



Circular 538/20

NOTA INFORMATIVA

ASUNTO

Información de la AEMPS sobre la utilización de Hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19.

DESTINATARIO

Ilmo/a. Sr/a. Presidente/a del Colegio Oficial de Farmacéuticos

Adjunto se remite, para su conocimiento, Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en relación al uso de Hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19. Según esta información, cabe destacar que:

- La Hidroxicloroquina se ha mostrado eficaz contra el SARS-CoV-2 en estudios in vitro pero todavía no hay evidencia científica sólida sobre su eficacia contra la COVID-19 en humanos.
- No hay datos que indiquen que ha aumentado la incidencia de reacciones adversas por el uso de Hidroxicloroquina en pacientes de COVID-19.
- Los pacientes que ya están tomando Hidroxicloroquina dentro o fuera de los ensayos clínicos para COVID-19, así como los pacientes en tratamiento crónico con estos medicamentos, deben seguir tomándolos y, en todo caso, mantener sus seguimientos habituales con sus médicos.

Madrid, 3 de junio de 2020

LA SECRETARIA

Información acerca del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19

Fecha de publicación: 2 de junio de 2020

Categoría: la AEMPS, COVID-19

Referencia: AEMPS 18/2020

- **Es un fármaco con un perfil de seguridad y eficacia muy conocido que se utiliza como tratamiento indicado contra la malaria y diferentes enfermedades autoinmunes**
- **La hidroxiclороquina se ha mostrado eficaz contra el SARS-CoV-2 en estudios *in vitro* pero todavía no hay evidencia científica sólida sobre su eficacia contra la COVID-19 en humanos**
- **En España actualmente hay 16 ensayos clínicos autorizados en todo el territorio nacional. En todos ellos se ha pedido un análisis intermedio de seguridad a los promotores**
- **No hay datos que indiquen que ha aumentado la incidencia de reacciones adversas por el uso de hidroxiclороquina en pacientes de COVID-19**
- **Los pacientes que ya están tomando hidroxiclороquina dentro o fuera de los ensayos clínicos para COVID-19 así como los pacientes en tratamiento crónico con estos medicamentos deben seguir tomándolos y, en todo caso, mantener sus seguimientos habituales con sus médicos**

El uso de la hidroxiclороquina, y en menor medida cloroquina, como tratamiento contra la COVID-19 ha sido objeto de una gran atención en los medios. Las noticias hacen referencia a aspectos muy diferentes de su uso que van desde a utilización dentro de las situaciones autorizadas en la ficha técnica y fuera de ellas, así como al desarrollo de investigaciones clínicas con estos medicamentos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha elaborado este documento para clarificar todos estos aspectos y la postura adoptada sobre su uso en ensayos clínicos.

Uso en las condiciones autorizadas

La cloroquina y la hidroxiclороquina son principios activos que llevan mucho tiempo autorizados en diferentes medicamentos. Inicialmente fueron utilizados como tratamiento para la malaria y posteriormente han encontrado su mayor uso en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes como el lupus o la artritis reumatoide. Son, por lo tanto, medicamentos con un perfil de eficacia y seguridad bien conocido.

Es muy importante señalar que ninguno de los estudios publicados o en marcha han puesto en cuestión el uso de estos medicamentos en las enfermedades para las que ya estaban autorizados y que los pacientes que tomaban estos medicamentos pueden seguir haciéndolo siguiendo las instrucciones que han recibido de los profesionales sanitarios.

Uso como tratamiento de pacientes con COVID-19

Con el inicio de la pandemia por un virus completamente nuevo y desconocido, y ante la situación de emergencia sanitaria, los profesionales sanitarios fueron tomando decisiones de acuerdo al conocimiento existente en cada momento, escaso inicialmente y creciente – aunque sin alcanzar una evidencia sólida- conforme fueron pasando los días.

Cuando no hay medicamentos autorizados para una determinada enfermedad y mientras se desarrollan estudios, una de las estrategias es usar medicamentos que están autorizados para otras enfermedades y que podrían tener un papel en el tratamiento de la nueva enfermedad (uso off-label). Al proceso de búsqueda y eventual autorización de una nueva indicación para un medicamento que ya está autorizado y que, además, puede llevar autorizado muchos años, se conoce como reposicionamiento. Esto es lo que ha ocurrido con la hidroxicloroquina y con otros muchos medicamentos que se han utilizado fuera de las indicaciones autorizadas.

Precisamente por ser la hidroxicloroquina un medicamento con alguna evidencia inicial in vitro, ampliamente usado, con un largo recorrido y con un perfil de seguridad bien conocido, en muchos países los profesionales sanitarios comenzaron a utilizarlo con pacientes de COVID-19.

