



# EL FÁRMACO QUE NUNCA DEBIÓ USARSE CONTRA LA PANDEMIA

**Hidroxicloroquina.** Un estudio estima que el medicamento podría haber causado casi 17.000 muertes en seis países, 2.000 de ellas en España. Los expertos señalan que lo ocurrido con esta terapia durante la pandemia es un ejemplo de lo que no debería volver a ocurrir

Por C. Fernández, S. Moreno, R. Serrano

**L**a hidroxicloroquina, el fármaco con el que se trató masivamente a pacientes hospitalizados por Covid-19 al principio de la pandemia, ha vuelto a acaparar titulares esta semana. Y no por un buen motivo: un metaanálisis francés ha estimado que este medicamento podría haber causado casi 17.000 muertes prematuras en seis países; 2.000 de ellas en España.

El trabajo, publicado en la revista *Biomedicine & Pharmacotherapy*, ha calculado la mortalidad prematura asociada a ese tratamiento en Bélgica, España, Francia, Italia, Turquía y Estados Unidos, teniendo en cuenta el número de pacientes de Covid hospitalizados en la primera oleada, enfermos a los que se administró el tratamiento, y personas cuya muerte podría ser atribuible al mismo. Según los datos que maneja el estudio, en el momento en el que se administró el fármaco, España contaba con 104.715 personas hospitalizadas por Covid, de las que 87.437 recibieron este tratamiento, y 1.895 habrían fallecido a consecuencia de él (con un margen estimado de variación de este último dato de entre 1.475 y 2.094).

En sus conclusiones, los investigadores subrayan que estos hallazgos ilustran el peligro del uso de fármacos con bajo nivel de evidencia y aportan una importante lección a tener en cuenta de cara a la posible gestión de futuras pandemias. El tratamiento

se utilizó «de forma no autorizada a pesar de la ausencia de pruebas que documentaran sus beneficios clínicos», subrayan los autores, lo que se tradujo en una cifra significativa de muertes prematuras, señalan.

Distintos expertos consultados por este medio coinciden en señalar, no obstante, que las estimaciones de este metaanálisis no bastan para concluir que el fármaco causó un número concreto de muertes. Sin embargo, tal y como subrayan todos, lo ocurrido con la hidroxicloroquina durante la pandemia sí permite obtener un aprendizaje para el futuro sobre lo que no debería volver a ocurrir.

«El fármaco no debió usarse sin haber realizado antes un ensayo clínico bien hecho y bien monitorizado», señalan tanto Quique Bassat, epidemiólogo y director general del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal, centro impulsado por la Fundación «la Caixa»), como Josep Maria Guieu, farmacéutico y director de l'Àrea de Farmacia y del Medicament del Consorci Sanitari y Social de Cataluña (CSC). En opinión de Bassat el metaanálisis publicado recientemente propone estimaciones con un considerable margen de error —«las cifras se tienen que coger con pinzas»— y, con la información que proporciona, resulta difícil responsabilizar al fármaco de manera aislada de todas esas muertes. Sin embargo, para el especialista, el trabajo sí aporta una contribución fundamental: la confirmación de que la



hidroxicloroquina no sirve para tratar a pacientes con Covid-19 y, además, su uso en esa indicación tiene riesgos; es decir, «no se puede usar a la ligera», remarca. Bassat critica especialmente que, al contrario de lo que debería haber sucedido, en los primeros meses de la pandemia primero se dieron las recomendaciones sobre este fármaco sin tener «evidencia clínica sólida» y luego se hicieron los ensayos clínicos que, en cascada, fueron desaconsejando su uso.

Remontándose casi cuatro años atrás, el especialista recuerda que hubo presiones incluso políticas a favor del uso de la hidroxicloroquina. Y pone el ejemplo del entonces presidente de Brasil, Jair Bolsonaro, que llegó a molestarse cuando en un ensayo en el que participó el ISGlobal se observó que el uso del fármaco no solo no servía sino que, además, aumentaba la mortalidad. También Donald Trump, a la sazón presidente de EEUU, presumió de tomar él mismo este fármaco cuando las autoridades sanitarias advertían ya de sus potenciales riesgos. Bassat también resalta que incluso mucha gente acudía aquellos días a las farmacias a comprar masivamente, sin problemas, cloroquina/hidroxicloroquina, donde se dispensaban para otras indicaciones.

Miguel Marcos, jefe de Unidad del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Salamanca, profesor titular de la Universidad de Salamanca e investigador del Instituto de Investigación Biomédica de

**Cautela.** “La prescripción no tenía que haber ocurrido, pero cifrar un número concreto de muertes asociadas al uso del fármaco es más una hipótesis que una realidad”

**Aprendizaje.** “Una de las lecciones a extraer de cara al futuro es que en caso de que vuelva a pasar una situación similar, se debería ser más prudente con el uso de fármacos”

**Presiones.** Políticos como el brasileño Jair Bolsonaro o el estadounidense Donald Trump contribuyeron con sus declaraciones al auge del tratamiento

Salamanca (Ibsal), subraya en la misma línea que el reciente metaanálisis aporta una mera aproximación del número de fallecimientos y no establece una relación causal entre el tratamiento y los decesos. «Los propios autores lo indican claramente», subraya. Y prosigue: «Lo cuestionable es que nos quedemos con una cifra aislada del artículo como si fuera algo fijo real, cuando es una estimación aproximada y que se presenta con un análisis de sensibilidad que arroja otra cifra muy inferior. La prescripción no tenía que haber ocurrido, pero establecer las muertes en ese número concreto es más una hipótesis que una realidad», zanja.

