



CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad proveniente de estudios con un alto nivel de imprecisión en sus resultados, no permitiría establecer la eficacia del uso de cloroquina, hidroxiclороquina o la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina en la reducción de la mortalidad en pacientes con infección por COVID-19.

Evidencia de baja calidad, sugeriría que la adición de hidroxiclороquina a los cuidados estándares en pacientes con infección moderada por COVID-19, se asociaría a beneficios modestos en cuanto a una mejor resolución de la infección pulmonar y menor número de días con fiebre y/o tos. Sin embargo, debe considerarse un riesgo de aparición de arritmias potencialmente mortales entre un 11% a 13% de pacientes con infección por COVID-19 que han recibido tratamiento con cloroquina (asociada a antibioticoterapia), o hidroxiclороquina asociada a azitromicina. La evidencia disponible sugiere que el riesgo de aparición de este evento adverso, en el caso de la cloroquina, se asociaría al uso de dosis más elevadas del fármaco.

El Ministerio de Salud de la Argentina ha emitido recomendaciones condicionales a la aparición de nueva evidencia, en un contexto de ausencia o escasez de terapias alternativas para esta patología, a favor del uso de hidroxiclороquina sola o en combinación en casos de infección por COVID-19. Recomendaciones provenientes de entidades como la Organización Mundial de la Salud, el Centro de Control de Infecciones de los Estados Unidos (CDC), o el gobierno de Canadá, basándose en la baja calidad de la evidencia actualmente disponible, no recomiendan el uso de ninguna de estas drogas en pacientes con infecciones por COVID-19. Algunas organizaciones aclaran que su uso solo debería realizarse en el contexto de un ensayo clínico, mientras que consensos de expertos en China e Italia (Lombardía) recomiendan el uso de hidroxiclороquina sola o combinada con azitromicina.

Al momento de realizar este documento es muy alta la incertidumbre asociada a la eficacia de la cloroquina y/o hidroxiclороquina, sola o en combinación con azitromicina, en el tratamiento y/o profilaxis de la infección por COVID-19, debido a que la evidencia disponible es de baja calidad metodológica y sus resultados no son consistentes entre los estudios. Esta incertidumbre, junto con aspectos acerca de su seguridad, no permiten emitir una recomendación a favor de su empleo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que dado el presente contexto dinámico - se encuentran en curso más de 60 estudios experimentales- es probable que la incertidumbre actualmente existente se reduzca en el corto a mediano plazo.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Alfie V, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Cloroquina e hidroxiclороquina en infección por COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 765, Buenos Aires, Argentina. 16 de abril. de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de abril su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 800.000 casos y la muerte 40.000 personas.²

El período de incubación de la infección por 2019-nCoV es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.³ La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo.³ La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa media de letalidad de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49%, siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años o con comorbilidades múltiples.³

Actualmente el tratamiento de la COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo.^{4,5}

Se han propuesto tratamientos con diferentes drogas en base a la extrapolación de los resultados que han mostrado acerca de su eficacia in vitro frente al coronavirus, o bien en el tratamiento de otras enfermedades por coronavirus no COVID-19 o en reportes aislados de casos.⁵ Uno de estos tratamientos descritos es el uso de cloroquina y/o hidroxiclороquina.^{6,7} El mecanismo de acción postulado para esta droga es aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus / célula, así como interfiriendo con la glicosilación de receptores celulares del virus, lo que le daría respaldo a su acción antiviral, lo que asociado a su acción antiinflamatoria serían el fundamento de su propuesta como agente terapéutico en infecciones por COVID-19.⁸⁻¹⁰

Al respecto, el 17 de febrero de 2020, el Consejo de Estado de China realizó una comunicación indicando que el fosfato de cloroquina, había demostrado eficacia marcada y seguridad aceptable en el tratamiento de la neumonía asociada al COVID-19 en ensayos clínicos multicéntricos realizados en China.⁷ Sin embargo, a la fecha los datos que sustentan esta comunicación no han sido publicados o dados a conocer por otro medio. Previamente, estudios realizados in vitro y en modelos animales, habían reflejado la eficacia de la droga en bloquear la infección por COVID-19.^{6,8,9}

En este documento se evalúa el uso de cloroquina, hidroxiclороquina o la combinación de hidroxiclороquina con azitromicina como tratamiento específico en la infección por COVID-19.

