

## CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA EN EL MANEJO DEL COVID-19: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

### CHLOROQUINE AND HYDROXYCHLOROQUINE IN THE MANAGEMENT OF COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

Jonathan Melena-Zapata<sup>1</sup>, Andrea Arcos-Villalva<sup>2</sup>, Roxana Singo-Guamanarca<sup>3</sup>, Eddy Lincango-Naranjo<sup>4</sup>, Klever Naranjo-Sánchez<sup>5</sup>, Álvaro Lopez-Vaca<sup>6</sup>, Juan Narváez-Olalla<sup>7</sup>.

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: jonathanmelena94@gmail.com.

<sup>2</sup>Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: andreaarcosvill@gmail.com.

<sup>3</sup>Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: isabelsingo570@gmail.com.

<sup>4</sup>Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: eddypa95@gmail.com

<sup>5</sup>Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: kleverleo2012@gmail.

<sup>6</sup>Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: alvarokdt@gmail.com.

<sup>7</sup>Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador. Email: anarvaez.docencia@gmail.com

**Contribuciones de los autores:** JMZ y JNO han participado en la concepción del artículo, recolección y el análisis e interpretación de datos, redacción del artículo y aprobación de la versión final. AAV, RSG y ELN han participado en la recolección y el análisis e interpretación de datos y la redacción del artículo. KRN y ALV han participado en la recolección de datos.

#### RESUMEN

Debido a la pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), las autoridades sanitarias de algunos de los países más afectados implementaron el uso emergente de cloroquina e hidroxicloroquina para el manejo del COVID-19 (enfermedad asociada). Sin embargo, los beneficios clínicos de dichos fármacos aún no han sido dilucidados por completo. Para evaluar la seguridad, la eficacia y el uso profiláctico de cloroquina y sus derivados en el manejo clínico de COVID-19, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Pubmed, The Cochrane Library, Embase y Lilacs desde noviembre del 2019 hasta el 07 de junio del 2020. Los revisores de forma independiente y en duplicado seleccionaron estudios para su inclusión y evaluación del riesgo de sesgos. Se incluyeron 13 estudios: siete cohortes, cinco ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo clínico no aleatorizado. Cuatro estudios reportaron beneficios clínicos del uso de cloroquina o hidroxicloroquina sola o en combinación con macrólidos para el tratamiento del COVID-19, ocho estudios reportaron mayor riesgo de efectos adversos potencialmente mortales debido al uso de cualquiera de los dos fármacos y un estudio no reportó ningún beneficio para la profilaxis. Se destaca la necesidad urgente de estudios que evalúen la seguridad y eficacia clínica de cloroquina y sus derivados en el manejo del COVID-19.

**Palabras clave:** Coronavirus, cloroquina, eficacia, hidroxicloroquina, profilaxis, seguridad, tratamiento.

#### ABSTRACT

Due to the new coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic, health authorities of some of the most affected countries implemented the emerging use of chloroquine and hydroxychloroquine for the management of COVID-19 (associated disease). Nevertheless, the clinical benefits of such drugs have not yet been fully elucidated. To assess the safety, efficacy, and prophylactic use of chloroquine and its derivatives in the clinical management of COVID-19, a literature search of the databases was conducted through Pubmed, The Cochrane Library, Embase, and Lilacs from November 2019 until June 7th, 2020. The reviewers independently and in duplicate selected studies for inclusion and assessment of risk of bias. Thirteen studies were included: seven cohorts, five randomized clinical trials and one non-randomized clinical trial. Four studies reported clinical benefits of using chloroquine or hydroxychloroquine alone or in combination with macrolides for the treatment of COVID-19, eight studies reported an increased risk of life-threatening adverse effects due to the use of either drug, and one study did not report any benefit for prophylaxis. The urgent need for studies evaluating the safety and clinical efficacy of chloroquine and its derivatives in the management of COVID-19 is highlighted.