Para Marcos, no obstante, es importante mencionar que ya estaba claro por los ensayos clínicos que la hidroxicloroquina no era eficaz y que incluso se investiga por posible fraude científico una parte importante de los estudios que la promovieron en su momento. Es público y notorio que a las primeras investigaciones que aupaban a este antipalúdico bien conocido, abundante y barato –como la de febrero de 2020 publicada en *Cell Research* y realizada por científicos del Instituto de Virología de Wuhan– les siguió el polémico estudio de Didier Raoult, del Instituto Mediterráneo de Infecciones de Marsella, en *International Journal of Antimicrobial Agents*, que extendió la notoriedad del fármaco, más allá del entorno médico y profesional. Finalmente, estudios y metaanálisis posteriores demostraron un beneficio nulo en la infección, lo que llevó a la OMS a interrumpir los ensayos con el medicamento, y a publicar en *The New England Journal of Medicine*, una de las revistas científicas más reputadas, los resultados del estudio *Recovery*, que, con 1.500 pacientes, confirmaban la falta de eficacia del tratamiento frente al Covid.

Guiu, por su parte, también cuestiona el estudio porque, asegura, es difícil saber cuántas de las muertes se deben solo al uso del fármaco. Además, sugiere que quizá también se usase de manera generalizada debido a la falsa seguridad que le otorgaba estar previamente en el mercado, sin tener en cuenta que no estaba probado en Covid-19. Que hubiese estudios que indicaban que podía funcionar, que las agencias amparasen su uso y «que no hubiese ninguna otra opción (...) y la incertidumbre de qué pasaría con los pacientes de no tratarlos», contribuyeron asimismo a lo sucedido, añade.

Sin embargo, el especialista también ve algo muy positivo en lo que sucedió con la hidroxicloroquina: la comunidad científica internacional, en un contexto muy complicado, logró en únicamente tres meses generar evidencia de que esa terapia en Covid-19 era fútil. Y eso proporcionó también una lección importante de cara al futuro, incluso en contextos de emergencia. Por su parte, Javier de Miguel, jefe de sección de Neumología del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid, reclama «ante todo, prudencia.

Es evidente que el tratamiento con hidroxicloroquina ha mostrado que no es útil en pacientes Covid-19 y, por tanto, queda descartado para esta enfermedad. Pero, parece también muy contundente, y poco prudente, afirmar que haya aumentado la mortalidad entre los pacientes que lo recibieron».

Según explica, la terapia con hidroxicloroquina se administraba junto con otros muchos fármacos, con la azitromicina por ejemplo, también ligada a efectos secundarios cardíacos, tal y como recordó la Aemps ya en abril de 2020, sin olvidar que los pacientes más graves, los que morían y los que sobrevivieron, también estaban sujetos a otro tipo de condicionantes –edad o patologías previas, por ejemplo–, que también han podido jugar un papel posterior.

Probablemente, la lección que ofrece este estudio, remarca el especialista, es que, en caso de que se produjese una situación similar, se debería ser más prudente a la hora de aprobar medicaciones. No obstante, De Miguel subraya que «toda valoración debe tener en cuenta el contexto en el que se producía: no se disponía de ningún tratamiento y los pacientes morían en un importante porcentaje. Desde luego, hay que extraer conclusiones, pero los datos hay que tomarlos con mucha precaución», advierte.

A juicio de Magda Campins, epidemióloga que en aquel momento era jefa del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y que actualmente es presidenta de la

*El fármaco se aprobó contra la malaria. Después se ha testado su eficacia en lupus o artritis reumatoide.*



Comisión de Deontología del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (COMB) el uso inicial del medicamento fue «lícito y correcto», desde el punto de vista de la deontología, en ese contexto de crisis sanitaria. Pero, matiza, eso no justifica su uso masivo fuera de ensayos clínicos o estudios observacionales y de un protocolo específico que permitiera suspender inmediatamente la terapia en caso de que no se mostrase útil. Si no se hizo de esa forma en todos los hospitales se debió, a su juicio, también a la actuación de las agencias reguladoras con sus criterios más o menos estrictos. Campins cree asimismo que al mal uso de la hidroxicloroquina en España también contribuyó que no se tuviese en cuenta desde el inicio la posibilidad de que la ciudadanía podía comprar directamente el fármaco en las farmacias, donde se dispensaba para otras indicaciones, lo que de hecho sucedió y supuso, además, un riesgo de desabastecimiento para pacientes que lo tomaban de forma crónica.

«Las cosas se hicieron mal, se haya publicado este metaanálisis o no», sentencia por último Gonzalo Calvo, jefe del servicio del Farmacología del Hospital Clínic de Barcelona. Desde su punto de vista, «nunca se debió iniciar el tratamiento indiscriminado con este medicamento», aunque reconoce que el contexto era desesperante: «No había respiradores, ni sedantes, ni de nada. Si no se usaba un fármaco con beneficio marginal, se dejaba a los pacientes a su suerte, a la espera de que tuvieran un fallo respiratorio agudo», insiste el farmacólogo clínico, quien recomienda «no demonizar» a nadie por lo sucedido.

*En junio de 2020, la OMS anunció la interrupción del uso de la hidroxicloroquina en sus ensayos.*