

REPORTE BREVE N° 09

Versión 7

USO DE FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 22 de mayo de 2020

ACTUALIZACIÓN AL 22 DE MAYO DE 2020

Desde la última actualización del presente reporte breve, realizada el 25 de abril a la fecha (22 de mayo de 2020), se sigue difundiendo información en medios internacionales acerca de nuevos resultados de investigaciones sobre el uso de cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. En tal sentido, como parte de los reportes breves que viene publicando el IETSI es necesario actualizar y revisar la evidencia disponible del uso de la cloroquina o hidroxicloroquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, sea como tratamiento en cualquier contexto clínico de la enfermedad o como profilaxis.

Se realizó la actualización del presente reporte breve, mediante una búsqueda de bibliografía de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de las RS, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/>) y una búsqueda manual avanzada en Google (https://www.google.com/advanced_search). La fecha de búsqueda fue el 22 de abril de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Chloroquine[Mesh] OR Chloroquine[tiab] OR Chlorochin[tiab] OR Chingamin[tiab] OR Khingamin[tiab] OR Nivaquine[tiab] OR Aralen[tiab] OR Arequin[tiab] OR Arechine[tiab] OR Hydroxychloroquine[Mesh] OR Hydroxychloroquine[tiab] OR Oxychlorochin[tiab] OR Oxychloroquine[tiab] OR Hydroxychlorochin[tiab] OR Plaquenil[tiab]). Por su parte la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó: ((Chloroquine) OR (Hydroxychloroquine)) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron 13 nuevos documentos en el tema del uso de la cloroquina o hidroxicloroquina en el tratamiento o profilaxis de la COVID-19, los cuales se describen a continuación.

Ensayos clínicos publicados en revistas con revisión por pares sobre cloroquina e hidroxicloroquina como tratamiento de la COVID-19

Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial (Tang et al. 2020a).

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Estudio clínico multicéntrico aleatorizado, controlado y de etiqueta abierta realizado en China y publicado por Tang et al. en British Medical Journal, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la hidroxicloroquina más la mejor terapia de soporte en comparación con la mejor terapia de soporte en adultos con COVID-19 en 150 pacientes (75 por cada grupo). Cabe precisar que este estudio fue publicado previamente en el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv.org y descrito ampliamente en la versión 6 del presente reporte.

Brevemente, el desenlace primario de interés fue la conversión negativa de SARS-CoV-2 en muestras obtenidas del aparato respiratorio superior y/o bajo. Dentro de los desenlaces secundarios se incluyeron la mejoría de síntomas, exámenes de laboratorio y radiología de tórax dentro de los 28 días, así como la seguridad que se evaluó en pacientes que al menos recibieron una dosis de hidroxicloroquina. Los desenlaces fueron evaluados mediante curvas de Kaplan Meier en la población por intención de tratar y se estimaron hazard ratio (HR) mediante regresión de Cox.

No se encontró diferencias en el desenlace primario de interés (mediana de no detección del SARS-CoV-2: 8 días con hidroxicloroquina vs. 7 días con la mejor terapia de soporte; hazard ratio: 0.846, IC 95 %: 0.580-1,234, $p=0.341$), ni en el tiempo hasta el alivio de síntomas (59.9%, IC 95 %: 45.0-75.3 con hidroxicloroquina vs. 66.6%, IC 95 %: 39.5-90.9 con la mejor terapia de soporte). Se reportaron 30% (21 pacientes) de eventos adversos en el grupo que recibió hidroxicloroquina vs. 9% (7 pacientes) en el grupo control, siendo la diarrea el evento adverso de mayor frecuencia.

Con base en sus hallazgos, los autores concluyen que no existen diferencias en el desenlace primario ni en los secundarios evaluados, y que no se obtuvo problemas de seguridad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Chen et al. A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients With Moderate COVID-19 (Chen, Liu, et al. 2020).

Se trata de un estudio clínico publicado en idioma chino que evaluó la eficacia y seguridad de hidroxicloroquina (HCQ) en el tratamiento de pacientes con enfermedad moderada por COVID-19.

Basados en el resumen disponible en PubMed en idioma inglés, el presente estudio incluyó un total de 30 pacientes con COVID-19 que fueron incluidos de una clínica de Shanghai. Los pacientes fueron asignados a dos grupos 1.1 a recibir hidroxicloroquina 400 mg por día durante cinco días (más tratamiento convencional) y un grupo control (solo tratamiento convencional). El desenlace primario de interés fue la conversión negativa de SARS-CoV-2 en muestras faríngeas a los siete días.

No se encontraron diferencias en la negativización viral (86.7% en el grupo hidroxicloroquina y 93.3% en el grupo control, $p>0.05$), en la mediana de duración desde la hospitalización hasta la negativización viral (4 días con hidroxicloroquina y 2 días en el grupo control, $p>0.05$), ni en la desaparición de la fiebre (1 día en ambos grupos). En 4 pacientes que recibieron hidroxicloroquina y 3 casos del grupo control tuvieron diarrea transitoria y función hepática anormal.

Los autores concluyen que se obtuvo un pronóstico bueno de los pacientes moderados con COVID-19 y que se necesitan estudios de mayor tamaño muestral para establecer la eficacia de hidroxicloroquina en el tratamiento de la COVID-19.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Treating COVID-19 With Chloroquine (Huang et al. 2020)

Se trata de un estudio clínico realizado en China publicado como una comunicación corta en Journal of Molecular Cell Biology con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de cloroquina vs. lopinavir/ritonavir (grupo control) en pacientes con COVID-19.

Se incluyeron un total de 22 pacientes con RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 (10 en grupo cloroquina y 12 en lopinavir/ritonavir) para evaluar la negativización viral, mejoría en los resultados tomográficos pulmonares, duración de la hospitalización y seguridad. Debido al bajo número de pacientes que se incluyó en el estudio, los autores no reportan si sus resultados son estadísticamente significativos. En cuanto a la seguridad, se presentaron eventos adversos en nueve pacientes que recibieron cloroquina (vómitos, dolor abdominal, náusea, diarrea, tos).

Con base a sus resultados, los autores concluyen que estos son preliminares debido al pequeño tamaño de muestra y sugieren que la cloroquina podría ser una opción efectiva y económica frente a otros tratamientos como lopinavir/ritonavir.

Revisiones sistemáticas publicadas en revistas con revisión por pares sobre cloroquina e hidroxicloroquina como tratamiento de la COVID-19

Entre el 25 de abril y el 22 de mayo de 2020, se han encontrado un total de seis revisiones sistemáticas en PubMed. De manera general, dentro de los estudios clínicos que incluyen estas revisiones y que son de interés para el presente reporte breve, se reportan los estudios de Chen et al. (Chen, Liu, et al. 2020), Chen et al. (Chen, Hu, et al. 2020), Gautret et al. (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Mailhe, et al. 2020), Gautret et al. (Gautret, Lagier, Parola, Hoang, Meddeb, Sevestre, et al. 2020), Tang et al. (Tang et al. 2020b) y Gao et al. (Gao, Tian, and Yang 2020), Molina et al. (Molina et al. 2020), que han sido discutidos ampliamente dentro de las versiones previas de este reporte breve.

Efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 (Meo, Klonoff, and Akram 2020).

A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19 (Chowdhury, Rathod, and Gernsheimer 2020).

Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis (Zhong et al. 2020).

COVID-19 Coronavirus Research Has Overall Low Methodological Quality Thus Far: Case in Point for Chloroquine/Hydroxychloroquine (Alexander et al. 2020).

A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials (Patil, Singhal, and Masand 2020).

Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis (Singh et al. 2020).

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Estudios observacionales y otros estudios

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis (2020) (Mehra et al.)

Se trata de un estudio observacional retrospectivo publicado en la revista The Lancet el día 22 de mayo de 2020. El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad del uso de hidroxiclороquina o cloroquina únicamente o en combinación con un macrólido para el tratamiento de pacientes con COVID-19 usando datos de un registro multinacional.

Se empleó datos de 671 hospitales. Se incluyeron en el registro todos los casos de pacientes que resultaron positivos para COVID-19 mediante pruebas de RT-PCR entre diciembre 2019 y abril de 2020, y para quienes se registró el alta hospitalaria o muerte como desenlace. Se incluyeron los pacientes que recibieron hidroxiclороquina o cloroquina (con o sin un macrólido de segunda generación) dentro de las 48 horas de haber sido diagnosticados como positivos a COVID-19. Se excluyó a pacientes que recibieron el esquema de tratamiento habiendo estado en ventilación mecánica o si estaban recibiendo terapia con remdesivir. Se establecieron cuatro grupos de tratamiento para el análisis (cloroquina sola, cloroquina con un macrólido, hidroxiclороquina sola o hidroxiclороquina con un macrólido).

El desenlace primario del estudio fue la asociación entre los esquemas de tratamiento empleados y la muerte. El desenlace secundario de interés fue la asociación entre los esquemas de Tratamiento y la ocurrencia de arritmia ventricular de significancia clínica (definida como la ocurrencia de fibrilación o taquicardia ventricular no sostenida [al menos seis segundos] o sostenida). Además, se analizó la tasa de progresión al uso de ventilación mecánica y la duración total de la estancia en unidades de cuidados intensivos (en días) para los pacientes de cada grupo.

Se reportaron las características demográficas y comorbilidades de los pacientes según su estado de sobrevivientes o no durante la hospitalización, existiendo diferencias significativas ($p < 0.0001$) en la mayoría de las características: edad (53,1 vs. 60.0), IMC (27 vs. 31.8), asimismo hubo un 52.9% de pacientes varones en el grupo de sobrevivientes vs. 60.2% en el grupo de fallecidos. El grupo de no sobrevivientes tuvo mayores frecuencias de comorbilidades que los pacientes sobrevivientes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$), excepto para estatus de fumador.

Los grupos de tratamiento incluyeron 1868 pacientes con tratamiento de cloroquina, 3016 con hidroxiclороquina, 3783 con cloroquina con un macrólido (cloroquina + M) y 6221 con hidroxiclороquina con un macrólido (hidroxiclороquina + macrólido). Todos los pacientes no incluidos en este régimen fueron tratados como grupo control (81144 pacientes). Los porcentajes de mortalidad fueron mayores en el grupo hidroxiclороquina + macrólido (23.8%), seguido del grupo de cloroquina + macrólido (22.3%), 18 % en el grupo hidroxiclороquina y 16.4% en el grupo cloroquina solamente. El grupo control tuvo el menor porcentaje de mortalidad (9.3%). Los porcentajes de arritmias ventriculares fueron 8.1% (hidroxiclороquina + macrólido), 6.5% (cloroquina + macrólido), 6.1% (hidroxiclороquina), 4.3 (cloroquina) y 0.3 grupo control.

A partir de los resultados, los autores consideran que no se encontró ningún beneficio de la hidroxiclороquina o la cloroquina (cuando se usa solo o en combinación con un

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

macrólido) en los desenlaces hospitalarios. No obstante, cloroquina o hidroxiclороquina sola o en combinación con un macrólido se asoció con un mayor riesgo de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con COVID-19.

Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State (Rosenberg et al. 2020).

Estudio de cohorte retrospectivo de 1438 pacientes hospitalizados en Nueva York que evaluó la asociación entre el uso de hidroxiclороquina con o sin azitromicina en la mortalidad hospitalaria.

No se encontró diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina (HR 1.35 [IC 95%, 0.76-2.40]), hidroxiclороquina sola (HR 1.08 [95 % CI, 0.63-1.85]) o azitromicina sola (HR 0.56 [IC 95%, 0.26-1.21]).

En cuanto a la seguridad el evento adverso más reportado fue los hallazgos electrocardiográficos anormales entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina (27.1%) e hidroxiclороquina sola (27.3%), azitromicina sola (16.1%) o ningún tratamiento (14.0%) con diferencias significativas ($p < 0.001$). Se encontró arritmia entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina (20.4%) e hidroxiclороquina sola (16%), azitromicina sola (10.9%) o ningún tratamiento (10.4%) con diferencias significativas ($p < 0.001$). Se encontró prolongación del intervalo QT entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina más azitromicina (11.0%) e hidroxiclороquina sola (14.4%), azitromicina sola (7.1%) o ningún tratamiento (5.9%) con diferencias significativas ($p = 0.006$).

Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 (Geleris et al. 2020).

Se trata de un estudio observacional donde se incluyeron 1446 pacientes de un hospital de Nueva York, para evaluar la asociación entre hidroxiclороquina y la intubación o muerte. Hidroxiclороquina fue administrada en dosis de 600 mg dos veces al día durante el primer día seguido de 400 mg al día. Se tuvo una mediana de seguimiento de 22.5 días. No se encontró asociación entre el uso de hidroxiclороquina con los desenlaces evaluados (intubación o muerte: OR 1.04 IC 95% 0.82-1.32). No se reportan datos de seguridad.

“Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers (Gérard et al. 2020).

Es un estudio acerca de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos. Se incluyeron un total de 120 informes de reacciones adversas a nivel cardiaco, de las cuales el 85% se asociaron con hidroxiclороquina como monoterapia y en 60% cuando se usó en combinación con azitromicina. Asimismo, la cloroquina representó el 2.5% de las reacciones reportadas. Se reportó 8 muertes (7%) de causa no determinada, 8 arritmias ventriculares (7%), 90 prolongaciones del intervalo QT (75%, de estos el 64% fueron graves), y 5 informes de otras causas cardíacas (4%).

Los autores consideran que ningún tratamiento farmacológico específico ha demostrado ser superior al placebo en el tratamiento de COVID-19 y que medicamentos como

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

hidroxicloroquina y cloroquina que son usados como fuera de etiqueta (off-label) tienen un riesgo significativo de reacciones adversas a nivel cardíaco.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 22 DE MAYO 2020)

A la fecha, se dispone de los resultados finales de un ECA publicados en una revista científica acerca de la eficacia y seguridad de hidroxicloroquina para el tratamiento de pacientes con enfermedad leve a moderada por COVID-19, que no muestra diferencias en la conversión negativa del SARS-CoV-2, ni en la mejoría de los síntomas de la enfermedad, pero se observó un mayor número de eventos adversos (no severos ni cardíacos). A la fecha, en EE.UU. la guía de tratamiento publicada por el National Institutes of Health (NIH) mantiene su posición de que el uso clínico de cloroquina o hidroxicloroquina no tiene evidencia que respalde una recomendación en contra o a favor, además de explícitamente pasar a expresar una recomendación en contra del uso de la combinación de hidroxicloroquina más azitromicina por motivos de falta de seguridad. En general, las nuevas publicaciones de revisiones sistemáticas en revistas científicas con revisión por pares, se basan en estudios ya reportados en el presente reporte, que son considerados como evidencia de baja calidad (bajo tamaño muestral, desenlaces que no son clínicamente relevantes, y ausencia de un grupo de control adecuado) por lo que no se puede tener certeza acerca de la eficacia y seguridad de cloroquina o hidroxicloroquina en tratamiento de COVID-19. Finalmente, identificamos un estudio observacional con el análisis de un registro multinacional de 96 032 pacientes, que no encontró beneficios de la hidroxicloroquina o la cloroquina en monoterapia o combinada con un macrólido, pero se asoció con un mayor riesgo de arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con COVID-19.

Con todo ello, el IETSI con la evidencia disponible a la fecha (22 de mayo 2020), mantiene la conclusión expresada en las versiones previas de este reporte breve de que no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19, siendo que para este punto en el tiempo, a la luz de los nuevos documentos revisados, la orientación de la recomendación se afianza en que el uso de estos medicamentos debe restringirse únicamente a contextos de ensayos clínicos y cada vez se publican nuevos resultados de estudios observacionales donde se reportan los problemas de seguridad a nivel cardíaco e incluso una asociación con mayor probabilidad de muerte durante la hospitalización que se tienen con cloroquina o hidroxicloroquina con o sin azitromicina.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alexander, P. E., V. B. Debono, M. J. Mammen, A. Iorio, K. Aryal, D. Deng, E. Brocard, and W. Alhazzani. 2020. "COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine." *J Clin Epidemiol*. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.016.

Chen, J., D. Liu, L. Liu, P. Liu, Q. Xu, L. Xia, Y. Ling, D. Huang, S. Song, D. Zhang, Z. Qian, T. Li, Y. Shen, and H. Lu. 2020. "[A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]." *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 49 (2):215-219.

Chen, Zhaowei, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, and Zhan Zhang. 2020. "Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial." medRxiv:2020.03.22.20040758. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.

Chowdhury, M. S., J. Rathod, and J. Gernsheimer. 2020. "A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19." *Acad Emerg Med*. doi: 10.1111/acem.14005.

Gao, J., Z. Tian, and X. Yang. 2020. "Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies." *Biosci Trends* 14 (1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.

Gautret, P., J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. E. Vieira, H. T. Dupont, S. Honore, P. Colson, E. Chabriere, B. La Scola, J. M. Rolain, P. Brouqui, and D. Raoult. 2020. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." *Int J Antimicrob Agents*:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Gautret, P., J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Meddeb, J. Sevestre, M. Mailhe, B. Doudier, C. Aubry, S. Amrane, P. Seng, M. Hocquart, C. Eldin, J. Finance, V. E. Vieira, H. T. Tissot-Dupont, S. Honore, A. Stein, M. Million, P. Colson, B. La Scola, V. Veit, A. Jacquier, J. C. Deharo, M. Drancourt, P. E. Fournier, J. M. Rolain, P. Brouqui, and D. Raoult. 2020. "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 Med Infect Dis* 34:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.

Geleris, Joshua, Yifei Sun, Jonathan Platt, Jason Zucker, Matthew Baldwin, George Hripcsak, Angelena Labella, Daniel K. Manson, Christine Kubin, R. Graham Barr, Magdalena E. Sobieszczyk, and Neil W. Schluger. 2020. "Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Gérard, Alexandre, Serena Romani, Audrey Fresse, Delphine Viard, Nadège Parassol, Aurélie Granvullemin, Laurent Chouchana, Fanny Rocher, and Milou-Daniel Drici. 2020. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers." *Therapies*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>.

Huang, M., T. Tang, P. Pang, M. Li, R. Ma, J. Lu, J. Shu, Y. You, B. Chen, J. Liang, Z. Hong, H. Chen, L. Kong, D. Qin, D. Pei, J. Xia, S. Jiang, and H. Shan. 2020. "Treating COVID-19 with Chloroquine." *J Mol Cell Biol* 12 (4):322-325. doi: [10.1093/jmcb/mjaa014](https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014).

Mehra, Mandeep R., Sapan S. Desai, Frank Ruschitzka, and Amit N. Patel. "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis." *The Lancet*. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

Meo, S. A., D. C. Klonoff, and J. Akram. 2020. "Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24 (8):4539-4547. doi: [10.26355/eurrev_202004_21038](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21038).

Molina, J. M., C. Delaugerre, J. Le Goff, B. Mela-Lima, D. Ponscarne, L. Goldwirt, and N. de Castro. 2020. "No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection." *Med Mal Infect* 50 (4):384. doi: [10.1016/j.medmal.2020.03.006](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006).

