

# **Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)**

**Tratamiento farmacológico específico con  
cloroquina en caso de infección por  
COVID-19**



**Ministerio de Salud  
Argentina**

**Autores (por orden alfabético):**

Comité Provincial de Biotecnologías. Ministerio de Salud de Neuquén.

Coordinación de Evaluación de Biotecnologías del Ministerio de Salud de Río Negro

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación

Hospital Alemán. Programa de investigación del Servicio de Clínica Médica. Socio de Mac GRADE Center.

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)

**Fecha de realización**

20 de Marzo de 2020

**Conflictos de interés**

No se presentaron. Declaraciones juradas disponibles en dncssyrs@gmail.com.

**RESUMEN EJECUTIVO**

Existe incertidumbre sobre el efecto del uso de cloroquina/hidroxiclороquina para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19 en desenlaces clínicamente relevantes. En términos generales:

- La evidencia encontrada es de MUY BAJA confianza, por lo cual cualquier resultado estimado es muy incierto.
- La hidroxiclороquina podría ser más eficaz que el tratamiento habitual para lograr serología negativa a los 6 días.
- La hidroxiclороquina en combinación con azitromicina podría ser más eficaz que la hidroxiclороquina sola para lograr serología negativa a los 6 días.
- No existe evidencia de eventos adversos severos con el tratamiento a corto plazo

**CONTEXTO**

En los últimos años, nuevas infecciones por coronavirus han surgido periódicamente en varios países del mundo. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) irrumpió en 2002, infectando a 8422 personas y causando 916 muertes durante la epidemia. El síndrome de coronavirus del Medio Oriente (MERS - CoV) se identificó por primera vez en 2012: un total de 2499 casos fueron confirmados por laboratorio. A finales de 2019, un nuevo coronavirus surgió en Wuhan (China) y se extendió rápidamente. El patógeno se confirmó y fue nombrado oficialmente enfermedad por coronavirus - 19 (COVID - 19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). <sup>(1)</sup>

Actualmente, no existe un tratamiento o vacuna aprobada en Argentina ni en el resto del mundo para esta enfermedad. En ausencia de un tratamiento específico es importante conocer el impacto de diferentes drogas antivirales sobre las infecciones por coronavirus en particular y por COVID-19 en particular. La cloroquina es un fármaco aprobado por ANMAT y ampliamente utilizado en nuestro país como antimalárico, en enfermedades como artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico. <sup>(2)</sup>

## PREGUNTAS CLÍNICAS

**1- ¿En pacientes con neumonía grave infectados con COVID-19, el tratamiento con cloroquina en comparación con el tratamiento de soporte habitual disminuye el riesgo de mortalidad, acceso a ventilación mecánica, tiempo de mejoría clínica y días de internación?**

**2- ¿En pacientes con neumonía grave infectados con COVID-19, es seguro el tratamiento con cloroquina en comparación con el tratamiento de soporte habitual?**

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La cloroquina es una conocida 4-aminoquinolina que se ha utilizado clínicamente desde 1944. Además de ser un medicamento antipalúdico, la cloroquina también se usa para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, etc. debido a su actividad inmunomoduladora.

El fosfato de cloroquina (cloroquina) ha demostrado en estudios de investigación básica tener una amplia gama de efectos de virus antivirales y anti-inflamatorios, por lo que podría ser una alternativa de tratamiento en estos pacientes. La hidroxicloroquina se diferencia de la cloroquina por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena lateral. Se considera que su actividad es similar a la de cloroquina, y su uso actual es creciente, fundamentalmente debido a su mejor perfil de seguridad. <sup>(3)</sup>

Hidroxicloroquina tiene una farmacocinética similar a la de cloroquina, con rápida absorción gastrointestinal y se elimina por el riñón. Está disponible en nuestro país para administración oral como sulfato de hidroxicloroquina (Plaquenil), con una presentación en comprimidos de 200 mg (equivalente a 155 mg de base).

