

# CLOROQUINA HIDROXICLOROQUINA LOPINAVIR/RITONAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR COVID-19

Informe de Revisión Rápida (en progreso)

29 de marzo de 2020

Actualización 16 de abril de 2020.



Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS.  
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

## **Cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ ritonavir, para el tratamiento de infección por COVID-19.**

### **Informe de Revisión Rápida (en progreso)**

29 de marzo de 2020. (se actualizará en base a nueva evidencia disponible).

Primera actualización: 16 de abril de 2020.

La búsqueda de información se centraliza principalmente en revisiones sistemáticas y metaanálisis, principales estudios originales, guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Este trabajo es realizado en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración.

### **Autores**

Cristian M. Dorati, Perla Mordujovich Buschiazzi, Gustavo Marin, Héctor O. Buschiazzi CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

### **¿Qué es nuevo en esta actualización del informe?**

Al momento de la actualización de este informe, 16 de abril, se incluyeron adicionalmente un estudio in vitro sobre cloroquina/hidroxicloroquina, un estudio observacional y un ensayo clínico randomizado sobre hidroxicloroquina, un ensayo clínico randomizado fase 2 b sobre cloroquina y un ECCA sobre lopinavir/ritonavir.

Se incluyó con mayor grado de detalle, información sobre los principales efectos adversos e interacciones medicamentosas de los fármacos analizados.

Los estudios incluidos, tienen limitaciones metodológicas importantes y no modifican la calidad de la evidencia ni la fuerza y tipo de recomendación generada originalmente.

### **Resumen**

Existe plausibilidad biológica para el uso de hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19. Estos medicamentos han demostrado efectos antivirales “in vitro” sobre el SARS-CoV (hidroxicloroquina, cloroquina y lopinavir/ritonavir), el SARS-CoV-2 (hidroxicloroquina y cloroquina) y el MERS-CoV (lopinavir/ritonavir).

Estudios observacionales de casos y controles y serie de casos, mostraron que hidroxicloroquina con o sin azitromicina era eficaz para negativizar la carga viral nasofaríngea y los cultivos virales de muestras respiratorias en pacientes hospitalizados por COVID-19, permitiendo una rápida alta hospitalaria. Sin embargo, estos estudios presentan sesgos importantes, con una calidad de la evidencia baja o muy baja.

En una comunicación preliminar (sin publicación de resultados a la fecha) de un ensayo clínico multicéntrico de tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19, realizado en China en más de 100 pacientes, se menciona la eficacia de la cloroquina con una seguridad aceptable. En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado también en China en 62 pacientes con COVID-19 se encontró que el tiempo de recuperación de la temperatura corporal y el tiempo de remisión de la tos se acortaron significativamente en el grupo de tratamiento con hidroxicloroquina. También se observó una mayor proporción de pacientes

con mejora de la neumonía en el grupo de tratamiento en relación con el grupo control. Estos resultados no son concluyentes, teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes analizados y la ausencia de información sobre la prescripción de otros medicamentos previos o durante el estudio. Considerando que los pacientes en este estudio tenían enfermedad leve y la mayoría eran jóvenes (45 años), no es posible extrapolar estos resultados a pacientes graves y de mayor edad.

Un estudio observacional, en 134 pacientes, no encontró ningún efecto de lopinavir / ritonavir y umifenovir para aliviar los síntomas o aumentar la depuración del virus en pacientes con neumonía por COVID-19. No se encontró ningún beneficio con el tratamiento de lopinavir/ritonavir en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, en un ECCA que lo compara con tratamiento habitual. Un ensayo controlado aleatorizado simple ciego, realizado en China, no encontró diferencias ente lopinavir/ritonavir, umifenovir o control en los resultados de pirexia, tos o tomografía computada pulmonar a los 7 y 14 días, conclusiones no definitivas dada la baja calidad de evidencia de este trabajo.

Además del análisis de eficacia, se deben considerar los efectos adversos de estos medicamentos, con especial atención en la posibilidad de prolongación del intervalo QT y tener presente las posibles interacciones con otros medicamentos que puedan aumentar éste y otros riesgos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que no existe evidencia, por el momento, para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado, y solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico controlado. El Ministerio de Salud de Argentina enmarca las recomendaciones del uso de estos medicamentos, en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado.

De la información analizada, podemos concluir que hasta el momento, no existe evidencia sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados controlados que muestren que el uso de hidroxycloquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir, mejora desenlaces importantes en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Sin embargo, considerando que el mundo enfrenta ahora una emergencia de salud con el advenimiento de una enfermedad para la cual no existen vacunas ni tratamientos específicos, el uso de estos medicamentos, que han probado evidencias a nivel experimental y que se han comenzado a utilizar con eficacia por algunos países (aunque estas experiencias clínicas carezcan de evidencias de alta calidad), puede ser recomendado, en determinados grupos de pacientes, solamente en el marco de ensayos clínicos autorizados en cada país, que permitan generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas adecuadas.

## **Introducción. Estado de situación**

En diciembre de 2019 emergió en China y se propagó rápidamente a otros países un nuevo síndrome respiratorio agudo grave, causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), que fue llamado “enfermedad por coronavirus 2019” o COVID-19. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró oficialmente que se estaba en presencia de una emergencia de salud de importancia internacional y el 11 de marzo de 2020 declaró la situación como una pandemia<sup>1</sup>. Esta infección representa la tercera oportunidad en la que se introduce en la población humana un coronavirus altamente patogénico y de amplia propagación (SARS-CoV en 2002 y Síndrome respiratorio de Medio Oriente - MERS-CoV- en 2012).

Desde su origen en Wuhan, China, el SARS-CoV-2 se ha propagado rápidamente, alcanzando a nivel mundial 638.146 casos <sup>2</sup> y 30.105 (4,72%) muertes al 29 de marzo del 2020. <sup>2</sup>En Argentina se registraban hasta ese momento 820 casos, con un 2.44 % de mortalidad (n=20).<sup>3</sup> A la fecha de la actualización de este informe (16 de abril) se registran a nivel mundial 2.078.605 casos y 139.515 (6,71%) muertes.<sup>2</sup> En Argentina se registran actualmente 2.669 casos, con un 4.57% de mortalidad (n=122).<sup>3</sup>

Alrededor del 80% de los pacientes presentan enfermedad leve/moderada, un 15% enfermedad grave y un 5% crítica. La tasa de letalidad general es de aproximadamente 2.3% pero alcanza 8.0% en pacientes de 70 a 79 años y 14.8% en los mayores de 80 años, según un estudio realizado en China.<sup>4</sup> Probablemente exista un importante número de portadores asintomáticos en la población y, por lo tanto, la tasa de mortalidad podría estar sobreestimada.