Patil, V. M., S. Singhal, and N. Masand. 2020. "A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials." *Life Sci* 254:117775. doi: [10.1016/j.lfs.2020.117775](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117775).

Rosenberg, Eli S., Elizabeth M. Dufort, Tomoko Udo, Larissa A. Wilberschied, Jessica Kumar, James Tesoriero, Patti Weinberg, James Kirkwood, Alison Muse, Jack DeHovitz, Debra S. Blog, Brad Hutton, David R. Holtgrave, and Howard A. Zucker. 2020. "Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State." *JAMA*. doi: [10.1001/jama.2020.8630](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630).

Singh, A. K., A. Singh, R. Singh, and A. Misra. 2020. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis." *Diabetes Metab Syndr* 14 (4):589-596. doi: [10.1016/j.dsx.2020.05.017](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.017).

Tang, W., Z. Cao, M. Han, Z. Wang, J. Chen, W. Sun, Y. Wu, W. Xiao, S. Liu, E. Chen, W. Chen, X. Wang, J. Yang, J. Lin, Q. Zhao, Y. Yan, Z. Xie, D. Li, Y. Yang, L. Liu, J. Qu, G. Ning, G. Shi, and Q. Xie. 2020a. "Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial." *BMJ* 369:m1849. doi: [10.1136/bmj.m1849](https://doi.org/10.1136/bmj.m1849).

Tang, Wei, Zhujun Cao, Mingfeng Han, Zhengyan Wang, Junwen Chen, Wenjin Sun, Yaojie Wu, Wei Xiao, Shengyong Liu, Erzhen Chen, Wei Chen, Xiongbiao Wang, Jiuyong Yang, Jun Lin, Qingxia Zhao, Youqin Yan, Zhibin Xie, Dan Li, Yaofeng Yang, Leshan Liu, Jieming Qu, Guang Ning, Guochao Shi, and Qing Xie. 2020b.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

"Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial." medRxiv:2020.04.10.20060558. doi: 10.1101/2020.04.10.20060558.

Zhong, H., Y. Wang, Z. L. Zhang, Y. X. Liu, K. J. Le, M. Cui, Y. T. Yu, Z. C. Gu, Y. Gao, and H. W. Lin. 2020. "Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis." Pharmacol Res:104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872.

ACTUALIZACIÓN AL 25 DE ABRIL DE 2020

Desde la última actualización del presente reporte breve, realizada el 16 de abril a la fecha (25 de abril de 2020), se ha difundido información en medios internacionales acerca de nuevos resultados de investigaciones sobre el uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Asimismo, el Ministerio de Salud del Perú, con fecha 20 de abril de 2020, emitió la Resolución Ministerial N° 209-2020-MINSA donde modifica el tratamiento profiláctico de la COVID-19 contemplado en la Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA (Ministerio de Salud 2020b). En tal sentido, resulta importante actualizar y revisar la evidencia disponible del uso de la cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, sea como tratamiento en cualquier contexto clínico de la enfermedad o como profilaxis.

Se realizó la actualización del presente reporte breve, mediante una búsqueda de bibliografía de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de las RS, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), U.S. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/>) y una búsqueda manual avanzada en Google (https://www.google.com/advanced_search). Adicionalmente, se buscaron resultados de RS y ECA que no hayan sido publicados aún en el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). La fecha de búsqueda fue el 25 de abril de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Chloroquine[Mesh] OR Chloroquine[tiab] OR Chlorochin[tiab] OR Chingamin[tiab] OR Khingamin[tiab] OR Nivaquine[tiab] OR Aralen[tiab] OR Arequin[tiab] OR Arechine[tiab] OR Hydroxychloroquine[Mesh] OR Hydroxychloroquine[tiab] OR Oxychlorochin[tiab] OR Oxychloroquine[tiab] OR Hydroxychlorochin[tiab] OR Plaquenil[tiab]). Por su parte la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó: ((Chloroquine) OR (Hydroxychloroquine)) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron once nuevos documentos en el tema del uso de la cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento o profilaxis de la COVID-19, los cuales se describen a continuación.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Ensayos clínicos aleatorizados sobre cloroquina e hidroxicloroquina en COVID-19.

Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial (Borba et al. 2020)

Con fecha 24 de abril de 2020 en la revista JAMA Network Open se publicó los resultados preliminares del ECA, fase IIb, doble ciego, paralelo (Código ClinicalTrials.gov: NCT04323527) del grupo CloroCovid-19 (publicado como pre-impresión en medRxiv.org) que fue descrito en la actualización al 16 de abril de 2020 del presente reporte breve (Borba et al. 2020).

El estudio inició el 23 de marzo de 2020 en un hospital de Manaus (Brasil), tuvo como objetivo primario el evaluar la seguridad y secundariamente evaluar la eficacia de dos dosis de cloroquina en pacientes con enfermedad severa por COVID-19. En el artículo se reporta la información de los primeros 81 pacientes aleatorizados después de un análisis interino no planificado que fue recomendado por una junta de seguridad y monitoreo de datos por aspectos de seguridad. El tamaño muestral fue calculado en 440 participantes. Cabe precisar que no se consideró la confirmación de la enfermedad al momento de la aleatorización, bajo el argumento de los autores de que esto pudo retrasar la aleatorización.

Los 81 pacientes adultos se asignaron en dos grupos para recibir para recibir cloroquina 450 mg durante 5 días o dosis total de 2,7 g (grupo de dosis baja, n=40 [31 con confirmación virológica]) y otro con dosis de 600 mg dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g (grupo de dosis alta, n=41 [31 con confirmación virológica]). Todos los pacientes recibieron azitromicina. A la fecha del análisis (5 de abril de 2020) ocurrieron 11 fallecimientos.

Respecto a la seguridad según el grupo de dosis baja y dosis alta, se obtuvo que los niveles de creatina quinasa (CK) y creatina quinasa MB (CKMB) se elevaron en el 39.4% y 38.4%, respectivamente, y considerando solo los casos confirmados, las enzimas se elevaron en el 37.5% y 31.8%, respectivamente. Un paciente desarrolló rhabdomiólisis severa, precisando los autores que tanto el SARS-CoV-2 o la cloroquina pueden ocasionar miólisis. Además, 15.1% de pacientes tuvieron una prolongación del intervalo QT, y en los casos confirmados el 3.6% y 24.1%, del grupo de dosis baja y dosis alta, respectivamente, tuvieron la prolongación del intervalo QT. El 2.7% (2/37) en el grupo de dosis alta con enfermedad confirmada, tuvieron taquicardia ventricular antes de la muerte, sin *torsade de pointes*, precisando los autores que este tipo arritmia está asociada al incremento del intervalo QT. No se observó diferencias en la toxicidad renal y hematológica entre los grupos.

La letalidad fue de 39.0% (16/41 pacientes) en el grupo que recibió altas dosis y 15.0% (6/40) en el grupo de baja dosis, y el análisis de sobrevida encontró diferencias entre los grupos (log-rank: -2.183, p=0.03). Un análisis de asociación reportó que recibir dosis alta de cloroquina estuvo asociado a mayor letalidad (Odds ratio 3.6; IC 95%: 1.2-10.6), que luego de un análisis multivariado (considerado como exploratorio por los autores) no persistió la asociación (Odds ratio 2.8; IC 95%: 0.9-8.5).

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Con base en sus resultados, los autores de este ECA fase IIb concluyen que dosis altas de cloroquina durante diez días, no son lo suficientemente seguras como para garantizar la continuidad de este grupo como parte del estudio y recomiendan que ya no se usen dosis similares para enfermos graves con COVID-19.

Revisiones sistemáticas publicadas en revistas con revisión por pares sobre cloroquina e hidroxiclороquina como tratamiento de la COVID-19

Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis (Sarma et al. 2020)

La RS con meta-análisis de Sarma et al. publicada el 16 de abril de 2020, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de hidroxiclороquina en COVID-19. Para ello, los autores buscaron (hasta el 8 de abril de 2020) ECA, estudios observacionales y series de casos en Pubmed, CINAHL, SCOPUS, OVID, Wiley online library, Web of Science, Cochrane CENTRAL, Embase, medRxiv, bioRxiv, Trip Database, Nature, Epistemonikos, Science Direct, Virtual Health Library (VHL); Pan American Health Organization (PAHO), China Knowledge Resource Integrated Database (CNKI) y el repositorio de pre-impresiones de mediterranean-infection.com/pre-prints-ihu.

Los desenlaces evaluados fueron la cura clínica (tiempo de normalización de la temperatura corporal y tiempo a la desaparición de la tos), la cura virológica (no detección de SARS-CoV-2 en muestra faríngea), muerte o deterioro clínico, progresión radiológica en la tomografía pulmonar, recurrencia de la infección, y seguridad y tolerancia de la hidroxiclороquina. No se encontraron diferencias en la cura virológica (OR 2.37; IC 95%: 0.13-44.53), en la mortalidad o empeoramiento clínico (OR 1.37; IC 95%: 0.09-21.97), ni en la seguridad de hidroxiclороquina vs. grupo control (OR 2.19; IC 95%: 0.59-8.18). Se obtuvo una reducción en la progresión tomográfica pulmonar del grupo que recibió hidroxiclороquina vs. los controles (OR 0.31; IC 95%: 0.11-0.9) en el meta-análisis de los estudios de Chen et al. (Chen, Hu, et al. 2020) y Chen et al. (Chen, Liu, et al. 2020). Asimismo, se evaluó el uso de hidroxiclороquina junto con otros agentes para lo cual se incluyó el estudio de Gautret et al. (Gautret et al. 2020) (discutido previamente en versiones previas del presente reporte breve).

Como conclusión, los autores de la RS interpretan sus resultados en el sentido que hidroxiclороquina puede tener beneficios en reducir el número de pacientes con progresión radiológica, a partir de un ensayo clínico piloto de 30 pacientes (publicado en idioma Chino) y un ECA que no ha sido publicado en una revista científica con revisión por pares y que los beneficios del uso de hidroxiclороquina más azitromicina son inciertos. Sin embargo, es de notar que ninguno de sus resultados de relevancia clínica (mortalidad o empeoramiento clínico y seguridad) llega a tener significancia estadística, por que en términos objetivos no encontraron diferencias entre los grupos que recibieron la hidroxiclороquina de los que no la recibieron.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Revisiones sistemáticas publicadas como pre-impresiones sobre cloroquina e hidroxiclороquina como tratamiento de la COVID-19

Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis (Shi et al. 2020)

La revisión sistemática con meta-análisis de Shi et al. publicada en medRxiv el 17 de abril de 2020, tuvo como objetivo realizar una búsqueda exhaustiva de la literatura y resumir la evidencia actual sobre la efectividad y seguridad de los antivirales para niños con COVID-19. Para ello, los autores buscaron (hasta el 31 de marzo de 2020) estudios preclínicos y clínicos en PubMed, EMBASE, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Google Scholar, Cochrane Library y pre-impresiones BioRxiv.

De un total de 23 registros identificados (seis ECA y 17 estudios de cohortes), los autores encontraron evidencia indirecta sobre el uso de antivirales en niños con COVID-19. De los 23 artículos, siete fueron sobre COVID-19, 13 estudios sobre otro tipo de coronavirus (SARS y MERS). Sin embargo, un artículo no fue incluido por estar en condición de retiro temporal.

Se incluyeron los estudios de Chen et al. (Chen, Hu, et al. 2020) y Chen et al. (Chen, Liu, et al. 2020) para reportar los resultados de un meta-análisis del uso de hidroxiclороquina, cabe indicar que, el primer estudio se trata de un ensayo clínico piloto de 30 pacientes (publicado en idioma Chino, por lo cual no puede ser evaluado a profundidad) y un ECA (n=62) que no ha sido publicado en una revista científica con revisión por pares. Los autores de la RS mencionan que hidroxiclороquina no tuvo ningún beneficio en lograr un PCR negativo (RR 0.93; IC 95%: 0.73 a 1.18), pero redujo la duración de la fiebre (Diferencia de medias ponderadas -0.90 días; IC 95%: -1.48 a -0.31). Además, no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de reacciones adversas (RR 1.65; IC 95%: 0.50 a 5.50) entre hidroxiclороquina vs. el grupo control. La evaluación de los autores a la evidencia fue de baja calidad.

Como conclusión, de manera general los autores de la RS señalan que, no hay evidencia directa sobre la efectividad y seguridad de los antivirales (incluyendo hidroxiclороquina) para niños con COVID-19. Asimismo, la evidencia indirecta (estudios en población general) recogida es de muy baja a baja calidad e indica que la efectividad y seguridad de los agentes antivirales son inciertos en niños con COVID-19. Los resultados de hidroxiclороquina vs. la terapia de soporte encontró beneficios solo en reducir las horas con fiebre, que no es considerado como un desenlace de relevancia clínica para una enfermedad de rápida evolución como la COVID-19. En el Perú la Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA considera que la fiebre puede estar presente en pacientes con casos leves y una temperatura mayor de 38 °C persistente por más de dos días se considerada como uno de los signos de alarma que requieren atención médica inmediata en casos de COVID-19.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Benefits and Risks of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of Viral Diseases: A Meta-Analysis of Placebo Randomized Controlled Trials (Wang, Yu, and Li 2020)

La revisión sistemática de Wang et al. publicada en medRxiv el 18 de abril de 2020, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y los eventos adversos de la cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de enfermedades virales. Para ello, los autores buscaron (hasta el 4 de abril de 2020) estudios preclínicos y clínicos en PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data y ClinicalTrials.gov.

De un total de 11 registros identificados (11 ensayos clínicos controlados aleatorizados), los autores identificaron solo un ensayo clínico publicado por Chen et al. (Chen, Hu, et al. 2020) que evalúa el uso de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Asimismo, los autores incluyeron estudios que evaluaron el tratamiento antiviral contra algunos agentes virales, dos estudios sobre virus del dengue, dos sobre influenza, 2 dos sobre hepatitis y 3 sobre VIH.

Como conclusión, los autores de la RS señalan que, aunque los resultados in vitro son prometedores, existe escasez de evidencia de buena calidad para respaldar la eficacia clínica de cloroquina o hidroxicloroquina en la tratamiento de COVID-19, y que todavía se requieren de ECA de alta calidad para demostrar la eficacia de cloroquina e hidroxicloroquina para pacientes con COVID-19.

Hydroxychloroquine for the management of COVID-19: Hope or Hype? A Systematic review of the current evidence (Suranagi, Rehan, and Goyal 2020)

La revisión sistemática de Devappa et al. publicada en medRxiv el 22 de abril de 2020, tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible acerca del rol de la cloroquina e hidroxicloroquina como tratamiento de la COVID-19. Para ello, los autores buscaron (hasta el 15 de abril de 2020) estudios preclínicos y clínicos en PubMed, EMBASE, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, y Chinese Clinical Trial Registry. Finalmente, buscaron estudios en preimpresiones en los repositorios BioRxiv, MedRxiv y ChemRxiv.

De un total de 21 registros identificados (tres estudios in vitro, dos ensayos clínicos de etiqueta abierta, dos ECA de etiqueta abierta, un estudio de seguimiento, tres artículos de revisión y diez comunicaciones cortas). Si bien los autores describen al estudio de Chen et al. (Chen, Liu, et al. 2020) y Gautret et al. (Gautret et al. 2020), consideran que ningún de ellos fue realizado adecuadamente.

Como conclusión, los autores de la RS señalan que, los resultados in vitro son insuficientes, y existe escasez de evidencia de buena calidad para respaldar la eficacia clínica de cloroquina o hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19, además de preocupaciones acerca de su seguridad, por la toxicidad y posibles sobredosis al ser usadas por tiempo prolongado.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Hydroxychloroquine Versus COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis (Shamshirian et al. 2020)

La revisión sistemática de Shamshirian et al. publicada en medRxiv el 20 de abril de 2020, tuvo como objetivo esclarecer las controversias acerca del rol de la hidroxiclороquina contra la COVID-19. Para ello, los autores buscaron (hasta el 5 de abril de 2020) estudios clínicos o estudios observacionales en PubMed, Scopus, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar y medRxiv.

Se incluyeron un total de seis registros identificados, de los cuales, tres fueron ensayos clínicos y tres fueron estudios observacionales. Se realizó un meta-análisis de los eventos adversos del uso de cloroquina o hidroxiclороquina de estudios publicados sin revisión por pares (pre-impresiones) de Chen et al. (Chen, Hu, et al. 2020), Chen et al. (Chen, Liu, et al. 2020) Gautret et al. (Gautret et al. 2020), donde se obtuvo una mejoría en los resultados de la tomografía axial computarizada en el 59% (IC 95%: 0.15-0.92) de pacientes que recibieron hidroxiclороquina vs. el 52% del grupo control. Las muestras nasofaríngeas resultaron negativas al RT-PCR en el 76% de tratados con hidroxiclороquina (IC 95%: 0.56-0.89) comparado con el 57% del grupo control (IC 95%: 0.01-0.99). Finalmente, se observaron eventos adversos leves en el 14% de pacientes (IC 95%: 0.03-0.46).

Como conclusión, los autores de la RS señalan que, existe escasez de evidencia de buena calidad para respaldar la eficacia clínica de cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19. Por tal motivo, se deben desarrollar ECA con mayor número de participantes para lograr hallazgos confiables.

Otras publicaciones

FDA Drug Safety Communication. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Close supervision is strongly recommended (U.S. Food and Drug Administration 2020)

En la página web de la FDA de EE. UU., con fecha 24 de abril, se encuentra disponible una comunicación de advertencia acerca del uso de hidroxiclороquina o cloroquina para COVID-19 extrahospitalario o fuera de un ensayo clínico. Al respecto, esta comunicación indica que la hidroxiclороquina y la cloroquina no han demostrado ser efectivas y seguras para tratar o prevenir COVID-19, y que se autorizó su uso temporal por emergencia (EUA, del inglés Emergency Use Authorization) para el tratamiento de pacientes hospitalizados cuando no exista un ensayo clínico disponible o no se pueda incluir al paciente. Asimismo, manifiesta que ambos medicamentos pueden causar alteración del ritmo cardíaco (prolongación de intervalo QT y taquicardia ventricular), que pueden incrementarse con otros medicamentos como azitromicina (usada en pacientes con COVID-19 sin autorización por FDA). Es probable que los pacientes que también tienen otros problemas de salud, como enfermedades cardíacas y renales, tengan un mayor riesgo de sufrir estos problemas cardíacos cuando reciben estos medicamentos.

Como parte de las acciones realizadas por la FDA, se revisó los informes de casos del FDA Adverse Event Reporting System database, literatura médica publicada y la

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

American Association of Poison Control Centers National Poison Data System en relación con eventos adversos graves de tipo cardíaco y la muerte en pacientes con COVID-19 que reciben hidroxiclороquina o cloroquina como monoterapia o en combinación con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (ej. azitromicina). Se encontró casos reportados de prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, y en algunos casos, la muerte. Por lo tanto, la FDA considera que continuará investigando la seguridad de los medicamentos en pacientes con COVID-19 y se comunicarán públicamente cuando exista nueva información disponible.