2. Tecnología

La cloroquina es una droga que se administra por vía oral para el tratamiento de la malaria y su quimioprolifaxis y es bajo estas indicaciones que se encuentra autorizado su uso según la FDA, EMA y ANMAT. Ha demostrado tener actividad in vitro contra el SARS-CoV-2 y otros coronavirus por lo que se ha reportado su uso fuera de prospecto para esta indicación. La hidroxiclороquina (una variante de la cloroquina a la que se le agrega un grupo hidroxilo) se encuentra autorizada en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y

porfiria cutánea tardía. La actividad in vitro frente al SARS-CoV-2 de la hidroxiclороquina es algo mayor que la que posee la cloroquina y también se ha descrito su uso para el tratamiento de la infección por COVID-19 como monodroga y asociado al uso del antibiótico azitromicina.

Tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina son generalmente bien toleradas, sin embargo deben tenerse precauciones en el uso debido a la posibilidad de aparición de eventos adversos serios, inclusive durante períodos cortos de administración. Junto con efectos adversos comunes como prurito, náuseas y dolor de cabeza, la cloroquina y la hidroxiclороquina pueden predisponer en los pacientes la aparición de arritmias potencialmente mortales, efecto adverso agravado por el uso concomitante de azitromicina. Otros eventos adversos menos frecuentes son la hipoglucemia, efectos neuropsiquiátricos, reacciones de hipersensibilidad idiosincrásica e interacciones farmacológicas donde la variabilidad genética podría agravar las mismas. Respecto a la prolongación electrocardiográfica del intervalo QT (reflejo de la interferencia de estas drogas con la repolarización ventricular cardíaca) lo que aumenta el riesgo de un evento arritmico letal denominado *torsade de pointes*, un estudio relevado por los autores realizado en voluntarios sanos, encontró que este evento se producía de forma dosis dependiente.¹¹

Las dosis de cloroquina para infecciones por COVID-19 descripta es de 500 mg por vía oral, una a dos veces por día, aunque esto puede variar.⁵ El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) ha relevado diferentes esquemas publicados acerca de la dosis de hidroxiclороquina siendo 400 mg via oral el primer día, luego diariamente durante 5 días; 400 mg via oral el primer día, luego 200 mg durante 4 días; 600 mg en el primer día, luego 400 mg diarios en los días 2-5.^{12,13} Su indicación se ha postulado para el tratamiento de casos con enfermedad establecida (neumonía) como en pacientes con síntomas leves o del tracto respiratorio superior, con el objeto de evitar la progresión de la enfermedad y disminuir la carga viral y contagiosidad.^{5,14}

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de cloroquina y/o hidroxiclороquina sola o en combinación en el tratamiento de la infección por COVID-19

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en *medRxiv* en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con infección por COVID-19
Intervención	Cloroquina, hidroxiclороquina sola o hidroxiclороquina en combinación con otra droga, adicionada al tratamiento usual de sostén
Comparador	Tratamiento usual de sostén
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de internación, morbilidad, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron tres ECAs, cinco estudios observacionales, tres ETS y once GPC, acerca del uso de cloroquina, hidroxiclороquina y/o hidroxiclороquina más azitromicina en el tratamiento de la infección por COVID-19

5.1 Eficacia

No se encontraron estudios de eficacia acerca del uso de cloroquina en pacientes con infección por COVID-19.

En relación a los estudios hallados, se aclara que todas las ramas incluyen tratamiento de sostén al que se le agrega la intervención en estudio según cada caso.

