

## REVISIONES

REVISTA ARGENTINA  
DE SALUD PÚBLICA  
Suplemento COVID-19

FECHA DE RECEPCIÓN: 17 de septiembre  
de 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 25 de septiembre  
de 2020

FECHA DE PUBLICACIÓN: 16 de diciembre de  
2020

**\*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:**

[hasdeusanti@gmail.com](mailto:hasdeusanti@gmail.com)

## TRATAMIENTO CON HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTES CON COVID-19: INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

### *Hydroxychloroquine treatment in patients with COVID-19: Rapid Health Technology Assessment Report*

\* Santiago Hasdeu<sup>1</sup>. Médico, Magíster en Efectividad Clínica.

Guadalupe Montero<sup>1</sup>. Médica.

Fernando Tortosa<sup>1</sup>. Médico, Magíster en Mecánica Vasculare e Hipertensión Arterial.

Verónica Sanguine<sup>2</sup>. Médica.

Giselle Balaciano<sup>2</sup>. Licenciada en Nutrición, Magíster en Efectividad Clínica.

Ariel Izcovich<sup>3</sup>. Doctor en Medicina.

Martín Ragusa<sup>3</sup>. Médico.

<sup>1</sup> Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArETS), Argentina.

<sup>2</sup> Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

<sup>3</sup> Programa de investigación del Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: la pandemia por la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) ya ha provocado cientos de miles de muertes y aún no hay un tratamiento específico. OBJETIVO: se intenta responder si el tratamiento con cloroquina e hidroxicloroquina, en comparación con el tratamiento de soporte habitual, disminuye el riesgo de mortalidad, el tiempo para la mejoría clínica, y evaluar su seguridad en pacientes con neumonía grave por COVID-19. MÉTODOS: se conformó un equipo multidisciplinario independiente para realizar una evaluación de tecnología sanitaria con base en una revisión sistemática y un metaanálisis. Se incluyeron estudios publicados en español, portugués e inglés hasta junio de 2020. RESULTADOS: se identificaron 169 estudios. Se incluyeron 6 en la revisión cualitativa, 4 en el metaanálisis y 14 como otros documentos. En el análisis cuantitativo encontramos un riesgo relativo (RR) de 1,52 con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 1,14-2,04 para la mejoría clínica o tomográfica antes de los 14 días, con baja certeza en la evidencia. Los eventos adversos a los 7 y a los 28 días presentaron un RR de 2,22 (IC95%: 0,45-10,91) con baja certeza de evidencia. Las recomendaciones de sociedades científicas y autoridades sanitarias fueron heterogéneas. CONCLUSIONES: la evidencia encontrada es de baja a muy baja confianza, por lo cual cualquier resultado estimado es muy incierto. Por otro lado, no se encontraron datos sobre mortalidad ni sobre disminución del tiempo en asistencia respiratoria mecánica, por lo que se requieren más estudios que incluyan estos desenlaces. El proceso de consentimiento informado resulta imprescindible, ya sea que se utilice en el contexto de una investigación o como una utilización *off-label* en la práctica habitual.

**PALABRAS CLAVE:** Evaluación de la Tecnología Biomédica, COVID-19, Cloroquina, Hidroxicloroquina

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: the COVID-19 pandemic has already caused hundreds of thousands of deaths and there is no specific treatment. OBJECTIVE: we intend to answer whether, in patients with severe pneumonia caused by COVID-19, treatment with chloroquine/hydroxychloroquine compared to the usual support treatment reduces the risk of mortality, the time for clinical improvement, and to evaluate its safety. METHODS: An independent multidisciplinary team was formed to conduct a health technology assessment including a systematic review and meta-analysis. Studies published in Spanish, Portuguese and English until June 2020 were included. RESULTS: 169 studies were identified. 6 were included in the qualitative review, 4 in the meta-analysis and 14 as other documents. In the quantitative analysis we found a relative risk (RR) of 1.52, 95% confidence interval (95%CI) of 1.14-2.04 for clinical or tomographic improvement before 14 days, with low certainty in the evidence. Adverse events at 7 and 28 days had a RR of 2.22 (95%CI: 0.45-10.91) with low certainty of evidence. The recommendations of scientific societies and health authorities were heterogeneous. CONCLUSIONS: the evidence found is from low to very low confidence, therefore any estimated result is highly uncertain. On the other hand, no data were found on mortality or on the reduction of time in mechanical respiratory support, so more studies are required that include these outcomes. The informed consent process is essential, whether it is used in the context of an investigation or as an off-label use in routine practice.