La cloroquina ejerce efectos antivirales a través de diferentes mecanismos:

- Por un lado, la cloroquina puede cambiar el valor de pH de los endosomas, debido a que desde el punto de vista de sus propiedades físico-químicas, es débilmente alcalina en el agua. Tras ingresar a la célula, la cloroquina media el aumento del pH del lisosoma in vivo, debilita la liberación de transferrina de iones de hierro, reduce el contenido intracelular de iones de hierro e interfiere con la replicación intracelular del ADN.
- Como consecuencia, tiene un efecto inhibitorio significativo sobre las infecciones virales que invaden las células a través de la vía del endosoma, como el virus de la enfermedad de Borna (2), el virus de la gripe aviar y el virus del Zika.

- Al mismo tiempo, la cloroquina puede afectar la replicación viral al inhibir la expresión génica viral. Los resultados de las pruebas in vitro e in vivo muestran que la cloroquina puede cambiar el patrón de glicosilación de la envoltura gp120 del VIH-1 (VIH-1) e inhibir la replicación del virus del VIH en las células T CD4+ .
- Además, la cloroquina también actúa como un buen inhibidor de la autofagia, por lo que interfiere con la replicación viral.
- Los resultados de las pruebas en animales muestran que la aplicación de cloroquina puede inhibir efectivamente la autofagia en los pulmones de los ratones H5N1 con influenza aviar y reducir el daño epitelial alveolar.
- También se ha demostrado que la cloroquina puede bloquear la autofagia inducida por el virus del Zika, inhibiendo así la replicación del virus <sup>(3)</sup>

## **TECNOLOGÍAS ALTERNATIVAS**

No se ha demostrado de manera fehaciente que ninguna terapia antiviral funcione para controlar la infección por COVID-19 en humanos.

## **BÚSQUEDA**

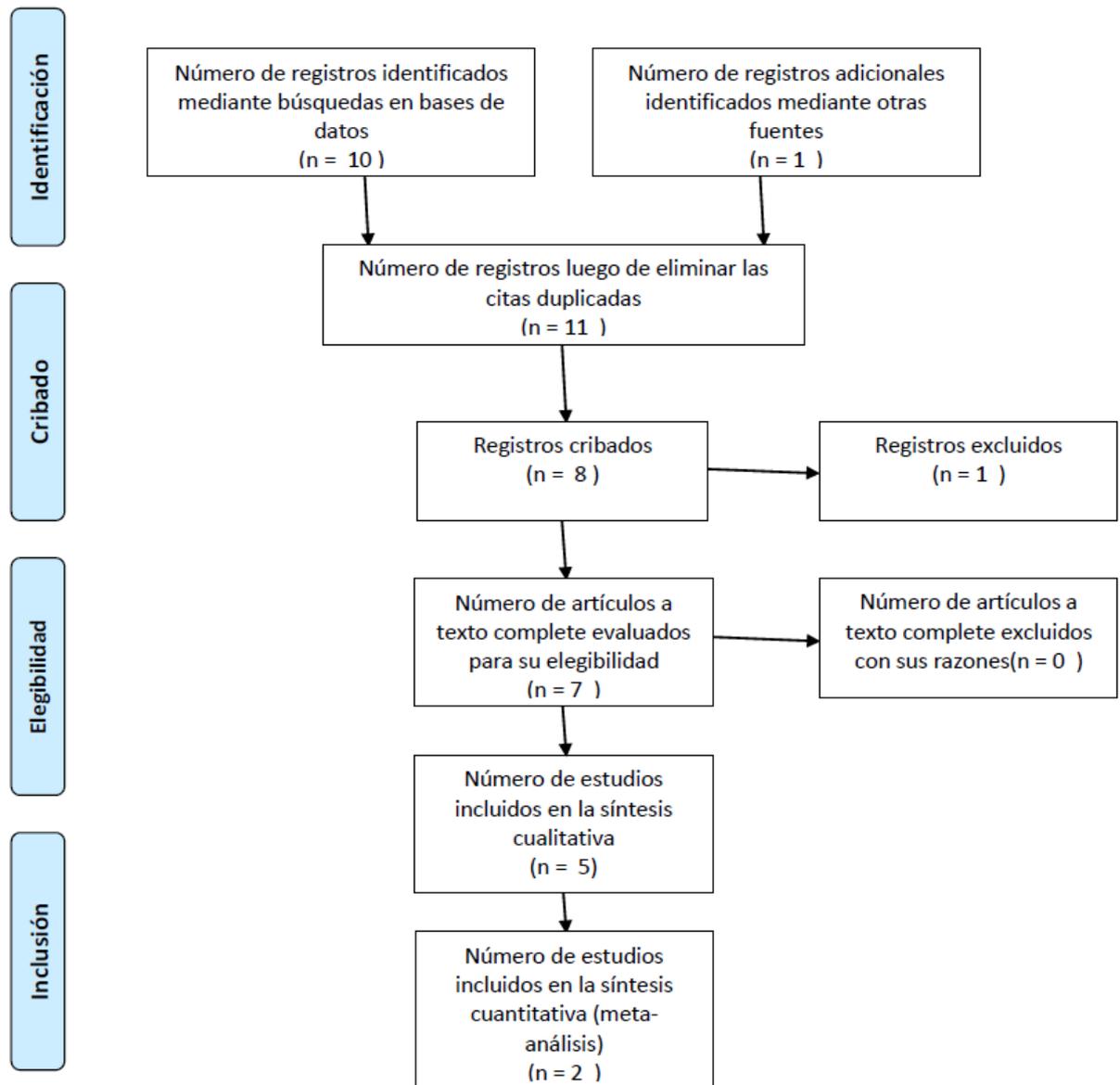
### **Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta marzo del 2020.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se prioriza la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.