En España, la AEMPS ha coordinado, junto con las sociedades científicas, y las DG de Salud Pública y de Cartera Básica, un documento sobre los [Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2](#). En este documento se informa sobre las condiciones de acceso y se listan los diferentes tratamientos utilizados junto con información relevante para que sirva de guía para los profesionales sanitarios. El documento no contiene recomendaciones de tratamiento y siempre ha animado a que se desarrollen las investigaciones clínicas necesarias para generar conocimiento, alertando de los potenciales riesgos de todos, pero, especialmente, del uso simultáneo de medicamentos que, como la hidroxicloroquina y azitromicina, pueden multiplicar sus efectos sobre el ritmo del corazón.

Aun así, las decisiones médicas para el tratamiento se toman ante pacientes individuales y dentro de los protocolos de cada centro hospitalario. Los médicos hacen una valoración individual y en función de eso prescriben los tratamientos más adecuados. En este contexto, y con la evidencia disponible en cada momento, los centros han ido variando sus protocolos y recomendaciones, La AEMPS ha incidido, en la necesidad de extremar las precauciones, de canalizar los pacientes hacia entornos de investigación clínica, y de notificar las sospechas de reacciones adversas al sistema nacional de farmacovigilancia (ver más abajo). Y esto será así hasta que haya resultados de ensayos clínicos adecuadamente diseñados que permitan hacer un balance beneficio/riesgo en cada una de las situaciones clínicas o existan problemas de seguridad detectados que requieran medidas adicionales para minimizar los riesgos.

Uso en investigación clínica contra la COVID-19

Como ya hemos comentado, al inicio de la pandemia, diferentes datos de estudio in vitro sugerían que la hidroxicloroquina podía ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2 además de presentar efecto antiviral. Esto ocurre con muchos medicamentos in vitro que luego no demuestran ningún efecto antiviral en pacientes reales (de aquí la importancia en no precipitarse en hacer asunciones ante resultados preliminares con este u otros medicamentos). Además, ha habido hipótesis sobre que el potencial efecto de la

hidroxicloroquina en la COVID-19 no vendría de sus propiedades antivirales sino de su capacidad para interactuar con el sistema inmunológico.

De este modo, la investigación clínica con hidroxicloroquina ha evolucionado por un lado diseñando y poniendo en marcha **ensayos clínicos** para valorar su utilidad en condiciones controladas y, por otro, intentando recoger datos del extenso uso off-label a través de registros o **estudios observacionales**. Ambos tipos de estudios se utilizan para generar conocimiento científico y ambos cuentan con fortalezas y debilidades. Este aspecto es importante para entender la polémica generada.

A fecha de hoy se han iniciado en todo el mundo más de 200 ensayos clínicos con hidroxicloroquina. Pese al elevado número de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, enmascarados y controlados, la evidencia que tenemos es aun escasa y, a veces, contradictoria. Los resultados de estos estudios irán siendo comunicados en los próximos meses y la AEMPS confía en que al menos 20 de estos ensayos permitan establecer conclusiones, generar evidencia robusta acerca de la eficacia del tratamiento y guiar las posibles recomendaciones de uso.

Al margen de los ensayos clínicos, se vienen desarrollando también un gran número de estudios observacionales. Estos estudios que “observan sin intervenir” el tratamiento en condiciones de práctica clínica real son una fuente complementaria de evidencia de extraordinario valor en muchas actividades reguladoras. Sin embargo, por su propia naturaleza, están sometidos a sesgos que son difíciles de controlar y sus resultados – aunque valiosos adecuadamente contextualizados- no generan en muchos casos evidencia científica tan sólida e incontrovertible como la que puede generar un ensayo clínico.

Aunque ya había habido varias publicaciones de registros, el pasado 22 de mayo se publicaron los resultados de un estudio observacional con un gran volumen de datos de historia clínica electrónica de hospitales de todo el mundo. Este estudio concluye que el uso de hidroxicloroquina y cloroquina no solamente no es neutro, sino que se asocia con un exceso de mortalidad en los pacientes que lo toman. Aunque el estudio ha generado un buen número de críticas, su publicación desencadenó en todo el mundo acciones en cadena por parte de profesionales sanitarios, promotores de ensayos clínicos y agencias reguladoras.