Hidroxiclороquina y/o hidroxiclороquina más azitromicina

Chen y col publicaron el 3 de marzo de 2020 los resultados de un estudio aleatorizado en 30 casos de pacientes con infección por COVID-19 que fueron asignados al azar a recibir 400 mg de hidroxiclороquina por 5 días, o a recibir el tratamiento convencional de sostén. El principal resultado planteado por los autores fue virológico y secundariamente resultados clínicos. No reportaron mortalidad. La mediana de duración desde la hospitalización hasta la negativización del ácido nucleico del virus en secreciones nasofaríngeas fue de 4 (1-9) días en el grupo hidroxiclороquina, y de 2 (1-4) días en el grupo control, sin diferencia estadística entre ellos. La mediana del tiempo para la normalización de la temperatura corporal fue de 1 (0-2) después de la hospitalización, para el grupo hidroxiclороquina que también fue comparable a la del grupo control 1 (0-3). La progresión radiológica se mostró en las imágenes de tomografía computada (TC) en cinco casos (33,3%) del grupo hidroxiclороquina y siete casos (46,7%) del grupo control, y todos los pacientes mostraron una mejora en el examen de seguimiento. En el día siete, la negativización virológica fue similar entre ambos grupos (86,7% hidroxiclороquina frente al 93,3% en el grupo control)¹⁵

Zhaowei Chen y col dieron a conocer a través de una plataforma de estudios en fase de preimpresión, no publicados aún y sin proceso de revisión de pares, los resultados de un ECA que evaluó hidroxiquina 400 mg por cinco días, respecto al tratamiento habitual en pacientes con infección por COVID-19. Incluyeron 62 pacientes, 31 en cada rama, con una edad promedio de 44,7 +/- 15,3 años. Los grupos no tenían diferencias entre sí en cuanto a la edad y sexo. Incluyeron pacientes con enfermedad moderada, definida por los autores como neumonía confirmada por tomografía computada, hospitalizados en sala común y requirientes de oxigenoterapia no invasiva. No reportaron mortalidad. Registraron la evolución radiológica y tomográfica de la neumonía según el porcentaje de reabsorción obtenido respecto a la TC al momento del diagnóstico y a los seis días. Evaluaron el “tiempo a la recuperación”, definiéndolo como el tiempo en el que la temperatura corporal se normaliza y se alivian los síntomas de la tos, manteniendo este estado por 72 horas. Veintidós pacientes del grupo hidroxiquina y 17 del grupo control tenían fiebre al inicio del estudio. La neumonía mejoró globalmente en el 67,7% (42/62) de los pacientes, con 29% de los casos con reabsorción moderada y 38,7% con reabsorción significativa. Comparando entre los grupos, 25/31 casos del grupo tratamiento mejoraron la neumonía mientras que en el grupo control en 17 de 31 casos (80,6% vs 54,8%). El tiempo hasta la mejoría de la fiebre fue de $2,2 \pm 0,4$ días en el grupo tratamiento versus $3,2 \pm 1,3$ días en el grupo control ($p < 0,01$). Los días hasta la resolución de la tos fueron también menores en el grupo que recibió tratamiento con hidroxiquina ($3,1 \pm 1,5$ días en el grupo control versus $2,0 \pm 0,2$ días en el grupo tratamiento; $p < 0,01$). Cuatro de los 62 pacientes progresaron a enfermedad grave, todos en el grupo control. Los eventos adversos fueron dos, una cefalea y un caso de rash.