Finalmente, la FDA hace una advertencia pública que el uso de hidroxiclороquina o cloroquina solo debe limitarse a ensayos clínicos o para el tratamiento de pacientes hospitalizados bajo la autorización de uso temporal por emergencia (EUA).

Resolución Ministerial N° 209-2020-MINSA que modifica la Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA (Ministerio de Salud 2020b)

El Ministerio de Salud del Perú, con fecha 20 de abril de 2020, emitió la Resolución Ministerial N° 209-2020-MINSA que modifica el tratamiento profiláctico de la COVID-19 contemplado en la Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA (Ministerio de Salud 2020a).

En el artículo 1, la mencionada resolución resuelve modificar el numeral 7.11 quedando redactados de la siguiente manera: “7.11. TRATAMIENTO PROFILACTICO En relación a la quimioprofilaxis, en este momento no hay suficientes estudios que justifiquen su recomendación. El Ministerio de Salud estará pendiente de nuevas evidencias científicas que permita y respalde alguna recomendación.

Con base en la modificación establecida, el uso de quimioprofilaxis para COVID-19 no es recomendado por la autoridad sanitaria, corrigiendo su posición inicial de proponer el uso profiláctico de cloroquina e hidroxiclороquina, ante la falta de evidencia. Sin embargo, se mantiene la propuesta de uso de cloroquina o hidroxiclороquina como parte del manejo de todo paciente con COVID-19, incluyendo su uso para pacientes con enfermedad leve, moderada y severa.

Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews (Pan American Health Organization 2020)

Se trata de un resumen de revisiones sistemáticas realizada por la Organización Panamericana de la Salud sobre el uso en COVID-19 de meplazumab, ivermectina, siltuximab, danoprevir, tocilizumab, favipiravir, darunavir, nelfinavir, remdesivir, interferón alfa, cloroquina o hidroxiclороquina, plasma de convaleciente, heparina, corticoesteroides, umifenovir, y lopinavir/ritonavir.

La revisión incluyó una búsqueda bibliográfica hasta el 22 de abril de 2020 en MEDLINE y EMBASE, Además se buscó en PubMed, International Clinical Trial Registry Platform, y en el repositorio de pre-impresiones medRxiv.org. La revisión incluyó todo tipo de estudio que compare la efectividad de los agentes terapéuticos evaluados, tanto en adultos como en niños. Finalmente, se realizó un meta-análisis de estudios publicados (con y sin revisión por pares) cuando se disponía de la información.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Basado en ECA, estudios cuasi-experimentales y observacionales, los autores consideran que no existe evidencia suficiente para determinar los beneficios y daños de la cloroquina o hidroxiclороquina. Se mencionan que la efectividad se está evaluando en varios ECA y que los eventos adversos cardiovasculares deben ser monitoreados de cerca. Asimismo, los autores realizaron un meta-análisis de los eventos adversos del uso de cloroquina o hidroxiclороquina de estudios publicados sin revisión por pares (pre-impresiones) de Chen et al., Chen et al., Huang et al. y Tang et al., donde se obtuvo un riesgo relativo de 2.86 (IC 95%: 1.51-5.45) de presentarse eventos adversos con cloroquina o hidroxiclороquina. Los autores consideran que los resultados del meta-análisis tienen baja certeza, alta imprecisión debido a las muestras pequeñas de los estudios incluidos, y alto riesgo de sesgo (ausencia/falta de claridad en la aleatorización, cegamiento, desenlaces “subóptimos”, y desbalance en la asignación de “co-tratamiento”).

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (National Institutes of Health (NIH) 2020)

Es una guía sobre tratamiento de pacientes con COVID-19 elaborada por un panel multidisciplinario de profesionales representantes del American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Biomedical Advanced Research and Development Authority, Centers for Disease Control and Prevention, Department of Defense, Department of Veterans Affairs, Food and Drug Administration, Infectious Diseases Society of America, National Institutes of Health, Pediatric Infectious Diseases Society, Society of Critical Care Medicine, y Society of Infectious Diseases Pharmacists.

La guía brinda recomendaciones basadas en la evidencia u opinión de expertos, clasificándolas de manera ad-hoc según la fuerza de la recomendación en A (fuerte), B (moderada), C (opcional), y para la calidad de la evidencia en I (uno o más ECA con desenlaces validados), II (uno o más ECA, estudios no aleatorizados o estudios observacionales), III (opinión de expertos).

Los autores de la guía no recomiendan el uso de ningún agente para la profilaxis previa o posterior a la exposición contra SARS-CoV-2 fuera de un ECA (AIII). En el caso de agentes terapéuticos, el panel de autores de la guía precisa que no se ha demostrado la eficacia y seguridad de un algún medicamento contra la COVID-19, por lo cual no se dispone de información para emitir una recomendación a favor o en contra del uso de antivirales o inmunomoduladores en pacientes con enfermedad leve, moderada, grave o crítica (AIII). Específicamente, la guía considera que no existe información para emitir una recomendación a favor o en contra del uso de cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento de la COVID-19 (AIII), pero si se decide su uso, se deberá monitorizar la aparición de eventos adversos con énfasis en la prolongación del intervalo QT (AIII). En el caso de la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina, la guía hace una recomendación en contra del uso de esta combinación en el tratamiento de pacientes COVID-19 debido a su potencial toxicidad (AIII).

Las recomendaciones de la guía son relevantes y consideran que el uso clínico de cloroquina o hidroxiclороquina no tiene evidencia que respalde una recomendación en

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

contra o a favor. Por otro lado, no se recomienda la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina por cuestiones de seguridad.

Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (Fihn 2020).

En la editorial de Fihn et al. publicado en JAMA Network Open (publicada el 24 de abril), los autores comentan los resultados del estudio de Borba et al. (Borba et al. 2020) que evaluó la hidroxiclороquina y reportó los resultados preliminares del estudio realizado en Brasil (estudio descrito previamente en el presente reporte)). Los autores consideran que dicho estudio se justificó en las propiedades antivirales potenciales de la hidroxiclороquina, además de un estudio (Gautret 2020) que no cumplió con el estándar esperado de la institución a cargo de la revista donde se publicó (International Society of Antimicrobial Chemotherapy).

Los autores señalan que, los estudios de baja calidad, reportes de casos y los medios de comunicación, han promovido la posible eficacia de estos medicamentos, sin tener en consideración su posible toxicidad cardíaca, más aún cuando se administra con otros agentes como la azitromicina que puede potenciar la prolongación del intervalo QT.

Por otra parte, los autores consideran que debido al diseño y resultados del estudio (presentados previamente en el presente reporte) de Borba et al., no es posible concluir categóricamente sobre la toxicidad específica de la cloroquina en dosis altas debido a limitaciones como el hecho que no se encontró asociación entre la prolongación del intervalo QT y muerte; sumado a que, los pacientes recibieron otros medicamentos (azitromicina y oseltamivir) que pueden causar prolongación del intervalo QT. Sin embargo, aún con estas limitaciones, el ECA de Borba et al., permite establecer que existe asociación entre el uso de altas dosis de cloroquina en combinación con azitromicina (y posiblemente oseltamivir) y un aumento de la mortalidad entre los pacientes con sospecha de enfermedad grave por COVID-19, lo que se condice con el conocimiento previo respecto a los potenciales riesgos que tiene este medicamento.

Asimismo, los autores resaltan que existe un ECA multicéntrico en los EE. UU. que proporcionará información relevante sobre la eficacia y seguridad de hidroxiclороquina, pero hasta que no se publiquen sus resultados; el estudio de Borba et al. debería generar dudas acerca de los riesgos y beneficios inciertos de su uso.

The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin (Chorin 2020)

En la correspondencia publicada el 24 de abril por Chorin et al. en la revista Nature Medicine, los autores comunican los resultados de un estudio realizado en un centro hospitalario de los EE. UU. que evaluó el uso de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Se revisó los gráficos y seguimiento del intervalo QT corregido mediante fórmula de Bazett (QTc) en una cohorte de 84 pacientes que recibieron hidroxiclороquina (400 mg dos veces al día el primer día, seguido de 200 mg dos veces al día) y azitromicina 500 mg al día) por vía oral durante cinco días. El tiempo promedio de seguimiento electrocardiográfico desde el inicio del tratamiento fue de 4.4 +-1.7 días.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Cinco cardiólogos capacitados y con experiencia en medición de QT realizaron todas las mediciones de electrocardiográficas, que fueron validadas por un electrofisiólogo.

Los resultados mostraron una prolongación del intervalo QT desde un promedio basal de 435 ± 24 ms hasta 463 ± 32 ms ($p < 0.001$) a los 3.6 ± 1.6 días. En nueve pacientes (11% de la cohorte), el intervalo QTc se prolongó a >500 ms, desde un promedio basal de 447 ± 30 ms a 527 ± 17 ms ($p < 0.01$). No se registraron casos de *torsades de pointes*. Cuatro pacientes fallecieron sin evidencia de arritmia y sin prolongación severa del QTc.

Los autores concluyen que los pacientes con COVID-19 tratados con hidroxicloroquina y azitromicina, tuvieron una prolongación significativa del intervalo QTc, la que puede estar influenciada por las características del paciente, como la presencia de comorbilidades y la gravedad de la enfermedad. Finalmente, recomiendan que se debe hacer un seguimiento al intervalo QTc en pacientes con COVID-19 que son tratados con hidroxicloroquina y azitromicina, particularmente en aquellos con comorbilidades o que son tratados con otros medicamentos que prolongan el QT.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 25 DE ABRIL 2020)

A la fecha, se dispone de los resultados preliminares de un ECA fase IIb publicados en una revista científica acerca de la seguridad de cloroquina para el tratamiento de pacientes graves con COVID-19, que muestra una asociación entre el riesgo de muerte y el uso de cloroquina en este tipo de pacientes, lo que a criterio de los autores de un editorial publicado en JAMA que presenta al estudio, debería generar dudas acerca de la seguridad de su uso. En EE.UU. la FDA hace una advertencia pública que por razones de seguridad el uso de hidroxicloroquina o cloroquina solo debe limitarse a ensayos clínicos o para el tratamiento de pacientes hospitalizados bajo la autorización de uso temporal por emergencia (EUA). Por su parte, la Organización Panamericana de la Salud, manifiesta la falta de evidencia para determinar el riesgo-beneficio de la cloroquina o hidroxicloroquina en el tratamiento de pacientes COVID-19, y el mayor riesgo de presentarse eventos adversos con su uso. De manera similar, en EE.UU. una reciente guía de tratamiento publicada por el National Institutes of Health (NIH) considera que el uso clínico de cloroquina o hidroxicloroquina no tiene evidencia que respalde una recomendación en contra o a favor, además de explícitamente pasar a expresar una recomendación en contra del uso de la combinación de hidroxicloroquina más azitromicina por motivos de falta de seguridad. En general, las nuevas publicaciones preliminares de revisiones sistemáticas en el repositorio de preimpresiones de publicaciones científicas medRxiv (que aún permanecen esperando un proceso de revisión de pares en revistas científicas), señalan que, no se dispone de evidencia de buena calidad que determine la eficacia y seguridad de cloroquina o hidroxicloroquina en tratamiento de COVID-19, incluyendo dentro de sus análisis a estudios previamente descritos en el presente reporte. Finalmente, identificamos una carta al editor publicado en la revista Nature Medicine, que encuentra asociación entre la aparición de prolongación del intervalo QTc y el uso de hidroxicloroquina en una serie de casos de 84 pacientes, en la que un 11% de los mismos experimentó una prolongación severa (i.e., mayor a 500ms).

Con todo ello, el IETSI con la limitada evidencia disponible a la fecha (25 de abril 2020), mantiene la conclusión expresada en las versiones previas de este reporte breve de que

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

no es posible sustentar una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, siendo que para este punto en el tiempo, a la luz de los nuevos documentos revisados, la orientación de la recomendación se afianza en que el uso de estos medicamentos debe restringirse únicamente a contextos de ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Borba, Mayla Gabriela Silva, Fernando de Almeida Val, Vanderson Sousa Sampaio, Marcia Almeida Ara Alexandre, amp, amp, uacutejo, Gisely Cardoso Melo, Marcelo Brito, Mour, amp, amp, Maria Paula Gomes atildeo, Jos Brito Sousa, amp, amp, Diego eacute, Djane Clarys Baia-da-Silva, Marcus Vinitius Farias Guerra, Ludhmila Abrahão Hajjar, Rosemary Costa Pinto, Antonio Alcirley Silva Balieiro, Felipe Gomes Naveca, Mariana Simão Xavier, Alexandre Salomão, André Machado Siqueira, Alexandre Schwarzbolt, Júlio Henrique Rosa Croda, Maurício Lacerda Nogueira, Gustavo Adolfo Sierra Romero, Quique Bassat, Cor Jesus Fontes, Bernardino Cláudio Albuquerque, Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro, Wuelton Marcelo Monteiro, and Marcus Vinícius Guimarães Lacerda. 2020. "Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)." medRxiv:2020.04.07.20056424. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424.

Borba, Mayla Gabriela Silva, Fernando Fonseca Almeida Val, Vanderson Souza Sampaio, Marcia Almeida Araújo Alexandre, Gisely Cardoso Melo, Marcelo Brito, Maria Paula Gomes Mourão, José Diego Brito-Sousa, Djane Baía-da-Silva, Marcus Vinitius Farias Guerra, Ludhmila Abrahão Hajjar, Rosemary Costa Pinto, Antonio Alcirley Silva Balieiro, Antônio Guilherme Fonseca Pacheco, James Dean Oliveira Santos, Jr, Felipe Gomes Naveca, Mariana Simão Xavier, André Machado Siqueira, Alexandre Schwarzbold, Júlio Croda, Maurício Lacerda Nogueira, Gustavo Adolfo Sierra Romero, Quique Bassat, Cor Jesus Fontes, Bernardino Cláudio Albuquerque, Cláudio-Tadeu Daniel-Ribeiro, Wuelton Marcelo Monteiro, Marcus Vinícius Guimarães Lacerda, and for the CloroCovid-19 Team. 2020. "Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial." JAMA Network Open 3 (4.23):e208857-e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.

Chen, Jun, Danping Liu, Liu Li, Liu Ping, and XU Qingnian. 2020. "A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)." J Zhejiang Univ (Med Sci) 49 (1):0-0. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

Chen, Zhaowei, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, and Zhan Zhang. 2020. "Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial." medRxiv:2020.03.22.20040758. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.

Chorin, Ehud, Matthew Dai, Eric Shulman, Lalit Wadhvani, Roi Bar-Cohen, Chirag Barbhैया, Anthony Aizer, Douglas Holmes, Scott Bernstein, Michael Spinelli, David S. Park, Larry A. Chinitz, and Lior Jankelson. 2020. "The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin." Nature Medicine. doi: 10.1038/s41591-020-0888-2.

Fihn, Stephan D., Eli Perencevich, and Steven M. Bradley. 2020. "Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019." JAMA Network Open 3 (4.23):e209035-e209035. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9035.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Gautret, P., J. C. Lagier, P. Parola, V. T. Hoang, L. Meddeb, M. Mailhe, B. Doudier, J. Courjon, V. Giordanengo, V. E. Vieira, H. T. Dupont, S. Honore, P. Colson, E. Chabriere, B. La Scola, J. M. Rolain, P. Brouqui, and D. Raoult. 2020.

"Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." *Int J Antimicrob Agents*:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Ministerio de Salud. 2020a. "Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA. Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú." In.

https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582567/Prevencio%CC%81n__Diagno%CC%81stico_y_Tratamiento_de_personas_afectadas_por_COVID-19_en_el_Peru%CC%81_.PDF.

Ministerio de Salud. 2020b. "Resolución Ministerial N° 209-2020-MINSA.

Modificación del Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú." In.

https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/605899/RM_209-2020-MINSA.PDF.

National Institutes of Health (NIH). 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines." In. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Pan American Health Organization. 2020. "Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews." In.

<https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>.

Sarma, P., H. Kaur, H. Kumar, D. Mahendru, P. Avti, A. Bhattacharyya, M. Prajapat, N. Shekhar, S. Kumar, R. Singh, A. Singh, D. P. Dhibar, A. Prakash, and B. Medhi. 2020. "Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis." *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.25898.

Shamshirian, Amir, Amirhossein Hessami, Keyvan Heydari, Reza Alizadeh-Navaei, Mohammad Ali Ebrahimzadeh, Roya Ghasemian, Elham Aboufazeli, Hananeh Baradaran, Keyvan Karimifar, Aida Eftekhari, and Danial Shamshirian. 2020.

"Hydroxychloroquine Versus COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis." *medRxiv*:2020.04.14.20065276. doi: 10.1101/2020.04.14.20065276.

Shi, Qianling, Qi Zhou, Xia Wang, Jing Liao, Yang Yu, Zijun Wang, Shuya Lu, Yanfang Ma, Yangqin Xun, Xufei Luo, Weiguo Li, Toshio Fukuoka, Hyeong Sik Ahn, Myeong Soo Lee, Zhengxiu Luo, Enmei Liu, Yaolong Che, Qubei Li, and Kehu Yang. 2020.

"Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis." *medRxiv*:2020.04.13.20064436. doi: 10.1101/2020.04.13.20064436.

Suranagi, Umesh Devappa, Harmeet Singh Rehan, and Nitesh Goyal. 2020.

"Hydroxychloroquine for the management of COVID-19: Hope or Hype? A Systematic review of the current evidence." *medRxiv*:2020.04.16.20068205. doi: 10.1101/2020.04.16.20068205.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Close supervision is strongly recommended. In. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>".

Wang, Jing, Li Yu, and Kefeng Li. 2020. "Benefits and Risks of Chloroquine and Hydroxychloroquine in The Treatment of Viral Diseases: A Meta-Analysis of Placebo Randomized Controlled Trials." medRxiv:2020.04.13.20064295. doi: 10.1101/2020.04.13.20064295.

ACTUALIZACIÓN AL 16 DE ABRIL DE 2020.

Desde la última actualización del presente reporte breve, realizada el 6 de abril a la fecha (16 de abril del 2020), se ha difundido información en medios internacionales acerca de nuevos resultados de investigaciones sobre el uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Asimismo, el Ministerio de Salud del Perú, con fecha 14 de abril de 2020, emitió la Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA, que aprueba «Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú»; donde se establecen una serie de criterios técnicos y procedimientos para la atención de personas afectadas con COVID-19 (Sociedad Peruana de Medicina Interna (SPMI) 2020). En tal sentido, resulta importante actualizar y revisar la evidencia disponible del uso de la cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, sea como tratamiento en cualquier contexto clínico de la enfermedad o como profilaxis.

Se realizó la actualización del presente reporte breve, mediante una búsqueda de bibliografía de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Se consideró extraer información con una estrategia de «bola de nieve» mediante la revisión de listas de referencias de las revisiones sistemáticas (RS), estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean de relevancia. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<https://www.paho.org/es>), los Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) y una búsqueda manual avanzada en Google (https://www.google.com/advanced_search). Adicionalmente, se buscaron resultados de RS y ECA que no hayan sido publicados aún en el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv (medrxiv.org) y bioRxiv (bioRxiv.org). La fecha de búsqueda fue el 16 de abril de 2020 y no se aplicaron filtros por tipo de publicación o idioma.

