

Descripción y valoración de un ensayo clínico aleatorizado sobre Covid-19 identificados por su interés terapéutico a fecha de 02_04_2020.

Autoras: Isabel M. Martínez Férez y Ana M. Carlos Gil

Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Chen et al.* 2020

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

N	Población del estudio /criterios selección	Diseño del estudio	Grupos comparación	Resultados y Conclusiones
<p>N= 62</p> <p>De 142 pacientes reclutados del 4 al 20 de febrero 2020, en el Hospital de Wuhan. 62 (43,6%) cumplían criterios para participar en el estudio</p>	<p>Los 62 pacientes incluidos en el estudios cumplía los siguientes criterios de inclusión y exclusión.</p> <p>Criterios inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. edad ≥ 18. 2. RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. 3. Neumonía diagnosticada por TAC. 4. Hipoxemia: SaO₂/SPO₂ > 93% o PaO₂/FIO₂ > 300 mmHg en habitación de planta (enfermedad moderada). 5. Aceptar recibir el tratamiento asignado y no participar en otro ensayo al mismo tiempo <p>Criterios exclusión:</p> <p>Pacientes críticos o graves, o <u>aquellos que no cumplen con el beneficio máximo del tratamiento o no cumple con ningún criterio para un seguimiento seguro en el protocolo después de la evaluación de un médico</u>; con retinopatía, con arritmias o bloqueantes cardiacos, con enfermedad hepática grave, con fallo renal grave, con posibilidad de traslado a otro hospital en las siguientes 72 h, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, haber recibido cualquier tratamiento de prueba para</p>	<p>Objetivo principal: Tratamiento</p> <p>Diseño:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico aleatorizado y estratificado por localización. • Doble ciego • Dos brazos <p>Seguimiento:</p> <p>5 días desde el inicio del estudio o hasta la aparición de efectos adversos graves.</p> <p>Variables de estudio:</p> <p>-Tiempo de recuperación clínica (TRC) definido como normalidad en la temperatura corporal y el alivio de la tos, mantenido por más de 72 h.</p> <p>-Características clínicas tras el tratamiento medidas por parámetros radiológicos.</p> <p>Análisis estadísticos:</p> <p>-Media (DS)</p> <p>-Prueba de χ^2 para comparación entre grupos. $p < 0,05$</p>	<p>G. Control: n= 31</p> <p>Tratamiento estándar (oxigenoterapia, antivirales, antimicrobianos, inmunoglobulinas, con o sin corticoides)</p> <p>G.Intervención: n=31</p> <p>Tratamiento estándar + 400 mg/día de hidroxiclороquina (HCQ) oral durante los 5 primeros días</p>	<p>-Tiempo de recuperación clínica (TRC)</p> <p>Fiebre: 17 pacientes en el grupo control y 22 pacientes en el grupo de tratamiento HCQ tuvieron fiebre en el día 0. En comparación con el grupo control [3,2 (1,3) días], el tiempo de recuperación de la temperatura corporal se redujo significativamente en el grupo de tratamiento con HCQ [2,2 (0,4) días].</p> <p>Tos: 15 pacientes en el grupo control y 22 pacientes en el grupo de tratamiento HCQ tenían tos en el día 0, el tiempo de remisión de la tos se redujo significativamente en el grupo de tratamiento con HCQ.</p> <p>-Características clínicas tras el tratamiento</p> <p>Un total de 4 de los 62 pacientes progresaron a enfermedad grave, todos en el grupo control. <u>La neumonía</u> mejoró en el 67,7% (42/62) de los pacientes, con 29,0% de mejoría moderadamente y con 38,7% de mejoría significativa. En del grupo de HCQ la neumonía mejoró en el 80,6% (25 de 31) de los pacientes en comparación con el grupo control (54,8%, 17 de 31). Además, el 61,3% de los pacientes en el grupo de HCQ tenían una mejoría significativa de la neumonía.</p> <p>-Efectos adversos: 2 pacientes del grupo de la HCQ presentaron efectos adversos leves o</p>