## RESUMEN DE EVIDENCIA

### 1- Eficacia:

#### 1 a- Datos in vitro

- Los datos in vitro que utilizan líneas celulares muestran que la cloroquina (CQ) puede inhibir COVID-19 con un 50% de la concentración inhibitoria de 1 uM, lo que implica que se pueden lograr niveles terapéuticos en humanos<sup>(4)</sup>. La concentración inhibitoria del 50% de CQ para el SARS está más cerca de 9 uM, sugiriendo que la cloroquina podría ser más efectiva contra COVID-19 que con respecto al SARS<sup>(4)</sup>.

El efecto supresor de la CQ sobre las células tratadas tanto durante como luego de la activación viral, sugieren que podría tener ventajas tanto terapéuticas como para profilaxis.

En un estudio realizado por Kono y col (2008) fueron evaluados los efectos antivirales de la sobre la infección por coronavirus humano 229E (HCoV-229E) sobre una línea celular de pulmón fetal humano, L132. La CQ disminuyó significativamente la replicación viral a concentraciones más bajas que aquellas utilizadas en la práctica clínica y demostraron que la CQ afecta la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAPK) y quinasa regulada por señal extracelular (ERK). Además, el inhibidor de p38 MAPK, SB203580, inhibe el CPE inducido por la infección por HCoV-229E y la replicación viral. Este estudio sugiere que la CQ afecta la activación de MAPK, involucradas en la replicación de HCoV-229E en las células epiteliales de pulmón fetal humano.(5)

En un estudio realizado por Bergeron y col (2014) la CQ resultó efectiva para prevenir la propagación del SARS CoV en cultivo celular. Se observó una inhibición favorable de la propagación del virus cuando las células se trataron con cloroquina antes o después de la infección por el SARS CoV. (6)

### 1 b-Datos en animales

- La CQ no resultó efectiva en ratones infectados con SARS. (8)

### 1 c-Datos humanos

- Informes emergentes de China sugieren que la CQ ha sido estudiada con resultados favorables, sin embargo los datos aún no se encuentran disponibles para su divulgación (9)

Un grupo de expertos (Zhi 2020) realizó un informe de consenso que recomienda un régimen de tratamiento de 500 mg PO dos veces al día para pacientes sin contraindicaciones. (10)

En un documento de expertos realizado por el Ministerio de Sanidad de España (2020) no se recomienda el uso de CQ en el tratamiento de la infección respiratoria aguda grave en el contexto de infección por Covid-19. (11)

En una serie de casos (12) con grupo control no pareado, se utilizó hidroxicloroquina más azitromicina en pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 comparándose con pacientes no tratados en otros centros o pacientes que se negaron a ser incluidos en el protocolo. Se evaluó como desenlace la serología negativa a los 6 días. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina negativizaron la serología en un 70% (14/20) frente al grupo control 2/14 (12,5%)  $p < 0,05$ . En el grupo tratado con hidroxicloroquina más azitromicina hubo una negativización de la serología en 100% de los individuos (6/6) frente al 57% (8/14) de los individuos tratados con hidroxicloroquina sola.

