

# POLÉMICA DE *THE LANCET* SOBRE HIDROXICLOROQUINA Y CLOROQUINA EN PACIENTES CON COVID-19



La pandemia desencadenada por el coronavirus SARS-Covid-2<sup>1,2</sup> ha trastocado casi cualquier actividad, incluso las publicaciones científicas, sobre todo las deixis sobre la nueva enfermedad. El ámbito científico médico y farmacéutico se ha volcado en este tema dejando de lado otras investigaciones en curso. Desde primeros de año [se comenzaron a publicar](#) algunas reseñas sobre la entonces aun denominada *neumonía de Wuhan*<sup>3</sup>. A finales del mes de enero (2020), la revista *Nature* mostraba su asombro de que se hubiesen [publicado más de 50 artículos científicos](#)<sup>4</sup>; y su incremento desde entonces se puede catalogar de exponencial. ¡Casi una pandemia editorial!

La base de datos de la *National Library of Medicine*, con sede en Estados Unidos, [registraba a principios del mes de junio más de 17.000 artículos](#)<sup>5</sup> publicados sobre distintos aspectos del nuevo coronavirus y la enfermedad asociada. Una *web* ([www.bioRxiv.com](http://www.bioRxiv.com)), que alberga estudios pendientes de *revisión por pares* (*peer-review*), contiene en las mismas fechas [más de 4.000 artículos](#)<sup>6</sup>. Además, y esta es otra

peculiaridad, la mayoría de los textos científicos publicados sobre el SARS-Covid-2 son de acceso gratuito.

La *revisión por pares* es una praxis instaurada, que comenzó a consolidarse a partir de 1900. Con anterioridad, muchos textos científicos, algunos verdaderos puntos inflexión en la ciencia, se publicaban junto a textos banales. Basta ojear el primer ejemplar del [\*Philosophical Transactions of the Royal Society\*](#), publicado el 30 de mayo de 1667.

La premura de la publicación lleva a cometer errores, sobre todo cuando se aportan informaciones imposibles de contrastar y se tiende a confundir correlación con causalidad. Por ejemplo, en abril un grupo de investigadores de la universidad de *Stanford*, Estados Unidos publicó un texto no-revisado en el que se afirmaba que la mortalidad por Covid-19 era mucho más baja de lo que otros expertos, y la propia realidad, han terminado por confirmar. Cuando el texto se sometió a *peer-review*, los autores fueron obligados a pedir oficialmente disculpas. Argumentaron que se trató de un error estadístico. Probablemente es cierto, pero si la revisión se hubiera hecho con la reflexión exigible a cualquier escrito científico, el *error* no hubiese pasado desapercibido. No obstante, la *revisión por pares* no garantiza la veracidad y calidad del texto final.

El mismo mes de abril, un grupo de investigación francés publicó un estudio en el que sugería que la hidroxiquina podría ser efectiva en la infección Covid-19. Otros expertos criticaron el trabajo arguyendo que la muestra usada era pequeña y la metodología estadística deficiente.

En mayo, la revista médica británica *The Lancet* publicó un extenso estudio <sup>7</sup> en el que se afirmaba que el tratamiento [de pacientes con Covid-19] a base de hidroxiquina o cloroquina estaba asociado a un riesgo de muerte significativo derivado de bloqueo cardíaco debido a arritmias, un efecto conocido y bien descrito de ambos medicamentos <sup>8</sup>. En respuesta, más de cien científicos publicaron una *carta abierta* de respuesta al editor de la revista, *Richard Horton*, cuestionando la autenticidad de la base de datos hospitalaria utilizada en el estudio. En la [carta](#) se solicita que el trabajo sea validado de forma independiente por la Organización Mundial de la Salud y otra institución independiente. Una portavoz del *Dr. Mandeep R. Mehra*, profesor de la universidad de Harvard, y primer firmante del estudio, declaró que los firmantes del artículo habían solicitado una revisión académica y una auditoría del trabajo.

Los desafíos sobre el artículo de *The Lancet* se producen en el contexto de la urgencia de la situación y la premura por publicar estudios que puedan aportar soluciones inmediatas. El texto se publicó el 22 de mayo (2020), e incluía datos de decenas de miles de pacientes hospitalizados hasta el 14 de abril. La cantidad de datos manejados era muy importante y la revisión se llevó a cabo en apenas cinco semanas, de manera inusualmente rápida. En la carta de réplica también se critica la metodología estadística, así como la negativa a identificar los hospitales de donde se extrajeron los datos de los enfermos. La empresa propietaria de la base de datos es *Surgisphere*, con sede en Chicago, Estados Unidos.

Los datos indican que África acapara casi el 25% de todos los casos de Covid-19; y el 40% de todas las muertes ocurrieron en hospitales asociados a *Surgisphere*. Esta circunstancia genera dudas acerca, no solo de los datos suministrados, sino de su recopilación detallada.

Otra fuente de incertidumbre fue que los casos de Covid-19 en Australia eran incompatibles con los informes gubernamentales, e incluían más muertes solo en el ámbito hospitalario que las notificadas en todo el país durante el período de estudio.