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que posee un genoma con una sola cadena de ARN rodeada por una envoltura, una de cuyas proteínas: la llamada proteína “spike”, permite la entrada del virus a la célula del huésped, por ejemplo una célula alveolar, combinándose fuertemente con un receptor de dichas membranas que es, la enzima convertidora de angiotensina II en angiotensina 1-7(ECA2), proceso facilitado por una proteasa de la membrana. Este proceso de fusión y endocitosis de la partícula viral permite al ARN incorporarse a la estructura normal de las células alveolares y seguir un proceso de síntesis de ARN vía ARN polimerasa y síntesis de proteínas, generando así múltiples nuevas partículas virales que salen por exocitosis de la célula y propagan la infección. <sup>5,6</sup>

Se postula que luego se desencadena una cascada de respuestas inmunológicas que producen la llamada “tormenta de citoquinas” en distintos tejidos del organismo, lo que parece estar asociado con la condición crítica de los pacientes con COVID-19.<sup>7</sup>

Los principales síntomas clínicos de los pacientes son fiebre, tos seca, disnea, anosmia, astenia y un pequeño porcentaje de pacientes presenta síntomas de infección gastrointestinal.<sup>8</sup> Los adultos mayores, personas con comorbilidades e inmunodeprimidos son más proclives a desenlaces graves, que pueden estar asociados con el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). En estos casos se observa el SDRA, que junto con la hipercitoquinemia y un fallo multiorgánico constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes.<sup>7</sup>

El manejo de los pacientes con COVID-19 inicialmente era solo de sostén, pero en numerosas instituciones sanitarias han incorporado, en sus protocolos, varios de los medicamentos que se encuentran aún en etapa de evaluación.

Los medicamentos que se están evaluando a nivel internacional son: antivirales, antimaláricos, terapia de regulación inmunológica (anticuerpos monoclonales, plasma de convalecientes, interferón) y medicamentos de utilización y origen chino.

En esta rápida revisión nos proponemos recabar y analizar la información científica disponible hasta la fecha sobre la eficacia y seguridad de cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

## Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de información en Medline (a través de Pubmed), Cochrane, Tripdatabase, Epistemonikos, en buscadores generales de internet (Google), en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en informes de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Argentina de

Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS). Se analizaron también las revisiones y o guías generadas por Ministerios de salud, la OMS, agencias reguladoras, Sociedad Científica de Argentina, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU (CDC).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), guías de práctica clínica basadas en evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios observacionales para los aspectos de seguridad o efectos adversos.

Debido a la reciente pandemia de COVID-19, se consideró además cualquier publicación directa o indirecta que mencionara el tema en cuestión.

Se recabaron datos de eficacia en desenlaces clínicamente relevantes (cura, disminución de la mortalidad, disminución de las complicaciones, negativización de la serología viral).

## Resultados

Al 29 de marzo, fecha original de la primera versión de este informe, a partir de la búsqueda en las bases de datos de información biomédica utilizadas, fueron incluidos para el análisis dos estudios de investigación in vitro, una revisión sistemática y un ensayo clínico multicéntrico para cloroquina. En el caso de hidroxiclороquina se incluyó un estudio in vitro y un estudio observacional.

Por su parte respecto al lopinavir/ritonavir, se recuperaron tres estudios in vitro, dos estudios observacionales, y un ECCA. Considerando la búsqueda en buscadores generales de internet, en BRISA, en informes de ETS de RedARETS y las publicaciones que directa o indirectamente mencionaran el tema, se encontraron y priorizaron 8 documentos (consensos, guías o informes rápidos) referidos al tema y medicamentos evaluados.

Al momento de la actualización de este informe, 16 de abril, se incluyeron adicionalmente un estudio in vitro sobre cloroquina/hidroxiclороquina, un estudio observacional y un ensayo clínico aleatorizado sobre hidroxiclороquina, un ensayo clínico aleatorizado fase 2 b sobre cloroquina y un ECCA sobre lopinavir/ritonavir.

## Resumen de la evidencia

### Cloroquina e hidroxiclороquina

#### **1.1 Plausibilidad biológica de cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19**

Cloroquina y su metabolito hidroxiclороquina, son agentes antimaláricos ampliamente utilizados con efectos inmunomoduladores<sup>9,10,11</sup>. Ambos han sido y siguen utilizándose para prevenir y tratar la infección por *plasmodium falciparum* sensible. Se utilizan también como medicamentos modificadores de la enfermedad en el tratamiento de artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico (LES), sin efectos adversos significativos.

Cloroquina e hidroxiclороquina son bases débiles y al penetrar en las células se concentran en las organelas ácidas tales como lisosomas, endosomas, y retículo endoplásmico alterando su pH e interfiriendo, probablemente en el proceso de infección viral, dependiendo de la extensión en que el virus utiliza la vía de los endosomas para la entrada. La alcalinización de las organelas ácidas de las células conduciría a la disfunción de varias actividades enzimáticas, impidiendo así el procesamiento y tráfico celular de componentes virales endocitados.<sup>12</sup> Con respecto a las enfermedades virales, probablemente aquí también la

alcalinización por la cloroquina de los fagolisosomas, sea responsable de su efectividad contra coronavirus y su relación con el cuadro de SARS que se le asocia.<sup>11</sup>

## 1.2 Estudios de investigación

- Numerosos estudios han encontrado efectos inhibitorios de la cloroquina para múltiples virus de ARN “in vitro”, por ejemplo el SARS-CoV.<sup>11</sup> Pero los ECCA en el tratamiento del dengue, infecciones por el virus chikungunya y profilaxis de influenza no lograron demostrar beneficios antivirales o clínicos.<sup>13,14</sup> Hasta la fecha, no existe evidencia de alta calidad que demuestre que alguna infección viral aguda haya sido tratada con éxito con cloroquina<sup>14</sup> o con hidroxiclороquina en humanos.<sup>14</sup>
- Ante la aparición de COVID-19 en China, Wang y col<sup>15</sup> evaluaron en experimentos in vitro, utilizando células en cultivo (Vero E6 cells) varios medicamentos que habían demostrado eficacia antiviral, entre ellos la cloroquina. Mostraron que exponiendo las células a cloroquina antes o después de haber sido infectadas por el virus, se bloqueaba la infección, exhibiendo una concentración efectiva media  $CE_{50} = 1,13 \mu M$ , una concentración citotóxica media  $CC_{50} > 100 \mu M$  y un rendimiento viral  $SI > 88,50$ , es decir un índice de selectividad para bloquear la infección del virus alta y que ocurre a concentraciones micromolares que serían análogas a las que se obtiene en un tratamiento<sup>15</sup>. Los autores recomendaron iniciar su evaluación en pacientes con COVID-19.
- Considerando que la cloroquina presentaba efectos prometedores para el tratamiento del COVID-19 y poseía efectos inmunomoduladores se pensó que era válido evaluar “in vitro” cloroquina e hidroxiclороquina, (esta última no está involucrada en interacciones cuando se utiliza junto con otros medicamentos) en cultivos de células Vero E6 infectadas con SARS-COV-2, en experimentos separados. Los resultados mostraron que tanto cloroquina como hidroxiclороquina disminuían la replicación viral “in vitro” en forma concentración/dependiente, siendo la hidroxiclороquina más potente que la cloroquina. Esta superioridad de hidroxiclороquina se acentuaba cuando las células Vero eran pretratadas con el medicamento antes de la infección viral. Con estos estudios los autores estimaron además una proyección de las dosis a utilizar en los tratamientos “in vivo” con hidroxiclороquina<sup>16</sup>.
- En febrero de 2020 se realizó en China un ensayo clínico multicéntrico utilizando cloroquina en el tratamiento de pacientes con neumonía asociada a COVID-19, con diferentes grados de gravedad de la enfermedad. Se refiere en la publicación preliminar del trabajo haber realizado el ensayo en más de 100 pacientes. Allí se menciona que el tratamiento reduce la exacerbación de la neumonía, la duración de los síntomas y el tiempo de “clearance” del virus. No se publicaron aún los resultados.<sup>17</sup>
- Una revisión sistemática reciente<sup>18</sup> que incluía 6 trabajos (un estudio in vitro, una editorial, una carta narrativa, un consenso de expertos y dos guías nacionales) no encontró estudios publicados en pacientes con COVID-19, identificando 23 ensayos clínicos en marcha en China. Los autores concluyen que existe evidencia preclínica de efectividad y evidencia de seguridad del uso clínico a largo plazo para otras indicaciones, que justifican la investigación clínica con cloroquina en pacientes con COVID-19.