Gautret y col publicaron a mediados de marzo de 2020 los resultados de un estudio observacional acerca del uso de hidroxiquina o de una combinación de hidroxiquina y azitromicina en el tratamiento de pacientes adultos con infección por COVID-19. Los casos que rechazaron el tratamiento o no lo recibieron, fueron usados como control. El resultado principal del estudio fue la presencia o ausencia de carga viral al sexto día post inicio del tratamiento. Los resultados secundarios fueron el tiempo hasta la desaparición de carga viral y parámetros clínicos (temperatura corporal, frecuencia respiratoria, estadía prolongada en el hospital y mortalidad) y aparición de efectos secundarios. Los autores no reportaron mortalidad. Incluyeron pacientes mayores de 12 años, hospitalizados por infección confirmada por COVID-19 a través de la prueba de PCR viral en muestras obtenidas de nasofaringe, con independencia de su estado clínico. A los pacientes que accedieron a recibir el tratamiento, se les administraron 200 mg de hidroxiquina por vía oral, tres veces al día durante 10 días. Los pacientes a su vez se agruparon en tres categorías según su gravedad, en asintomáticos, con infección de tracto respiratorio superior o con infección del tracto respiratorio inferior. El número estimado de casos a enrolar al inicio del estudio fue definido en 48 pacientes. Los autores reportaron resultados en 36 de 42 casos con datos disponibles al sexto día de ingreso al estudio (6 pacientes fueron por lo tanto perdidos de seguimiento) de los cuales 20 recibieron hidroxiquina y 16 fueron el grupo control (sin pérdidas en este grupo). La proporción de pacientes asintomáticos fue de 16,7%, 61,1% con síntomas de tracto respiratorio superior y 22,2% de tracto respiratorio inferior (en este subgrupo todos con neumonía confirmada por TC). Los pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiquina eran de mayor edad que los pacientes control, con una edad promedio de 51,2 años versus 37,3 años. En el resto de las variables no hubo diferencia entre los grupos. Seis casos del grupo tratamiento recibió adicionalmente azitromicina para la prevención de una sobreinfección bacteriana. La proporción de pacientes que tuvieron resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas difirió significativamente entre los pacientes tratados y los controles en los días 3,4,5 y 6 después del ingreso al estudio. En el sexto día posterior a la inclusión, el 70% de los pacientes tratados con hidroxiquina no registraban presencia de PCR viral comparado con 12,5% en el grupo control ($p < 0,01$). En el caso de los seis pacientes que habían recibido azitromicina más hidroxiquina, el 100% había negativizado la carga viral al día seis. Los autores consideraron por cuestiones éticas, en base a los resultados

obtenidos y la situación de pandemia, comunicar solo los resultados preliminares principales obtenidos en el estudio.¹⁴

Gautret y col presentaron el 27 de marzo a través de la página web del instituto de investigación microbiológica *Méditerranée Infection* los resultados de un estudio observacional compuesto por una serie de 80 casos de pacientes con infección por COVID-19 tratados con hidroxiclороquina en combinación con azitromicina durante un período de al menos tres días, con tres puntos finales principales: el resultado clínico, el grado de contagiosidad según lo evaluado por PCR y cultivo y el tiempo de permanencia en unidad de enfermedades infecciosas.¹⁶ El tiempo de seguimiento mínimo fue de seis días y los pacientes incluidos en esta serie tenían una edad promedio de 52 años (18-88) y el 57,7% de los mismos presentaba al menos una condición de riesgo para formas más graves de infección por COVID-19 como hipertensión, diabetes y enfermedad respiratoria crónica. El 53,8% de los pacientes presentaba síntomas respiratorios bajos y el 46,2% síntomas altos, con un 15% de pacientes febriles en total. La mayoría de los pacientes recibió al 4,9 día promedio de inicio de los síntomas una combinación de 200 mg of de hidroxiclороquina tres veces al día durante tres días junto a azitromicina 500 mg por día una seguido de 250 mg por los siguientes cuatro días. En un caso el tratamiento se discontinuó al cuarto día por interacción medicamentosa. El 81% de los casos (65/80) recibió el alta médica a los 4,1 días de iniciado el tratamiento mientras que un paciente falleció, y tres fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos, donde dos de ellos mejoraron. Los autores evaluaron la contagiosidad a través de cultivos celulares con secreciones nasales de los pacientes y los valores de PCR. Según estas determinaciones, el 83% de los pacientes negativizó su carga viral en secreción nasofaríngea al día 7 y 93% al día 8. Al día 12 post inicio del tratamiento, y luego de un descenso paulatino, no registraron casos de pacientes presumiblemente contagiosos.

Molina y col (aceptado para publicación el 28 de marzo, en prensa) presentaron los resultados obtenidos en un estudio observacional (serie de casos prospectiva sin control) de 11 pacientes consecutivos hospitalizados que recibieron hidroxiclороquina (600 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mg día 1 y 250 mg días 2 a 5), el mismo régimen de dosificación informado por Gautret y colaboradores.¹⁷ Diez de los once pacientes iniciaron el tratamiento requiriendo oxigenoterapia nasal y presentando síndrome febril. Ocho casos presentaban además comorbilidades asociadas a un peor pronóstico. A los cinco días de iniciado el tratamiento, un paciente falleció y dos fueron transferidos a cuidados intensivos. En un caso el tratamiento se suspendió por presentar prolongación del intervalo QT. Los resultados de las muestras seriadas nasofaríngeas de 10 pacientes a los 5 a 6 días post inicio del tratamiento, mostró positividad para ARN viral en las pruebas de PCR en 8 de 10 casos.