**Keywords:** Coronavirus, chloroquine, efficacy, hydroxychloroquine, prophylaxis, safety, treatment.



## INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, en inglés) es un virus respiratorio cuya enfermedad producida (COVID-19, en inglés) es una afección infecciosa potencialmente letal declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud [OMS] el 11 de marzo de 2020 (Velavan y Meyer, 2020). América fue declarada nuevo epicentro de la pandemia de COVID-19 debido al elevado número de casos confirmados cuyo reporte se acelera semanalmente, los países más afectados según el número de contagios y decesos son los Estados Unidos de Norteamérica [EUA], Brasil, Perú y México. Se ha relacionado el deterioro rápido y grave del COVID-19 con el síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés), responsable de una falla rápida multisistémica (Shimabukuro-Vornhagen et al., 2018).

Un enfoque farmacológico que module efectivamente la respuesta inmune o suprima la producción de citoquinas sobre reactivas puede reducir el agravamiento del COVID-19 y su tasa de mortalidad (Zhou, Dai, y Tong, 2020). La cloroquina, un fármaco inmunomodulador utilizado por más 70 años para tratar la malaria, puede inhibir eficazmente la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro* (Colson, Rolain, y Raoult, 2020; Yao et al., 2020). La Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (FDA, por sus siglas en inglés) autorizó el uso emergente de hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, el uso de hidroxicloroquina sola o en combinación con azitromicina para el manejo de COVID-19 carece de evidencia clínica concluyente que avale sus beneficios (Pulla, 2020). Autoridades de China, India, Francia y Ecuador autorizaron el uso de cloroquina e hidroxicloroquina para el manejo de COVID-19. Sin embargo, instituciones como la Agencia Nacional de Seguridad en Medicamentos [ANSM] de Francia advirtieron efectos "indeseables" derivadas de su uso. La Organización Panamericana de la Salud [OPS] advirtió que debido a la ausencia de respaldo clínico de dichos medicamentos, se debe prevenir la automedicación (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2020). La presente revisión sistemática pretende evaluar la información científica disponible hasta el 7 de junio de 2020 sobre la seguridad, efectividad y uso profiláctico de la cloroquina e hidroxicloroquina en el manejo de COVID-19.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática sin meta-análisis de la evidencia científica disponible desde noviembre de 2019 hasta el 07 de junio de 2020. La presente revisión se reporta de acuerdo a los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y pautas de meta-análisis (PRISMA, en inglés) (Moher et al., 2009). La revisión respondió a la pregunta clínica: ¿cuál es el estado actual de la literatura científica sobre la seguridad y la efectividad de cloroquina e hidroxicloroquina en la profilaxis y tratamiento de pacientes con Covid-19?

Los criterios de inclusión fueron:

- Ensayos clínicos aleatorizados [ECA], ensayos de intervención no aleatorizados [EINA] o estudios observacionales.
- Estudios que evalúen el papel de cloroquina o hidroxicloroquina en la profilaxis y tratamiento de COVID-19.
- Manuscritos en inglés, español y portugués. También se incluyeron artículos escritos en otros idiomas, cuando sus resúmenes estaba escritos en cualquiera de los idiomas considerados para esta revisión.

Se excluyeron estudios de fuente secundaria, cartas al editor y estudios *in-vitro* e *in-vivo*. La última actualización correspondió al 07 de junio de 2020. La búsqueda incluyó las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Embase y Lilacs. Se utilizó operadores booleanos y términos MESH; archivo suplementario 1, tabla 1- 2. También se revisaron las referencias citadas de los estudios incluidos.

## LIMITACIONES

La estrategia de búsqueda de la presente revisión no contó con la orientación de un bibliotecólogo ni tampoco se accedió a las bases de datos de la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS. Sin embargo, la inclusión de cuatro bases de datos brindó un enfoque diferente a la búsqueda, 1) PubMed, base de datos de referencia a nivel mundial,

II) Embase, especialista en farmacología, III) The Cochrane Library, fuente principal de metaanálisis y revisiones sistemáticas y IV) Lilacs, base de datos representativa de Latinoamérica y el Caribe. La inclusión de estudios en español, inglés y portugués pudo excluir importante información de estudios publicados en idiomas diferentes. La evaluación de la calidad de los datos, el planteamiento de preguntas de investigación más específica en comparación con revisiones no sistemáticas o exploratorias representan las fortalezas de la presente revisión.

