

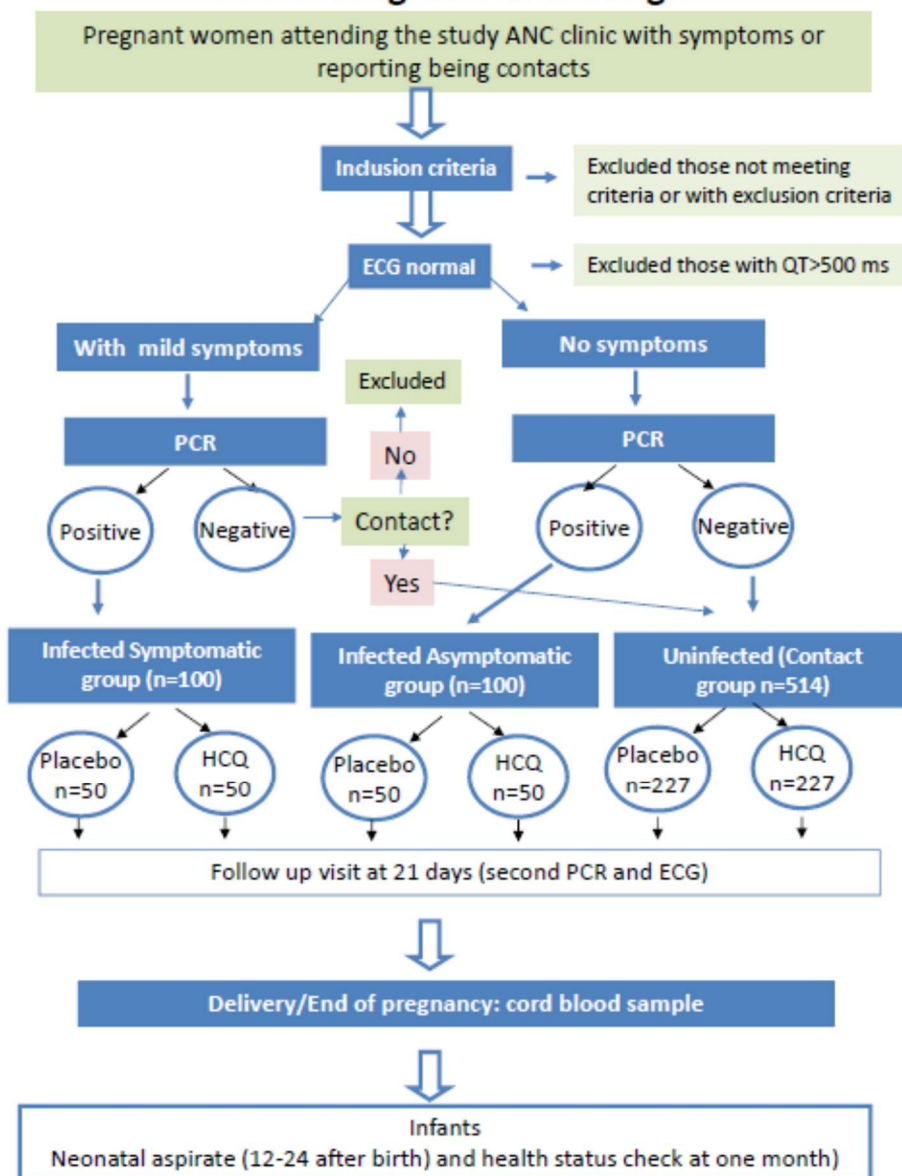
Eficacia y seguridad de la hidroxiclороquina en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad grave de COVID-19 durante el embarazo

COVID-Preg (COVID-19 during Pregnancy)