- En un estudio observacional de casos y controles<sup>19</sup> se analizó hidroxiclороquina con o sin azitromicina en 100 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 variable primaria la serología viral negativa a los 6 días. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina negativizaron su serología en un 70% (14/20) frente al grupo control 12,5% (2/16), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo tratado con hidroxiclороquina más azitromicina, hubo una negativización de la serología en 100% de los pacientes (6/6) frente al 57% (8/14) de los tratados con hidroxiclороquina sola. Consideramos que el estudio presenta limitaciones importantes. Por tratarse de un estudio abierto y observacional no permite sacar conclusiones sobre eficacia de la intervención, y además incluye un bajo número de pacientes (36). La muestra original se calculó en un total de 48 pacientes con COVID-19 (es decir, 24 casos en el grupo de hidroxiclороquina y 24 en el grupo de control), suponiendo una eficacia del 50% de la hidroxiclороquina para reducir la carga viral en el día 7, una potencia estadística del estudio del 85%, con una tasa de error tipo I del 5% y una pérdida del 10% de los pacientes durante el seguimiento. Sin embargo, se incluyen 42 pacientes (en vez de 48), se pierde el seguimiento del 14,3% (n=6) de los pacientes incluidos, por lo que se enrolan 36, un 25% menos del número necesario calculado por los propios autores. Estas fallas metodológicas debilitan la calidad del estudio. A pesar de esto, los resultados de este trabajo son los primeros en mostrar una respuesta exitosa del tratamiento con cloroquina para una infección viral aguda.
- Una publicación francesa<sup>20</sup> que se basa en el estudio inicial de hidroxiclороquina y azitromicina, comentado anteriormente<sup>19</sup>, describe una serie de casos de 80 pacientes con COVID-19 (documentado por PCR positivas para SARS-CoV-2 de muestras nasofaríngeas) admitidos en el hospital y tratados con hidroxiclороquina y azitromicina. Entre los pacientes, el 5% eran asintomáticos, el 41,2% tenía síntomas de infección del tracto respiratorio superior y el 53,8% tenía síntomas de infección del tracto respiratorio inferior.  
Se utilizó un sistema de puntaje de riesgo de deterioro (puntaje NEWS) al ingreso por el cual se documentó que el 92% de los pacientes tenía bajo riesgo. La mediana de edad de los pacientes fue de 52.5 años (mínimo 20, máximo 88), 42 eran varones (52.5%), y entre las comorbilidades se encontraba cáncer (6.3%), diabetes (11.2%), enfermedad arterial coronaria (7,5%), hipertensión (16,3%), enfermedades respiratorias crónicas (10%), obesidad (5%) e inmunodepresión (5%). A los pacientes sin contraindicaciones se les ofreció una combinación de 200 mg de sulfato de hidroxiclороquina oral, tres veces al día durante diez días combinados con azitromicina (500 mg el primer día seguido de 250 mg por día durante los próximos cuatro días) y en pacientes con neumonía y puntaje NEWS  $\geq 5$ , se añadió un antibiótico de amplio espectro (ceftriaxona) a hidroxiclороquina y azitromicina.  
Se observó una rápida disminución de la carga viral nasofaríngea (probada por PCRtr) con 83% de negativización en el día 7 y 93% en el día 8. Los cultivos virales de muestras respiratorias fueron negativos en el 97.5% de los pacientes en el día 5. Esto permitió una rápida alta hospitalaria, con una duración media de la internación de cinco días. Se informó que ocurrió 1 muerte (paciente de 86 años) y 3 pacientes fueron derivados a unidades de cuidados intensivos.  
Este estudio posee sesgos importantes a considerar, ya que es un estudio observacional de serie de casos sin grupo control. Son pacientes jóvenes en promedio, y la mayoría con enfermedad leve, dejando lugar a la incertidumbre de si la

mejoría clínica podría haberse dado sola sin la intervención. Los eventos adversos fueron leves, y el período de hospitalización fue breve, lo que muestra que no era un grupo de pacientes con COVID-19 gravemente enfermos.

- Un ECA realizado en China<sup>21</sup> tuvo como objetivo determinar la eficacia de hidroxiclороquina en el tratamiento de 62 pacientes con COVID-19 (31 pacientes recibieron hidroxiclороquina (HCQ) y 31 constituyeron el grupo control). Se incluyeron pacientes SARS-CoV-2 positivos (PCRtr), de más de 18 años de edad, con una tomografía computada (TC) de tórax con imágenes compatibles con neumonía, y criterios de enfermedad leve. Se excluyeron pacientes graves o en estado crítico. Las variables primarias analizadas fueron el tiempo de recuperación clínica (TRC), que se definió como el retorno de la temperatura corporal y el alivio de la tos, que se mantuvo durante más de 72 h. También se midió la resolución de la neumonía y se analizaron los efectos adversos. La edad media fue de 44,7 años (desvío estándar-D.E. fue de 5,3) y el 54% eran mujeres. Los autores hallaron que el tiempo de recuperación de la temperatura corporal y el tiempo de remisión de la tos se acortaron significativamente en el grupo de tratamiento con HCQ (días promedio y DE fueron 2.2 (0.4) en los grupos de HCQ vs 3.2 (1.3) en el control,  $p = 0.0008$ ). También se encontró una mayor proporción de pacientes con mejoría de la neumonía (en TC de tórax) en el grupo de tratamiento de HCQ (80.6%, 25 de 31) en relación con el grupo control (54.8%, 17 de 31). Cuatro pacientes en el grupo control desarrollaron enfermedad grave (ninguno en el grupo de tratamiento) y hubo 2 eventos adversos leves en el grupo de HCQ.