### Archivo suplementario 1

<i>Metodología (última actualización 07 de junio de 2020)</i>		<i>Pregunta PICO</i>	
<i>Términos MESH</i>		<i>Sintaxis con términos MESH</i>	
#1	Coronavirus Infections	1. P	Coronavirus Infections
#2	Cloroquine	I	Cloroquine/ Hydroxychloroquine
#3	Hydroxychloroquine	C	Placebos
#4	Safety	O	Treatment Outcome, Safety, Security
#5	Security	2. P	Coronavirus Infections
#6	Prevention y control	I	Cloroquine/ Hydroxychloroquine
#7	Adults	C	Placebos
#8	Placebos	O	Prevention y control

**Tabla 1.** Resultados de las estrategias de búsqueda sobre uso de cloroquina e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19

Base de datos	Nº
<b>Pubmed/ MEDLINE</b>	
#1 AND #2 OR #3 AND #4 OR #5	25
<b>LILACS</b>	
#1 AND #2 OR #3 AND #4	2
<b>The Cochrane Library</b>	
#1 AND #2 OR #3 AND #4 OR #5	23
<b>Embase</b>	2

*Fuente:* Elaboración propia a partir de la investigación

**Tabla 2.** Resultados de las estrategias de búsqueda sobre uso de cloroquina e hidroxicloroquina para la prevención de COVID-19

Base de datos	Nº
<b>Pubmed/ MEDLINE</b>	12
#1 AND #2 AND #6	9
#1 AND #3 AND #6	3
<b>LILACS</b>	4
<b>The Cochrane Library</b>	0
<b>Embase</b>	2

*Fuente:* Elaboración propia a partir de la investigación

### Selección de estudios y extracción de datos

Se utilizó la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas Rayyan (Ouzzani, Hammady, Fedorowicz y Elmagarmid, 2016), Los autores (AAV, ELR, RSG), trabajando independientemente y en duplicado, revisaron los títulos y los resúmenes y el texto completo para su elegibilidad. Previo a la selección de resúmenes, se realizó un piloto con 10 artículos para evaluar la claridad de los criterios de elegibilidad entre los revisores. Para el análisis de texto completo se consideraron los artículos incluidos por al menos un revisor. Se realizó un piloto con 5 artículos antes de comenzar la selección de texto completo y solo los artículos incluidos por al menos dos investigadores fueron elegidos para esta revisión. En caso de desacuerdos se resolvió por consenso entre los revisores mencionados.

