



Nota informativa sobre l'evidència actual de l'eficàcia i seguretat de la hidroxicloroquina i l'azitromicina com a tractament o prevenció de la COVID-19

Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Gerència del Medicament – Àrea Assistencial
Servei Català de la Salut

Hidroxicloroquina

- La hidroxicloroquina i la cloroquina són medicaments ben coneguts des de fa molt temps que s'utilitzen en el tractament de la malària i també d'algunes malalties autoimmunitàries, com l'artritis reumatoide i el lupus eritematós sistèmic.
- En pautes curtes, aquests tractaments són relativament segurs, si bé poden produir interaccions farmacològiques amb altres tractaments, com lopinavir/ritonavir o azitromicina, i incrementar el risc d'arrítmies potencialment greus.
- En les darreres setmanes s'ha parlat molt de la potencial eficàcia de la hidroxicloroquina en el tractament dels pacients amb COVID-19, i s'han generat grans expectatives en els professionals sanitaris i en la població sobre la seva utilitat en la profilaxi i el tractament d'aquesta malaltia. En conseqüència, la demanda d'aquest medicament s'ha incrementat mundialment i s'han generat problemes de subministrament.
- Recentment, s'han publicat dos estudis realitzats a la Xina. En un dels assaigs clínics es van incloure 30 pacients per avaluar l'eficàcia i la seguretat de la hidroxicloroquina enfront de la teràpia convencional. No es van observar diferències entre els dos grups en la detecció viral a la nasofaringe el dia 7 de tractament, en el temps fins a la normalització de la temperatura corporal des del moment de la hospitalització ni en la milloria radiològica. L'estudi presenta limitacions de validesa interna i externa, com el disseny obert, el nombre reduït de pacients i la manca d'informació sobre variables clíniques rellevants.
- En el segon assaig clínic es van incloure 62 pacients diagnosticats de pneumònia COVID-19 confirmada i amb valors de saturació d'oxigen > 93%. Es va comparar la hidroxicloroquina afegida al tractament convencional enfront del grup control que va fer un tractament convencional amb antivirals, oxigen, antimicrobians i immunoglobulines, amb corticoides o sense. El temps fins a la recuperació clínica de la febre i la tos es va reduir de tres a dos dies en el grup de tractament amb hidroxicloroquina respecte al grup control. El 81% dels pacients tractats amb hidroxicloroquina van presentar milloria radiològica de la pneumònia davant d'un 55% dels pacients en el grup control. L'estudi també va tenir limitacions com el disseny obert, les diferències en les característiques

clínicues dels pacients dels dos grups, la valoració de les variables radiològiques que va ser subjectiva i el nombre reduït de pacients inclosos.

- En aquest moment, les dades d'eficàcia d'aquest medicament en el tractament de la COVID-19 es basen en estudis d'experimentació *in vitro* enfront del virus SARS-CoV-2 i en els resultats d'alguns estudis clínics molt preliminars. Encara no hi ha una evidència sòlida sobre el seu potencial terapèutic en el maneig de la malaltia. Hi ha múltiples assaigs clínics en curs que podran donar resposta a la utilitat real d'aquest medicament.

Hidroxicloroquina combinada amb azitromicina

- L'azitromicina és un antibiòtic de tipus macròlid ben conegut i àmpliament emprat, principalment, en el tractament d'infeccions del tracte respiratori superior, que també s'ha proposat com a tractament de la COVID-19 combinat amb hidroxicloroquina.
- Fa uns dies es va publicar l'anàlisi d'una sèrie de casos que incloïa 42 pacients francesos ingressats amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2. Aquesta sèrie recull els resultats de 14 pacients tractats amb hidroxicloroquina, 6 pacients tractats amb hidroxicloroquina més azitromicina, i 16 pacients sense tractament específic. La publicació mostra el nombre de pacients amb càrrega viral negativa a les secrecions de la nasofaringe als sis dies de tractament, que va ser de 57% (8/14) en el grup d'hidroxicloroquina, 100% (6/6) en el grup d'hidroxicloroquina combinat amb azitromicina i 12,5% (2/16) en el grup sense tractament. No obstant això, a un dels pacients tractats amb hidroxicloroquina i azitromicina es va tornar a detectar presència viral al vuitè dia de tractament.
- La publicació d'aquest estudi presenta problemes metodològics i no permet extreure'n conclusions robustes atès que el disseny no és aleatoritzat i, per tant, no es pot assumir que els pacients que van rebre els diferents tractaments fossin comparables entre si i amb els que no van rebre cap tractament que procedien d'un centre diferent. D'altra banda, el nombre de pacients inclosos va ser molt limitat i els pacients tenien simptomatologia clínica i característiques basals molt diferents. A més, el mètode de detecció de la càrrega viral va ser diferent entre els pacients inclosos, la durada del seguiment molt breu i no hi havia dades sobre resultats clínics.
- El mateix grup de l'estudi anterior acaba de publicar els resultats d'una sèrie de 80 pacients diagnosticats de COVID-19 en el mateix centre, però que no són la totalitat dels pacients tractats, sinó que només s'inclouen en l'anàlisi els que com a mínim van rebre tres dies de tractament i tenien un seguiment d'almenys sis dies. Sis dels pacients ja s'havien tingut en compte en els resultats de l'estudi anterior. Un 92% dels pacients tenien quadres clínics de risc baix. Tots els pacients van rebre una combinació d'hidroxicloroquina i azitromicina, i se'n va avaluar la necessitat d'oxigenoteràpia o l'ingrés a la unitat de cures intensives (UCI) a partir dels tres dies de tractament, així com la capacitat de contagi (a través dels resultats de PCR quantitativa) i la durada de l'ingrés.