A la hora de analizar este estudio se debe tener en cuenta que el grupo de pacientes analizado fue pequeño, joven y con enfermedad leve al inicio, es decir que no se podrían extrapolar estos resultados a pacientes graves y de mayor edad, ni podría ser utilizado para tomar decisiones concluyentes en pacientes con enfermedad leve, dado el pequeño número enrolado. Otro punto para considerar es que no se informa si los pacientes tenían prescripción de otros medicamentos antes de ingresar al estudio o durante el mismo.

### 1.3 Documentos, guías, informes rápidos publicados en relación con el tratamiento con cloroquina y/o hidroxiclороquina

- En China recomiendan el uso de cloroquina basados en un consenso de expertos<sup>17,22,23</sup> (en base a los resultados de los estudios presentados anteriormente-débil evidencia) por el que se recomienda usar un tratamiento en base a 500 mg de cloroquina 2x día durante 10 días para los pacientes con formas moderada y grave de neumonía por COVID-19.
- En España publicaron un documento técnico para el “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)”, sin recomendar el uso de cloroquina o hidroxiclороquina para este tratamiento.<sup>24</sup>
- La guía Surviving Sepsis Campaign (SSC)<sup>14</sup> considera que no hay pruebas suficientes para emitir una recomendación sobre el uso de cloroquina o hidroxiclороquina en adultos críticos con COVID-19.
- La OMS considera que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento anti COVID-19 específico para pacientes con COVID-19 confirmado.<sup>25</sup> Sin embargo, aclara



también que el uso de terapias anti-COVID-19 en investigación, debe hacerse bajo ensayos controlados, aleatorizados y aprobados éticamente.<sup>25</sup>

▪ La OMS ha desarrollado el protocolo de un ensayo clínico a nivel internacional, llamado “Solidarity” en el que incluyen 4 ramas de tratamiento: remdesivir; cloroquina/hidroxiclороquina; lopinavir/ritonavir; y lopinavir/ritonavir /interferón beta. El diseño de este ensayo clínico no es doble ciego (el estándar de oro en la investigación médica), se ha reportado la necesidad de balancear el rigor científico con la necesidad apremiante de datos certeros.<sup>26,27</sup> Está abierto a la incorporación de pacientes de todos los países. Por los medios periodísticos se tuvo conocimiento que España y Noruega fueron los dos países que ya incorporaron pacientes en este protocolo. No está disponible información detallada de este estudio en el sitio web de OMS y estamos en conocimiento de la participación de Argentina en dicho ensayo.

▪ La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica<sup>28</sup> recomienda hidroxiclороquina o cloroquina como primera opción en casos graves de pacientes con COVID-19 (saturación de oxígeno  $\leq 93\%$ ; frecuencia respiratoria  $\geq 30$ /minuto (adultos)  $\geq 40$ /minuto (niños), relación  $PaO_2 / FiO_2 < 300$ , infiltrados pulmonares  $> 50\%$  del campo pulmonar en 24-48 horas). Recomienda también considerar su utilización en pacientes con casos de enfermedad moderada (sin requerimientos de oxígeno ni neumonía) con factores de riesgos asociados: mayores de 65 años y/o disfunción orgánica crónica (cardíaca, pulmonar, hepática), diabetes, enfermedad arterial coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial.

▪ El Ministerio de Salud de Argentina enmarca las recomendaciones de su uso en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado. En este sentido incluye hidroxiclороquina en las recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19 (en pacientes con neumonía grave o en aquellos que sin tener criterios de gravedad poseen factores de riesgo-  $\geq 60$  años, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedades estructurales del pulmón, inmunocompromiso). Se aclara que “las posibles estrategias farmacológicas propuestas a la fecha y, de acuerdo con la clasificación GRADE, están basadas en estudios con nivel de calidad de evidencia baja o muy baja, donde la confianza en el efecto esperado es limitada o muy limitada, por lo que el efecto verdadero puede estar lejos del esperado, lo cual genera un grado de recomendación débil (recomendaciones de expertos)”.<sup>29</sup>

▪ Un informe rápido de evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)<sup>30</sup> sobre el Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19 del Ministerio de Salud de Argentina concluyó que 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.

#### **1.4 Información respecto a efectos adversos y posibles interacciones medicamentosas.**

La cloroquina y la hidroxiclороquina se toleran relativamente bien, como lo demuestra la amplia experiencia en pacientes con LES y malaria. Sin embargo, ambos agentes pueden

causar efectos adversos raros y graves (<10%), incluida la prolongación del intervalo QT, hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos y retinopatía.<sup>6,31</sup> Se recomienda la realización de un ECG basal para evaluar el intervalo QT antes y después del inicio del tratamiento con estos medicamentos debido al potencial de arritmias, especialmente en pacientes críticos y aquellos que toman medicamentos concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT, como azitromicina y fluoroquinolonas. No se han reportado efectos adversos significativos con el uso de cloroquina en las dosis y duración del tratamiento propuestas para pacientes infectados con COVID-19.<sup>17</sup> El uso de cloroquina e hidroxiclороquina en el embarazo generalmente se considera seguro.<sup>32, 33,34</sup>

Hidroxiclороquina tiene un perfil de seguridad a largo plazo mejor que cloroquina y permite usar mayores dosis diarias<sup>35</sup> en el tratamiento, con menor riesgo de interacciones con otros medicamentos.<sup>36</sup>

Las dosis de cloroquina deben ajustarse ante un clearance de creatinina <10 ml / min (administrando un 50% de la dosis). Las enzimas de citocromo P450, CYP2D6 y CYP3A4 son sustrato de la cloroquina y CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 y CYP2C8 de la hidroxiclороquina, lo cual se relaciona con las potenciales interacciones que pueden presentar con otros medicamentos.<sup>37,38</sup>

En un estudio publicado preliminarmente en medRxiv el 11 de abril<sup>39</sup>, realizado en Brasil en 81 pacientes, se mostró que los que recibieron dosis altas de cloroquina (600 mg dos veces al día durante 10 días para una dosis total de 12 g), presentaron un alargamiento de 18,9 % del intervalo QT del ECG, con una incidencia de aparición de arritmias ventriculares de un 5,4 %. Los pacientes tratados con dosis bajas (Dosis total de 2.7g) presentaron un alargamiento del QT del 11.1% y un 2.8 % de arritmias ventriculares (diferencias no significativas). Los autores refieren haber observado también una tendencia hacia una mayor mortalidad (39%) con las dosis más altas<sup>39</sup>

Con estos datos preliminares, los autores decidieron la suspensión de la rama de pacientes que recibían dosis altas de cloroquina en el estudio.