**KEY WORDS:** Health Technology Assessment, COVID-19, Chloroquine, Hydroxychloroquine

REVISIONES - Hasdeu S. Tratamiento con hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19: informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Publica*. 2020;12 Supl COVID-19: e16.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, surgieron infecciones por nuevos coronavirus de manera periódica en varios países del mundo. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV, por su sigla en inglés) irrumpió en 2002, el síndrome de coronavirus del Medio Oriente (MERS-CoV, por su sigla en inglés) se identificó por primera vez en 2012 y, a finales de 2019, un coronavirus nuevo surgió en Wuhan (China) y se extendió rápidamente. La Organización Mundial de la Salud llamó al patógeno SARS-CoV-2 (por su sigla en inglés), la enfermedad se denomina enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19 por su sigla en inglés)<sup>1</sup>. Este virus ha causado más de 8 millones de infecciones en seres humanos y más de cuatrocientas cincuenta mil muertes hasta la fecha. En la actualidad, no existe un tratamiento específico o vacuna aprobada en Argentina ni en el resto del mundo para esta enfermedad. En ausencia de un tratamiento específico, es importante conocer el efecto de diferentes fármacos sobre las infecciones por coronavirus en general y para COVID-19 en particular. La cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (hCQ) son fármacos aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y de amplio uso en nuestro país como antimaláricos y en enfermedades como artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>2</sup>. Estudios *in vitro* mostraron efectos antivirales de la CQ para otros tipos de virus, y algunos estudios abiertos observacionales describieron una eficacia potencial en pacientes con COVID-19. En este contexto y ante esta posibilidad, RedARETS publicó el 20 de marzo un primer informe de evaluación de tecnología Sanitaria (ETS)<sup>3</sup> en cuya conclusión mencionaba una posible eficacia para negativizar la serología, sin evidencia de efectos adversos graves, pero con una muy baja calidad de evidencia y elevada incertidumbre. El Ministerio de Salud de la Nación subió el mencionado informe a la página oficial, recomendó su uso en pacientes graves<sup>4</sup> y envió una partida de cloroquina a las provincias.

El 18 de marzo de 2020, la OMS recomendó su uso en pacientes graves con COVID-19<sup>5</sup>, al tiempo que se iniciaban múltiples estudios prospectivos para confirmar su beneficio. Entre ellos, el estudio multicéntrico denominado *SOLIDARITY*, con varias ramas que incluían CQ y con reclutamiento de pacientes en Argentina<sup>6</sup>.

Se difundió, de manera poco rigurosa desde el punto de vista científico, que era inhumano no administrar CQ en pacientes con COVID-19<sup>7</sup>, y presidentes de los países más poderosos alentaron públicamente su uso y garantizaron su seguridad<sup>8</sup>. En diversos sistemas de salud locales y europeos se dificultó la provisión de CQ para los pacientes en tratamiento crónico por enfermedades reumatológicas para las que esta medicación demostró ser efectiva, segura y costo-efectiva<sup>9</sup>.

El 22 de mayo se publica un estudio observacional de Mehra y colaboradores en *The Lancet*<sup>10</sup>. Allí se menciona

que no se observa beneficio clínico en una gran base de datos internacional de pacientes internados por COVID-19 bajo tratamiento con CQ, aunque se observa un incremento en los efectos adversos.

El 25 de mayo, la OMS plantea la suspensión de la rama CQ en el estudio *SOLIDARITY* con base en estas preocupaciones por la seguridad<sup>11</sup>. El 28 de mayo diversos investigadores escriben una carta<sup>12</sup> al editor de *The Lancet* y a Mehra y colaboradores en la que expresan su preocupación por el análisis estadístico y la integridad de los datos utilizados para el estudio observacional publicado.

El 30 de mayo, Peter Ellis publica información que sugiere la existencia de un fraude, ya que los datos utilizados podrían haber sido fabricados por la empresa que proporcionó la información de la base de datos llamada *Surgisphere*<sup>13</sup>.

El 2 de junio, *The Lancet* publica un editorial en la que manifiesta su preocupación y se compromete a investigar<sup>14</sup>. El *New England Journal of Medicine* publica un editorial similar sobre el estudio de Mehra<sup>15</sup>.