Mahévas y col realizaron un estudio observacional (retrospectivo y comparativo) no publicado aún y sin proceso de revisión de pares.¹⁸ Incluyeron datos de 181 pacientes con neumonía por COVID-19 de cuatro centros asistenciales en donde 84 de ellos recibieron 600 mg de hidroxiclороquina diarios (dentro de las 48 horas de ingreso hospitalario) y 97 el tratamiento habitual de sostén. La decisión de tratamiento había sido realizada según criterio de cada profesional. Todos los pacientes presentaban una neumonía documentada con requerimiento de oxigenoterapia no invasiva (cánula o máscara de oxígeno) y se encontraban hospitalizados. El análisis comparativo del sexo y edad de los pacientes, así como la severidad eran similares entre ambos grupos. En cambio la presencia de comorbilidades fue mayor en el grupo control. El 20,2% de los pacientes en el grupo hidroxiclороquina fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos o murieron dentro de los 7 días versus el 22,1% en el grupo control (16 vs 21 eventos, riesgo relativo (RR) 0,91; IC 95%: 0,47 a 1,80). En el grupo hidroxiclороquina, el 2,8% de los pacientes murió dentro de los 7 días frente al 4,6% en el grupo sin hidroxiclороquina (3 frente a 4 eventos, RR 0,61, IC del 95%: 0,13 a 2,89) y 27,4% y 24,1% de los pacientes, respectivamente, desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda dentro de los 7 días post tratamiento (24 vs 23

casos, RR 1,14, IC 95% 0,65-2). Ocho pacientes que recibieron hidroxiclороquina (9,5%) experimentaron cambios electrocardiográficos que obligaron a la suspensión del tratamiento.

Actualmente se encuentran en curso 68 estudios en curso registrados en la base ClinicalTrials.gov. Los primeros resultados se estima que estarán disponibles en el mes de junio de 2020. Todos evalúan el uso de hidroxiclороquina, sola o en combinación, frente a otro esquema terapéutico, o frente a placebo o sin un comparador.¹⁹ Dentro de los estudios registrados, se menciona el ensayo internacional "Solidarity", que se está realizando en la Argentina, lanzado por la Organización Mundial de la Salud que evaluará la efectividad y seguridad de diversos esquemas terapéuticos entre los cuales se encuentra cloroquina o hidroxiclороquina, Remdesivir; Lopinavir/Ritonavir; Lopinavir/Ritonavir más Interferon beta-1.²⁰

Seguridad

Borba y col dieron a conocer a través de una plataforma de estudios en fase de preimpresión, no publicados aún y sin proceso de revisión de pares (Abril 2020) los resultados preliminares de un ECA doble ciego que tenía el objetivo de evaluar primariamente la seguridad y secundariamente la eficacia de dos dosis diferentes de cloroquina como terapia complementaria de pacientes hospitalizados con síndrome de distrés respiratorio.²¹ Los pacientes elegibles fueron asignados para recibir por vía oral dosis altas de cloroquina (600 mg dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g); o dosis bajas de (450 mg durante 5 días, dos veces al día solo el primer día, o dosis total de 2,7 g). Además, todos los pacientes recibieron ceftriaxona y azitromicina y en algunos casos según criterio médico, oseltamivir. Los autores habían reclutado 81 casos (41 en el grupo de dosis alta y 40 dosis baja) cuando suspendieron el estudio al sexto día al detectar un número alto de eventos serios de seguridad y muerte en el total de pacientes reclutados (11/81 muertes, 7 en el grupo dosis alta y 4 en el grupo dosis baja). El porcentaje de mortalidad en este estudio fue de 13,5% (IC 95% 6,9%-23%) y al momento de suspenderlo no se presentaron diferencias entre los grupos. Se observó una prolongación del intervalo Qtc (intervalo QT corregido por sexo, edad y frecuencia cardíaca, valor normal por debajo de 400ms) de > 500ms en el 17,9% de los pacientes. En este estudio, un paciente desarrolló rabiomiólisis, por lo que suspendió el tratamiento. Se menciona que al momento de suspender el estudio, los grupos no eran similares entre sí, al respecto, en el grupo de dosis alta había un mayor número de pacientes mayores de 75 años y con antecedentes de enfermedad cardíaca.