Código EudraCT	2020-001587-29
Financiación	Instituto de Salud Carlos III. Expresiones de interés para la financiación extraordinaria de proyectos de investigación sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Código del proyecto: 286
País	España
Fármaco de estudio	Hidroxiclороquina: 400mg/día durante 3 días + 200mg/día durante 11 días Placebo: 2 pastillas/día durante 3 días + 1 pastilla/ día durante 11 días
Laboratorio de producción del fármaco	Laboratorios Rubió
Ensayo clínico de fase	Fase IIIb
Diseño	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo
Promotor	Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona Carrer Rosselló 132 E-08036 Barcelona, Spain
Investigadora Principal	Clara Menéndez, MD, PhD ISGlobal, Hospital Clínic- Universitat de Barcelona, España. Email: clara.menendez@isglobal.org
Co- Investigadores externos	Anna Goncé, MD, PhD Hospital Clínic de Barcelona Email: agonce@clinic.cat Elisa Llurba, MD, PhD Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona Email: ellurba@santpau.cat Maria del Mar Gil, MD, PhD Hospital Universitario de Torrejón, Madrid Email: mariadelmar.gil@ufv.es Miguel Ángel Rodríguez Zambrano, MD HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid Email: mrodzambrano@gmail.com M Dolores Gómez Roig, MD Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona Email: lgomezroig@sjdhospitalbarcelona.org
Monitorización clínica	Dynamic Solutions S.L.

Comité de expertos asesor	<p>Julia del Amo Valero, MD, PhD Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación - Ministerio de Sanidad de España Email: jamo@mscbs.es</p> <p>Xavier Carné Cladellas, MD, PhD Farmacólogo clínico Email: xcarne.cladellas@gmail.com</p> <p>Franco Pagnoni, MD Cardiólogo , ISGlobal Email: franco.pagnoni@isglobal.org</p> <p>Josep Brugada, MD, PhD Cardiólogo; Hospital Clínic of Barcelona Email : jbrugada@clinic.cat</p> <p>M^a Ángeles Marcos, MD, PhD Viróloga ; Hospital Clínic of Barcelona Email: MMARCOS@clinic.cat</p>
----------------------------------	---

COVID-Preg flow and design



1. Antecedentes

El brote de del coronavirus 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés), que comenzó en noviembre de 2019 en Wuhan (China), se ha extendido rápidamente por todo el mundo y fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Marzo de 2020[1].

Existen pocos datos sobre la prevalencia e incidencia de infección por SARS-CoV-2 en gestantes. Tampoco se sabe si las gestantes son una población de riesgo para la infección o para tener una evolución más grave de la enfermedad en comparación con la población general [2]. Los escasos informes sobre la infección en grupos de mujeres embarazadas dan información sobre infecciones en el tercer trimestre de gestación e indican una presentación clínica de la enfermedad COVID-19 similar a la encontrada en adultos no gestantes y en algún caso distress fetal y parto prematuro. Todas las gestantes de dichos informes dieron a luz por cesárea y los recién nacidos tuvieron resultados negativos en los tests de infección por SARS-CoV-2[3].

Por otro lado, a día de hoy, según indica la OMS, todavía no existe una medicación eficaz para la prevención y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 [1].

Estudios *in-vitro* tras la epidemia de SARS 2003 han mostrado que la cloroquina (CQ) tiene un importante efecto antiviral en la infección por SARS-CoV de algunas células [4]. Más recientemente, se ha descrito un efecto inhibidor *in-vitro* de la CQ contra el SARS-CoV-2 [5].

Además, los estudios *in- vitro* que compararon CQ con hidroxiclороquina (HCQ) en células infectadas con SARS-CoV-2 mostraron que la HCQ tenía un efecto inhibidor más potente que la CQ [4]. Estos hallazgos llevaron a estudios clínicos en China con resultados alentadores que han llevado a que la CQ sea incluida en las recomendaciones sobre prevención y tratamiento de la infección en dicho país [6]. En España, la HCQ también se usa actualmente para tratar a pacientes ingresados con infección por SARS-CoV-2. Los resultados de un ensayo clínico en Francia en 24 pacientes infectados han mostrado una eliminación del virus en el 75% de los pacientes tratados con HCQ durante 6 días en comparación con el 10% en los controles no tratados [7].

La CQ y la HCQ se usan en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR) desde hace más de 25 años, incluso en mujeres embarazadas [8]. La seguridad de este tratamiento ha sido bien establecida durante el embarazo. Además, existe una amplia evidencia de la seguridad de la CQ en el tratamiento y prevención de la malaria en el embarazo en áreas endémicas [9].