La estrategia de búsqueda en PubMed, incluyó los siguientes términos: ("Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "COVID-19 drug treatment"[Supplementary Concept] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Chloroquine[Mesh] OR Chloroquine[tiab] OR Chlorochin[tiab] OR Chingamin[tiab] OR Khingamin[tiab] OR Nivaquine[tiab] OR Aralen[tiab] OR Arequin[tiab] OR Arechine[tiab] OR Hydroxychloroquine[Mesh] OR Hydroxychloroquine[tiab] OR Oxychlorochin[tiab] OR Oxychloroquine[tiab] OR Hydroxychlorochin[tiab] OR Plaquenil[tiab]). Por su parte la búsqueda en medRxiv y bioRxiv, incluyó: ((Chloroquine) OR (Hydroxychloroquine)) AND ((covid-19) OR ("SARS-CoV-2")).

Se identificaron seis nuevos documentos en el tema del uso de la cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento o profilaxis de la COVID-19, los cuales se describen a continuación.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Ensayos clínicos aleatorizados sobre cloroquina e hidroxiclороquina en COVID-19.

Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial (Tang et al. 2020).

En el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv.org, se identificó un ECA multicéntrico de etiqueta abierta publicado el 14 de abril de 2020, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del sulfato de hidroxiclороquina en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 (positivos a RT-PCR).

Pacientes de 16 centros hospitalarios en tres provincias de China fueron aleatorizados a recibir hidroxiclороquina más la mejor terapia de soporte o la mejor terapia de soporte. La hidroxiclороquina se inició dentro de las 24 horas de la aleatorización con una dosis de carga de 1200 mg al día durante tres días y se continuó con 800 mg al día hasta dos semanas en enfermedad leve/moderada y hasta tres semanas en casos severos. Asimismo, la dosis de hidroxiclороquina se podría ajustar a criterio de los investigadores en caso de ocurrir eventos adversos relacionados a la hidroxiclороquina.

El desenlace primario fue la no detección del SARS-CoV-2 en muestras obtenidas del aparato respiratorio superior y/o bajo y los secundarios incluyeron la mejoría de síntomas, exámenes de laboratorio y radiología de tórax dentro de los 28 días. La seguridad fue evaluada mediante la ocurrencia de eventos adversos dentro del mismo periodo de estudio. Todos los desenlaces se evaluaron mediante curvas de Kaplan Meier en la población por intención de tratar y se estimaron hazard ratio mediante regresión de Cox. Se planificó un análisis interino al tratar a 150 pacientes por al menos siete días.

Respecto a las características de los participantes, se incluyó un total de 150 pacientes entre el 11 al 29 de febrero de 2020, la edad promedio era de 46 años y el 55 % eran hombres, con un tiempo promedio de enfermedad hasta la aleatorización de 16,6 días y 89% recibían alguna otra medicación. Un 98.7% de pacientes tenían una enfermedad leve a moderada, según grupo de tratamiento, los pacientes con enfermedad leve se encontraron con mayor frecuencia en el grupo que recibió hidroxiclороquina (20 % vs. 9.3 % del grupo control) y aquellos con enfermedad moderada.

Como resultados, respecto al desenlace primario de no detección del SARS-CoV-2, no se encontró diferencias entre los grupos (mediana: 8 días con hidroxiclороquina vs. 7 días con la mejor terapia de soporte; hazard ratio: 0.846, IC 95 %: 0.580-1,234, $p=0.341$). Tampoco se encontraron diferencias entre subgrupos para la no detección del SARS-CoV-2. Para el desenlace secundario, no se encontró diferencias en la frecuencia de mejoría de síntomas dentro de los 28 días en pacientes que recibieron hidroxiclороquina vs. la mejor terapia de soporte. (59.9%, IC 95 %: 45.0-75.3 vs. 66.6%, IC 95 %: 39.5-90.9, respectivamente). Los resultados de seguridad muestran que 21 pacientes (30%) que recibieron hidroxiclороquina reportaron eventos adversos (diarrea fue el más frecuente) vs. 7 pacientes (8.8 %) del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Un paciente suspendió el tratamiento con hidroxiclороquina por visión borrosa.

Los autores del estudio concluyen que no existe una respuesta virológica adicional al agregar hidroxiclороquina a la mejor terapia de soporte y que no se obtuvo problemas

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

de seguridad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Como limitaciones del estudio, el Equipo Técnico del IETSI considera que al ser un ECA de etiqueta abierta, se puede presentar diferencias en el tipo de atención recibida hacia los pacientes en el grupo de intervención y con ello introducir sesgos. Asimismo, el uso de un desenlace primario como la respuesta virológica no necesariamente predice un resultado en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, sumado a que dentro de los aspectos clínicos se evaluó desenlaces subjetivos como mejoría de síntomas.

En conclusión, el estudio de Tang et al., no encontró diferencias en el desenlace primario ni secundario evaluados, pero sí encontró una mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes que recibieron hidroxiclороquina. Es de notar que sus resultados aún no han sido sometidos a una revista científica de revisión por pares.

Revisiones sistemáticas sobre cloroquina e hidroxiclороquina como profilaxis de la COVID-19.

A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19) (Shah et al. 2020).

La revisión sistemática de Shah et al. publicada el 13 de abril de 2020, tuvo como objetivo revisar sistemáticamente la literatura acerca del rol de la cloroquina e hidroxiclороquina como profilaxis de la COVID-19. Para ello, los autores buscaron (hasta el 30 de marzo de 2020) estudios preclínicos y clínicos en PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, y Cochrane Library.

De un total de 50 registros identificados (45 artículos, tres estudios in vitro y dos opiniones de expertos), los autores no identificaron ningún ensayo clínico que evalúe el uso profiláctico contra COVID-19 de cloroquina e hidroxiclороquina. Asimismo, los autores incluyeron tres estudios in vitro, dos opiniones de expertos y listan cinco registros ensayos clínicos en curso de ClinicalTrials.gov.

Como conclusión, los autores de la RS señalan que, aunque los resultados in vitro son prometedores, existe escasez de evidencia de buena calidad para respaldar la eficacia clínica de cloroquina o hidroxiclороquina en la prevención de COVID-19, y que existen preocupaciones acerca de su seguridad y del riesgo de disponibilidad para pacientes con otras patologías que requieren cloroquina o hidroxiclороquina.

Otras publicaciones.

Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) (Borba et al. 2020).

Se trata de un estudio clínico aleatorizado de fase IIb (sin grupo control) (Código ClinicalTrials.gov: NCT04323527) con resultados preliminares de seguridad identificado repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv.org. Tuvo el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes de cloroquina como

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

complemento al tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 en un centro hospitalario de Manaus (Brasil). Se aleatorizaron dos grupos de pacientes para recibir por vía oral o por sonda nasogástrica cloroquina a dosis de 600 mg dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g (dosis alta) y otro grupo para que reciba cloroquina 450 mg durante 5 días o dosis total de 2,7 g (dosis baja).

Los resultados de 81 pacientes muestran que los pacientes que recibieron dosis de 600 mg dos veces al día presentaron una mayor frecuencia (18.9 % vs. 11.1 %, $p=0.51$) de prolongación del intervalo QT, mayor frecuencia de taquicardia ventricular (5.4 % vs. 2.8 %, $p=0.51$) y mayor mortalidad comparado con la dosis de 450 mg hasta el día 13 de tratamiento (Valor de p del test log-rank: 0.0294, no se describen mayores datos).

Basados en estos resultados preliminares de seguridad, los autores concluyen que dosis altas de cloroquina no son suficientemente seguras y decidieron no continuar con el estudio en este grupo de pacientes, pero seguirán con el reclutamiento de pacientes del grupo que reciben dosis bajas de cloroquina. Cabe precisar que al igual que el estudio de Tang et al., los resultados de este estudio aún no han sido sometidos a una revista científica de revisión por pares, únicamente se dispone de la versión 2 de esta preimpresión de resultados preliminares de un estudio clínico IIb sin un grupo control.

Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA. Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú (Ministerio de Salud 2020).

Con fecha 14 de abril de 2020, se emitió el «Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú»; que tuvo como objetivo el establecer los criterios técnicos y procedimientos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con COVID-19, siendo se aplicación en todas las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) Perú.

En el numeral 7.9 sobre Tratamientos específicos para COVID-19, los autores del Documento Técnico precisan que “no hay evidencia actual a partir de ensayos clínicos aleatorizados para recomendar tratamientos específicos en pacientes con sospecha o confirmación de infección por el virus del COVID-19”. Además, consideran que existen estudios internacionales que ofrecen un limitado nivel de evidencia para medicamentos como cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, entre otros. No obstante, consideran que a solicitud de las Sociedad Científicas Nacionales en consenso con el Grupo de Trabajo COVID-19, se acoge la propuesta de poner a consideración de los médicos tratantes bajo su responsabilidad, sobre la base de una evaluación individual del pacientes y previo consentimiento informado, el uso de los siguientes esquemas de tratamiento:

- a) Fosfato de cloroquina a dosis de 500 mg cada 12 horas, durante 7 a 10 días por vía oral.
- b) Hidroxiclороquina a dosis de 200 mg cada 8 horas, durante 7 a 10 días por vía oral.
- c) Hidroxiclороquina a dosis de 200 mg cada 8 horas, durante 7 a 10 días por vía oral más azitromicina a dosis inicial de 500 mg seguida de 250 mg cada 24 horas, durante 5 días por vía oral.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Este tratamiento puede ser ofrecido para todos los casos (leves, moderados y severos), requiriendo que el paciente esté informado al detalle y dar su autorización para recibir el tratamiento bajo supervisión estricta. Se menciona como principales contraindicaciones de la cloroquina e hidroxiclороquina a la hipersensibilidad al principio activo, miastenia gravis, retinopatía, maculopatía ocular, trastorno del sistema hematopoyético, embarazo y lactancia. Además, se recomienda realizar un electrocardiograma cada tres días luego de iniciado el tratamiento y el monitoreo de reacciones adversas.

En línea con lo anterior, el numeral 7.11 sobre Tratamiento profiláctico considera que en el marco del Estado de Emergencia Nacional y la Emergencia Sanitaria y como medida de prevención adicional, se pone a consideración de los médicos tratantes la quimioprofilaxis con hidroxiclороquina a dosis inicial de 400 mg seguido de 400 mg semanal durante siete semanas, solo si el resultado de la prueba rápida IgM/IgG para COVID-19 es negativa y bajo las mismas condiciones descritas en el numeral 7.9, en los siguientes casos:

- a) Trabajadores de salud que hayan participado directamente en la atención de casos sospechosos o confirmados de COVID-19.
- b) Contactos domiciliarios de casos confirmados de COVID-19.
- c) Otros grupos que sean considerados como población de alto riesgo (no indica el esquema de tratamiento que pueden recibir).

Es importante mencionar que si bien el uso de cloroquina o hidroxiclороquina ha sido incorporado como parte del manejo de casos y profilaxis de COVID-19, dentro del Documento Técnico no se hace referencia a la evidencia disponible sobre la cual se sustentan las Sociedades Científicas Nacionales (no indica cuáles participaron) para proponer el uso de cloroquina e hidroxiclороquina. Asimismo, lo planteado por el Documento Técnico no se constituyen en recomendaciones específicas de uso; únicamente propone esquemas de tratamiento que podrían ser usados por los médicos tratantes, bajo su responsabilidad, en un contexto individualizado de toma de decisiones clínicas compartidas.

Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) (Huaroto et al. 2020).

Se trata de una revisión rápida que forma parte del informe de síntesis de evidencias elaborado por el Instituto Nacional de Salud a solicitud del Ministerio de Salud del Perú ante la necesidad de aprobar la norma técnica nacional sobre el tratamiento de COVID-19 en el Perú.

La revisión incluyó una búsqueda bibliográfica hasta el 20 de marzo de 2020 en PubMed de RS, ECA, estudios observacionales, series de casos y reporte de casos, desarrollado en humanos con infección por SARS-CoV-2. Dentro de los estudios identificados acerca del uso de hidroxiclороquina, se describe el estudio de Gautret et al. realizado en Francia (reportado previamente en la Versión 3: Actualización al 30 de marzo de 2020 del presente reporte breve). Los autores de la revisión consideran que este estudio es de muy baja calidad y solo reporta resultados favorables en desenlaces virológicos.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Finalmente, concluyen que, a la fecha de búsqueda, no se identificaron estudios que demuestren fehacientemente la eficacia y seguridad de alguna intervención farmacológica frente a COVID-19.

Guía de manejo de los pacientes hospitalizados por COVID-19 (V 1.0 – 11 de abril 2020) (Sociedad Peruana de Medicina Interna (SPMI) 2020).

Es un documento elaborado por cinco médicos internistas (Dra. Sonia Indacochea Cáceda, Dr. Aland Bisso Andrade, Dr. Eduardo Penny Montenegro, Dr. Eloy Peña Monge, Dr. Alfredo Vásquez Colina), donde se menciona que no existen tratamientos comprobados para pacientes con COVID-19 y la terapia actual se basa solo en la información disponible por estudios realizados en muestras pequeñas y sin la metodología científica rigurosa. Precisando que la decisión de tratamiento dependerá del especialista, luego de informar a su paciente (registrado en un consentimiento informado), los efectos adversos y la posible interacción con otras drogas, junto con un monitoreo cardiaco y electrocardiográfico.

Los tratamientos propuestos se clasifican según escenario:

- a) Escenario 1: En pacientes con síntomas respiratorios altos con prueba positiva para COVID-19 y no neumonía, no signos de alarma y comorbilidades, se propone el uso de: hidroxiclороquina a dosis de 200 mg (2 tabletas) cada 12 horas el primer día, luego 200 mg cada 12 horas por 4 días o cloroquina fosfato 250 mg (2 tabletas) cada 12 horas por 5 días.
- b) Escenario 2 y 3: En pacientes con cuadro clínico compatible con infección por COVID-19 (con o sin confirmación), con evidencia de neumonía, con/sin signos de alarma, con/sin comorbilidades, se propone el uso de: hidroxiclороquina 200 mg cada 8 horas por 7 a 10 días (se puede agregar azitromicina 500 mg el primer día luego 250 mg por 4 días) o cloroquina fosfato 250 mg (2 tabletas) cada 12 horas por 7 a 10 días. Cabe precisar que la guía menciona que se debe considerar el potencial tóxico de la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina en pacientes con bradicardia, arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio previo y el uso de noradrenalina.

De forma similar al Documento Técnico del Ministerio de Salud, esta guía no emite recomendaciones basadas en evidencia y solo propone esquemas de tratamiento que pueden ser usados a criterio del médico especialista.

CONCLUSIÓN (VERSIÓN 16 DE ABRIL 2020).

A la fecha, no se dispone de resultados de ECAs o estudios observacionales publicados en revistas científicas sobre la eficacia/efectividad y seguridad de cloroquina o hidroxiclороquina para el tratamiento o profilaxis de la COVID-19. La publicación preliminar en el repositorio de pre-impresiones de publicaciones científicas medRxiv, de un ECA de etiqueta abierta que usó hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19, no encontró diferencias en la respuesta virológica (desenlace principal del estudio); sin embargo, se presentó una mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes que recibieron hidroxiclороquina. Este estudio debe tomarse con cautela por

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

el riesgo de sesgos de todo estudio de etiqueta abierta, y esperar a que se determine si sus resultados son válidos y clínicamente relevantes luego de ser sometidos a revisión por pares en una revista científica. Respecto al tratamiento profiláctico con cloroquina o hidroxiclороquina contra COVID-19, una RS publicada por Shah et al., no identificó algún ensayo clínico que evalúe el uso profiláctico de estos medicamentos contra COVID-19 y considera que la falta de estudios no permite respaldar la eficacia clínica de cloroquina o hidroxiclороquina en la prevención de COVID-19.

La Autoridad Nacional en Salud y algunas sociedades médicas peruanas, precisando la falta de evidencia que demuestre la eficacia de algún tratamiento para la COVID-19, han propuesto el uso de cloroquina y hidroxiclороquina como medida terapéutica en COVID-19, bajo decisión del médico tratante y luego de informar a su paciente acerca del riesgo-beneficio, expresando que se requiere de supervisión médica ante los posibles eventos adversos e interacción con otras drogas durante el tratamiento. Estas mismas consideraciones deben ser seguidas y quedan bajo responsabilidad del médico tratante cuando se propone su uso como profilaxis de la enfermedad, según lo establecido en el Documento Técnico del Ministerio de Salud del Perú.

Así, con la evidencia científica al momento disponible, el IETSI considera que no es posible llegar a conclusiones que permitan brindar recomendaciones a favor del uso de cloroquina o hidroxiclороquina como tratamiento o profilaxis de COVID-29. La comunidad científica médica sigue a la espera de la publicación de resultados de los ECAs fase III que vienen realizándose en varios países del mundo (Ej. ECA SOLIDARITY), que permitan determinar la utilidad y en caso de demostrarse eficacia o efectividad, establecer recomendaciones basadas en evidencia del uso de cloroquina e hidroxiclороquina. Siendo que a la fecha aún mantienen su preocupación por el riesgo de eventos adversos que estos medicamentos significan frente a una eficacia aun no acreditada, considerando además que la publicación preliminar del ECA de Tang et al., encontró una mayor frecuencia de eventos adversos y que el estudio clínico de fase IIb de Borba encontró una mayor frecuencia de eventos adversos cardiológicos con el uso de cloroquina 600 mg dos veces al día durante 10 días comparado con dosis menores. Por lo tanto, con la limitada evidencia disponible a la fecha (16 de abril 2020), se mantiene la conclusión de las versiones previas de este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Borba, Mayla Gabriela Silva, Fernando de Almeida Val, Vanderson Sousa Sampaio, Marcia Almeida Ara Alexandre, amp, amp, uacutejo, Gisely Cardoso Melo, Marcelo Brito, Mour, amp, amp, Maria Paula Gomes atildeo, Jos Brito Sousa, amp, amp, Diego eacute, Djane Clarys Baia-da-Silva, Marcus Vinitius Farias Guerra, Ludhmila Abrahão Hajjar, Rosemary Costa Pinto, Antonio Alcirley Silva Balieiro, Felipe Gomes Naveca, Mariana Simão Xavier, Alexandre Salomão, André Machado Siqueira, Alexandre Schwarzbolt, Júlio Henrique Rosa Croda, Maurício Lacerda Nogueira, Gustavo Adolfo Sierra Romero, Quique Bassat, Cor Jesus Fontes, Bernardino Cláudio Albuquerque, Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro, Wuelton Marcelo Monteiro, and

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- Marcus Vinícius Guimarães Lacerda. 2020. "Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)." medRxiv:2020.04.07.20056424. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424.
- Huaroto, F., N. Reyes, K. Huamán, and al et. 2020. "Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)." Anales de la Facultad de Medicina 81 (1). doi: 10.15381/anales.v81i1.17686.
- Ministerio de Salud. 2020. "Resolución Ministerial N° 193-2020-MINSA. Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú." In. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/582567/Prevencio%CC%81n__Diagno%CC%81stico_y_Tratamiento_de_personas_afectadas_por_COVID-19_en_el_Peru%CC%81_.PDF.
- Shah, S., S. Das, A. Jain, D. P. Misra, and V. S. Negi. 2020. "A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19)." Int J Rheum Dis. doi: 10.1111/1756-185x.13842.
- Sociedad Peruana de Medicina Interna (SPMI). 2020. "Guía de manejo de los pacientes hospitalizados por COVID-19 (V 1.0 – 11 de abril 2020)." In. <http://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/DOCUMENTO%20PARA%20PACIENTES%20COVID%20HOSPITALIZADOS%20SPMI%20V1%20-10-marzo-2020.pdf>.
- Tang, Wei, Zhujun Cao, Mingfeng Han, Zhengyan Wang, Junwen Chen, Wenjin Sun, Yaojie Wu, Wei Xiao, Shengyong Liu, Erzhen Chen, Wei Chen, Xiongbiao Wang, Jiuyong Yang, Jun Lin, Qingxia Zhao, Youqin Yan, Zhibin Xie, Dan Li, Yaofeng Yang, Leshan Liu, Jieming Qu, Guang Ning, Guochao Shi, and Qing Xie. 2020. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial." medRxiv:2020.04.10.20060558. doi: 10.1101/2020.04.10.20060558.