Chorin y col publicaron en línea, a través de esta misma plataforma y sin revisión de pares (Abril 2020) un estudio retrospectivo en el cual evaluaron datos de seguridad de 84 pacientes adultos consecutivos hospitalizados por infección por COVID-19 tratados con hidroxiclороquina/azitromicina. El Qtc se prolongó al máximo entre los días 3 y 4 de iniciado el tratamiento. En el 30% de los pacientes, el Qtc aumentó en más de 400 ms. En el 11% de los pacientes, el Qtc aumentó a > 500 ms, lo que representa un alto riesgo de arritmia. El desarrollo de insuficiencia renal aguda fue un predictor que encontraron los autores, relacionado al riesgo de prolongación extrema del QT.²²

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Ministerio de Salud de la Argentina comisionó la realización de una evaluación rápida de tecnologías sanitarias acerca del uso de cloroquina en el tratamiento de infecciones por COVID-19 que fue realizada el día 20 de marzo de 2020.²³ En el mismo concluyen que la evidencia encontrada es de muy baja calidad, por lo que existe incertidumbre en cuanto a la estimación de los resultados. Dentro de la evidencia relevada por los autores al momento de realizar esta evaluación (estudios in vitro, un estudio de muy baja confianza en pacientes y opiniones de expertos) es que concluyen, aclarando la incertidumbre existente, que la hidroxiclороquina podría ser más eficaz que el tratamiento habitual en lograr la negativización de la serología a los seis días y que la combinación de hidroxiclороquina con azitromicina sería también eficaz. Mencionan además que en caso de instaurarse como tratamiento,

debe monitorearse la aparición de eventos adversos. En cuanto a su aspecto de disponibilidad y costo, concluyen que esta droga podría tener una amplia disponibilidad y bajo costo en caso de ser indicada.

El Instituto nacional de excelencia en sanidad y servicios sociales de Quebec, Canadá (INESSS, sus siglas del francés *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*) realizó un informe de respuesta rápida evaluando la eficacia y seguridad de la cloroquina/hidroxicloroquina en COVID-19.²⁴ La fecha de publicación fue el 4 de abril de 2020 y los autores evaluaron estas drogas para su uso en la profilaxis de la diseminación de la enfermedad y en el tratamiento de las formas graves de la misma. Respecto a ambas indicaciones concluyen que dada la incertidumbre que rodea la plausibilidad biológica, así como la evidencia de efectividad y seguridad disponible, que consideran insuficiente, no recomiendan su uso fuera del contexto de un protocolo de investigación.

La Organización Panamericana de la Salud en su reporte técnico acerca de este tratamiento, remarca que a la fecha no existe evidencia de buena calidad que sustente su uso, dado que la misma proviene de estudios metodológicamente sub óptimos y con resultados conflictivos. Sugiere no utilizar estos esquemas de tratamiento basándose en aspectos de seguridad y en el riesgo de escasez de disponibilidad de cloroquina y/o hidroxicloroquina para los pacientes con enfermedades reumatológicas o malaria que podrían requerir su uso.⁴

5.3 Costos de la tecnología

El precio de venta al público de 60 comprimidos de 200 mg de hidroxicloroquina es de ARS 2586,78.²⁵