El 3 de junio, la OMS informa que, luego de analizar los datos, decide dar continuidad a la rama CQ del estudio *SOLIDARITY*<sup>16</sup>. El 4 de junio, *The Lancet* publica una carta de los investigadores independientes de la afiliación a *Surgisphere* en la que afirman que intentaron realizar una auditoría, pero no pudieron acceder a la base de datos completa, por lo que presentaban una retractación formal al artículo, ya que no podrían abogar por la veracidad de los datos primarios<sup>17</sup>. El día 15 de junio, la Administración Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés)<sup>18</sup> revocó su decisión del 28 de marzo de permitir el uso de hidroxiclороquina y cloroquina para tratar a las personas hospitalizadas con COVID-19 bajo una autorización de uso de emergencia. La FDA plantea que «en base a los datos científicos emergentes, la CQ y la hCQ probablemente no sean efectivas en el tratamiento de COVID-19 para los usos autorizados en la EUA».

Se planteó que, por tratarse de un medicamento con amplia experiencia de uso, un perfil de seguridad bien conocido, no protegido por patente (por lo que su costo es bajo) y su accesibilidad elevada en todo el mundo, podría existir la intención de desprestigiarlo, especialmente por intereses relacionados con la competencia por un nicho de mercado muy codiciado<sup>19</sup>. Por otro lado, investigadores particulares, sociedades científicas, medios de comunicación y políticos podrían tener conflictos de interés en mostrar la CQ como una opción segura y efectiva<sup>20</sup>.

Los autores entienden que las diferentes presiones e intereses podrían operar en distintos sentidos (a favor y en contra de la CQ en el tratamiento de la COVID-19), lo que hace de gran importancia contar con la mejor evidencia disponible y con información transparente analizada por grupos independientes de conflictos de interés. Por este motivo se realiza la presente ETS, que corresponde a una actualización del primer informe realizado

el 20 de marzo de 2020 en el que se busca responder a las siguientes preguntas de investigación (ver Cuadro 1): en pacientes con COVID-19, ¿el tratamiento con hCQ en comparación con el tratamiento de soporte habitual disminuye el riesgo de mortalidad y tiempo de mejoría clínica?, ¿es seguro el tratamiento con hCQ en comparación con el tratamiento de soporte habitual?

### DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La CQ es una conocida 4-aminoquinolina que se utiliza desde 1944. Además de ser un medicamento antimalárico, la CQ también se usa para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias debido a su actividad inmunomoduladora. El fosfato de cloroquina ha demostrado tener una amplia gama de efectos antivirales y antiinflamatorios. La hCQ se diferencia de la CQ por la presencia de un grupo hidroxilo en el extremo de la cadena lateral. Se considera que su actividad es similar a la de CQ y su uso actual es creciente, sobre todo debido a su mejor perfil de seguridad. Está disponible en nuestro país para administración oral como sulfato de hCQ, con una presentación en comprimidos de 200 mg (equivalente a 155 mg de base). Los efectos antivirales de la CQ podrían darse a través de diferentes mecanismos. Estos efectos se estudiaron en distintos virus como el de Borna, el virus de la gripe aviar, el Zika y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre otros<sup>21</sup>. Algunos estudios abiertos, no controlados describieron potenciales efectos de la CQ contra el SARS-CoV-2<sup>22, 23</sup>. Las dosis de hCQ utilizadas en los estudios son de 600 mg/día durante 10 días.

### TECNOLOGÍAS ALTERNATIVAS

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

### MÉTODOS

Se conformó un equipo multidisciplinario e independiente que consensuó las preguntas de investigación en formato PICO (población, intervención, comparación y *outcome* o resultados). Se eligió una estrategia de búsqueda amplia y sensible que pudiera incluir la mejor evidencia disponible relacionada con el desenlace evaluado (ver estrategia completa de búsqueda en Tabla 1). Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática a cargo de dos equipos de investigadores en forma independiente. Se consultaron buscadores y bases de datos de Internet: Cochrane, MEDLINE, LILACS, directrices clínicas de la OMS y guías de la Organización Panamericana de la Salud, Base Regional de Informes de ETS de las Américas (BRISA), repositorio de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArETS), Epistemonikos y Trip Database. Se incluyeron estudios publicados en español, portugués e inglés en los últimos seis años, desde junio 2014 hasta junio de 2020. Se complementó la búsqueda en registro de investigaciones clínicas en marcha en *Clinical Trials*.

**Cuadro 1.** Preguntas de investigación.

Preguntas sobre eficacia	Preguntas sobre seguridad
P: Pacientes con COVID-19.	P: Pacientes con COVID-19.
I: cloroquina/hidroxiclороquina.	I: hidroxiclороquina.
C: tratamiento de soporte habitual.	C: tratamiento de soporte habitual.
O: mortalidad, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica (AVM), tiempo de AVM, negativización viral medida por PCR (día 7-28), deterioro o progresión clínica (día 7), mejoría clínica o tomográfica (día 14), deterioro tomográfico día 7.	O: mortalidad, eventos adversos (cualquier evento adverso), eventos adversos graves (manifestaciones cardiológicas, arritmias o que requieran la suspensión de la medicación).