ACTUALIZACIÓN AL 06 DE ABRIL DE 2020

Desde la última actualización del presente reporte breve hecha el 30 de marzo, a la fecha, 06 de abril del 2020, se han identificado cinco nuevos documentos en el tema del uso de la cloroquina o hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, los cuales se describen a continuación. Es menester recordar al lector, que el objetivo de este documento es recabar toda la literatura científica de grupos de investigación e instituciones locales e internacionales donde se evalúe el uso de estos medicamentos, solos o administrados en combinación con otros medicamentos, ya sea como tratamiento en cualquier contexto clínico de la enfermedad o como profilaxis. En tal sentido, la búsqueda es amplia y comprehensiva en bases de datos de revistas de revisión por pares como en la literatura gris, tratando de priorizar la sensibilidad de la búsqueda para encontrar documentos relevantes.

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

En internet figura la prueba de imprenta del estudio de Chen et al., cuyo objetivo era investigar la eficacia de la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 (publicado el 31 de marzo). En la publicación disponible en la siguiente página: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>, no se hace mención a la revista en donde el documento habría pasado por el proceso de revisión par.

En este estudio de etiqueta abierta, 62 participantes fueron asignados al azar de forma simple, 31 de ellos recibieron tratamiento de soporte y 31 pacientes recibieron hidroxiclороquina adicional al tratamiento de soporte. En cuanto a los participantes los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, PCR positivo a SARS-CoV-2, tomografía computarizada de tórax con imágenes compatibles con neumonía, relación SaO₂/SPO₂ $> 93\%$ o relación PaO₂ / FIO₂ > 300 mmHg bajo condiciones ambientales de la habitación del hospital (considerado como enfermedad leve) y que el paciente estuviera de acuerdo con ser asignado al azar a recibir cualquiera de los dos esquemas propuestos como parte del estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedades graves o estado de salud grave o que el participar en el estudio no cumpliera con otorgar el beneficio máximo al paciente, tener retinopatía y otras enfermedades de la retina, bloqueos de conducción y otras arritmias, enfermedad hepática grave, embarazada o en periodo de lactancia, insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada ≤ 30 mL/min/1.73m²) o estar recibiendo terapia de reemplazo renal, posibilidad de ser transferido a otro hospital dentro de las 72 horas, haber recibido cualquier tratamiento de prueba para COVID-19 dentro de los 30 días anteriores al estudio.

El fin del periodo de seguimiento fue a los cinco días después de la inscripción al estudio o a la aparición de reacciones adversas graves. Los tiempos hasta la recuperación clínica (normalización de la temperatura corporal y alivio de la tos, mantenido durante más de 72 horas) y las características clínicas de los pacientes fueron evaluadas luego de la administración de las intervenciones (luego de 5 días de tratamiento). Los criterios de normalización y mitigación incluyeron: temperatura corporal superficial $\leq 36.6^{\circ}\text{C}$ ($\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ debajo de la axila o la boca o $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ en el recto y en membrana timpánica), tos leve o nula. Para cambios radiológicos, la tomografía computarizada de tórax se tomó un día antes (Día 0) y un día después (Día 6) de la finalización del estudio para su

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

evaluación. La recuperación pulmonar se definió en tres niveles: exacerbada, sin cambios y mejorada (moderadamente mejorada cuando la resolución fue de menos del 50% de la neumonía y significativamente mejorada cuando la resolución fue mayor al 50%).

El tiempo hasta la recuperación clínica, las características clínicas y los resultados radiológicos se evaluaron al inicio y a los cinco días después del tratamiento para evaluar el efecto de hidroxiclороquina. Para el análisis estadístico, los datos fueron presentados como la media y su desviación estándar. La prueba de chi-cuadrado se utilizó para comparar las diferencias entre los dos grupos. Se consideró un valor de p bilateral de menos de 0.05 para determinar la diferencia estadísticamente significativa. En la publicación del estudio, no se describe los supuestos para el cálculo del tamaño de la muestra empleado.

Respecto a características de los participantes, la edad promedio era de 44.7 (DE: 15.3) años y el 46.8% eran hombres, no existiendo diferencias significativas en la distribución de los participantes según edad y sexo entre los dos grupos de estudio. Sobre la fiebre, 17 pacientes en el grupo control y 22 pacientes en el grupo de hidroxiclороquina tuvieron fiebre en el día 0. Sobre la tos, 15 pacientes en el grupo control y 22 pacientes en el grupo de hidroxiclороquina tenían tos en el día 0.

Como resultados, respecto al tiempo de normalización de la temperatura, los participantes en el grupo de hidroxiclороquina (2,2 días ; DE: 0,4) alcanzaron este desenlace en un menor tiempo que en el grupo control (3,2 días; DE: 1,3), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0008$). El tiempo de remisión de la tos se redujo significativamente en el grupo de hidroxiclороquina (2,0 días; DE: 0,2) comparado al grupo control (3,1 días; DE: 1,5), $p = 0,0016$. De total, 4 de los participantes del grupo control progresaron a enfermedad grave (no se reporta progresión a enfermedad grave en el grupo de hidroxiclороquina). Desde el punto de vista imagenológico, la neumonía mejoró en el 67,7% (42/62) de los pacientes, con el 29.0% con una mejora moderada y el 38.7% con una mejora significativa. Una mayor proporción de pacientes con neumonía mejorada se encontró en el grupo de hidroxiclороquina (80,6%) en comparación con el grupo control (54.8%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (RR = 1,47; IC 95%: 1,03-2,11, $p = 0.03$, calculado por el equipo técnico IETSI). Los autores señalan que el 61,3% de los pacientes en el grupo de hidroxiclороquina tenían una mejora significativa de la neumonía (resolución de la neumonía >50%) desde un punto de vista imagenológico, siendo del 16,1% en el grupo control (RR = 3,8; IC 95%: 1,62-8,89, $p < 0,001$, calculado por el equipo técnico IETSI). Sobre los eventos adversos, dos pacientes del grupo de hidroxiclороquina presentaron eventos adversos (un paciente desarrolló una erupción y un paciente experimentó cefalea). No se reporta eventos adversos serios en los participantes del estudio.

Los autores del ensayo clínico de Chen et al., concluyen que la hidroxiclороquina podría mejorar el estado clínico de los pacientes con COVID-19 y favorecería la resolución de la neumonía. Sobre este ensayo clínico se debe mencionar que el documento revisado no corresponde a una publicación en una revista científica de revisión por pares. Es de mencionar que la revisión par es un criterio de calidad empleado en la publicación científica. El ECA de Chen et al., fue de etiqueta abierta, por lo que puede haberse presentado una diferencia en el tipo de atención recibida hacia los pacientes en el grupo de intervención, lo que pudo haber introducido un sesgo. Se debe señalar que en este

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

estudio se tuvo un periodo corto de seguimiento (5 días) para evaluar el efecto de la terapia con hidroxicloroquina respecto al tratamiento de soporte. El estudio cuenta con un pequeño número de casos, lo que limita su capacidad para la detección de diferencias reales entre los grupos estudios. Respecto a los desenlaces clínicos evaluados, los autores del estudio midieron desenlaces subjetivos, como la mejoría de la neumonía desde la perspectiva imagenológica, u otros como la tos y fiebre, no evaluándose desenlaces de alta relevancia clínica para pacientes con COVID-19 como ingreso a uci, necesidad de ventilación mecánica, días de hospitalización y muerte. También se debe mencionar que la aleatorización empleada en el estudio fue simple, no considerando la estratificación por características clave que puedan ejercer un fuerte efecto de confusión en los resultados (por ejemplo, sexo, edad, presencia de comorbilidades, tiempo de enfermedad, entre otras), además de no detallarse la técnica empleada para la aleatorización. Tampoco se dispone de datos completos para evaluar la similitud de los grupos de estudio respecto a características basales (siendo que las características disponibles en el documento como tos o fiebre presentaban diferencias en las proporciones en los grupos de intervención y control, lo cual puede influir en los resultados al introducir sesgos). Finalmente, en el estudio no se detallan los parámetros utilizados para realizar el cálculo del tamaño de la muestra.

Como conclusión, el estudio de Chen et al., señala que el empleo de hidroxicloroquina mejoraría el estado clínico de pacientes con COVID-19. Este ECA presenta distintas fuentes de sesgos, incluyendo ser un estudio de etiqueta abierta, además de poco detalle respecto a la metodología empleada en el estudio y los desenlaces evaluados como parte del estudio no representan desenlaces clínicos de relevancia para pacientes con COVID-19. Por ello, sus resultados deben ser tomados con cautela para la toma de decisiones.

OMS. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 (OMS 2020).

La OMS publicó un listado de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes con COVID-19 o sospecha de COVID-19 que ingresan a las UCI, que incluye los principios activos con su forma farmacéutica y concentración que se encuentran preferentemente la Lista Modelo de medicamentos esenciales de la OMS del 2019, basado en los cuadros clínicos y síntomas identificados y priorizados en las Guías de la OMS, del Surviving Sepsis Campaign y de las evidencias presentadas en estas guías.

La OMS destaca en este documento que no se incluyen medicamentos específicos para el tratamiento de COVID-19 por no existir, a la fecha, evidencias científicas de buena calidad que avalen su uso. Dentro del listado de medicamentos, se hace mención a distintos antibióticos como amoxicilina + ácido clavulánico, azitromicina, ceftriaxona, ceftazidima, vancomicina, meropenem, amikacina, piperacilina + tazobactam y anfotericina B, señalando que su uso no está relacionado directamente con el tratamiento de COVID-19, siendo que el tratamiento antibiótico empírico en adultos debe “basarse en el diagnóstico clínico, el tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente al hospital y el diagnóstico de sepsis y los datos epidemiológicos locales de sensibilidad antimicrobiana (neumonía adquirida en la comunidad, neumonía asociada a la atención médica)”. La OMS hace mención que el régimen empírico inicial debe ser lo

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

suficientemente amplio para cubrir la mayoría de patógenos aislados en las infecciones de los establecimientos de salud. Es de notar, que en este documento no se hace mención al uso de antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina) en el manejo de pacientes con COVID-19. Finalmente, este documento menciona que esta lista de medicamentos se actualizará con base en la aparición de nuevas evidencias.

Chorin et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin (Chorin 2020).

El estudio de Chorin et al. es una publicación disponible en internet como documento “preprint” (un tipo de documento que no cuenta con revisión par, proceso editorial que sigue un artículo previamente a su publicación en una revista científica). Los autores describen que su estudio tuvo como objetivo reportar cambios en el intervalo QT en 84 pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2 tratados con combinación de hidroxicloroquina + azitromicina.

Para ello, los autores realizaron un estudio retrospectivo en el centro médico de NYU Langone, Nueva York, con datos de 84 pacientes adultos positivos a SARS-CoV-2 y tratados con hidroxicloroquina + azitromicina que fueron hospitalizados de forma consecutiva. Los datos analizados fueron obtenidos de los registros médicos para obtener datos epidemiológicos, características, comorbilidades, ECG de referencia sin influencia farmacológica, así como ECG con influencia farmacológica. La fecha de cierre del seguimiento fue el 28 de marzo de 2020.

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las variables categóricas se expresan como porcentajes. La normalidad de las muestras de datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y el análisis visual de Q-Q plots. La prueba de hipótesis para comparar el QTc basal y QTc máximo fue la prueba T-test pareada. Se realizó una regresión logística univariada y multivariada para identificar predictores de QTc máximo > 500 ms.

Los autores señalan que cuatro de los pacientes fallecieron por falla multiorgánica, sin evidencia de arritmia y que no se registraron eventos de torsades de pointes. El tiempo promedio de seguimiento de ECG después de la exposición a hidroxicloroquina + azitromicina fue de 4.3 ± 1.7 días. El intervalo QTc se prolongó desde una línea base de 435 ± 24 ms hasta un valor máximo de 463 ± 32 ms ($p < 0.001$) que ocurrió en el día 3.6 ± 1.6 de la terapia. Del total, 11% de los pacientes que recibieron hidroxicloroquina + azitromicina presentaron una prolongación severa de QTc (QTc > 500ms). En el análisis multivariable, el desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un predictor significativo de grave prolongación del QTc. El valor de QTc de la línea de base y el QTc > 460 ms no predijeron la prolongación de QTc.

Entre las limitaciones de este estudio, se debe precisar que este estudio no ha sido publicado en una revista, siendo un documento “preprint”, lo que significa que es divulgado sin haber pasado por un proceso de revisión par, hecho que es señalado en la página web donde esta disponible este documento. Nuevamente, mencionar que la revisión par es un criterio de calidad empleado en la publicación científica. Por otro lado, se dispone de un bajo número de participantes, además de no disponerse de un grupo de comparación dado que el objetivo del estudio de Chorin et al., fue el estudio de

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

cambios en el intervalo QT de pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina + azitromicina.

De este modo, en el estudio de Chorin et al., si bien presenta limitaciones para ser empleado como evidencia para la toma de decisiones respecto a pacientes con COVID-19, encontró que aproximadamente uno de cada 10 pacientes con COVID-19 que recibió hidroxicloroquina + azitromicina presentó una prolongación del intervalo QTc en niveles que producen un alto riesgo de presentarse arritmias o muerte súbita (QTc >500ms), lo que es consistente con la evidencia relacionada a las reacciones adversas causadas por estos medicamentos (FDA 2013, Hancox 2013, Cardiology Magazine 2020, WHO 2016).

Cardiology Magazine. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 (Cardiology Magazine 2020).

En esta revisión, publicada el 29 de marzo en la página web de la American College of Cardiology, se expone las consideraciones de seguridad para el uso hospitalario y ambulatorio de hidroxicloroquina + azitromicina en la práctica clínica. Los autores señalan que se debe monitorizar el intervalo QT y la presencia de arritmias teniendo presente el nivel de riesgo, la disponibilidad de recursos y las consideraciones de la cuarentena.

Respecto al uso de hidroxicloroquina + azitromicina en pacientes con COVID-19, los autores señalan que esta terapia debe indicarse en el contexto de un ensayo clínico hasta que haya suficiente evidencia para su uso en la práctica clínica (el documento señala que los protocolos de manejo de pacientes con COVID-19 empleando hidroxicloroquina + azitromicina deben contar con aprobación de un comité de ética dado el contexto de la actual pandemia). De no ser este el caso, el uso de hidroxicloroquina o cloroquina fuera de un ensayo clínico debe ocurrir bajo la dirección de expertos en enfermedades infecciosas o en COVID-19, contando con el soporte de especialistas en cardiología con respecto al monitoreo del intervalo QT.

Molina et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection (Molina 2020).

Molina et al., describen la actual evidencia disponible sobre el uso de hidroxicloroquina + azitromicina en pacientes con COVID-19. Estos autores destacan que en el estudio de Gautret et al., se describió una eliminación viral del 100% en hisopos nasofaríngeos en 6 pacientes después de 5 y 6 días de la combinación de hidroxicloroquina y azitromicina, con una tasa de depuración viral menor con hidroxicloroquina sola (57.1%), y de solo 12.5% en pacientes que no recibieron hidroxicloroquina (p <0.001). Molina et al., señalan que una eliminación viral tan rápida y completa fue bastante sorprendente por lo que decidieron realizar un estudio prospectivo con resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados quienes consecutivamente recibieron hidroxicloroquina (600 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mg día 1 y 250 mg días 2 a 5) empleando el mismo régimen de dosificación informado por Gautret et al. En el estudio de Molina et al., hubo siete hombres y cuatro mujeres con una edad media de 58,7 años

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

(rango: 20-77), ocho tuvieron una comorbilidades asociadas con mal pronóstico (dos con obesidad, tres con un cáncer sólido, dos con un cáncer hematológico y uno con infección por VIH). Al inicio del tratamiento, 10/11 tenía fiebre y recibían oxigenoterapia. Dentro de los cinco días, un paciente falleció y dos fueron transferidos a la UCI. Hidroxicloroquina y azitromicina se suspendieron en un paciente después de cuatro días debido a una prolongación del intervalo QT (de 405 ms antes del tratamiento a 460 y 470 ms). Hisopos nasofaríngeos repetidos en 10 pacientes (no realizados en el paciente que falleció) usando un PCR cualitativo encontró positivos a SARS-CoV-2 en 8/10 pacientes (80%, IC 95%: 49-94) en los días cinco a seis después del inicio del tratamiento.

Molina et al., señalan que sus resultados se contraponen a los expuestos por Gautret et al., lo que genera cuestionamientos sobre la eficacia antiviral de la combinación de hidroxicloroquina + azitromicina frente a COVID-19. Adicionalmente, los autores señalan que un estudio reciente de China en individuos con COVID-19 no encontró diferencias en la tasa de aclaramiento virológico a los siete días con o sin cinco días de hidroxicloroquina y sin diferencia en los resultados clínicos (duración de la hospitalización, normalización de la temperatura, progresión radiológica). Por ello, los autores concluyen que son necesarios los ECAs en curso que evalúan el uso de hidroxicloroquina, los cuáles deberían proporcionar evidencia sobre la eficacia de esta combinación en pacientes con COVID-19, además de evaluar su seguridad.

CONCLUSIÓN.