5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Ministerio de Salud de la República Argentina ha emitido una serie de recomendaciones condicionales para el tratamiento del COVID-19 entre las cuales menciona el uso de hidroxicloroquina. Estas recomendaciones son condicionales, debido a la escasa evidencia disponible y dados los cambios y dinámica que presenta la pandemia, hacen que éstas sean revisadas en forma frecuente. Aclara que la evidencia que sustentaría el uso de hidroxicloroquina es de muy baja calidad con lo cual el grado de recomendación es débil, pero en un escenario de baja o nula alternativa terapéutica, emiten la recomendación de su uso, aunque con un alto grado de incertidumbre en cuanto a su beneficio terapéutico, debiendo monitorear y balancear la aparición de eventos adversos.²⁶ La Sociedad Argentina de Infectología adhiere a las recomendaciones del Ministerio de Salud de la República Argentina y en su sitio web menciona el uso de una dosis de hidroxicloroquina 600mg cada 12 horas durante 10 días en pacientes mayores de 18 años y menores de 65 con diagnóstico de neumonía o neumonía grave y presunción de COVID-19.²⁷

La Organización Mundial de la Salud, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) en su información para médicos sobre opciones terapéuticas para pacientes con COVID-19, actualizado el 7 de abril de 2020 menciona que no existen medicamentos u otras terapias aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. para prevenir o tratar COVID-19 y que el uso de cloroquina e hidroxicloroquina está siendo objeto de estudio. Las recomendaciones del Grupo Colaborativo Internacional para el tratamiento de la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign) y el gobierno de Quebec (Canadá) no recomiendan el uso de cloroquina y/o hidroxicloroquina para COVID-19 excepto en el contexto de un ensayo clínico^{3,28,29} A favor del uso de hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 se relevaron las recomendaciones de la séptima versión de la guía de diagnóstico y tratamiento de neumonía por COVID de la Comisión Nacional de Salud y Administración Estatal de medicina tradicional china, el documento guía de la Sociedad Italiana de

Enfermedades Infecciosas y Tropicales (sección de Lombardía) y un grupo de tareas conformado en Belgica para emitir recomendaciones acerca del manejo de COVID-19.^{30,31} El detalle de las dosis e indicaciones para las cuales emiten estas recomendaciones de uso se listan en la tabla.

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas sobre cloroquina/hidroxicloroquina/hidroxicloroquina más azitromicina

Institución	País	Año	Recomendación	Observaciones
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación ²⁶	Argentina	2020	Si	Recomendaciones condicionales, alto nivel de incertidumbre No especifica en que casos utilizar ni las dosis
Sociedad Argentina de Infectología ²⁷	Argentina	2020	Si	Adhiere a las recomendaciones del Ministerio de Salud. Realiza una propuesta de protocolo de manejo#
OTROS PAÍSES				
Centers for Disease Control and Prevention ¹³	EEUU	2020	No	Menciona que no hay tratamientos actualmente disponibles
Infectious Diseases Society of America ³²	EEUU	2020	No	Solo menciona su uso en el contexto de un ensayo clínico
NHS ³³	UK	2020	No	En su sitio web menciona que no es un tratamiento que se encuentra autorizado para ese uso en el Reino Unido por fuera de un protocolo de ensayo clínico
Organización Mundial de la Salud ⁴	Internacional	2020	No	Solo menciona su uso en el contexto de un ensayo clínico
INESS ²⁴	Canada (Quebec)	2020	No	Solo menciona su uso en el contexto de un ensayo clínico
National Health Commission of the People's Republic of China (7ma edición) ³¹	China	2020	Si*	Indicado en casos de neumonía grave
Haute Autorité de Santé ³⁴	Francia	2020	NM	
Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (sección de Lombardía) ³⁵	Italia	2020	Si**	Sugiere que la población objetivo varía desde pacientes con síntomas respiratorios leves y comorbilidades a pacientes con insuficiencia respiratoria grave.
Grupo de tareas de COVID-19 ³⁰	Belgica	2020	Si***	En casos de infección moderada a severa

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

#Propuesta de protocolo de manejo de pacientes con neumonía por coronavirus con cloroquina/hidroxicloroquina. Indicado en pacientes mayores de 18 años y menores de 65 con diagnóstico de neumonía o neumonía grave y presunción de COVID-19. Hidroxicloroquina 600 mg cada 12 horas por 10 días.