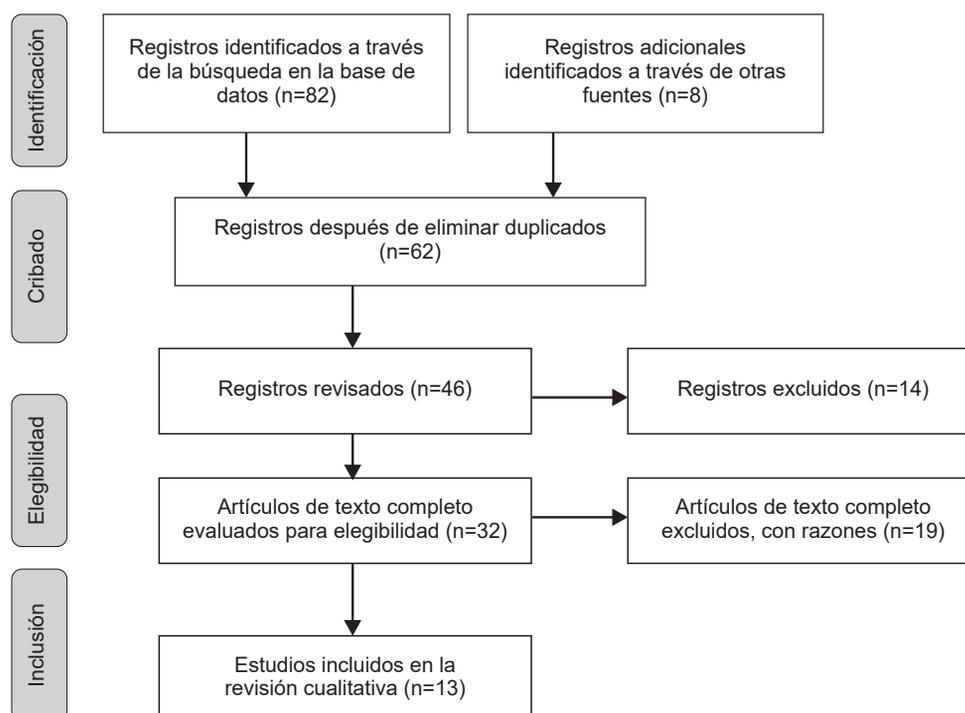
El acuerdo de selección de texto completo con la kappa de Cohen fue sustancial ( $k=0,85$ ). El siguiente paso fue la extracción de datos. Se usó Microsoft Excel para crear un formato basado en las variables que responderían a la pregunta de investigación. Primero, se calibró el formato usando el 5 % de los documentos para determinar si el método de extracción de datos era adecuado. Finalmente se extrajo la siguiente información cuando estaba disponible: autores, fecha de publicación, país de los autores, población, exposición, desenlace, hallazgos principales y tipo de estudio; (tabla 3).

### Riesgo de sesgo de los estudios

Se evaluó el riesgo de sesgos a través de las herramientas: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form (NOS, en Inglés) para estudios de cohorte, Cochrane Risk of Bias Tool para ECAS y ROBINS-I para EINAS; Tabla 4 (Higgins et al., 2011; Shea, 2018; Sterne et al., 2016).

## RESULTADOS

La figura 1 describe los resultados de nuestra búsqueda. Se incluyeron 13 estudios. La edad de los participantes oscilaba entre los 18 y los 89 años, no se observaron diferencias significativas con respecto al género. La mayoría de los estudios incluyeron participantes con comorbilidades principalmente cardíacas que les predisponían a mayor riesgo de inmunosupresión y complicaciones.



**Figura 1:** Diagrama PRISMA de la revisión

**Fuente:** Elaboración propia a partir de la investigación

Se incluyó siete estudios de cohorte, cinco ECAS y un EINA. La mayoría de los estudios fueron realizados en China, Francia y EUA. Cuatro estudios reportaron beneficios del uso de hidroxiclороquina sola o en combinación con azitromicina en el manejo del COVID-19. Ocho estudios reportaron que el uso de dichos medicamentos empeora el desenlace clínico al asociarse con mayor riesgo de mortalidad e ingreso a UCI (Tabla 3). El riesgo de sesgo de ECAS varió de bajo a moderado, el EINA presentó elevado riesgo de sesgos y la mayoría de estudios cohorte presentaron calidad mínima. Un ECA reportó que el uso de hidroxiclороquina como profilaxis dentro de los cuatro días posterior a la exposición alta o moderada al COVID-19 no previene el COVID-19 o enfermedades clínicamente compatibles. El riesgo de sesgo dicho ensayo fue poco claro (Tabla 4).