2. Justificación

Todavía no está claro cómo la infección por SARS-CoV-2 afecta a las mujeres embarazadas y sus hijos, ni qué factores pueden influir en la enfermedad obstétrica, incluido el momento de la exposición viral materna por edad gestacional, los efectos de la paridad, la edad, las respuestas inmunes del huésped, condiciones médicas y obstétricas coexistentes y los efectos de los regímenes de tratamiento. Se debe considerar que las gestantes tienen un alto riesgo de desarrollar una infección grave durante la epidemia actual de COVID-19. Los resultados de los ensayos clínicos con HCQ en adultos no embarazadas pueden no extrapolarse directamente a gestantes debido a las características especiales del embarazo. Por lo tanto, se necesita urgentemente investigación clínica para mejorar la atención y reducir el riesgo de resultados perinatales adversos en esta y futuras epidemias.

3. Objetivos

Principales

1. Evaluar el efecto de la HCQ en la reducción del *shedding* viral de SARS-CoV-2 por PCR en gestantes infectadas con síntomas leves.
2. Evaluar la eficacia de la HCQ para prevenir la infección por SARS-CoV-2 en gestantes que sean contacto de casos confirmados o sospechosos de COVID-19.
3. Evaluar el efecto de HCQ en la prevención del desarrollo de la enfermedad COVID-19 en gestantes infectadas asintomáticas con SARS-CoV-2.

Secundarios

1. Determinar el efecto de HCQ sobre el curso clínico y la duración de la enfermedad COVID-19 en gestantes infectadas con SARS-CoV-2.
2. Determinar el impacto de HCQ en el riesgo de hospitalización y mortalidad en gestantes infectadas con SARS-CoV-2.
3. Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de HCQ en gestantes.
4. Describir la presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo.
5. Describir los efectos de la infección materna por SARS-CoV-2 sobre el embarazo y los resultados perinatales por grupo de tratamiento.
6. Determinar el riesgo de transmisión vertical (intra-útero e intra-parto) del SARS-CoV-2.

4. Métodos

Centros de reclutamientos

El ensayo se llevará a cabo en cinco hospitales en España: el Hospital Clínic de Barcelona, el Hospital Sant Joan de Déu y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona, y el HM Puerta del Sur y el Hospital Universitario de Torrejón, en Madrid.

Diseño del estudio

El estudio ha sido diseñado como un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de HCQ para prevenir y/o minimizar la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo. Se espera que un total de 714 mujeres embarazadas participen en el estudio.

Los participantes del estudio se estratificarán por presentación clínica y resultados de PCR de SARS-CoV-2. Los siguientes son los grupos de estudio:

- **PCR positiva a SARS-CoV-2:** gestantes infectadas:
 - sintomáticas (n = 100)
 - asintomáticas (n = 100)
- **PCR negativa a SARS-CoV-2:** gestantes no infectadas que hayan tenido contacto con un caso confirmado o sospechoso (n = 514)

Las mujeres de cada grupo serán aleatorizadas para recibir HCQ o placebo.

Población de estudio

Gestantes que acuden a los centros del estudio de reclutamiento y que refieren síntomas /signos de sospecha de enfermedad de COVID-19 o contacto con un caso de COVID-19 sospechoso o confirmado en los últimos 14 días.

Criterios de inclusión

Se invitará a las candidatas a participar en el estudio y firmar un consentimiento informado si cumplen con los siguientes criterios de inclusión.

- Referir fiebre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) y/o un síntoma leve sugestivo de enfermedad COVID-19 (tos, disnea, escalofríos, odinofagia, diarrea, dolor muscular, anosmia, trastorno del gusto, cefalea) O ser contacto de un caso confirmado o sospechoso en los últimos 14 días.
- Más de 12 semanas de gestación.
- Acuerdo para dar a luz en los hospitales del estudio.

Criterio de exclusión

- Hipersensibilidad conocida a HCQ u otros compuestos de 4-amonoquinolina.
- Historia de retinopatía de cualquier etiología.
- Uso concomitante de digoxina, ciclosporina, cimetidina.
- Enfermedad hepática conocida.
- Antecedentes de patología cardíaca, incluido el síndrome de QT largo conocido.
- Incapaz de cooperar con los requisitos del estudio.
- Participar en otros estudios de intervención.
- Inicio del parto

Variable principal de análisis (*primary endpoint*)

Número de gestantes infectadas (confirmación por PCR) a los 21 días de inicio del tratamiento.