*Fosfato de cloroquina: 500 mg por 7 días para adultos de 18 a 65 años con peso superior a 50 kg; 500 mg para los días 1 y 2, y 500 mg diarios para los días 3-7 para adultos con peso corporal inferior a 50 kg

** recomienda el uso de cloroquina 500 mg x 2 / día o hidroxicloroquina 200 mg mueren durante 10 días, aunque el tratamiento puede variar de 5 a 20 días según la gravedad clínica

***Indicación sobre hidroxicloroquina (400 mg al diagnóstico y luego 400 mg cada 12 días) Solo uso de cloroquina como segunda opción (600 mg día) sobre la asociación de hidroxicloroquina más azitromicina refieren que no hay evidencia suficiente sobre la actividad de azitromicina y por lo tanto, no hay razón para asociar este antibiótico a la hidroxicloroquina.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Sanofi, Buxton, TRB Pharma y a la Sociedad Argentina de Infectología.

Informe de Respuesta Rápida

Cloroquina e hidroxiclороquina en infección por COVID-19

Fecha de realización: 16 de abril de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 16 de abril de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Chloroquine[Mesh] OR Chlorochin*[tiab] OR Chloroquin*[tiab] OR Hydroxychlorochin*[tiab] OR Oxychlorochin*[tiab] OR Oxychloroquin*[tiab])

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Rev Esp Quimioter.* April 2020. doi:10.37201/req/098.2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. Accessed april 14 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed April 16, 2020.
4. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. <https://www.paho.org/en/documents/covid-19-chloroquine-and-hydroxychloroquine-research>. Accessed April 12, 2020.
5. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama.* 2020;2019. doi:10.1001/jama.2020.6019
6. 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(11):722-727. doi:10.1016/S1473-3099(03)00806-5
7. 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;14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047
8. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
9. Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013;23(2):300-302. doi:10.1038/cr.2012.165
10. 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.* March 2020. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
11. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020:1-4. doi:10.1503/cmaj.200528
12. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)*. StatPearls Publishing; 2020.
13. Therapeutic Options for COVID-19 Patients | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Accessed March 30, 2020.
14. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* March 2020:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
15. CHEN J, LIU D, LIU L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(February):1-10. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
16. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, 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: an observational study. *IHU-Méditerranée Infect.* 2020;8.
17. Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine Mal Infect.* March 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006
18. Mahévas M, Tran V, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen : results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. 2020:1-20.
19. Search of: Hydroxychloroquine | COVID-19 - List Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Hydroxychloroquine&cond=COVID-19>. Accessed April 7, 2020.
20. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments . <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Accessed April 11, 2020.
21. Gabriela M, Borba S, Fonseca F, 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 I. 2020.
22. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv*. April 2020:2020.04.02.20047050. doi:10.1101/2020.04.02.20047050
 23. Ministerio de Salud de la Nación. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS) Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001856cnt-20200331-tratamiento-con-cloroquina.pdf>.
 24. INESSS: Chloroquine/Hydroxychloroquine (mise à jour complétée 04-04-2020). <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/chloroquinehydroxychloroquine-mise-a-jour-completee-04-04-2020.html>. Accessed April 15, 2020.
 25. PLAQUENIL PRECIO. <https://www.alfabeta.net/precio/plaquenil.html>. Accessed April 7, 2020.
 26. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. Accessed April 7, 2020.
 27. SADI - Sociedad Argentina de Infectología - COVID-19 USO DE CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR CORONAVIRUS. <https://www.sadi.org.ar/novedades/item/931-covid-19-uso-de-cloroquina-hidroxicloroquina-en-pacientes-con-neumonia-por-coronavirus>. Accessed April 16, 2020.
 28. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Vol 10.; 2020.
 29. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Accessed April 16 2020.
 30. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 07 Avril 2020; Version 7. www.notifierunefetindesirable.be. Accessed April 16, 2020.
 31. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>. Accessed April 7, 2020.
 32. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed April 16, 2020.
 33. Products - COVID-19 | Topic | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/covid19/products?Status=Published>. Accessed April 16, 2020.
 34. Autoridad Nacional de Salud de Francia - Coronavirus COVID-19. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-covid-19. Accessed April 16, 2020.
 35. Italian Society of Infectious and Tropical disease (Lombardy section) guideline on COVID-19. url: <http://www.simit.org/medias/1555-covid19-linee-guida-trattamento-01mar.pdf>. Accessed April 16 2020.