**Tabla 3.** Síntesis de hallazgos de artículos que han evaluado el uso de cloroquina e hidroxicloroquina para el manejo y prevención de COVID-19, incluidos en la revisión

Autor	Tipo estudio	País	Edad años	Nº pacientes	Género	Factores de riesgo	Diagnóstico / COVID-19	Severidad	Intervención	Control	Período de intervención	Resultado primario
Mehra et al., 2020	Cohorte retrospectivo	Multinacional.	53,8	96.032	Hombres (43,7%)	Enfermedades cardíacas y pulmonares	PCR positivo	Neumonía severa	CQ 765mg, CQ+ macrólido 790 mg, HQC 596 mg, HQC+ macrólido 597 mg	Ninguno	Endpoint: Muerte o necesidad de ventilación mecánica	Mortalidad intrahospitalaria superior en todos los grupos de intervención.
Mercurio et al., 2020	Cohorte retrospectivo	EUA	60,1	90	Hombres (51,1%)	Enfermedades cardíacas pulmonares o diabetes mellitus.	PCR positivo	Neumonía severa	HQC+AZT	HQC sola	9 días	Existió menor riesgo de supervivencia y mayor de arritmias ventriculares en el grupo de intervención.
Geleris et al., 2020	Cohorte retrospectivo	EUA	*	1446	Hombres (48,9%)	EPOC, diabetes HTA, cáncer, enfermedad renal crónica.	PCR positivo	Neumonía severa	HQC	No recibió HQC	22,5 días	No se observó mayor riesgo de un aumento de riesgo de intubación o muerte con el uso de HQC.
Chen et al., 2020	ECA randomizado no cegado	China	44,7	62	Hombres (46,8%)	*	PCR positivo y signos tomográficos	Infección leve	HQC	No recibió HQC	6 días	Menor tiempo de aparición de mejoría clínica en grupo control.
Magagnoli et al., 2020	Cohorte retrospectivo	USA	69	385	Hombres 368	*	PCR positivo	Neumonía severa	HQC; HQC+ AZT	No HQC	*	Mayor mortalidad en grupo que recibió HQC sola (27.8%).
Gautret et al., 2020	Cohorte retrospectivo	Francia	52,5	80	Hombres (53,8%)	Cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, EPOC, obesidad	PCR positivo	Infección moderada o severa	HQC 200 mg TID por 10 días con AZT 500 mg al día 1, luego 250 mg QD 4 días.	Sin grupo control	3 días	Seroconversión negativa para SARS-CoV-2 (PCR y cultivo) y menor duración de estadía en UCI.
Mahevas et al., 2020	Cohorte retrospectivo	Francia	60	181	Hombres (71%)	Enfermedades cardiovasculares, obesidad	PCR positivo	Infección moderada o severa	600mg HQC	No administración de HQC	7 días	Mayor riesgo de mortalidad o transferencia a UCI en los primeros 7 días después de la inclusión en grupo control (28%).
Rosenberg et al., 2020	Cohorte retrospectivo	EUA	63	1438	Hombres (62.0%)	Patología renal, pulmonar o cardíaca.	Pruebas de laboratorio positivas	Infección no especificada	HQC +AZT: 735, HCQ sola: 271, AZT sola: 221	Ningún fármaco: 221	21 días	Mayor mortalidad hospitalaria en grupo que recibió HQC + AZT (25%)
Bessiére et al., 2020	Cohorte retrospectivo	Francia	68	40	Hombres (80%)	Diabetes, HTA, enfermedad cardíaca.	PCR positivo	Neumonía severa	HQC 200mg BID/10 días sola o con AZT 250mg QD/5 días	HQC 200mg BID/10 días	10 días	Mayor alargamiento del intervalo QT en el grupo de HCQ+AZ.
Borba et al., 2020	ECA randomizado	Brasil	51	81	Hombres: 60	Enfermedad cardíaca, hepáticas o renales, diabetes	PCR positivo	Infección severa	CQ 600 mg BID o 450 mg BID primer día y QD por cuatro días.	*	Dosis altas: 10 días; bajas: 4 días	Suspensión del ensayo al día 13 debido a falta de seguridad clínica en grupo de dosis altas.