*Sapan Desai*, propietario y fundador de *Surgisphere*, y uno de los autores del estudio, defendió la autenticidad de los datos suministrados justificando que, muy a menudo, el número de casos de Covid-19 y el de muertos por esta causa estaban a la zaga de los notificados por Organismos oficiales. De esta circunstancia podrían provenir algunas de las discrepancias.

Los autores del artículo [de *The Lancet*] declararon haber analizado datos recogidos de 671 hospitales de seis continentes que comparten información médica sobre casi 15.000 pacientes tratados con medicamentos [cloroquina o hidroxiclороquina] y 81.000 que actuaron como *grupo control*. La restricción de una información más detallada tenía por objeto proteger las identidades de los pacientes.

Otro grupo de investigadores de Salud Global de Barcelona también planteó preguntas sobre *Surgisphere*, tanto a los autores del estudio como al comité editorial de *The Lancet*. Precisamente, la existencia de esta empresa de gestión de datos clínicos a nivel mundial es relativamente poco conocida en el ámbito médico; y este hecho ha generado inquietud y sospechas.

Algunos revisores sugeridos por el comité editorial de *The Lancet* rehusaron la tarea al no tener acceso a la base de datos de *Surgisphere*, que rechazó suministrarlos al haber firmado con sus clientes (hospitales) contratos de confidencialidad.

El comité editorial declara que no puede garantizar la veracidad de las fuentes primarias de datos. Debido a estas desafortunadas circunstancias, los autores solicitaron que se retire el artículo. Ahora figura en la red con la marca de agua RETRACTED.

Sin embargo, algunos de los más críticos con el estudio, están llevando a cabo estudios sobre la posible eficacia de estos medicamentos entre los trabajadores sanitarios.

La información de la base de datos *Surgisphere* también se utilizó para un estudio de pacientes con Covid-19 publicado en *The New England Journal of Medicine* <sup>9</sup>, y firmado por algunos de los autores del trabajo de *The Lancet*, incluidos *Sapan Desai* y *Mandeep R. Mehra*. Los autores de ambos trabajos justificaron la utilización de la base de datos *Surgisphere* porque los resultados de los ensayos clínicos estandarizados no estarían disponibles hasta dentro de varios meses. En este sentido es muy ilustrativa la lectura de la editorial de *The New England Journal of Medicine* publicada el 3 de junio (2020) por *Myron S. Cohen* <sup>10</sup>.

Algunos estudios ya habían advertido acerca de los riesgos de estos antiguos fármacos antimaláricos. La *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense emitió una advertencia de seguridad sobre estos medicamentos. Tras la publicación del estudio de *The Lancet*, la Organización Mundial de la Salud, y otras organizaciones, decidieron suspender los ensayos clínicos en curso.

La ciencia siempre irá por detrás de la pandemia, pero una información correcta y contrastada es la mejor estrategia. Como en las altas montañas, cada paso es lento, reflexivo, pero seguro, solo dirigido a poder dar el paso siguiente.

#### Bibliografía:

- 1.- López-Tricas, JM. Emerging Viruses. The exemple of Covid-19. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2020; **22**(1): 3-6.V
- 2.- Carrera Hueso, F.J., El Qutob D., Ramón Barrios, M.A. COVID-19: Pharmacotherapeutical Management in Uncertain Situations. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2020; **22**(1):7-8.
- 3.- Hui, D.S., *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health–The latest 2019 novel coronavirus outbreak in

- Wuhan, China. International Journal of Infectious Diseases January 14, 2020 (open access).
- 4.- Stoye E. China coronavirus: how many papers have been published? Nature 2020. Doi 10.1038/d41586-020-00253-8.
  - 5.- Anonymous. National Library of Medicine. In:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%28wuhan%5BAll+Fields%5D+AND+%28%22coronavirus%22%5BMeSH+Terms%5D+OR+%22coronavirus%22%5BAll+Fields%5D%29%29+AND+2019%2F12%5BPDAT%5D+%3A+2030%5BPDAT%5D%29+OR+2019-nCoV%5BAll+Fields%5D+OR+2019nCoV%5BAll+Fields%5D+OR+COVID-19%5BAll+Fields%5D+OR+SARS-CoV-2%5BAll+Fields%5D&sort=date>.  
Consult: June 9, 2020.
  - 6.- Anonymous. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv. In: <https://connect.biorxiv.org/relate/content/181>. Consult: June 9, 2020.
  - 7.- Mehra, M.R., *et al.* Retracted: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. Published: June, the 5<sup>th</sup>, 2020.
  - 8.- Veinot J.P., *et al.* Chloroquine related cardiac toxicity. J. Rheumatol. 1998; **25**(6): 1221-5.
  - 9.- Boulware, D.R., *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Post-exposure Prophylaxis for Covid-19. N. Engl. J. Med. June, the 3<sup>rd</sup> 2020. In: [www.NEJM.org](http://www.NEJM.org).
  - 10.- Cohen, M.S. Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19—Searching for Evidence. N. Engl. J. Med. June, the 3<sup>rd</sup> 2020. In: [www.NEJM.org](http://www.NEJM.org).

Zaragoza (Spain), June, 11<sup>th</sup> 2020

López-Tricas, JM MD

Hospital Pharmacist

Zaragoza (Spain)