A la fecha, no se dispone de resultados de ECAs o estudios observacionales sobre la eficacia/efectividad y seguridad de cloroquina o hidroxicloroquina en desenlaces de alta relevancia clínica desde la perspectiva de los pacientes con COVID-19 (incluyendo, hospitalización en UCI, necesidad de ventilación mecánica, días de hospitalización o muerte por cualquier causa). En la presente actualización de la evidencia al 06 de abril del 2020, se ha encontrado un estudio (Chen et al., no publicado en revista de revisión por pares) que reporta beneficio en adicionar hidroxicloroquina a la terapia de soporte comparado a la terapia de soporte para desenlaces blandos (tos, fiebre y evolución imagenológica de la neumonía). Las diversas limitaciones de este estudio obligan a tomar con cautela sus resultados, además, este estudio no da luces sobre el efecto de este tratamiento en desenlaces como muerte, hospitalización en UCI, necesidad de ventilación mecánica, entre otros desenlaces de alta relevancia clínica. Por otra parte, se encontró el estudio de Molina et al., que replicó la metodología del estudio francés de Gautret et al., pero encuentran resultados diferentes, que se contraponen a lo encontrado por Gautret et al., respecto al aclaramiento viral. Además, se identificó un reporte de la American College of Cardiology, que señala que uno de cada 10 pacientes con COVID-19 que recibió hidroxicloroquina + azitromicina presentó una prolongación del intervalo QTc (QTc >500ms), lo que puede significar un alto riesgo de presentarse arritmias o muerte súbita. Con esto, se mantiene en controversia la noción de que la cloroquina o la combinación hidroxicloroquina + azitromicina tengan un balance riesgo beneficio favorable en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Por ello, con la evidencia disponible, no es posible llegar a conclusiones sobre el efecto de cloroquina o hidroxicloroquina para pacientes con COVID-19. Dada las limitaciones de la evidencia actualmente disponible, se hace necesaria la realización de más

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

ensayos clínicos que evalúen el uso de cloroquina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. En línea con ello, se continua a la espera de los resultados de los más de 20 ECAs que vienen realizándose en el mundo sobre la eficacia y seguridad (incluyendo la evaluación de desenlaces cardiológicos) de cloroquina e hidroxicloroquina para poder establecer recomendaciones de estas tecnologías en pacientes con COVID-19. De igual forma, se espera los resultados de ensayos sobre la eficacia y seguridad del uso profiláctico de cloroquina e hidroxicloroquina, siendo que a la fecha se describen dos ECAs registrados en el portal ClinicalTrials evaluando este uso en población general y para personal de la salud, aunque se señala que a la fecha aún no reclutan participantes. Por lo tanto, con la limitada evidencia disponible a la fecha (06 de abril de 2020), no es posible hacer una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Chen et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2.full.pdf>

OMS. Lista de medicamentos esenciales para el manejo de pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/lista-medicamentos-esenciales-para-manejo-pacientes-que-ingresan-unidades-cuidados>

Chorin et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1.full.pdf>

FDA. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart>

Cardiology Magazine. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19#.XoMdShWhw5M.facebook>

Hancox, Jules C., Mehrul Hasnain, W. Victor R. Vieweg, Ericka L. Breden Crouse, and Adrian Baranchuk. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Therapeutic advances in infectious disease* 1, no. 5 (2013): 155-165.

WHO. The cardiotoxicity of antimalarials. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>

Molina et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Disponible en: <file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/1-s2.0-S0399077X20300858-main.pdf>

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

VERSIÓN 3: ACTUALIZACIÓN AL 30 DE MARZO DE 2020

Epistemonikos Foundation. SYSTEMATIC REVIEW - PRELIMINARY REPORT. Antimalarials for the treatment of COVID-19 (Epistemonikos 2020).

La fundación Epistemonikos, publicó un reporte preliminar sobre una revisión sistemática (última actualización al 27 de marzo). Para ello, realizaron estrategias de búsqueda con términos controlados y de lenguaje libre en las bases de datos: PubMed/MEDLINE, la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y EMBASE.

Respecto a la evidencia, los autores de esta revisión incluyeron a los ensayos de Gautret et al. y de Chen et al., (ambos ensayos han sido descritos previamente en este documento). Los autores de la RS señalan que no habría certeza de si el uso de antipalúdicos como parte del tratamiento de COVID-19 tiene algún efecto sobre desenlaces relevantes para la toma de decisión como la mortalidad, insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda debido a que la certeza de la evidencia evaluada es de calidad muy baja. De igual forma, señalan que la adición de antipalúdicos no incrementaría el número de pacientes con aclaramiento viral del SARS-CoV-2, aunque la evidencia disponible sobre este desenlace es escasa. Finalmente, señalan que agregar antipalúdicos al tratamiento estándar contra COVID-19 probablemente aumentaría el riesgo de eventos adversos.

Centro Cochrane Navarra. Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente a la COVID-19 (Cochrane Navarra 2020).

En este informe, el Centro Cochrane Navarra, señala que pretende evaluar y resumir la evidencia clínica, hasta la fecha, que sustente la indicación de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Este centro Cochrane señala que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, con fecha 20 de marzo, publicó un documento donde analiza las distintas alternativas disponibles para COVID-19. Sobre cloroquina e hidroxiclороquina, menciona que la agencia española describe la actividad in vitro frente al SARS-CoV-2 de cloroquina/hidroxiclороquina, señalándose que esto no estaría corroborado por ensayos clínicos publicados hasta la fecha y que, en otros contextos, la cloroquina no ha mostrado ser eficaz para tratar otros virus en modelos animales o humanos como el de la gripe, dengue o Chikungunya.

Entre la evidencia disponible, Cochrane Navarra describe la carta de Gao et al., la que señala potenciales beneficios de cloroquina en más de 100 pacientes con COVID-19 y que, sin embargo, no presenta datos verificables que permitan valorarla como evidencia. También describe al estudio de Gautret et al., que incluyó 36 pacientes y que describe una reducción significativa con hidroxiclороquina en la carga viral del COVID-19 a los 6 días de la inclusión al estudio, señalándose que la adición de azitromicina se asoció a resultados más positivos. Cochrane Navarra señala que este estudio presenta muy serias limitaciones metodológicas que afectan su validez interna (estudio no controlado, no aleatorizado y sin ciego, que excluyó pacientes sin adecuada justificación y con la variable principal [aclaramiento viral] que no presenta una duración o relevancia clínica óptima, además de otros aspectos).

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Como parte de las ideas claves sobre su informe, Cochrane Navarra menciona que se debe considerar la posibilidad de eventos adversos graves como la prolongación del intervalo QT o arritmias por el uso de hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19, además que el uso masivo de estos fármacos fuera de etiqueta podría poner en riesgo el suministro de esta medicación para pacientes con malaria, lupus o artritis reumatoide.

Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, J Finance, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo J-C, Drancourt M, Fournier PE, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study (Gautret 2020).

En internet viene circulando este estudio, realizado por Gautret et al., documento que presenta los resultados en pacientes tratados con hidroxicloroquina en combinación con azitromicina durante un período de al menos tres días para desenlaces como resultados clínicos, estado de transmisión (evaluado por PCR y cultivo) y estancia larga en la unidad de enfermedades infecciosas.

En cuanto a la metodología de este estudio, los autores señalan que los participantes fueron pacientes que acudieron al University Hospital Institute Méditerranée Infection en Marsella, Francia. Estos fueron pacientes con ARN positivo a SARS-CoV-2 documentado por PCR de una muestra de nasofaringe que ingresaron a la sala de enfermedades infecciosas. Los autores señalan que seis pacientes incluidos en este reporte fueron descritos en una publicación anterior, con un seguimiento de seis días, fueron incluidos con un seguimiento mayor (este documento en mención ha sido descrito previamente en esta revisión de la evidencia sobre COVID-19 realizada por el IETSI).

A los pacientes con COVID-19 se les ofreció una combinación de 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina oral, tres veces al día durante diez días combinados con azitromicina 500 mg en el primer día seguido de 250 mg por día durante los siguientes cuatro días. Para pacientes con neumonía y score de NEWS ≥ 5 , se agregó ceftriaxona a hidroxicloroquina y azitromicina. Los participantes fueron evaluados con electrocardiogramas de doce derivaciones (ECG) antes del tratamiento y dos días después del inicio del tratamiento. Todos los ECG fueron revisados por cardiólogos expertos. Los autores señalan que el tratamiento no se inició o se suspendió cuando el QTc (fórmula de Bazett) era > 500 ms (dado que los autores estimaban que la relación riesgo-beneficio estaba entre 460 y 500 ms). El tratamiento no se inició cuando el ECG mostró patrones sugerentes de una canalopatía y se discutió sobre la relación riesgo-beneficio cuando se presentaron otras anomalías significativas (ondas Q patológicas, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierdo). Todo medicamento que potencialmente prolongue el intervalo QT fue suspendido durante el tratamiento. Los autores señalan que se administró terapia sintomática, incluyendo oxígeno cuando fue necesario.

Los autores describen que el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento fue de 4.9 días y que la mayoría de los pacientes (93,7%) iniciaron

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

tratamiento el día de ingreso o el día posterior. Casi el total de pacientes (79 de 80) recibieron tratamiento diario durante el período de estudio (el que duró un máximo de diez días). Se señala que en un paciente se interrumpió el tratamiento el día 4 a pesar de ser bien tolerado, debido a que existía un riesgo potencial de interacción con otro fármaco (los autores no especifican el fármaco). Los autores señalan que los eventos adversos fueron raros y no graves (en la tabla se describen posibles eventos adversos como náusea/vómitos en dos pacientes, diarrea en cuatro pacientes y visión borrosa en un paciente luego de cinco días de tratamiento).

Respecto a resultados clínicos, los autores describen que la mayor parte de pacientes (65 de 80, 81.3%) tuvieron resultados favorables y fueron dados de alta. Solo el 15% de pacientes requirió oxígeno y tres pacientes fueron transferidos a la UCI (dos mejoraron y retornaron a la sala de enfermedades infecciosas y un paciente de 74 años todavía estaba en la UCI al momento de la escritura de este documento). Los autores mencionan que un paciente de 86 años que no fue transferido a la UCI, murió en la sala de enfermedades infecciosas. Respecto al aclaramiento viral, los autores describen que un 83% de pacientes dio negativo el día siete y 93% en el día ocho. Los cultivos de virus de muestras respiratorias de pacientes fueron negativos en el 97.5% de los pacientes en el día cinco. Asimismo, se señala que de los 65 pacientes que fueron dados de alta de la sala enfermedades infecciosas durante el período de estudio, la media de tiempo desde el inicio del seguimiento hasta el alta fue de 4.1 días.

Este documento de Gautret et al., es una serie de casos de pacientes con COVID-19 tratados con hidroxiclороquina y azitromicina, que incluye a pacientes reportados en un estudio previo. Como resultados de esta terapia en 80 participantes, la mayor proporción de pacientes fue dado de alta en menos de 5 días en promedio y más del 90% presentaba aclaramiento viral medido con PCR a los 8 días. De todos los participantes hubo un deceso. Esta serie de casos describe los resultados obtenidos en el seguimiento a pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina. Dado que no es un estudio comparativo que incluya a un grupo control para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento indicado a los pacientes (hidroxiclороquina + azitromicina) no es posible atribuir los resultados a este tratamiento por lo que no se puede concluir sobre la base de este estudio respecto al beneficio o no de este esquema terapéutico en pacientes con COVID-19. Es menester notar que este documento no ha sido publicado en una revista científica de revisión por pares y solo se tiene noticia del mismo por su circulación amplia por redes sociales y una página de internet por lo que no se puede acreditar aún su autenticidad. Sin embargo, se reporta en el presente documento pues es importante poder ir rastreando toda posible investigación que se pueda estar haciendo en el mundo sobre este tema.

ACTUALIZACIÓN SOBRE USO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA POR AGENCIAS INTERNACIONALES

European Medicines Agency (EMA 2020).

Para el 25 de marzo, EMA publicó una guía para los patrocinadores de ensayos clínicos sobre COVID-19 para asegurar la integridad de las investigaciones y la seguridad de los

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

participantes. Al 27 de marzo, EMA en conjunto a la European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, destacó la necesidad de que los investigadores registren sus estudios farmacoepidemiológicos sobre COVID-19 en el Registro EU PAS Registry, recomendando hacer públicos los protocolos de estudio, con una descripción de los datos recopilados o a recopilar, con la finalidad de facilitar el trabajo colaborativo y acelerar el diseño de estudios observacionales por otros equipos de investigación. También para el 27 de marzo, EMA en conjunto a la *Heads of Medicines Agencies*, actualizaron la guía sobre el manejo de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19 respecto a puntos tales como los informes de seguridad, la distribución de diagnósticos in vitro y dispositivos médicos y sobre las auditorías, además de incorporar cambios en otras secciones, en particular sobre la comunicación con las autoridades, el consentimiento informado y la distribución de los medicamentos en investigación.

En el portal de EMA, al 30 de marzo, no se dispone de pronunciamientos sobre la autorización de uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Food And Drug Administration (FDA 2020).

En la página web de la FDA de EEUU, con fecha 28 de marzo, se encuentra disponible una carta dirigida al director del *Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)* de la *U.S. Department of Health and Human Services (HHS)*. En esta carta se señala la solicitud de uso de cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

En la argumentación del pedido, se señala que, basado en datos in vitro y anecdóticos limitados a series de casos, el fosfato de cloroquina y el sulfato de hidroxiclороquina son recomendados actualmente para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 en varios países y diversas directrices nacionales incorporan recomendaciones sobre el uso de fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxiclороquina en el tratamiento de COVID-19. En la carta se señala que la FDA fomenta la conducta y la participación en ensayos controlados aleatorios que pueden producir evidencia sobre la efectividad de estos productos en tratamiento de COVID-19. Se hace mención también que la FDA emite esta autorización de uso por emergencia para facilitar la disponibilidad de cloroquina y de hidroxiclороquina, durante la pandemia de COVID-19, para tratar pacientes para los que un ensayo clínico no este disponible o su participación no sea factible.

Organización Mundial de la Salud (OMS 2020).

La última comunicación sobre COVID-19 disponible en la página web de OMS, al 27 de marzo, describe que esta institución viene ofertando información al público general sobre COVID-19 a través de un servicio de mensajería instantánea.

A fecha 30 de marzo, no se dispone de alguna recomendación específica para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

CONCLUSIÓN DE VERSIÓN 30 DE MARZO 2020.

A la fecha, no se dispone de resultados de ECAs o estudios observacionales sobre la eficacia/efectividad y seguridad de cloroquina para pacientes con COVID-19. Por ello, no es posible llegar a conclusiones sobre el efecto de cloroquina o hidroxiclороquina para pacientes con esta enfermedad. La comunidad científica médica está a la espera de los resultados de los ECAs que vienen realizándose en varios países del mundo, que permitan determinar la utilidad y en caso de demostrarse eficacia o efectividad, establecer recomendaciones del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, siendo que a la fecha aún mantienen su preocupación por el riesgo de eventos adversos que estos medicamentos significan frente a una eficacia aun no acreditada. Por lo tanto, con la limitada evidencia disponible a la fecha (30 de marzo 2020), se mantiene la conclusión de las versiones previas de este documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Epistemonikos Foundation. SYSTEMATIC REVIEW - PRELIMINARY REPORT. Antimalarials for the treatment of COVID-19. Disponible en: <https://www.epistemonikos.cl/2020/03/27/systematic-review-preliminary-report-antimalarials-for-the-treatment-of-covid-19/>

Centro Cochrane Navarra. Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente a la COVID-19. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_covid-19_cloroquina_hidroxiclороquina.pdf

Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, J Finance, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo J-C, Drancourt M, Fournier PE, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Disponible en: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>

European Medicines Agency. 2020. Coronavirus disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>

Food And Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136534/download>

Organización Mundial de la Salud. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Updated 27 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

VERSIÓN 2: ACTUALIZACIÓN AL 27 DE MARZO DE 2020

Al 27 de marzo del 2020, se han encontrado los siguientes documentos en relación al uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Soto A. Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19 (Soto 2020).

En la carta al editor titulada: “Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19” (publicado el 25 de marzo) del autor Dr. Alonso Soto del Hospital Nacional Hipólito Unanue, publicada en la Revista Acta Médica, Órgano oficial del Colegio Médico del Perú, el autor hace mención a que las guías *Surviving Sepsis Campaign* del Hospital de Peking y una revisión publicada en la revista JAMA sobre atención de pacientes críticos con COVID-19, concluyen en la ausencia de evidencia sobre el beneficio clínico de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Además, el autor hace mención al reporte breve realizado por el IETSI-EsSalud sobre el uso de cloroquina e hidroxiclороquina, que, al igual que los documentos previamente mencionados por el autor, señala la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Adicionalmente, el autor de esta carta al editor hace mención a los potenciales eventos adversos de la cloroquina e hidroxiclороquina incluyendo su potencial de prolongar el intervalo QT, además de mencionar que este efecto puede potenciarse por la interacción farmacológica de estos medicamentos con azitromicina, combinación propuesta por algunos clínicos para el manejo de pacientes con COVID-19. Esto es porque al combinar este último medicamento con cloroquina o hidroxiclороquina se pueden potenciar eventos cardiacos que se han visto pueden estar asociados con el COVID-19 (como miocarditis, injuria miocárdica aguda y arritmias). Así, esta combinación de medicamentos pueden resultar potencialmente más dañina que beneficiosa debido al uso no regulado de la droga. El autor destaca que otros países ya se están reportando casos de intoxicación por cloroquina luego de haberse difundido su potencial eficacia frente al COVID-19, por lo que, según el autor, es importante que la comunidad no perciba este tratamiento como una cura definitiva frente al COVID-19.

El autor concluye recalando la necesidad de recomendaciones de manejo a cargo del Ministerio de Salud, en el que deben participar sociedades científicas involucradas en el tema de COVID-19 y con actualizaciones semanales con base en la evidencia acumulada y teniendo presente el *primun non nocere*, lo que demanda una valoración crítica de la evidencia sobre los posibles beneficios y riesgos de las terapias promisoras frente a COVID-19 que irán apareciendo.

Hu et al. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19 (Hu 2020).

En el comentario de Hu et al. publicado en Nature (publicado el 23 de marzo) sobre las perspectivas desde la nanomedicina sobre la eficacia de la cloroquina contra COVID-19, los autores describen los mecanismos de acción y el potencial efecto de la cloroquina frente al SARS-CoV-2.

Los autores de este comentario señalan que, en el caso de que los datos de ensayos clínicos verifiquen los hallazgos iniciales de la actividad de la cloroquina en pacientes con COVID-19, serán necesarios más estudios para establecer protocolos clínicos

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

profilácticos y/o terapéuticos más óptimos con respecto, por ejemplo, a la población de pacientes, el estadio de la enfermedad y la dosificación correcta. Además, destacan la necesidad de realizarse estudios que comparen a la cloroquina y la hidroxiclороquina al considerarse que esta última tiene un mejor perfil de seguridad y que se ha encontrado tiene efectos anti-SARS-CoV-2 similares a cloroquina en cultivos celulares.

Los autores señalan que se debe tener precaución para evitar interpretaciones prematuras de hallazgos preclínicos y clínicos. Como ejemplo, los autores mencionan que la cloroquina mostró actividad terapéutica contra el virus del Ébola en cultivos celulares, pero que en los estudios en animales los resultados fueron contradictorios. Así mismo, los autores describen que en el caso del virus chikungunya, la cloroquina mostró efectos beneficiosos in vitro, pero exacerbó la infección en modelos animales y careció de efectos terapéuticos, al tiempo que aumentó el riesgo de artralgia en un estudio clínico en humanos.

Los autores de este comentario en Nature concluyen en un optimismo cauteloso sobre la hidroxiclороquina y su potencial efecto profiláctico y/o terapéutico contra COVID-19, siendo necesario comprender los mecanismos por los cuales estos medicamentos afectan al SARS-CoV-2 para optimizar y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas, lo que debe evidenciarse en ensayos clínicos subsecuentes.