- Els resultats descrits sobre la negativització de la càrrega viral als set dies van ser d'un 83% dels pacients amb resultats disponibles (50 pacients, només un 62,5% de la mostra), i al vuitè dia aquest percentatge va ser d'un 93% dels pacients disponibles (35 pacients, només un 44% de la mostra).
- Els resultats mostren que un 81% (65/80) dels pacients havien rebut l'alta hospitalària en el moment de l'anàlisi de resultats, un 15% (12/80) havien requerit oxigenoteràpia, un 4% (3/80) dels pacients van ingressar a intensius i un es va morir sense ingrés a intensius. Cal destacar que els resultats clínics d'aquesta cohort són semblants als que s'han descrit, com l'evolució natural dels pacients amb COVID-19 (80% evolució lleu, 15% greu i 5% crítics o mortals), cosa que podria suggerir que l'efecte del tractament, d'existir, no canvia substancialment el curs de la malaltia.
- D'altra banda, aquesta publicació també presenta importants problemes metodològics que limiten la seva validesa, com l'absència d'un grup control, l'heterogeneïtat dels pacients inclosos, el risc de biaix per la possibilitat d'haver exclòs pacients amb mala evolució precoç, la durada de seguiment molt curta i la baixa proporció de pacients amb resultats de la PCR quantitativa disponibles.
- En aquest moment, no es pot considerar que hi hagi dades que donin suport a l'eficàcia d'aquesta combinació en el tractament de la COVID-19. Tampoc hi ha dades sobre l'ús d'azitromicina en monoteràpia. Hi ha més assaigs clínics en curs que podran donar resposta a la utilitat real d'aquest medicament.

Resum i conclusions sobre l'ús d'hidroxicloroquina i azitromicina en la COVID-19

- Les dades d'eficàcia d'hidroxicloroquina en el tractament de la COVID-19 es basen en estudis clínics força preliminars, que han inclòs un nombre reduït de pacients, i que presenten importants limitacions metodològiques de validesa interna i externa. Per tant, actualment no es disposa d'una evidència científica sòlida per justificar l'ús de rutina de la hidroxicloroquina en els pacients amb infecció per coronavirus SARS-CoV-2, ni tampoc com a profilaxi de la malaltia.
- **L'ús d'hidroxicloroquina en la prevenció i el tractament de la COVID-19 actualment només es pot justificar en el context d'ús fora de les condicions autoritzades d'acord amb les recomanacions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, com s'indica en el [document Tractament de la pneumònia per SARS-CoV-2 a l'àmbit SISCAT](#), i en el context de la recerca dels assaigs clínics en curs tal com també indica l'Agència Europea del Medicament.**
- **No hi ha dades de qualitat que permetin considerar que l'azitromicina és eficaç en el maneig de la COVID-19.** A més, cal tenir presents els seus riscos potencials en associació amb hidroxicloroquina, especialment a nivell cardíac. Així doncs, no se'n pot recomanar el seu ús de forma generalitzada. Actualment, hi ha assaigs clínics en marxa que estan avaluant la seva eficàcia i seguretat en el tractament d'aquests pacients.

- Cal prioritzar que l'ús dels dos medicaments es faci principalment segons les seves indicacions autoritzades en la fitxa tècnica, i en particular la hidroxicloroquina, per garantir que amb l'increment de la demanda no es desprotegeix els pacients que la necessiten de manera crònica per patologies autoimmunitàries greus.

Bibliografia

- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Jacques Sevestre , et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study.[pre-print]. Disponible a: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>
- CHEN Jun,LIU Danping,LIU Li,LIU Ping,XU Qingnian,XIA Lu,LING Yun,HUANG Dan,SONG Shuli,ZHANG Dandan,QIAN Zhiping,LI Tao,SHEN Yinzhong,LU Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University Medical Sciences*. Disponible a: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- 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>. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>
- Ehud Chorin, Matthew Dai, Eric Shulman, Lailt Wadhvani, Roi Bar Cohen, Chirag Barbhaiya, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. Disponible a: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1>