.

Nuestro grupo considera que utilizar la información de ensayos clínicos controlados debería ser primordial para determinar la seguridad de un fármaco. No hemos revisado *pre-prints* (pre-impresiones) u otra información que se publica en medios de prensa o redes sociales, pero que no haya sido evaluada por revisores imparciales y publicada con el método científico apropiado.

A modo de ejemplo, otros autores han publicado una revisión sistemática de prolongación del intervalo QT y han informado que, hasta un 10% de los pacientes tratados con HCLQ por infección con COVID-19, desarrollaron significativa prolongación del intervalo QT en un análisis de 14 estudios, algunos observacionales, e incluyendo información de pacientes con malaria y COVID-19⁸. Esta diferencia marcada entre los ensayos clínicos controlados y las observaciones debe ser aclarada en ensayos a mayor escala, con evaluaciones de eventos cardíacos adversos en forma clara y protocolizada.

Agradecemos nuevamente la atención que generó nuestra revisión, y resaltamos tres aspectos, la seguridad cardiovascular de HCLQ en malaria y enfermedades reumatológicas, la posibilidad teórica de presentar efectos adversos cardíacos si la HCLQ se usa en situaciones de hipoxemia, alteraciones hidroelectrolíticas, o en combinación con otros fármacos, y finalmente la necesidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados a gran escala para poder evaluar con certeza la seguridad y eficacia de este fármaco.

*Ezequiel J. Zaidel, Fernando S. Wyss Quintana,
Álvaro Sosa Liprandi, Iván Mendoza,
Manlio F. Márquez, Elaine Nuñez, Marcia Barbosa,
Adrián Baranchuk*

En representación del Grupo de Trabajo COVID-19 de la Sociedad Interamericana de Cardiología
e-mail: ezezaidel@gmail.com

1. Bozzo R, Ibelli F, Scublinsky D. Seguridad cardiovascular de la hidroxiclороquina en la pandemia de COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020; en prensa.
2. Zaidel EJ, Wyss Quintana FS, Sosa Liprandi A, et al. Hidroxiclороquina. Mensajes desde la cardiología en tiempos de pandemia por coronavirus. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 271-4.
3. CNN politics. Trump's physician releases letter on President taking hydroxychloroquine. En: <https://edition.cnn.com/2020/05/18/politics/trump-physician-on-hydroxychloroquine/index.html>; consultado junio de 2020.
4. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)31180-6.
5. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369:m1849.
6. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49: 215-9.
7. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. 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: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208857.
8. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm* 2020; S1547-5271(20)30431-8.

Holmes: [...] It is a capital mistake to theorize before one has data. Insensibly one begins to twist facts to suit theories, instead of theories to suit facts [...].

Holmes: [...] Es un error capital teorizar antes de tener datos. Insensiblemente uno comienza a distorsionar los hechos para que encajen con las teorías, en vez de que las teorías encajen con los hechos [...].

Arthur Conan Doyle (1859-1930)

A Scandal in Bohemia. The Original Illustrated "Strand". Sherlock Holmes. The Complete Facsimile Edition. Ware (UK); Wordsworth, 1989; p 119