Mayo Clinic. Guidance on patients at risk of drug-induced sudden cardiac death from off-label COVID-19 treatments (Mayo Clinic 2020).

En esta guía publicada en la página web de Mayo Clinic (publicado el 25 de marzo), los autores señalan que, a nivel mundial, se están llevando a cabo investigaciones sobre terapias seguras y efectivas para pacientes con COVID-19.

Los autores mencionan que, si bien se están probando medicamentos nuevos y reutilizados en ensayos clínicos en pacientes con COVID-19, algunos de estos medicamentos prometedores se usan simultáneamente como fuera de etiqueta para uso compasivo para tratar a los pacientes, incluyendo a la hidroxiclороquina. Además, mencionan que algunos de los medicamentos que se están usando para tratar COVID-19 (como la cloroquina e hidroxiclороquina) causan una prolongación inducida por medicamentos del QT en algunas personas, produciendo un mayor riesgo de anomalías del ritmo ventricular potencialmente mortales, lo que podría llevar a muerte cardíaca súbita. Debido a esto, el Dr. Ackerman, cardiólogo genético de Mayo Clinic y Director del Laboratorio de Genómica de la Muerte Súbita “Windland Smith Rice” del Mayo Clinic señala que es necesario identificar correctamente qué pacientes son más susceptibles a este efecto secundario trágico no deseado y saber cómo usar estos medicamentos de manera segura para neutralizar el riesgo en su uso.

El Dr. Ackerman menciona que dado que el escenario actual es heterogéneo respecto al control de este potencial efecto adverso, y siendo que en algunos lugares no se hace ningún tipo de vigilancia de QT y simplemente se acepta este posible efecto secundario trágico hasta otros escenarios en los que se realiza ECG en la habitación del paciente con COVID-19 diariamente, exponiendo a los profesionales de salud al coronavirus y disminuyendo el equipo de protección personal disponible en las instituciones, lo óptimo es usar un algoritmo que él y sus colaboradores proponen para el monitoreo del QT en pacientes durante su tratamiento, incluyendo el uso de un dispositivo móvil de ECG.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare (CEBM). Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19 (CEBM 2020)

En esta publicación del CEBM (publicado el 25 de marzo), disponible en su página web, se realizó una revisión sobre la evidencia del uso de cloroquina e hidroxicloroquina para pacientes con COVID-19. Los autores de esta revisión señalan que, a la fecha, la evidencia empírica de la efectividad de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 es muy limitada, siendo que los primeros resultados clínicos se informaron en una conferencia de prensa realizada por el gobierno chino en febrero de 2020, revelando que el tratamiento de más de 100 pacientes con fosfato de cloroquina en China había resultado en mejoras significativas de la neumonía y la imagen pulmonar, con reducciones en la duración de la enfermedad, y que no se informaron eventos adversos durante el tratamiento.

Adicionalmente, los autores de esta revisión hacen mención al estudio clínico de Gautret et al., en Francia, señalando que los resultados mostraron que los pacientes en el grupo de tratamiento eran significativamente más propensos a dar negativo para el virus en el día seis de tratamiento que los pacientes en el grupo de control (70% vs 12.5% , $p < 0.001$). Además, señalan que los seis pacientes que fueron tratados con una combinación de hidroxicloroquina y azitromicina dieron negativo para la carga viral en el día seis.

Los autores señalan que, si bien los resultados de estos ensayos clínicos parecen prometedores, existen varias limitaciones. En el primer caso, CEBM señala que aún no se han publicado datos de la investigación china y, por lo tanto, los resultados y conclusiones no pueden ser revisados por pares. En el segundo caso, CEBM describe una serie de limitaciones: seis pacientes adicionales fueron reclutados para el ensayo, pero se perdieron durante el seguimiento por varias razones (los autores del ensayo excluyeron a estos seis pacientes lo que puede haber introducido un sesgo), los investigadores no reclutaron a los 48 pacientes necesarios para alcanzar el 85% de potencia, según sus propios cálculos (lo que determina una muestra de menor tamaño, teniéndose por ello un ensayo con poca potencia, lo que puede causar una exageración del tamaño del efecto y resultados falsos positivos), los resultados del PCR viral al día seis se usó como desenlace primario (por ello, el ensayo carece de datos de seguimiento a mediano y largo plazo), un paciente que dio negativo para el virus en el día seis posteriormente dio positivo en el día ocho (haciendo necesario datos a largo plazo para evaluar adecuadamente si cloroquina o hidroxicloroquina son tratamientos efectivos) y que el ensayo no asignó al azar a los pacientes al grupo de control y tratamiento (lo que potencialmente introdujo sesgos).

Por ello, los autores de esta revisión concluyen que, dadas estas limitaciones en la evidencia actualmente disponible, se necesitan urgentemente ensayos clínicos adicionales para comprender mejor la efectividad de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19. Los autores de CEBM señalan que, dado que más de veinte ensayos clínicos ya están registrados para este propósito, se podrá evidenciar si los resultados de estos ensayos respaldan el uso de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19.

Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates (Kupferschmidt 2020).

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

En esta revisión sobre el COVID-19 publicada en la revista Science (disponible en su página web, publicado el 27 de marzo), los autores describen el ímpetu de investigadores de diversos equipos en la obtención de un tratamiento para el COVID-19.

Respecto al uso de cloroquina e hidroxiclороquina, los autores mencionan que estas medicaciones han recibido atención pública desde que el presidente de los EE.UU., Donald Trump, mencionara que tenía buen augurio respecto a estas tecnologías. Los autores de esta revisión señalan que los resultados de los pacientes con COVID-19 que han empleado estas tecnologías no son claros, siendo que investigadores chinos que trataron a más de 100 pacientes encontraron beneficios de la cloroquina en una carta publicada en BioScience, pero no publicaron datos sobre el estudio y que, a la fecha, la OMS señala que no se han compartido datos sobre más de 20 otros estudios de COVID-19 en China que usan cloroquina o hidroxiclороquina. Adicionalmente, mencionan que el microbiólogo francés Didier Raoult y sus colegas publicaron un estudio de hidroxiclороquina en 20 pacientes con COVID-19, concluyendo que el medicamento había reducido la carga viral de SARS-CoV-2. Sin embargo, este ensayo publicado en el International Journal of Antimicrobial Agents, no fue aleatorio y no informó resultados clínicos como muertes.

Adicionalmente, en la revisión sobre tratamiento para COVID-19, los autores de esta publicación señalan que la hidroxiclороquina en realidad podría hacer más daño que bien dado sus efectos secundarios, incluyendo daño al corazón, y que las personas con afecciones cardíacas tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 de forma grave, además de haberse informado de intoxicaciones por cloroquina en personas que se automedicaron, por lo que habría necesidad de mayor estudio.

Los autores señalan que los investigadores buscan evitar repetir los errores cometidos durante la epidemia de Ébola de África Occidental en 2014-16, en la que proliferaron los experimentos no rigurosos o sin planeación previa (willy-nilly experiment) pero los ensayos clínicos aleatorios se realizaron demasiado tarde que muchos terminaron sin reclutar suficientes pacientes, por lo que se debe dar prioridad al desarrollo de ensayos clínicos para evaluar intervenciones que pueden ser eficaces.

Gobierno del Reino Unido. Chloroquine and Hydroxychloroquine not licensed for coronavirus (COVID-19) treatment (UK 2020)

En su página web de noticias (publicado el 25 de marzo), el Gobierno del Reino Unido señala estar al tanto de informes recientes en los medios de comunicación que sugieren que la cloroquina puede proteger a los pacientes del coronavirus o servir para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Por ello, señalan que la cloroquina y la hidroxiclороquina no están autorizados como tecnologías para tratar los síntomas relacionados con COVID-19 o prevenir la infección por SARS-CoV-2 en su sistema sanitario. Adicionalmente, señalan que se vienen realizando ensayos clínicos para evaluar la cloroquina y la hidroxiclороquina como agente en el tratamiento de COVID-19 o para prevenir la infección por COVID-19, mencionando que estos ensayos clínicos aún no se han completado, por lo que no se han llegado a conclusiones sobre la seguridad y la eficacia de este medicamento para tratar o prevenir COVID-19.

Los autores de esta nota de prensa del Gobierno del Reino Unido mencionan que hasta que se disponga de evidencia clara y definitiva de que estos tratamientos son seguros

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

y efectivos para el tratamiento de COVID-19, estas tecnologías solo deberían usarse, para los propósitos previamente mencionados, como parte de una intervención en un ensayo clínico.

Chen et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) (Chen 2020).

En este estudio, los autores aleatorizaron a 30 pacientes diagnosticados con COVID-19 y no tratados previamente, en dos grupos: uno a recibir hidroxycloquina y el otro a recibir terapia de control con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de hidroxycloquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. El documento a texto completo de este ECA esta disponible en idioma chino en: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03#1>

En cuanto a la metodología del estudio, los participantes fueron pacientes hospitalizados en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai del 6 al 25 de febrero de 2020. El criterio de inclusión fue una edad ≥ 18 años, diagnosticó de COVID-19 de acuerdo con el "plan de diagnóstico y tratamiento" y firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes alérgicos a la cloquina e hidroxycloquina, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades graves al corazón, pulmón, riñón, cerebro, sangre combinados, entre otros, pacientes con enfermedad de la retina o pérdida auditiva, pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos graves y que, a juicio de los investigadores, los pacientes no pudieran completar el estudio según lo requerido o que no fueron aptos para participar en la investigación. Los participantes fueron aleatorizados al grupo experimental (tratamiento convencional más hidroxycloquina 400 mg una vez al día durante 5 días) y al grupo control (tratamiento convencional: reposo en cama, inhalación de oxígeno, medicamentos antivirales como la nebulización de interferón alfa, lopinavir/ritonavir oral, soporte sintomático) en una proporción de 1:1. De ser necesario, los pacientes podían recibir tratamiento antibacteriano.

El desenlace primario del estudio fue el aclaramiento viral de los hisopados de garganta, el esputo o las secreciones del tracto respiratorio inferior al día siete o dentro de las dos semanas de seguimiento. Como resultados, en el análisis por intención a tratar, al séptimo día después de la inscripción al estudio, 13 pacientes (86.7%) en el grupo de prueba y 14 pacientes (93.3%) en el grupo de control presentaron aclaramiento viral, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos de estudio ($p > 0.05$). A las dos semanas, todos los participantes presentaron aclaramiento viral. Un paciente del grupo de la hidroxycloquina desarrolló enfermedad grave, suspendiéndose la misma al cuarto día. La mediana de duración desde la hospitalización hasta la conservación negativa del ácido nucleico del virus fue de 4 (rango: 1-9) días en el grupo de hidroxycloquina y de 2 (rango: 1-4) días en el grupo control, no habiendo diferencia estadística entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Respecto a la calidad de este estudio, se debe precisar que la revisión de este documento fue realizada luego de traducir el mismo empleando un software en internet, por lo que algunos aspectos del documento, sobre todo en la metodología, no eran claros, lo que limita la posibilidad de una evaluación adecuada. De lo descrito en el resumen (disponible en inglés), uno de los problemas de este estudio sería el pequeño tamaño de la muestra. Por otro lado, el estudio usó como desenlace primario al aclaramiento viral más no un desenlace clínico de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global, mejoría clínica, estancia hospitalaria, entre

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

otras variables clínicas. Disponerse de una versión en in extenso de este documento en inglés o español permitiría una mejor evaluación de la calidad de este documento.

Como conclusión, este ECA no encontró diferencias en el desenlace de aclaramiento viral en pacientes entre pacientes que recibieron hidroxiclороquina + terapia de soporte y pacientes que recibieron solo terapia de soporte al séptimo día de tratamiento.

Instituciones que hacen mención al uso de cloroquina o hidroxiclороquina para pacientes con COVID-19.

Es menester mencionar que el uso de cloroquina o hidroxiclороquina ha sido incorporado en los protocolos de manejo de diferentes instituciones a nivel internacional, a pesar de la escasez de evidencia clínica que su uso proporciona un beneficio neto a los pacientes COVID-19 frente a los riesgos que significa, especialmente en lo que se refiere a su combinación con la azitromicina. Se mencionan algunos ejemplos:

- Gobierno de Argentina - Argentina
- ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil
- Primer Hospital Afiliado, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang – China
- Jordan's Food and Drug Administration – Jordania
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios – España

Conclusión al 27 de marzo

A fecha 27 de marzo, la evidencia permanece siendo muy escasa puesto que no se tienen ensayos clínicos aleatorizados comparados de buena calidad metodológica que evalúen la eficacia y seguridad de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Diversas publicaciones hacen mención a algunos ensayos clínicos que han evaluado el empleo de estas dos tecnologías en pacientes con COVID-19. Sin embargo, como se ha descrito en este reporte breve y como ha sido apuntalado por diversos autores que vienen publicando sobre el estado actual del tratamiento sobre COVID-19, los pocos estudios disponibles presentan importantes limitaciones metodológicas que afectan su utilidad como evidencia para la toma de decisiones en el manejo terapéutico de pacientes con COVID-19. En general, la mayoría de comentarios de autores coinciden en que es muy controversial y aún prematuro decir que el uso de la cloroquina o hidroxiclороquina tiene un beneficio clínico en el paciente, y que ello se debe sopesar con el potencial riesgo que significa el uso extensivo de este tipo de medicamentos, especialmente si se les combina con un macrólido como es la azitromicina, por sus potenciales riesgos cardiacos y de otras reacciones adversas. Así, la mayor parte de autores e investigadores clínicos señalan que se debe esperar los resultados de otros ensayos clínicos que establezcan con claridad el balance riesgo-beneficio para poder hacer recomendaciones en favor del uso de este medicamento en pacientes COVID-19, teniendo claro además los criterios de uso, características de pacientes a beneficiarse y con esquemas estandarizados de utilización. A la fecha, se tiene en registros más de una veintena de ECAs que vienen evaluando el uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, tanto con un fin profiláctico como terapéutico. Por lo tanto, con la evidencia al 27 de marzo del 2020, se mantiene la conclusión expuesta en la

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

primera versión de este reporte breve, que no es posible hacer una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, y que es menester continuar esta línea de investigación con estudios tipo ensayo clínico aleatorizado. La Autoridad Nacional de Salud, siguiendo de manera expedita los lineamientos normativos, podría orientar esfuerzos para facilitar la realización de ensayos clínicos aleatorizados locales con miras a consolidar la evidencia que permita hacer una recomendación sólida respecto al uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con enfermedad por COVID-19, en total observancia de los criterios éticos de la práctica médica de no-maleficiencia, beneficiencia y justicia, especialmente en esta etapa de alta incertidumbre que representa la pandemia COVID-19. De hecho, el Perú representa un contexto de oportunidad para la investigación clínica del uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes COVID-19 al tener profesionales con amplia experiencia en el uso de este tipo de medicamentos y en investigación, y contar con los recursos e infraestructura necesarios para realizar ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Soto A. Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19. Acta Med Peru. 2020;37(1). doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.914>

Hu, Tony Y., Matthew Frieman, and Joy Wolfram. "Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19." Nature Nanotechnology (2020): 1-3.

Mayo Clinic. 2020. Disponible en: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-provides-urgent-guidance-approach-to-identify-patients-at-risk-of-drug-induced-sudden-cardiac-death-from-use-of-off-label-covid-19-treatments/>

The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare (CEBM). Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>

Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates (Kupferschmidt 2020). Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1412>

Gobierno del Reino Unido. Chloroquine and Hydroxychloroquine not licensed for coronavirus (COVID-19) treatment. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment>

Chen et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Disponible en: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03#1>

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

ACTUALIZACIÓN AL 25 DE MARZO DE 2020

En sus redes sociales certificadas, JAMA señala que la evidencia del uso de cloroquina e hidroxicloroquina para tratar COVID-19 proviene de estudios in vitro que sugieren que estos agentes inhiben el crecimiento del coronavirus (JAMA 2020).

JAMA menciona que informes sobre beneficios de estas tecnologías en pacientes provienen de un comunicado de prensa sobre un ensayo en China y una serie de casos en preimpresión, aunque no precisa cuáles son estos documentos. JAMA, con la evidencia disponible, concluye que los beneficios atribuidos a estas tecnologías son especulativos y que estos medicamentos tienen problemas de seguridad que deben ser considerados antes de considerar su empleo como tratamiento o profilaxis en pacientes con COVID-19 incluyendo la prolongación del QT y la *torsade de pointes*, hipoglucemia, cambios en el estado mental y psicosis, interacciones con medicamentos, hemólisis (rara), retinopatía y sobredosis.

Referencia

JAMA. 2020. Disponible en: shorturl.at/gSChS (Acceso: 25 de marzo del 2020)

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

VERSIÓN ORIGINAL. ACTUALIZACIÓN AL 21 DE MARZO DE 2020

El fosfato de cloroquina es un medicamento antimalárico y antiamebiano. Las tabletas de fosfato de cloroquina están indicadas para el tratamiento supresor y para ataques agudos de malaria debido a *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y cepas susceptibles de *P. falciparum*. Asimismo, puede ser usado para el tratamiento de la amebiasis extraintestinal (FDA 2020).

Basados en la eficacia evaluada en estudios in vitro de cloroquina e hidroxicloroquina para el COVID-19 (Yao et al. 2020, Wang et al. 2020), algunos especialistas vienen recomendando el uso de este antimalárico para esta enfermedad, producto farmacéutico que ha sido empleado previamente durante las epidemias de SARS y MERS. Los virus SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19 pertenecen al mismo género. Por ello, es posible pensar en un beneficio de emplear terapias que demuestren beneficio frente alguno de estos virus en los demás miembros del género. En ese sentido, en vista de que cloroquina habría demostrado eficacia in vitro, se plantea que dicho tratamiento también pueda ser utilizado como terapia del COVID-19.

A la fecha, ninguna organización internacional, incluyendo la CDC de EEUU (CDC 2020), ECDC de la Unión Europea (European Centre for Disease Prevention and Control 2020), o la OMS (WHO 2020a) ha establecido recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 con antivirales o terapias inmunomoduladoras. De igual forma, no existen recomendaciones para el empleo de fármacos antimaláricos para el tratamiento del COVID-19. Es decir, no se dispone de recomendaciones para el uso de cloroquina u otro antimalárico en pacientes con COVID-19 debido a la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de su uso en pacientes con esta enfermedad. En línea con ello, en una conferencia el día 20 de febrero de 2020, la vocera de la OMS señaló que, a la fecha, no se dispone de evidencia probatoria de la eficacia de la cloroquina para el COVID-19 (WHO 2020b). La herramienta de referencia clínica basada en evidencia UpToDate, al 21 de marzo de 2020, indica que tanto cloroquina e hidroxicloroquina han mostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV (UpToDate 2020), señalando que a la fecha se vienen realizando ECAs en China para evaluar el uso de cloroquina e hidroxicloroquina contra el COVID-19.

Revisiones sistemáticas sobre cloroquina en COVID-19.