Es necesario señalar que este estudio tiene limitaciones metodológicas importantes: el grupo que recibía altas dosis de cloroquina incluía pacientes de mayor edad y con enfermedad más severa; todos los pacientes estaban recibiendo simultáneamente azitromicina y el 89,6 % oseltamivir, ambos medicamentos que producen alargamiento del intervalo QT ; el estudio se realizó en un solo centro de salud y no tiene grupo placebo como comparador.<sup>39</sup>

HCQ tiene una vida media significativamente larga, 32-50 días<sup>40</sup>. Su utilización en dosis > 400 mg durante ≥5 días disminuyen rápidamente las cargas virales y reducen la proporción de pacientes con infección por SARS-CoV-2 detectable y acortan los ciclos de tratamiento, en comparación con los regímenes de dosis más bajas (≤400 mg diarios). Sin embargo, también se evidenció que dosis > 600 mg pueden prolongar el intervalo QT e inducir arritmias del tipo torsada de punta (TdP) en individuos susceptibles, aspecto que constituye su efecto adverso más importante y razón por la cual su uso a mayores dosis no es recomendado.

El riesgo de TdP no es una función lineal de QT basal es decir, no todos los pacientes con prolongación de QT inducida por fármacos desarrollarán TdP<sup>41, 42</sup> y menos riesgo aún en dosis ≤ 400 mg por vía oral.

Si bien este efecto sobre la conducción es infrecuente, la interacción medicamentosa de HCQ con otros fármacos como la azitromicina (utilizada en el tratamiento de COVID-19), las quinolonas o los antihistamínicos, entre otros medicamentos, pueden aumentar el riesgo de TdP. El riesgo de TdP aparece cuando el QT se prolonga más de 500 milisegundos y dosis mayores a 500 mg, por ello algunos países recomiendan protocolos con una dosis de HCQ máxima de 400 mg inicial por 1 día, seguida de 4 días de 200 mg<sup>43</sup>. La prevalencia de

aumento del intervalo QT en los pacientes que reciben dosis  $\leq$  a 400 mg/día en forma crónica es de 17.39%<sup>44</sup>. Con su uso limitado a 5 días se espera que sea mucho menor.

***La evidencia científica disponible hasta el momento es de calidad baja o muy baja, por lo que el grado de recomendación es débil***

***En estas circunstancias, se recomienda el uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con factores de riesgo o con cuadros clínicos graves SOLAMENTE en el marco de protocolos de investigación adecuadamente aprobados y controlados. (por ejemplo, el estudio "Solidarity" anunciado por OMS, mencionado anteriormente). Se recomienda el monitoreo del ritmo cardíaco durante la administración por la posibilidad de prolongación del QT asociado a este tratamiento y adecuar las dosis a las características de cada paciente y a la presencia simultánea de otros medicamentos que puedan aumentar ese riesgo.***

## Lopinavir/ritonavir

### **2.1 Racionalidad de pensar en la potencialidad de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de esta infección viral**

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa antirretroviral utilizado en combinación con ritonavir, y otros antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>45</sup> En modelos in vitro y en animales ha mostrado actividad potencial para otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV).<sup>47-49</sup> Lopinavir y ritonavir podrían inhibir una proteasa clave para la replicación del virus en el huésped.<sup>46</sup>

### **2.2 Estudios de investigación**

- Habiéndose observado que lopinavir/ritonavir demostró actividad in vitro contra el SARS-CoV,<sup>47</sup> se realizó un estudio observacional en una cohorte de 41 pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), administrando esta combinación junto con ribavirina oral en dosis altas y corticosteroides sistémicos. El estudio mostró resultados clínicos significativamente mejores (síndrome de distrés respiratorio agudo - SDRA- o muerte) en comparación con 111 controles históricos que recibieron solo ribavirina y corticosteroides (2.4% v 28.8%,  $p < 0.001$ , en el día 21 después del inicio de los síntomas).<sup>47</sup> *Este tipo de estudio, con su diseño observacional y escaso número de pacientes, sirve de base para la realización de ECCA pero no para sacar del mismo conclusiones definitivas.*
- Estudios in vitro, muestran que lopinavir inhibe la replicación del MERS-CoV<sup>48</sup>. En un modelo animal de infección, el tratamiento con lopinavir/ritonavir o IFN-1b se asoció con una mejoría virológica, histológica y clínica frente a placebo.<sup>49</sup>
- Un ECCA se encuentra en marcha para analizar la eficacia de lopinavir/ritonavir en combinación con interferón beta 1-b en pacientes con MERS-CoV<sup>50</sup>. El medicamento tiene un perfil de seguridad generalmente bueno, pero puede tener interacciones con muchos medicamentos comúnmente utilizados en pacientes en estado crítico.<sup>14</sup>
- Un ECCA reciente, de 14 días de duración, comparó el uso de lopinavir / ritonavir (400mg/100mg) con tratamiento habitual en 199 pacientes hospitalizados con COVID-19 en China<sup>51</sup>. La variable primaria fue el tiempo de mejora clínica, definido como el

tiempo desde la aleatorización hasta una mejoría de dos puntos en una escala ordinal de siete categorías o el alta del hospital, lo que ocurriera primero. La escala ordinal de siete categorías consistió en: 1- no hospitalización con la reanudación de las actividades normales; 2- no hospitalización, pero incapaz de reanudar las actividades normales; 3- hospitalización, que no requiere oxígeno suplementario; 4- hospitalización, que requiere oxígeno suplementario; 5- hospitalización, que requiere oxigenoterapia nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, o ambas; 6- hospitalización, que requiere oxigenación por membrana extracorpórea, ventilación mecánica invasiva, o ambos; y 7- muerte.

En este ensayo, lopinavir / ritonavir no redujo significativamente el tiempo hasta la mejoría clínica (HR 1.24, IC del 95% 0.90 a 1.72), variable primaria del estudio, o la mortalidad a los 28 días (19,2% frente a 25,0%; diferencia, -5.8 puntos porcentuales; IC 95%, -17.3 a 5.7). El grupo tratado con lopinavir/ ritonavir presentó mayores eventos adversos de grado 3-4 (21.1% vs 11.1%), sin embargo, el cuidado habitual se asoció a mayores efectos adversos serios grado 3-4 (31.3% vs 17.9%).<sup>51</sup> Desde el punto de vista virológico no se observó ningún efecto del tratamiento.<sup>51</sup>

Este ECCA es la única evidencia directa disponible sobre el uso de lopinavir / ritonavir en pacientes con COVID-19. El mismo tiene varias limitaciones: es un ensayo abierto, con un pequeño número de pacientes (n = 199), y una selección heterogénea de los mismos con respecto a la duración y la gravedad de la enfermedad en el momento del enrolamiento (el 69.8% de los pacientes se encontraba en el valor 4 de la escala ordinal, aproximadamente la mitad de los pacientes tenía una duración de los síntomas mayor o igual a 12 días y la otra mitad menor o igual a 12 días).