	COVID-19 dentro de los 30 días anteriores a esta investigación.		<p>moderados: un paciente desarrolló una erupción cutánea y otro paciente experimentó dolor de cabeza.</p> <p>Conclusiones de los autores: “A pesar de nuestro pequeño número de casos, el potencial de HCQ en el tratamiento de COVID-19 ha sido parcialmente confirmado. Teniendo en cuenta que actualmente no hay una mejor opción, <u>es una práctica prometedora aplicar HCQ a COVID-19 bajo un uso razonable.</u> Sin embargo, aún <u>se necesita investigación clínica</u> y básica a gran escala para aclarar su mecanismo específico y optimizar continuamente el plan de tratamiento.”</p>
--	---	--	--

* Los criterios de normalización y mitigación incluyeron lo siguiente: a. Temperatura corporal ≤ 36.6 ° C en la superficie, ≤ 37.2 ° C debajo de la axila y la boca o ≤ 37.8 ° C en el recto y la membrana timpánica; b. Tos de los informes de los pacientes, tos leve o nula estuvo en el rango asintomático. Temperatura corporal, control de la tos tres veces al día para calcular el nivel promedio. Para los cambios radiológicos, la TC de tórax se produce un día antes (Día 0) y un día después (Día 6) del estudio para su evaluación. La recuperación pulmonar se define como tres niveles: exacerbado, sin cambios y mejorado, moderadamente mejorado cuando se redujo menos del 50% de la neumonía, y más del 50% significa una mejora significativa.

Valoración del estudio: Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Chen et al.* 2020

Difundido antes de “peer review”

Fortalezas del estudio:

El diseño del estudio parece correcto, está aleatorizado y la secuencia de aleatorización se ha realizado mediante un programa de ordenador de forma que garantiza su ocultación; además, es doble ciego. No tuvieron pérdidas de pacientes en el estudio y analizaron los pacientes en el grupo de asignación.

Limitaciones del estudio:

- Uno de los criterios de exclusión de los pacientes es muy subjetivo al ser el médico el que establecía su idoneidad en función de que el paciente pudiera obtener el mayor beneficio del tratamiento en el estudio o de su seguridad. Los pacientes seleccionados son pacientes con presentación moderada de la enfermedad. De los 142 pacientes reclutados 80 de ellos (56%) no cumplía criterios de inclusión. Esto limitaría la extrapolación de los resultados a la población general de pacientes con Covid-19.
- Los dos grupos a comparar no eran iguales al inicio del estudio observándose diferencias significativas entre ellos en dos características importantes al ser las variables del estudio: fiebre y tos. Lo que podría afectar a los resultados positivos mostrados por la HCQ. Esta diferencia inicial entre los grupos no se ajustaría en principio a una correcta aleatorización de los pacientes.
- No estaba cegado el investigador que valoraba los resultados. No se puede valorar el posible sesgo de interpretación de resultados. Aunque, la variable fiebre es objetiva y por consiguiente podría no estar sesgada, la otra variable reducción de la neumonía por TAC es más subjetiva.
- Los autores no aportan los valores de *p* ni dan los intervalos de confianza de las diferencias significativas en las variables fiebre y tos. Por otro lado, las diferencias encontradas en la mejoría de la neumonía por TAC presentan una *p* = 0,0476 muy cerca de la no significación estadística establecida por ellos.
- Los autores en la introducción indican que el estudio está registrado en *Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)*, y que su número de registro es: ChiCTR2000029559 <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>. Al comprobar el protocolo del estudio registrado se puede observar que en el diseño inicial habían tres brazos: dos de tratamiento con HCQ a diferentes dosis (200 mg/día y 400 mg/día) y que las variables principales de resultado descritas en él eran: el tiempo hasta detección de RNA vírico negativa y el de recuperación de las células T. No recogiendo ninguna de las variables clínicas analizadas y presentadas en el estudio. Este hecho impide valorar si existe algún tipo de sesgo de “selective reporting” es decir si el artículo presenta una selección de resultados que puedan ser considerados positivos y no mencionar intencionadamente otros, como los descritos en el protocolo. Los autores no aportan datos sobre la carga viral de los pacientes ni sobre el brazo con menor dosis de HCQ.