Gautret et al., 2020	EINA	Francia	45,1	42	Hombres (41,7%)	*	PCR positivo	Cualquier condición clínica asociada	HCQ: 200 mg TID; 26, HCQ+ AZT 100 mg día uno seguidos por 250 mg	Terapia estándar	10 días	PCR negativo al día 6 post inclusión: HCQ: 57,1% (&/14), HCQ + AZT: 100% (6/6) y control: 12,5% (2/16)
J. Chen et al., 2020	ECA no cegado	China	52,05 años	30	Hombres (70%)	HTA, Diabetes, EPOC	Pruebas de laboratorio positivas	Cualquier condición clínica asociada	HCQ 400 mg por 5 días	Tratamiento convencional	2 semanas	Mayor aclaramiento virológico de los hisopados faríngeos en grupo control 93,3%
Tang et al., 2020	ECA multicéntrico	China	46 años	150	Hombres 82	*	PCR positivo	Infección leve, moderada o grave.	HCQ 1.2 gr QD 3 días, después 800 mg QD por 2 semanas, severo 3.	Cuidado estándar	28 días	PCR negativo al día 28. No se observó mayor seroconversión en grupo de intervención, pero si mayor riesgo de reacciones adversas.
Boulware et al., 2020	ECA	EUA y Canadá	40	821	Hombres (48,4%)	Cardiovasculares e inmunopresión.	Probable caso clínico	Infección asintomática	HCQ (414)	Placebo (407)	14 días	Incidencia de COVID 19 confirmada por laboratorio o enfermedad compatible no difirió entre ambos grupos.

**Nota:** AZT: Azitromicina, CQ: Cloroquina, HCQ: Hidroxicloroquina, HTA: hipertensión, QD: Cada día, BID: dos veces al día, TID: tres veces al día (\*) ausencia de información  
**Fuente:** Elaboración propia en base a los resultados de la investigación.

**Tabla 4:** Riesgo de sesgo de estudios que evaluaron el uso de cloroquina e hidroxicloroquina para el manejo y prevención de COVID-19

#### Herramienta Cochrane para riesgo de sesgo

Autor	Generación de secuencia aleatoria	Cegamiento de asignación	Cegamiento de participantes y personal.	Cegamiento de evaluación de resultados	Resultados incompletos	Informes selectivos	Otras fuentes de sesgo	Riesgo total de sesgo
Borba. et al., 2020	Si	Poco claro	Alto	Poco claro	Bajo	No	Tamaño de muestra pequeña	Bajo
Chen Z. et al., 2020	Si	Poco claro	Alto	Poco claro	Bajo	No	Tamaño de muestra pequeña	Bajo
Tang W. et al., 2020	Si	Poco claro	Alto	Poco claro	Alto	No	Tamaño de muestra pequeña	Medio
J. Chen et al., 2020	Poco claro	Poco claro	Alto	Poco claro	Bajo	Bajo	Tamaño de muestra pequeña	Medio
Boulware et al., 2020	Bajo	Poco claro	Alto	Poco claro	Bajo	Bajo	Alto	Poco claro

#### Herramienta ROBINS I

Autor	Sesgo de confusión	Sesgo selección de pacientes	Sesgo intervención	Sesgo clasificación de intervención	Sesgo por desviación de intervención planificada	Sesgo por pérdida de datos	Sesgo por medición de datos	Sesgo en la selección de resultados informados	Riesgo total de sesgo
Gautret et al., 2020	Bajo	Bajo	Medio	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	Alto

Escala Newcastle-Ottawa para estudios cohorte

Autor	Selección/****	Comparabilidad/**	Resultado/****	Total	Riesgo total de sesgo
Mehra et al., 2020	*	** (edad, género, etnia, raza, IMC, comorbilidades)	*	5	Calidad justa / pobre
Mercurio et al., 2020	**	** (edad, género, etnia, raza, IMC, comorbilidades)	**	6	Calidad justa
Geleris et al., 2020	**	** (edad, género, etnia, raza, IMC, diagnóstico previo)	**	6	Calidad justa
Gautret et al., 2020	**	** (edad, género, etnia, raza, IMC, comorbilidades)	**	6	Calidad justa
Magagnoli et al., 2020	***	-	**	5	Calidad justa
Mahevas et al., 2020	**	*(edad)	**	5	Calidad justa
Rosenberg et al., 2020	**	** (etnia, raza)	*	5	Calidad justa
Bassier et al., 2020	**	*(edad, género)	*	4	Calidad justa / pobre