▪ Un estudio observacional retrospectivo (publicado en idioma chino y traducido con el software de Google)<sup>52</sup> realizado en un hospital público de Shanghái, tuvo como objetivo evaluar la eficacia de lopinavir/ritonavir y umifenovir (antiviral utilizado en Rusia y China) en el tratamiento de la neumonía por COVID-19. Todos los pacientes recibieron interferón- $\alpha$ 2b (aerosol) y tratamiento de soporte sintomático; una rama del estudio con 52 pacientes recibieron tratamiento con lopinavir / ritonavir; otra rama con 34 pacientes recibieron tratamiento con umifenovir oral, y la tercera rama con 48 pacientes no tomaron ningún medicamento antiviral (grupo control). La mediana del tiempo hasta la PCR negativa en las muestras respiratorias en los tres grupos fue de 7 días después de la admisión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de negativización de la PCR en el día 7 después de la admisión en lopinavir / ritonavir, umifenovir y grupos de control 71.8% (28/39), 82.6% (19/23) y 77.1% (27/35), respectivamente. El empeoramiento radiológico al séptimo día, se observó en proporciones comparables de pacientes en los tres grupos, sin diferencias significativas entre ellos 42.3% (n = 22), 35.3% (n = 12) y 52.1% (n = 25), respectivamente. Las reacciones adversas ocurrieron en mayor porcentaje en el grupo con lopinavir/ritonavir 17.3% (n = 9) comparado con 8.8% (n = 3) en el grupo umifenovir y 8.3% (n = 4) pacientes en el grupo control. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas. Los autores concluyen que este estudio no encontró ningún efecto de lopinavir / ritonavir y umifenovir para aliviar los síntomas o acelerar la eliminación de virus en pacientes con neumonía por COVID-19.

Se debe considerar, que al ser un estudio observacional y con bajo número de pacientes, no brinda la mejor calidad de evidencia para el análisis de la eficacia de la intervención, posee sesgos entre los que se puede mencionar que el grupo control tuvo una mayor proporción de pacientes con enfermedad severa y crítica (8,33 %; n=4).

▪ El ensayo ELACOI<sup>53</sup>, un ensayo controlado aleatorizado simple ciego, también se realizó en China. El ensayo incluyó a 44 pacientes, con estado clínico leve o moderado (con o sin signos de neumonía). La edad media fue de 49,4 años (rango 27-79). 21 pacientes fueron asignados para recibir lopinavir/ ritonavir durante 14 días, 16 para recibir umifenovir (otro antiviral) y 7 para recibir atención estándar sin antiviral. No hubo diferencias en la variable primaria del tiempo hasta la prueba de PCR de SARS-CoV-2 faríngeo negativo entre lopinavir/ ritonavir, umifenovir y los grupos de control (8.5 (rango intercuartil, RI, 3-13), 7 (RI 3-10.5) y 4 (RI 3- 10.5) días, respectivamente). No hubo diferencias en los resultados de pirexia, tos o TC pulmonar a los 7 y 14 días. En el brazo lopinavir/ritonavir, el 38.1% se deterioró a estado clínico grave / crítico, en comparación con el 12.5% en el brazo umifenovir y el 14.3% en el brazo control ( $p = 0.186$ ). Cinco pacientes en el grupo lopinavir/ritonavir experimentaron eventos adversos (gastrointestinales y función hepática alterada), mientras que no ocurrieron eventos adversos en los grupos umifenovir o control. Debemos considerar que las conclusiones pueden no ser definitivas dada la baja calidad de evidencia de este estudio.

### **2.3 Documentos, Guías, informes rápidos publicados en relación con el tratamiento con lopinavir/ritonavir**

▪ El documento técnico “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)” de España, recomienda lopinavir/ritonavir en caso de neumonía grave en pacientes con infección por COVID-19. Propone valorar su uso de manera individualizada en las neumonías no graves. <sup>24</sup>

▪ La guía Surviving Sepsis Campaign (SSC)<sup>14</sup> considera que el uso rutinario de lopinavir/ritonavir en pacientes críticos probablemente no esté justificado, generando una recomendación débil contra su uso.

▪ La OMS considera que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado <sup>25</sup> y solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico controlado.

▪ La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica <sup>28</sup> recomienda lopinavir/ritonavir como una segunda opción, cuando la hidroxiclороquina está contraindicada, pero solo si se administra dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas. Consideran que el tratamiento con lopinavir/ritonavir no es efectivo administrado fuera de este tiempo.

▪ Un IRETS<sup>54</sup> sobre tratamiento farmacológico específico con lopinavir/ritonavir de pacientes con infección por COVID-19 del Ministerio de Salud de Argentina, concluye que podría existir un efecto beneficioso, especialmente en pacientes con infección grave. Sin embargo, existe incertidumbre importante sobre dichos resultados lo que significa que los efectos observados podrían no ser reales. Adicionalmente la aplicación de este medicamento podría tener consecuencias negativas para el sistema de salud principalmente relacionadas al desvío de recursos que serían utilizados en otras intervenciones o estrategias que hayan demostrado beneficios, y a la dificultad para abastecer la demanda potencial de esta combinación de fármacos. Dado que el costo de oportunidad sería muy importante, y en el contexto de una pandemia que está desbordando los sistemas de salud de países desarrollados, la decisión sobre esta indicación deberá ser discutida en Argentina, a la luz de otras tecnologías sanitarias con evidencias de eficacia y seguridad (entre ellas respiradores, insumos para

oxigenoterapia, etc.) que no estarían disponibles para el total de la población usuaria proyectada.<sup>54</sup>

▪ El Ministerio de Salud de Argentina<sup>29</sup> enmarca las recomendaciones de su uso en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado. En ese sentido incluye este medicamento, dentro de las recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID-19 en pacientes con neumonía grave (en combinación con hidroxiclороquina o como tratamiento único si existe contraindicación para el uso de hidroxiclороquina) o en aquellos que sin tener criterios de gravedad poseen factores de riesgo (en este caso la elección del uso de hidroxiclороquina o lopinavir/ritonavir debe basarse en la disponibilidad y en análisis particular de cada caso). Como se mencionó anteriormente es una recomendación débil basada en consenso de expertos.<sup>29</sup>

## 2.4 Información respecto a efectos adversos y posibles interacciones medicamentosas

Comparado a otros inhibidores de proteasa (IP), lopinavir/ritonavir no es recomendado actualmente como terapia de elección para iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA, considerando la necesidad de mayor cantidad de comprimidos, mayor dosis de ritonavir que otros regímenes basados en IP y la intolerancia gastrointestinal que se presenta<sup>55, 56, 57</sup>. Su disponibilidad en jarabe puede permitir la administración en pacientes internados que no pueden deglutir.