### Seguridad:

En la revisión sistemática realizada por Chatre y col (2018) (13) sobre 86 estudios que valoraron 127 pacientes que recibieron CQ por una media de 7 años, mínimo 3 días; máximo 35 años) y con una dosis acumulativa alta (mediana 1235 g para hCQ y 803 g para CQ). Los trastornos de la conducción fueron el principal efecto secundario reportado, afectando al 85% de los pacientes. Otros eventos cardíacos adversos no específicos incluyen hipertrofia ventricular (22%), hipocinesia (9,4%), insuficiencia cardíaca (26,8%), hipertensión arterial pulmonar (3,9%) y disfunción valvular (7,1%). Para 78 pacientes que informaron haber sido retirados del

tratamiento, algunos recuperaron la función cardíaca normal (44,9%), mientras que para otros la progresión fue desfavorable, lo que resultó en daño irreversible (12,9%) o muerte (30,8%).

El riesgo de complicaciones cardíacas atribuidas a la cloroquina / hidroxicloroquina no se cuantificó debido a la falta de ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales que investiguen la asociación.

Las manifestaciones cardíacas relacionadas con la cloroquina o la hidroxicloroquina, incluso los trastornos de la conducción sin repercusiones, pueden ser manifestaciones iniciales de toxicidad y son potencialmente irreversibles.

#### **Condiciones de utilización:**

##### **→ Dosificación**

- 500 mg de fosfato de cloroquina contiene 300 mg de cloro en sí (también conocido como base de cloroquina).
- 500 mg VO dos veces al día durante 10 días es el régimen recomendado por un grupo en China para pacientes sin contraindicaciones <sup>(10)</sup>.
- Puede requerir un ajuste de dosis en la disfunción renal o hepática.

##### **→ Contraindicaciones / precauciones**

Los efectos adversos graves pueden incluir:

- Prolongación QT y Torsades de Pointes
- Reducción del umbral de convulsiones.
- Anafilaxia o reacción anafilactoide.
- Deterioro neuromuscular.
- Trastornos neuropsiquiátricos (potencial para aumentar el delirio)
- Pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica.
- Hepatitis
- Reacciones adversas comunes:
- Náuseas / vómitos, diarrea, dolor abdominal.
- Trastornos visuales, dolor de cabeza.
- Síntomas extrapiramidales
- Monitoreo: recuento sanguíneo completo en serie, intervalo QT

Su uso está contraindicado en: porfiria, deficiencia de G6PD, epilepsia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente.

#### **Revisiones sistemáticas:**

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplan los criterios de inclusión.

Pregunta: Cloroquina/Hidroxiclороquina comparado con tratamiento habitual para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19

Análisis de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cloroquina/Hidroxiclороquina	tratamiento habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

#### Serología negativa a los 6 días

1	estudios observacionales	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	Serio <sup>g</sup>	ninguno	Hidroxiclороquina: 14/20 (70%) en GI vs 2/14 (12,5%) en GC p<0,05. La hidroxiclороquina podría ser más eficaz que el tratamiento habitual para lograr serología negativa a los 6 días.		⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	------------------	------------

#### Serología negativa Hidroxiclороquina+azitromicina

1	estudios observacionales	muy serio <sup>d,e</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>g</sup>	ninguno	6/6 (100%) en Grupo HC+AZ vs. 8/14 (57%) en GI p<0,05. La hidroxiclороquina en combinación con azitromicina podría ser más eficaz que la hidroxiclороquina para lograr serología negativa a los 6 días.		⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	------------------	------------

#### Seguridad (eventos cardiovasculares) (seguimiento: media 7 años)

1	estudios observacionales	muy serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>g</sup>	ninguno	Bloqueo AV: en 16,2% de pacientes con CQ y 25% de pac con HCQ; trastornos valvulares 6,8% pac con CQ y 8% pac con HCQ; Hipertrofia ventricular izq 6,8 % de pacientes con CQ y 32% pacientes con HCQ		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza

## Explicaciones

- a. Estudios basados en Coronavirus HCoV-229E y SARS CoV
- b. Estudio basado en SARS CoV
- c. Estudio en ratones con SARS CoV
- d. Controles no apareados
- e. Análisis de subgrupo retrospectivo de pacientes con indicación de azitromicina
- f. reporte de paciente individual
- g. escaso número de pacientes

**DISCUSION:**

Análisis de la información obtenida para la intervención: Cloroquina para pacientes con reciente infección por COVID-19

	Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
Beneficios y riesgos de las opciones	¿Cuál es la confianza global en la evidencia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No hay estudios</li> <li><b>X Muy baja</b></li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> </ul>	<p>Los estudios in vitro sugieren que podría disminuir la replicación viral de SARS CoV y HCoV-229E .</p> <p>Los estudios en animales indican que no tendría efectos en la replicación viral de ratones infectados con SARS CoV.</p> <p>La hidroxicloroquina podría ser más eficaz que el tratamiento habitual para lograr serología negativa a los 6 días, sin embargo los resultados son inciertos.</p> <p>La hidroxicloroquina en combinación con azitromicina podría ser más eficaz que el tratamiento habitual para lograr serología negativa a los 6 días, sin embargo los resultados son inciertos.</p> <p>La evidencia hallada sobre efectos adversos graves, cardiovasculares, se basa en reportes de casos, y no permite predecir si los mismos son sustanciales a o no.</p> <p>No identificamos información directa sobre valores y preferencias relacionadas al uso de cloroquina/hidroxicloroquina.</p> <p>A pesar de que probablemente la mayoría de los individuos elegirían recibir un tratamiento que potencialmente podría salvarle la vida, se asume que debido a la falta de evidencia de los efectos del tratamiento, un grupo no menor de personas expuestas al virus podrían elegir no recibir la intervención.</p>

			A pesar de ser una condición de elevada mortalidad y para la que no existen alternativas terapéuticas válidas, no existe evidencia disponible acerca de la eficacia de la intervención, siendo una droga asociada con riesgos específicos, existiendo dudas acerca del beneficio potencial de esta droga.
	<b>¿Existe incertidumbre importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces relevantes?</b>	<b>X Incertidumbre o variabilidad importante</b> <input type="radio"/> Posible incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Probable ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> No evaluable	
	<b>¿Son los efectos deseables mayores a los efectos indeseables?</b>	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <b>x Dudoso</b> <input type="radio"/> Probablemente sí	

		<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	
Utilización de recursos	¿Los recursos necesarios para implementar la intervención son menores?	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>El valor de la cloroquina de PVP es de \$ 526.22 por 30 comp de 100 mg</p> <p>El valor de la hidroxiclороquina de PVP es en promedio de \$ 1544 por 60 comp de 200 mg.</p> <p>El costo total de tratamiento es :Cloroquina:100 comp, \$1754.06, Hidroxiclороquina: 30 comp, \$772.</p> <p>Teniendo en cuenta la experiencia en otros países, la cantidad de pacientes tratados sería importante lo que podría determinar un gran impacto presupuestario.</p> <p>De ser reales los beneficios observados, es altamente probable que los mencionados costos se encuentren justificados. Pero en ausencia de pruebas confiables esto resulta difícil de determinar.</p>
	¿Es el costo incremental pequeño en relación a los beneficios observados?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variable	
Aceptabilidad	¿Es la opción aceptable para las principales partes involucradas?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí	La mayoría de los actores involucrados (entidades estatales a cargo de proveer los insumos necesarios, autoridades de instituciones a cargo del cuidado pacientes infectados con infección respiratoria grave por

		<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	Covid-19, médicos) han manifestado estar de acuerdo con la implementación de una intervención similar a la propuesta.
Factibilidad	¿Es la opción factible de implementar?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> <b>Dudoso</b> <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>La cloroquina e hidroxiclороquina son fármacos disponibles en nuestro país. La disponibilidad del mismo podría verse comprometida de acuerdo a la necesidad de tratamientos requeridos.</p> <p>La factibilidad dependerá de la disponibilidad del fármaco. Teniendo en cuenta que se espera una cantidad importante de infectados, existe la posibilidad que la demanda supere las posibilidades del sistema.</p>