La primera de todas fue la suspensión temporal del reclutamiento de un gran ensayo clínico realizado en Reino Unido (Recovery) que ya ha sido reiniciado al evidenciarse que no se había detectado ningún problema de seguridad en el mismo que justificara la suspensión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) suspendió temporalmente el reclutamiento en el brazo de hidroxicloroquina de su ensayo SOLIDARITY en el que se estudia la eficacia en términos de reducción de la mortalidad de 4 tratamientos contra la COVID-19, uno de estos tratamientos es la hidroxicloroquina. La OMS tomará una decisión sobre la continuidad del ensayo tan pronto termine un análisis intermedio de sus datos. Diversas agencias europeas se han pronunciado también a lo largo de la pasada semana, la última de ellas la Agencia Europea de medicamentos (EMA) que en una nota en la que recuerda los riesgos de hidroxicloroquina y cloroquina y concluye que estos medicamentos deben ser utilizados solo en ensayos clínicos para el tratamiento o la profilaxis de COVID-19 o en programas nacionales de uso de emergencia en pacientes hospitalizados bajo estrecha supervisión, recalando la importancia de que se puedan completar ensayos clínicos aleatorios adecuadamente diseñados para generar la evidencia necesaria sobre los beneficios y riesgos de estos medicamentos en COVID-19.

En España, la AEMPS, ha mantenido esta misma postura durante toda esta semana. En diálogo con los promotores de los ensayos clínicos y con las sociedades científicas, hemos recabado información de seguridad sobre pacientes en ensayos y se ha decidido no paralizar el reclutamiento. Los ensayos clínicos permiten generar evidencia para poder tomar decisiones basadas en datos y, ante esta situación parece cada vez más necesario. Además, los pacientes que se encuentran en estos ensayos, por las propias características de los mismos –criterios de inclusión y exclusión, monitorización previa y durante el desarrollo del ensayo, etc-, se encuentran muy controlados, por lo que esta decisión no afecta a su integridad ni perjudica la calidad de sus cuidados de cara a superar la enfermedad.

En este momento, en España hay actualmente 16 ensayos clínicos autorizados en 107 centros hospitalarios de toda España que incluyen Hidroxicloroquina en alguno de sus brazos de tratamiento. Ocho de ellos son de profilaxis, es decir, para evaluar la eficacia del tratamiento para proteger a individuos sanos y prevenir que se infecten, y ocho ensayos clínicos de tratamiento de pacientes infectados en diferentes estadios de la enfermedad. Actualmente, solo 10 de los 16 se encuentran reclutando pacientes.

La Aemps ha publicado y actualiza regularmente toda la [información sobre investigación clínica sobre la COVID-19](#), incluyendo ensayos clínicos autorizados y estudios observacionales clasificados.

Sospechas de reacciones adversas relacionadas con el uso de hidroxicloroquina en pacientes de COVID-19

La AEMPS, junto con las comunidades autónomas, y a través de del Sistema Español de Farmacovigilancia, monitoriza y publica regularmente los datos relacionados con [sospechas adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19](#). La AEMPS ha publicado también el 22 de abril (y actualizado el 14 de mayo) una nota informativa sobre los precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19.

Las sospechas de reacciones adversas por hidroxicloroquina, son las que ya estaban identificadas e indicadas en las fichas técnicas de los medicamentos. Los datos no permiten identificar en este momento un aumento de la incidencia de reacciones adversas por su uso en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Entre las reacciones adversas conocidas están los problemas cardíacos: La hidroxicloroquina puede prolongar el intervalo QT del electrocardiograma por lo que los profesionales sanitarios debe extremar la vigilancia en caso de indicar el tratamiento, especialmente si se administra en combinación con azitromicina –un antibiótico que también es arritmógeno. También se han identificado algunos casos de trastornos neroupsiquiátricos. Se considera que estas reacciones adversas son poco frecuentes. Se ha recomendado a los profesionales sanitarios extremar la precaución y la vigilancia de la posible aparición de cambios en el comportamiento de los pacientes tratados con cloroquina o hidroxicloroquina por COVID-19, advirtiendo a los pacientes y/o sus familiares que consulten con su médico ante cualquier signo que sugiera un cambio de comportamiento en el paciente.

Conclusiones

La AEMPS seguirá puntualmente toda la información que se vaya produciendo, se ha pedido un análisis intermedio de seguridad a los promotores de ensayos clínicos, y en ausencia de riesgos adicionales no va a adoptar ninguna otra medida regulatoria para suspender o paralizar temporalmente el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la hidroxiclороquina. Los pacientes que ya están tomando hidroxiclороquina dentro o fuera de los ensayos clínicos para COVID-19 así como los pacientes en tratamiento crónico con estos medicamentos deben seguir tomándolos y, en todo caso, mantener sus seguimientos habituales con sus médicos.