El régimen de dosificación de lopinavir / ritonavir más comúnmente utilizado y estudiado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 es de 400 mg / 100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días. Si bien para el VIH se han ensayado utilizar dosis menores buscando disminuir su toxicidad, para el SARS-CoV-2 debido a la mayor masa molecular de su proteasa (33.8 KDa versus 21.6KDa del VIH) la reducción de dosis de lopinavir /ritonavir utilizada en la infección de COVID-19 parecería no ser posible (de hecho los cálculos teóricos indican que se requieren dosis 1.56 mayores que las utilizadas en el tratamiento de VIH/SIDA).<sup>6,51,58</sup>

Los efectos adversos de lopinavir / ritonavir incluyen malestar gastrointestinal como náuseas y diarrea (hasta 28%) y hepatotoxicidad (2% -10%). Efectos adversos más infrecuentes son la pancreatitis, prolongación del segmento QT del electrocardiograma.<sup>6</sup>

En pacientes con COVID-19, estos efectos adversos pueden verse exacerbados por la terapia combinada o la infección viral porque aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes con COVID-19 tienen transaminasas elevadas en su presentación.<sup>59</sup>

El ECCA reciente, analizado, mostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con lopinavir / ritonavir experimentaron un efecto adverso y el 14% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos gastrointestinales.<sup>51</sup>

Lopinavir/ritonavir presenta interacciones medicamentosas relevantes y potencialmente graves (incluso mortales) por inhibición del citocromo P450 (Inhibidor y sustrato de CYP3A4; sustrato de CYP2D6; inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19.) Es también sustrato de la glucoproteína P1(P-gp) e inductor de UDP glucuronosiltransferasa 1-1,( UGT1A1).<sup>6,29</sup>

Se debe tener en cuenta que estas interacciones pueden prolongarse durante varias semanas luego de discontinuado el tratamiento, y que son especialmente relevantes en el

escenario de pacientes críticos. No se debe fraccionar el comprimido de este medicamento.<sup>6,29</sup>

En nuestro país, la disponibilidad de lopinavir/ritonavir es limitada por lo que, es necesario no almacenar por encima de las necesidades e indicar el tratamiento a grupos de pacientes más graves. La solución debe reservarse para pacientes intubados en UCI.<sup>29</sup>

***La evidencia científica disponible hasta el momento para el uso de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de pacientes con COVID-19 es de calidad baja o muy baja, por lo que el grado de recomendación es débil***

***Al igual que en el caso de hidroxiclороquina o cloroquina, basados en el análisis del escaso cuerpo de evidencias actuales presentadas, no se recomienda el uso de lopinavir/ritonavir por fuera de protocolos de investigación controlados adecuadamente aprobados. (por ejemplo, el estudio “Solidarity” anunciado por OMS)***

## Conclusiones

1. Existe plausibilidad biológica para el uso de hidroxiclороquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19. Estos medicamentos han demostrado efectos antivirales en experimentos “in vitro” sobre el SARS-CoV (hidroxiclороquina, cloroquina y lopinavir/ritonavir)<sup>11,15</sup>, el SARS-CoV-2 (hidroxiclороquina y cloroquina)<sup>15,16</sup> y el MERS-CoV (lopinavir/ritonavir)<sup>48</sup>. La plausibilidad biológica y experimentos “In vitro” solo sirven de base para evidenciar la necesidad de estudios clínicos de buena calidad para validar o descartar esos resultados preliminares.
2. En un estudio observacional, en pacientes con SARS-CoV, se encontró que el tratamiento con lopinavir/ritonavir se asociaba con resultados clínicos significativamente menores (síndrome de distrés respiratorio agudo - SDRA- o muerte).<sup>15</sup> Este tipo de estudios, sirven de base para la realización de ECCA, pero no para sacar conclusiones definitivas.
3. El estudio de casos y controles que analizó hidroxiclороquina con o sin azitromicina en pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 comparándose con pacientes no tratados, encontró al medicamento eficaz para las variables estudiadas, aunque el estudio presenta limitaciones importantes.<sup>19</sup> En una comunicación preliminar (sin publicación de resultados a la fecha) del ensayo clínico multicéntrico de tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19, realizado en China en más de 100 pacientes, se menciona la eficacia de la cloroquina con una seguridad aceptable.<sup>17</sup>
4. La serie de casos<sup>20</sup> de 80 pacientes con COVID-19 tratados con hidroxiclороquina y azitromicina, mostró una rápida disminución de la carga viral nasofaríngea y negativización de los cultivos virales de muestras, permitiendo una rápida alta hospitalaria (duración media de internación hospitalaria de cinco días). Sin embargo, es un estudio con sesgos importantes, que no brinda evidencia de alta calidad ya que carece de grupo control, incluye pacientes jóvenes en promedio, y la mayoría con enfermedad leve, dejando lugar a la incertidumbre de si la mejoría clínica podría haberse dado sola, sin la intervención.

5. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado también en China <sup>21</sup> en 62 pacientes con COVID-19 mostró que el tiempo de recuperación de la temperatura corporal y el tiempo de remisión de la tos se acortaron significativamente en el grupo de tratamiento con hidroxiclороquina. También se observó una mayor proporción de pacientes con mejoría de la neumonía en el grupo de tratamiento en relación con el grupo control. Estos resultados no son concluyentes, teniendo en cuenta el pequeño número de pacientes analizados y la ausencia de información sobre la prescripción de otros medicamentos previos o durante el estudio. Considerando que los pacientes en este estudio tenían enfermedad leve y la mayoría eran jóvenes (45 años), no es posible extrapolar estos resultados a pacientes graves y de mayor edad.
6. Un estudio observacional, en 134 pacientes no encontró ningún efecto de lopinavir / ritonavir y umifenovir para aliviar los síntomas o aumentar la depuración del virus en pacientes con neumonía por COVID-19. <sup>52</sup> El ECCA que compara lopinavir/ritonavir con tratamiento habitual en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, no encontró ningún beneficio con el tratamiento. <sup>51</sup>
7. No se han encontrado otros estudios clínicos de importancia con el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19. Consideramos que las conclusiones del ensayo ELACOI <sup>53</sup> pueden no ser definitivas dada la baja calidad de evidencia de este estudio.
8. Se tomaron en consideración además los perfiles de seguridad de estos medicamentos, con especial atención en la posibilidad de prolongación del intervalo QT y tener presente las posibles interacciones con otros medicamentos que puedan aumentar este y otros riesgos.
9. La OMS<sup>25</sup> y la Guía de SSC<sup>14</sup> consideran que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado, y solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico controlado. Por su parte, un documento técnico de España<sup>24</sup> no incluye el uso de hidroxiclороquina o cloroquina, en pacientes con COVID 19, pero sí recomienda el tratamiento con lopinavir/ritonavir. La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica<sup>28</sup> recomienda el uso de los medicamentos evaluados en esta revisión. El Ministerio de Salud de Argentina<sup>29</sup> enmarca las recomendaciones del uso de estos medicamentos, en la definición de cobertura condicionada a la generación de evidencias, dentro de un estudio clínico controlado.
10. La OMS ha desarrollado el protocolo de un ensayo clínico a nivel internacional, llamado “Solidarity” en el que incluyen 4 ramas de tratamiento: remdesivir; cloroquina/ hidroxiclороquina; lopinavir/ritonavir; y lopinavir/ritonavir /interferón beta. Hasta el momento el ensayo incluirá la participación de Argentina, Bahreín, Canadá, España, Francia, Irán, Noruega, Sudáfrica, Suiza y Tailandia. El estudio comparará la seguridad y la eficacia de estos medicamentos contra COVID-19. <sup>26,27</sup> Según OMS este estudio, enmarcado en una acción solidaria cooperativa entre los sistemas de salud de todos los países, podrá reducir drásticamente el tiempo necesario para generar evidencia sólida sobre cuáles son los medicamentos que demuestran beneficios (efectividad/seguridad) para el tratamiento de pacientes con COVID-19.<sup>60</sup>