## RECOMENDACIONES DE OTROS ORGANISMOS

### Pacientes con infección leve (sin neumonía o SDRA) con o sin factores de riesgo de mala evolución

Origen de la recomendación	Recomendación	Traducción a GRADE (Fuerte o débil a favor o en contra)	Confianza en la recomendación	Comentarios
Instituto de Salud Pública de Bélgica (Sciensano) <sup>(15)</sup>	Recomienda utilizar hidoxicloroquina por sobre otros antivirales, en pacientes con infecciones leves con factores de riesgo (alguno de los siguientes: mayores de 65 año, disfunción orgánica crónica-cardíaca, pulmonar, hepática-, diabetes, enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial)	Débil en contra	BAJA	
Ministerio de salud de Colombia <sup>(16)</sup>	Apunta que no hay tratamiento específico y que el mismo es sintomático	Fuerte en contra	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe
ABRAMEDE Brazil 2020 <sup>(17)</sup>	No se dispone de tratamiento específico para COVID-19	Débil en contra	BAJA	Detalla que los tratamientos están en fase de investigación

A continuación se muestran los resultados relevados sobre **Pacientes con infección grave (con neumonía o SDRA)**:

Origen de la recomendación	Recomendación	Traducción a GRADE (Fuerte o débil a favor o en contra)	Confianza en la recomendación	Comentarios
OMS 2020 <sup>(18)</sup>	No hay evidencia para recomendar ningún tratamiento anti-COVID-19.	Débil en contra	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe. Detalla que cualquier droga en fase experimental debe ser utilizada en el seno de estudios aleatorizados en marcha y si los mismos no son factibles, debe hacerse en el contexto de MEURI ( <i>Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions</i> ).
CDC 2020 <sup>(19)</sup>	No se dispone de tratamiento específico para COVID-19	Débil en contra	BAJA	Cita series de casos de pacientes que recibieron antivirales en diferente proporción en contexto de COVID-19 sin datos para estimar el efecto de la intervención. El cuerpo de la evidencia utilizado en este informe no fue citado en la construcción de la recomendación
SADI 2020 <sup>(20)</sup>	Recomienda lopinavir-ritonavir (con o sin hidroxcloroquina) en pacientes con infección confirmada o de sospecha por Covid19 y neumonía 1. con criterios de gravedad, 2. mayores de 60, 3. con comorbilidades (HTA, DBT, ICC, EPOC, ERC, inmunocomprometidos)	Fuerte a favor	BAJA	La recomendación se basa parcialmente en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe y no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación
	Recomienda lopinavir-ritonavir (con o sin hidroxcloroquina) en pacientes con infección por Covid19 y neumonía que no cumpla los criterios citados más arriba	Débil a favor	BAJA	
NHS Inglaterra 2020 <sup>(21)</sup>	No emite recomendación a favor o en contra de antivirales para pacientes hospitalizados	Debil en contra	BAJA	No se identificó una pregunta específica respecto del uso de drogas para el tratamiento de la infección
Instituto de Salud Publica de Bélgica (Sciensano) <sup>(15)</sup>	Recomienda hidroxcloroquina o cloroquina por sobre lopinavir-ritonavir en pacientes con neumonía grave	Fuerte a favor	BAJA	La recomendación se basa en el cuerpo de la evidencia que sustenta este informe si bien no queda claro el traspaso de la evidencia a la recomendación

Ministerio de salud de Colombia <sup>(16)</sup>	Apunta que no hay tratamiento específico y que el mismo es sintomático	Fuerte en contra	BAJA	La recomendación no considera la evidencia que sustenta este informe
---	--	------------------	------	--

## CONCLUSION

La evidencia disponible para uso de cloroquina en cuadros clínicos causados por infección por COVID-19 se limita a resultados de estudios in vitro, un estudio de MUY BAJA confianza para pacientes con infección severa con COVID-19 y recomendaciones de aplicación en humanos a partir de opiniones de expertos con muy bajo nivel de evidencia. Existe una amplia gama de eventos adversos que requerirían de un monitoreo cercano en caso de instaurarse como tratamiento. El fármaco podría tener amplia disponibilidad y bajo costo para su utilización.