Figura: Elaboración propia en base a los resultados de la investigación

## DISCUSIÓN

La cloroquina e hidroxicloroquina han demostrado capacidad de inhibición de la replicación del SARS- CoV-2 en células Vero (Chen et al., 2020). Sin embargo, los estudios que han evaluado su seguridad y eficacia en el ámbito clínico y que han sido incluidos en la presente revisión poseen limitaciones metodológicas (número de participantes, ausencia de cegamiento y aleatorización). Gautret evidenció que la azitromicina puede potenciar el efecto antiviral de la cloroquina en el manejo del COVID-19, sin embargo, el extenso número de fallas metodológicas así como el análisis de la conversión virológica en lugar del desenlace clínico obliga a interpretar con prudencia sus resultados (Gautret et al., 2020). Magagnoli et al., y Rosemberg et al., observaron que el uso concomitante de hidroxicloroquina y azitromicina se asocia con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (Magagnoli et al., 2020; Rosenberg et al., 2020). También se observó que el empleo concomitante de dichos fármacos se relaciona con alteraciones del intervalo QT (Mercurio et al., 2020).

Borba, observó que el uso de cloroquina en dosis altas para el manejo de COVID-19 se asocia con mayor riesgo de mortalidad en comparación con dosis bajas. Sin embargo, el elevado porcentaje de participantes de edad avanzada y la presencia de comorbilidades cardíacas en el grupo que recibió las dosis más altas de cloroquina pudieron influir en los resultados (Borba et al., 2020). En veteranos de EUA diagnosticados de COVID-19 se observó que el uso de hidroxicloroquina se asoció con mayor riesgo de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica, al igual que el estudio de Borba existió un elevado porcentaje de participantes con comorbilidades cardíacas. Sin embargo, a diferencia de lo observado por otros estudios, el riesgo de ventilación mecánica fue menor cuando se asoció azitromicina (Magagnoli et al., 2020).

El estudio de Mehra, que involucró a más de 96 mil pacientes de 671 hospitales, no observó que el uso de hidroxicloroquina o cloroquina (solos o en combinación con macrólidos) mejore el desenlace clínico de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. De hecho cada régimen farmacológico se asoció con mayor riesgo clínico de arritmias ventriculares y mortalidad (Mehra, Desai, Ruschitzka, y Patel, 2020). Sin embargo, las inconsistencias en las cifras hospitalarias y el conflicto de intereses con la corporación “Surgisphere”, motivó a que tres autores no garanticen la veracidad de las fuentes primarias y se retracten de la publicación del estudio (Mehra, Ruschitzka, y Patel, 2020).

En lugares con elevado riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 se sugirió el uso de fármacos capaces de prevenir la infección del virus con el objetivo de reducir el riesgo de contagio y la mortalidad por COVID -19 (Schrezenmeier y Dörner, 2020). Debido a que dosis bajas de cloroquina (3,6 mg/kg) pueden inducir concentraciones plasmáticas (1 a 3 µmol/L) capaces de inhibir el SARS-CoV-2, se planteó que podría ser empleada para la profilaxis de COVID -19 a largo plazo, (Principi y Esposito, 2020). Además, la ausencia de tasas de resistencia farmacológica a cloroquina o sus derivados en países donde la malaria no



es de hecho endémica, motivó a que su uso profiláctico durante brotes de COVID-19 sea considerado (Bellanca et al., 2014). ratorias representan las fortalezas de la presente revisión.

Sin embargo, según Boulware, el uso profiláctico de hidroxiquina en personas con alto y moderado riesgo de exposición al COVID -19 dentro de los cuatro días posteriores a la exposición no se asoció con menor riesgo de infección (Boulware et al., 2020). Tampoco se ha observado que la cloroquina o sus derivados puedan prevenir la infección por virus de la influenza A (H1N1- H3N2) ni B (Paton et al., 2011).