11. Analizando la información presentada, se puede concluir que no existe hasta el momento, información proveniente de estudios de calidad de evidencia alta, que permitan recomendar hidroxiclороquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19. Considerando que a nivel global se enfrenta ahora una emergencia sanitaria grave, con el advenimiento de una infección viral respiratoria para la cual no existen vacunas ni tratamientos, el uso de los medicamentos, que han probado evidencias a nivel experimental y que se han comenzado a utilizar con eficacia por algunos países (aunque estas experiencias clínicas carezcan aún de evidencias de alta calidad), pueden ser recomendados solamente en el marco de ensayos clínicos autorizados en cada país, que permitan generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas informada.

## Referencias

- <sup>1</sup> WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- <sup>2</sup> WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation.
- <sup>3</sup> Ministerio de Salud de Argentina. Informe diario. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario>
- <sup>4</sup> Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
- <sup>5</sup> Wrapp d, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367(6483) ,1260-1263 DOI: 10.1126/science.abb2507.
- <sup>6</sup> Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
- <sup>7</sup> Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
- <sup>8</sup> Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med* 2020.. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- <sup>9</sup> Romanelli F, Smith KM, Hoven AD. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity. *Curr Pharm Des*. 2004. 10(21): 2643-8.
- <sup>10</sup> Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004. 323(1): 264-8
- <sup>11</sup> Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005, 2: 69 doi:10.1186/1743-422X-2-69 9
- <sup>12</sup> Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R: Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003, 3:722-727.
- <sup>13</sup> Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020; 177: 104762
- <sup>14</sup> Walhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine* 2020.
- <sup>15</sup> Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- <sup>16</sup> Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

- <sup>17</sup> Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020 Feb 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- <sup>18</sup> Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]
- <sup>19</sup> Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- <sup>20</sup> Gautret P, Lagier J, Parola P, Thuan Hoang V, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020 Apr 11 : 101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663 [Epub ahead of print]
- <sup>21</sup> Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*, April 10, 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- <sup>22</sup> Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-8.
- <sup>23</sup> Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 4:105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.
- <sup>24</sup> 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
- <sup>25</sup> WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 13 March 2020.
- <sup>26</sup> WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 18 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020>
- <sup>27</sup> Kupferschmidt K, Cohen. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments *Science* 2020; doi:10.1126/science.abb8497
- <sup>28</sup> Interim Clinical Guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium 19 March 2020; Version 4.
- <sup>29</sup> Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19. Actualización 27/03/2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
- <sup>30</sup> Ministerio de Salud de Argentina. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19. 20 de marzo del 2020.
- <sup>31</sup> Kalil AC. Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. Published March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
- <sup>32</sup> Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7:9. doi:10.1186/1546-0096-7-9
- <sup>33</sup> Motta, M., Tincani, A., Faden, D. et al. Follow-Up of Infants Exposed to Hydroxychloroquine Given to Mothers during Pregnancy and Lactation. *J Perinatol* 2005; 25, 86–89. doi.org/10.1038/sj.jp.7211208
- <sup>34</sup> Kaplan Y, Koren G. Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: An update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Motherisk Int J* 2020;1:9.
- <sup>35</sup> Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016 ; 123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
- <sup>36</sup> Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory

- Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- <sup>37</sup> McElnay JC, Sidahmed MA, D'Arcy PF, McQuade RD. Chloroquine-digoxin interaction. *International Journal of Pharmaceutics* 1985; 26,3: 267-74.
- <sup>38</sup> Somer, M. et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br. J. Clin. Pharmacol* 2000; 49: 549–554 .
- <sup>39</sup> Silva Borba MG, Fonseca Almeida Val F, Sousa Sampaio V, Araujo Alexandre M, Cardoso Melo G. et al. 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) doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>. April 11, 2020.
- <sup>40</sup> Tett S., Cutler D., Day R. Antimalarials in rheumatic diseases. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1990;4(3):467–489. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80004-4.
- <sup>41</sup> Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. Mayo Foundation for Medical Education and Research. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1e20.
- <sup>42</sup> BMJ Ed. QT interval and drug therapy *BMJ* 2016; 353 :i2732
- <sup>43</sup> Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;S0972-6292(20)30038-3. doi:10.1016/j.ipej.2020.04.003
- <sup>44</sup> Daru Rey L, Berneck A, Gonçalves L. et al. ECG QT Interval Prolongation in Rheumatic Patients using Antimalarial Drugs *Rev Bras Reumatol* 2003; 43, 5: 75-8.
- <sup>45</sup> Huang X, Xu Y, Yang Q, Chen J, Zhang T, Li Z, et al. Efficacy and biological safety of lopinavir/ritonavir based anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2015; 5: 8528
- <sup>46</sup> Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically proven medicines. *J Genet Genomics* 2020 Feb 13. [Epub ahead of print] PMID: 32173287
- <sup>47</sup> Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252-256.
- <sup>48</sup> de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4875-4884
- <sup>49</sup> Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of infectious diseases* 2015; 212: 1904-1913 192.
- <sup>50</sup> Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 8.
- <sup>51</sup> Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
- <sup>52</sup> Jun Chen, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Infectious Diseases* 2020; 38 (00): E008–E008. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20200210-00050>.
- <sup>53</sup> Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
- <sup>54</sup> Ministerio de Salud de Argentina. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS) Tratamiento farmacológico específico con lopinavir/ritonavir de pacientes con infección por COVID-19. 20 de Marzo de 2020.
- <sup>55</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. 2020 Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. USA Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

- 
- <sup>56</sup> Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Secretaría del Gobierno de Salud. Recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-1. Resumen para equipos de salud que asisten a personas en el sistema público. 2019.
- <sup>57</sup> Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2018; 320(4):379-396.
- <sup>58</sup> Yasri S, Wiwanitkit V. Dose prediction of lopinavir/ritonavir for 2019-novel coronavirus (2019- nCoV) infection based on mathematic modeling. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine Abril 2020. doi: 10.4103/1995-7645.277815.
- <sup>59</sup> WuC,ChenX,CaiY,etal.Risk factors associated with acute respiratory distress síndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. Published online March13,2020.
- <sup>60</sup> WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 27 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---27-march-2020>