VARIABLES SECUNDARIAS

Materno -fetales

1. Incidencia de enfermedad COVID-19 durante la gestación
2. Incidencia de hospitalizaciones por COVID-19.
3. Incidencia de hospitalizaciones (por todas las causas).
4. Incidencia de visitas ambulatorias por todas las causas (excluyendo las de rutina).
5. Duración media de síntomas/signos de COVID-19.
6. Frecuencia y gravedad de efectos adversos.
7. Incidencia de preeclampsia.
8. Incidencia de diabetes gestacional.
9. Incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 durante la gestación.
10. Prevalencia de retraso de crecimiento intrauterino (<10^o centil)
11. Tasa de mortalidad materna.

Neonato

1. Proporción de neonatos con infección SARS-CoV-2- intrauterina confirmada por PCR en aspirado nasofaríngeo.
2. Proporción de neonatos con signos/síntomas de COVID-19.
3. Prevalencia de bajo peso al nacer.
4. Prevalencia de partos preterminos (<37 semanas).
5. Prevalencia de pérdidas fetales (abortos y mortinatos).
6. Frecuencia de malformaciones congénitas.
7. Proporción de resultados perinatales adversos.
8. Morbilidad neonatal.
9. Tasa de mortalidad neonatal.

Tabla 1. Calendario de visitas y procedimientos

Procedimiento	Reclutamiento Aleatorización	Llamadas de seguimiento diarias durante intervención	Visita domiciliar (7 días tras completar el tratamiento)	Seguimiento o gestación	Fin de gestación	Un mes después del nacimiento
Criterios de inclusión/exclusión	x					
Firma del consentimiento informado	x					
ECG	x		x			
Hº/ Anamnesis clínica	x			x		
Exploración clínica	x			x		
Medicación concomitante	x		x	x	x	
Edad gestacional	x		x	x	x	
<ul style="list-style-type: none"> Frotis de muestras naso y oro-faríngeas* (para análisis PCR SARS-CoV-2) Sangre venosa (5 ml, IgG/IgM contra SARS-CoV-2) 	x		x			
Resultado de la gestación					x	
Sangre de cordón (IgG /IgM contra SARS-CoV-2)					x	
Muestra de placenta** (histología)					x**	
Aspirado nasofaríngeo en neonato***					x	
Efectos adversos		x	x	x		
Tolerabilidad		x	x			
Signos y síntomas de COVID-19	x	x	x	x		
Adherencia al tratamiento		x	x			
Información ecográfica				x		
Control del estado del salud del neonato (visita telemática)						x

* Si la participante documenta tener PCR positiva en los últimos 7 días o PCR negativa en los últimos 3 días se considerará esa como la del reclutamiento; de no ser así, se realizará un frotis para diagnóstico en el momento del reclutamiento.

**En una sub-muestra de participantes (n=120).

***A las 12-24 horas de vida.

5. References

1. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization. 2020; Available at <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [accessed April 2020].
2. WHO. The Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. WHO. 2020; Available at <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> [Accessed April 2020].
3. Chen Y, Li Z, Zhang YY, Zhao WH, Yu ZY. Maternal health care management during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Journal of medical virology. 2020. Epub 2020/03/29. doi: 10.1002/jmv.25787. PubMed PMID: 32219871.
4. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology journal. 2005;2:69. Epub 2005/08/24. doi: 10.1186/1743-422x-2-69. PubMed PMID: 16115318; PubMed Central PMCID: PMC1232869.
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020. Epub 2020/03/10. doi: 10.1093/cid/ciaa237. PubMed PMID: 32150618; PubMed Central PMCID: PMC7108130.
6. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience trends. 2020;14(1):72-3. Epub 2020/02/20. doi: 10.5582/bst.2020.01047. PubMed PMID: 32074550.
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, 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: A pilot observational study. Travel medicine and infectious disease. 2020;34:101663. Epub 2020/04/15. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. PubMed PMID: 32289548; PubMed Central PMCID: PMC7151271.
8. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. Pediatric rheumatology online journal. 2009;7:9. Epub 2009/05/15. doi: 10.1186/1546-0096-7-9. PubMed PMID: 19439078; PubMed Central PMCID: PMC2690583.
9. Sevene E, Gonzalez R, Menendez C. Current knowledge and challenges of antimalarial drugs for treatment and prevention in pregnancy. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(8):1277-93. PubMed PMID: 20408744.