La revisión sistemática de Cortegiani et al. (Cortegiani et al. 2020) (publicado: 10 de marzo del 2020), tuvo como objetivo sintetizar la evidencia en relación a cloroquina para el tratamiento de COVID-19. Para ello, los autores realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y tres portales de registro de ensayos para obtener estudios sobre el uso de cloroquina en pacientes con COVID-19.

De un total de 234 registros identificados, los autores incluyeron seis artículos (una carta narrativa, un estudio in vitro, un editorial, un documento de consenso de expertos, dos documentos de guías nacionales) y 23 ensayos clínicos en curso en China. De estos ensayos, a la fecha de realización de esta revisión sistemática, siete se encontraban pendientes de aprobación, 13 se encontraban reclutando pacientes y tres aun no reclutaban pacientes. La RS señala que aún no se dispone de resultados de estos ECAs.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Como conclusión, Los autores de la RS señalan que la evidencia sobre la utilidad de la cloroquina en pacientes con COVID-19 se basa en estudios preclínicos (in vitro), lo que justifica realizar ECAs sobre cloroquina en pacientes con COVID-19, requiriéndose datos de seguridad y datos de ensayos clínicos de alta calidad sobre el uso de este producto farmacéutico en pacientes con COVID-19.

Estudios experimentales sobre cloroquina en COVID-19.

Según la publicación de Gao et al., para el 29 de febrero de 2020, se tenían registrados 16 ECA (ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029741, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542) que evaluaban la utilidad de cloroquina o de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19 en el portal Chinese Clinical Trial Register según la publicación de Gao et al (Gao, Tian, and Yang 2020). Estos autores señalan que los resultados en más de 100 pacientes han demostrado que cloroquina fosfato es superior a la terapia control de tratamiento en disminuir las exacerbaciones de neumonía, mejorar la imagen de la radiografía, promover una conversión viral negativa y acortar el curso de la enfermedad. Sin embargo, los resultados de estos ECAs no están visibles en el portal Chinese Clinical Trial Register ni son presentados en el artículo de Gao et al.

Según la revisión sistemática de Cortegiani et al. (Cortegiani et al. 2020), para el 01 de marzo de 2020, se tenía el registro de 23 ECAs en el portal Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR2000030417, ChiCTR2000030054, ChiCTR2000030031, ChiCTR2000029992, ChiCTR2000029988, ChiCTR2000029975, ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029741, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542). Como se ha descrito previamente, estos ensayos se encuentran pendientes de aprobación, en reclutamiento de participantes o reclutando participantes, siendo que no se dispone de resultados a la fecha en el portal Chinese Clinical Trial Register.

Según el portal ClinicalTrials, a la fecha (21 de marzo) se tienen seis ECAs evaluando el efecto de cloroquina para el tratamiento, prevención de COVID 19 o eventos adversos (NCT04303507, NCT04303299, NCT04304053, NCT04286503, NCT04306497, NCT04314817). De estos ECAs, cuatro aún no inician el reclutamiento de participantes y dos ECAs se encuentran en fase de reclutamiento. De este modo, aún no se dispone de resultados de estos ECAs sobre el efecto de cloroquina en pacientes con COVID-19.

Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.

En internet, circulan los resultados a texto completo del ensayo clínico de Guatret et al (Gautret P 2020b), estudio de etiqueta abierta no aleatorizado, indicando que ha sido aceptado para publicación en la revista *International Journal of Antimicrobial Agents* (última revisión de la página: 21 de marzo del 2020). El documento está disponible en la siguiente dirección web: <https://www.mediterranee-infection.com/wp->

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf. Al 21 de marzo del 2020, en la página web de la revista *International Journal of Antimicrobial Agents* figura el resumen del ensayo clínico, no teniéndose aún disponible el acceso al documento a texto completo a través del portal web de la revista (Gautret P 2020a).

Los autores señalan que es un estudio en curso, coordinado por The Méditerranée Infection University Hospital Institute in Marseille. Los participantes eran pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado que cumplían con dos criterios principales: edad > 12 años y PCR documentado positivo a SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea al ingreso sea cual sea su estado clínico. Se excluyó pacientes si tenían una alergia conocida a la hidroxiclороquina o cloroquina o tenían alguna contraindicación conocida par el uso de este medicamento (retinopatía, deficiencia de G6PD y prolongación del intervalo QT). Además, excluyeron a mujeres dando lactancia materna y las pacientes embarazadas. Los pacientes fueron vistos al inicio del estudio para la recopilación inicial de datos y dar el tratamiento en el día 0, y nuevamente para el seguimiento diario durante 14 días. Los pacientes recibieron un examen clínico estandarizado y si era posible, se tomaba una muestra nasofaríngea. Los datos clínicos fueron recolectados mediante cuestionarios estandarizados.

A todos los pacientes en el centro de Marsella se les ofreció recibir sulfato de hidroxiclороquina oral 200 mg, tres veces al día durante diez días. Los pacientes de este centro de investigación que rechazaran el tratamiento con hidroxiclороquina o tenían un criterio de exclusión, sirvieron como control. A pacientes de los otros centros de investigación no se les ofreció el tratamiento con hidroxiclороquina, y estarían en el grupo control. Además, pacientes menores de edad fueron incluidos en el grupo control dado que, según refieren los autores, a la fecha se había determinado que éstos presentarían casos leves de la enfermedad. De esta forma, el estudio no contó con aleatorización respecto a recibir o no hidroxiclороquina, además que los pacientes y el personal médico que los atendía conocían qué tratamiento estaba recibiendo cada participante. Los participantes recibieron tratamiento sintomático para el COVID-19. Además, los pacientes podían recibir antibióticos como medida preventiva para la sobreinfección bacteriana basado en el juicio clínico. Cabe precisar que los autores del estudio no especifican en la metodología del estudio qué tipo de antibióticos podían recibir los participantes. Los participantes fueron clasificados en tres categorías: asintomáticos, infección del tracto respiratorio superior (rinitis, faringitis o fiebre baja aislada y mialgia) e infecciones del tracto respiratorio inferior (síntomas de neumonía).

El desenlace primario del estudio fue el aclaramiento viral a los seis días pos inclusión al estudio (medido con PCR). Los desenlaces secundarios fueron el aclaramiento viral durante el periodo de estudio, el seguimiento clínico (temperatura, frecuencia respiratoria, tiempo de estancia hospitalaria y muerte) y ocurrencia de eventos adversos. Los autores señalan que, asumiendo una eficacia de la hidroxiclороquina del 50% en reducir la carga viral al día siete, con una potencia del 85%, un error tipo 1 del 5% y una posible pérdida al seguimiento del 10%, se requerirían 48 participantes (24 en cada brazo) para el estudio.

Los autores señalan que se enrolaron en el estudio 36 de 42 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que tenían al menos seis días de seguimiento al momento del análisis. Un total de 26 pacientes recibieron hidroxiclороquina y 16 pacientes fueron el grupo control. Los autores señalan que seis pacientes tratados con hidroxiclороquina se

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

perdieron en el seguimiento durante la encuesta debido a la interrupción temprana del tratamiento: tres pacientes fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos (incluido uno transferido el segundo día después de la inclusión [PCR-positivo del día uno], uno transferido el día tres después de la inclusión [PCR-positivo en los días 1-2] y uno transferido en el día cuatro después de la inclusión [PCR-positivo el día 1 y el día 3]), un paciente falleció el día tres después de la inclusión (PCR negativo en el día 2), un paciente decidió abandonar el hospital el día tres después de la inclusión (PCR negativo en los días 1-2) y un paciente suspendió el tratamiento el día tres después de la inclusión debido a náuseas (PCR-positivo en los días 1-2-3). Se debe mencionar que, para el análisis estadístico, los autores describen en la metodología que se requerían de 24 participantes en cada brazo de estudio (48 en total) para poder evaluar el desenlace primario (aclaramiento viral). Sin embargo, el estudio incluyó únicamente a 36 pacientes con seguimiento, 20 tratados con hidroxiclороquina y 16 que estuvieron en el grupo control. Adicionalmente, se debe precisar que en el grupo control hubieron cinco participantes menores de edad.

De este total (36), 15 pacientes eran hombres (41,7%), con una edad media de 45,1 años. La proporción de pacientes asintomáticos fue de 16,7%, la de pacientes con síntomas de infección del tracto respiratorio alto fue del 61.1% y el de pacientes con síntomas de infección del tracto respiratorio bajo del 22.2%. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina fueron pacientes de mayor edad que los del grupo control (51,2 años frente a 37,3 años). No se observaron diferencias significativas entre pacientes tratados con hidroxiclороquina y pacientes del grupo control con respecto al género, estado clínico y duración de los síntomas antes de la inclusión. La proporción de pacientes que tuvieron resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas fue diferente entre los pacientes tratados y los controles en los días 3-4-5 y 6 después de la inclusión al estudio. En el día seis posterior a la inclusión, el 70% de los pacientes tratados con hidroxiclороquina alcanzaron aclaramiento viral comparado con 12.5% en el grupo control ($p=0.001$). Al comparar el efecto de hidroxiclороquina como monoterapia con hidroxiclороquina + azitromicina, se encontró que la proporción de pacientes que tenían resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas fueron significativamente diferentes entre los dos grupos en los días 3-4-5 y 6 después de la inclusión, siendo que para el día 6 posterior a la inclusión, el 100% de los pacientes tratados con hidroxiclороquina y azitromicina alcanzaron el aclaramiento viral comparado con el 57.1% en pacientes tratados con hidroxiclороquina solamente y 12.5% en el grupo control ($p < 0,001$) Los autores señalan que efecto del fármaco fue significativamente mayor en pacientes con síntomas de infección respiratoria alta y baja en comparación con pacientes asintomáticos ($p < 0.05$, no se presentan los resultados para cada brazo de estudio en el documento publicado).

Este estudio presenta limitaciones importantes que deben tomarse en cuenta para poder concluir respecto al efecto de hidroxiclороquina en población con COVID-19. El estudio es de etiqueta abierta, lo que podría inducir sesgos a través del cuidado médico recibido por los pacientes en estudio. No existe una asignación aleatoria de la intervención (hidroxiclороquina) ni de otra variable de interés como el antibiótico indicado a los participantes, por lo que no se puede asegurar una distribución equitativa de factores que podrían influir en los resultados, siendo esto una fuente de sesgos. El número de participantes (36) es menor al calculado por los autores (42) para el análisis estadístico del desenlace primario (aclaramiento viral), que, además de ser una muestra de

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

pequeño tamaño, limita la interpretabilidad de los resultados obtenidos. Así mismo, llama la atención la presentación de resultados en base a que los participantes recibieran hidroxiclороquina + azitromicina siendo que en la metodología del estudio, no existe una descripción detallada de los antibióticos a emplearse durante el estudio (en la metodología, los autores señalaron que la indicación de antibióticos quedaba a criterio de los investigadores en base a juicio clínico), únicamente se hace mención en la sección resultados que seis participantes recibieron este antibiótico. Adicionalmente, los pacientes en el grupo control fueron pacientes que no aceptaron recibir la tecnología en evaluación (hidroxiclороquina) o se atendían en otros centros de investigación (en este ensayo clínico, todos los pacientes en el brazo de tratamiento eran del mismo centro de investigación), por lo que, al ser un estudio de etiqueta abierta puede haberse introducido sesgos debido a una atención diferenciada entre los centros de estudio y a los participantes que no aceptaran recibir hidroxiclороquina. También en el grupo control, se debe mencionar que se incluyeron cinco menores de edad (cinco de un total de 16 participantes de este brazo). A la fecha se reporta que el COVID-19 es menos grave en pacientes pediátricos que en pacientes adultos o con comorbilidades, no conociéndose si en esta población la carga viral difiere de la de los adultos, lo que genera cuestionamientos respecto a la inclusión de participantes de este grupo población únicamente en el grupo control.

Como conclusión, este estudio reportó que hidroxiclороquina tiene un efecto en el aclaramiento viral del COVID-19 respecto al manejo estándar de pacientes con COVID-19 (sintomáticos + antibióticos a criterio del médico tratante), para el día seis pos inicio del tratamiento. Sin embargo, las serias limitaciones metodológicas obligan a tomar con cautela estos resultados. Así, la evidencia de este estudio es de muy baja calidad y futuros estudios podrían no replicar estos resultados.

Estudios observacionales sobre cloroquina en COVID-19.

No se encontró publicaciones sobre resultados de estudios observacionales publicados que evalúen el uso de cloroquina para tratar COVID-19.

Reporte de casos.

No se encontró publicaciones sobre resultados de reportes de casos publicados que evalúen el uso de cloroquina para tratar COVID-19.

Otros documentos.

Respecto al uso de cloroquina para pacientes con COVID-19, una carta narrativa de autores chinos señala que el fosfato de cloroquina habría demostrado eficacia y una seguridad aceptable en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19 en ensayos clínicos multicéntricos realizados en China, indicando que estos resultados se obtuvieron en "más de 100 pacientes" incluidos en los ECAs y que el uso de cloroquina estaría como recomendación en la próxima guía para la prevención y manejo de COVID-19 del National Health Commission of the People's Republic of China (Gao, Tian, and Yang 2020). Al respecto, se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed y

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Scopus, además de Google, no encontrándose la evidencia que sustente esta aseveración. De igual forma, los autores de la revisión sistemática descrita previamente (Cortegiani et al. 2020), hace mención a este documento y señalan que las aseveraciones realizadas por este grupo de autores sobre el efecto de cloroquina en pacientes chinos con COVID-19 en ensayos clínicos realizados en China no fue encontrada disponible en internet.

Un grupo de autores chinos del Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province describe que tratar con cloroquina a pacientes diagnosticados con neumonía por coronavirus podría mejorar la tasa de éxito del tratamiento, acortar la estancia hospitalaria y mejorar el resultado del paciente, recomendando indicar la tableta de fosfato de cloroquina 500 mg dos veces al día durante 10 días para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados y severos de neumonía por coronavirus novedosos y sin contraindicaciones para la cloroquina (Zhi 2020). A pesar de que este documento fue publicado el 20 de febrero de 2020, no se dispone de acceso a su versión a texto completo (en la página web de PubMed se indica que la versión a texto completo de este documento está disponible en idioma chino. Sin embargo, al hacer click, la página web indica que este documento no está disponible), no pudiéndose revisar las recomendaciones ni la evidencia que sustente la recomendación de uso de cloroquina dada por estos autores. Al respecto, los autores de la revisión sistemática descrita previamente (Cortegiani et al. 2020), indican que la recomendación de uso de cloroquina en pacientes con COVID-19 dado por estos autores en este documento de recomendación se basa en la eficacia demostrado en estudios in vitro, recomendando el uso de cloroquina con precaución debido a problemas hematológicos o de origen cardiovascular que pudieran presentarse por el uso de esta tecnología. De este modo, la recomendación dada por estos autores se basa en evidencia pre clínica, no presentándose resultados de ECAs que demuestren la eficacia y seguridad de cloroquina en pacientes con COVID-19.

ANÁLISIS

1. La evidencia que se viene señalando para indicar cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 se sustenta en estudios in vitro que encuentran actividad de la cloroquina o hidroxiclороquina frente al COVID-19.
2. A la fecha, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados, ni estudios observacionales sobre la eficacia y seguridad de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Para marzo del 2020, se vendrían conduciendo más de 20 ECA con la finalidad de evaluar la utilidad de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, estos estudios se encuentran en su mayoría en fase de reclutamiento, no se dispone de resultados de estos ECAS (ni siquiera de resultados preliminares). Se ha difundido un estudio clínico, recientemente aceptado para publicación, de diseño de etiqueta abierta, no aleatorizado, que reporta un efecto de hidroxiclороquina comparado con manejo sintomático en el aclaramiento viral de pacientes con COVID-19. La evidencia de este documento es de muy baja calidad. Futuros ensayos clínicos son necesarios para poder sostener el uso de este medicamento en el tratamiento de infección por COVID-19.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

3. A la fecha, ninguna organización internacional, incluyendo la CDC de EEUU, ECDC de la Unión Europea o la OMS, ha establecido recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 con cloroquina, hidroxiclороquina u otro antimalárico. Es decir, no se dispone de recomendaciones para el uso de cloroquina u otro antimalárico en pacientes con COVID-19 debido a la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de su uso en pacientes con esta enfermedad. sobre la eficacia y seguridad de su uso en pacientes con esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

La recomendación de uso de cloroquina para el tratamiento de COVID-19 dada por algunos profesionales de la salud se basa en resultados de estudios in vitro. Sin embargo, no se dispone de resultados de ECAs o estudios observacionales sobre la eficacia/efectividad y seguridad de cloroquina para pacientes con COVID-19, por lo que no es posible llegar a conclusiones sobre el efecto de cloroquina para pacientes con esta enfermedad. A la fecha, se tiene el registro de más de 20 ECAs, que vienen evaluando a cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Disponer de los resultados de estos estudios permitirá determinar la utilidad y de demostrarse eficacia o efectividad, establecer recomendaciones del uso de esta tecnología durante la pandemia de COVID-19. Adicionalmente, se dispone en internet de resultados de un estudio clínico no aleatorizado, de etiqueta abierta, que evalúa el uso de hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones metodológicas importantes lo que limita seriamente poder establecer conclusiones respecto a sus resultados. Por lo tanto, con la limitada evidencia disponible a la fecha (21 de marzo 2020), no es posible hacer una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, es menester continuar esta línea de investigación con estudios tipo ensayo clínico aleatorizado, dados estos resultados aún muy preliminares y controversiales acerca de su potencial beneficio. Países como el Perú tiene amplia experiencia en el uso de este medicamento, y aun siendo que constituye un “uso fuera de etiqueta”, la Autoridad Nacional de Salud podría orientar esfuerzos para facilitar la realización de ensayos clínicos aleatorizados con miras a consolidar la evidencia que permita hacer una recomendación sólida respecto a su uso en pacientes con enfermedad por COVID-19.

REFERENCIAS

- CDC. 2020. "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) (7 de marzo)." <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- Cortegiani, Andrea, Giulia Ingoglia, Mariachiara Ippolito, Antonino Giarratano, and Sharon Einav. 2020. "A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19." *Journal of Critical Care*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. " Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update." <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>.
- FDA. 2020. "Chloroquine Phosphate tablets, USP 250 MG and 500 MG." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/083082s050lbl.pdf.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- Gao, Jianjun, Zhenxue Tian, and Xu Yang. 2020. "Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies." *Bioscience trends*.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoanga VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D,. 2020a. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (In Press)." <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoanga VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D,. 2020b. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf.
- UpToDate. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." www.uptodate.com.
- Wang, Manli, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong, and Gengfu Xiao. 2020. "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." *Cell research* 30 (3):269-271.
- WHO. 2020a. "Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected (13 de marzo)." [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- WHO. 2020b. "Coronavirus Disease (COVID-19) Press Conference 20 February 2020." <https://perma.cc/9SAA-UGEQ>.
- Yao, Xueting, Fei Ye, Miao Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, Xu Liu, Li Zhao, Erdan Dong, and Chunli Song. 2020. "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*.
- Zhi, Zhonghua Jie He He Hu Xi Za. 2020. "Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia." *43 (3), 185-188*.