Puntos a considerar:

- La hidroxiclороquina podría ser más eficaz que el tratamiento habitual para lograr serología negativa a los 6 días. (Muy baja certeza ⊕○○○)
- La hidroxiclороquina en combinación con azitromicina podría ser más eficaz que la hidroxiclороquina sola para lograr serología negativa a los 6 días. (Muy baja certeza ⊕○○○)
- No existe evidencia de eventos adversos severos con el tratamiento a corto plazo. (Muy baja certeza ⊕○○○)

La evidencia encontrada es de MUY BAJA confianza, por lo cual cualquier resultado estimado es muy incierto.

## Bibliografía:

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 58. Data as reported by national authorities by 00:00 CET 18 March 2020. Acceso en [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712_2) (19/3/2020)
2. ANMAT. Online: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2012/Dispo\\_2303-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2012/Dispo_2303-12.pdf). último acceso 20/3/2020
3. Slater, A. F. G. (1993). *Chloroquine: Mechanism of drug action and resistance in plasmodium falciparum*. *Pharmacology & Therapeutics*, 57(2-3), 203–235. doi:10.1016/0163-7258(93)90056-j
4. Wang y col 2020 Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro *Cell Research* (2020) 0:1–3; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
5. Al-Bari, Md. A. A.. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharma Res Per*, 5( 1), 2017, e00293, doi: [10.1002/prp2.293](https://doi.org/10.1002/prp2.293)
6. Kono, M., Tatsumi, K., Imai, A. M., Saito, K., Kuriyama, T., & Shirasawa, H. (2008). Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: Involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Research*, 77(2), 150–152. doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.011
7. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69
8. Barnard, D. L., Day, C. W., Bailey, K., Heiner, M., Montgomery, R., Lauridsen, L., ... Sidwell, R. W. (2006). Evaluation of Immunomodulators, Interferons and Known in Vitro SARS-CoV Inhibitors for Inhibition of SARS-Cov Replication in BALB/c Mice. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 17(5), 275–284. doi:10.1177/095632020601700505 W
9. Gao J, Tian Z, Jian X : Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
10. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [Epub ahead of print]
11. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) 3 de marzo de 2020  
Extraído de [file:///C:/Users/SP/Downloads/Protocolo manejo clinico COVID-19.pdf](file:///C:/Users/SP/Downloads/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf)
12. Gautret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents – In Press* 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
13. Chatre C et al: Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf*. 2018 Oct;41(10):919-931. doi: 10.1007/s40264-018-0689-4
14. Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong y el Grupo de colaboración multicéntrico de la Comisión Provincial de Salud y Salud de Guangdong sobre fosfato de cloroquina para la neumonía por nuevo coronavirus. (2020-02-20) .<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [Pre-publicación en Internet].
15. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR PATIENTS SUSPECTED OF/CONFIRMED WITH COVID-19 IN BELGIUM 16 mars 2020; Version 3. Sciensano. Acceso en [https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf) (Acceso 18/3/2020)
16. LINEAMIENTOS PARA LA DETECCIÓN Y MANEJO DE CASOS DE COVID-19 POR LOS PRESTADORES DE SERVICIOS DE SALUD EN COLOMBIA. Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá, marzo 17 de 2020. Acceso en

- <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPSO5.pdf> (19/3/2020)
17. Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações para o atendimento inicial do Médico Emergencista pela Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Acceso en <http://www.somiti.org.br/arquivos/site/comunicacao/noticias/2020/covid-19/posicionamento-abramede-coronavirus-020320.pdf> (Acceso 19/3/2020)
  18. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Actualización 13/03/2020. Acceso en [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) (18 Marzo 2020)
  19. CDC: Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Último acceso 20/3/2020
  20. CONSENSO PROVISORIO DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA INFECCION POR SARS-CoV-2 SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGIA Acceso en <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/930-consenso-provisorio-de-tratamiento-farmacologico-de-la-infeccion-por-sars-cov-2-sociedad-argentina-de-infectologia> (Acceso 20/3/2020)

Public Health England. Guidance. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. Updated 18 March 2020. Acceso en <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england> (Acceso 18/3/2020)

[argentina.gob.ar/salud](https://argentina.gob.ar/salud)