## CONCLUSIONES

Los estudios que han evaluado el uso de cloroquina e hidroxiquina para el manejo clínico del COVID-19 reportan hallazgos contradictorios y presentan serias deficiencias metodológicas. La heterogeneidad socio demográfica y la elevada proporción de participantes con comorbilidades dificulta la extrapolación de los hallazgos. Se destaca la necesidad de que ensayos aleatorizados evalúen regímenes de dosificación clínica efectiva de cloroquina e hidroxiquina en personas jóvenes y sin presencia comorbilidades. También debería determinarse si el efecto clínico depende de la presentación clínica o la etapa de la enfermedad (Pimentel y Andersson, 2020; Schrezenmeier y Dörner, 2020). En los países más afectados por la pandemia del COVID-19, ensayos que evalúen el uso profiláctico de cloroquina e hidroxiquina podrían ser considerados (Principi y Esposito, 2020).

### *Conflicto de intereses*

Los autores declaran no tener conflictos de interés y manifiestan este trabajo como autofinanciado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bellanca, S., Summers, R. L., Meyrath, M., Dave, A., Nash, M. N., Dittmer, M., ... Lanzer, M. (2014). Multiple drugs compete for transport via the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter at distinct but interdependent sites. *Journal of Biological Chemistry*, 289(52), 36336–36351. Retrieved from <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.614206>
- Borba, M. G. S., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., Alexandre, M. A. A., Melo, G. C., Brito, M., ... Lacerda, M. V. G. (2020). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *JAMA Network Open*, 3(4.23), e208857. Retrieved 5 May 2020 from <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., ... Hullsiek, K. H. (2020). A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2016638. Retrieved 5 June 2020 from <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Chen, J., Liu, D., Liu, L., Liu, P., Xu, Q., Xia, L., ... Lu, H. (2020). A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 49 (February), 1–10. Retrieved 5 May 2020 from <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Colson, P., Rolain, J. M., y Raoult, D. (2020). Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>
- Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., ... Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105949. Retrieved 5 May 2020 from <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Online)*, 343(7829). Retrieved from <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T., Hardin, J. W., Sutton, S. S., y Ambati, J. (2020). Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *MedRxiv*, 2020.04.16.20065920. Retrieved from <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., y Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. Retrieved from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Mehra, M. R., Ruschitzka, F., y Patel, A. N. (2020). Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, 0(0). Retrieved from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
- Mercuro, N. J., Yen, C. F., Shim, D. J., Maher, T. R., McCoy, C. M., Zimetbaum, P. J., y Gold, H. S. (2020). Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. Retrieved from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2020). Consenso interino multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de COVID-19. Retrieved from Quito:
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., ... Tugwell, P. (2009, July). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., y Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>



- Paton, N. I., Lee, L., Xu, Y., Ooi, E. E., Cheung, Y. B., Archuleta, S., ... Smith, A. W. (2011). Chloroquine for influenza prevention: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(9), 677–683. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70065-2)
- Pimentel, J., y Andersson, N. (2020). Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión exploratoria. *Biomédica*, 40(Supl. 2). Retrieved from <https://doi.org/10.7705/biomedica.5478>
- Principi, N., y Esposito, S. (2020). Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *Lancet*, 1. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6)
- Pulla, P. (2020). India expands use of controversial drug for coronavirus despite safety concerns. *Nature*. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01619-8>
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., ... Zucker, H. A. (2020). Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. Retrieved 3 June 2020 from <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Schrezenmeier, E., y Dörner, T. (2020, March). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Research. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Shea, B. (2018). AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud, 1–10.
- Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., ... von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018, June). Cytokine release syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. BioMed Central Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*, 355. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Velavan, T. P., y Meyer, C. G. (2020, March). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. Blackwell Publishing Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., ... Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. Retrieved 5 May 2020 from <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Zhou, D., Dai, S.-M., y Tong, Q. (2020). COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1–4. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>