**Tabla 1.** Sitios y motores de búsqueda.

Base	Palabras de búsqueda	Resultados	Seleccionados
PubMed	("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR ("COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept]) AND "Chloroquine" [Mesh] ("Hydroxychloroquine" [Mesh]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept]	14	9
TRIPDATABASE	"hydroxychloroquine AND "COVID-19"	15 revisiones sistemáticas 33 guías clínicas	0 4
LILACS	DeCs: ("Hidroxiclороquina") AND db: ("LILACS") AND mj: ("Neumonía Viral") DeCs: ("Hidroxiclороquina") AND db: ("LILACS") AND mj: ("Infecciones por Coronavirus")	30	0 4
EPISTEMONIKOS	hidroxiclороquina AND COVID 19	9	4
BRISA	Hidroxiclороquina Asunto principal: infecciones por coronavirus	28	6

Los motores de búsqueda incluyeron distintas combinaciones de términos (ver Tabla 1 y Gráfico 1). De acuerdo con las recomendaciones de la red EQUATOR<sup>24</sup> se utilizaron las siguientes herramientas de valoración de calidad: PRISMA, para el análisis de calidad de los metaanálisis; AGREE-II, para las guías de práctica clínica; CONSORT, para los estudios controlados; y STROBE, para estudios observacionales. Las recomendaciones finales fueron realizadas de acuerdo con la metodología GRADE<sup>25</sup>.

Se priorizaron los ensayos clínicos aleatorizados que comparan hCQ frente a tratamiento estándar, otro fármaco o placebo. Para los desenlaces donde no se encontraron estos tipos de estudios, se incluyeron estudios no aleatorizados con grupo control o bien estudios no controlados, con el fin de incluir la mejor evidencia disponible hasta la fecha. Los desenlaces seleccionados para su extracción fueron aquellos considerados por el equipo como importantes o críticos.

La eficacia se midió con la mortalidad, la negativización viral medida por PCR (día 7-28), el deterioro o progresión clínica (día 7), la mejoría clínica o tomográfica (día 14), el deterioro tomográfico al día 7 y la disminución del tiempo en asistencia respiratoria mecánica.

La seguridad se midió con los eventos adversos relacionados a hCQ o CQ. Se estudiaron todos los eventos adversos y, en especial, la cardiotoxicidad, y capacidad potencial de provocar arritmias, que fue descrita en COVID-19 y previamente en otras indicaciones<sup>26</sup>. Se incluyó población con COVID-19 y, dado que los estudios publicados se diseñaron para identificar principalmente la eficacia, también se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados relacionados con la seguridad de estos fármacos en otras poblaciones, así como estudios observacionales.

Se realizó la valoración del riesgo de sesgo a través de la herramienta Rob-2<sup>27</sup>. Dos operadores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo de los ensayos (ver Gráfico 2). Para la valoración de la sensibilidad y la realización de la síntesis cuantitativa de datos se utilizó la herramienta *Rev-Man 2 Review Manager (RevMan) [Computer program]*. Versión 5.3. (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

La síntesis y valoración de la certeza del cuerpo completo de la evidencia se presenta a través de perfiles de evidencia con la utilización de la herramienta GRADE<sup>28</sup> (ver Gráfico 2).

Los costos fueron tomados de precios de abril de 2020 correspondientes a licitaciones públicas en Neuquén, y la estimación de impacto presupuestario en un semestre se calculó mediante la multiplicación del costo por tratamiento por la cantidad de pacientes hospitalizados totales esperados para este período, a partir de modelos de predicción publicados. Todos los costos se expresan en pesos argentinos. No se proyecta el análisis de impacto presupuestario más allá de un semestre por la probable

distribución de una vacuna para COVID-19 a comienzos de 2021.

## RESULTADOS

En las bases de datos se identificaron 169 estudios que respondieron a las palabras de búsqueda. Se incluyeron 24 estudios (6 estudios en la revisión cualitativa, 4 en el metaanálisis cuantitativo y 14 como otros documentos). Los estudios incluidos en el metaanálisis se describen en el Anexo 1 en: [http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol12supl/REV\\_Hasdeu\\_Anexo1.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol12supl/REV_Hasdeu_Anexo1.pdf).

En el análisis cuantitativo de la evidencia directa de cloroquina e hidroxicloroquina frente a placebo sumada al tratamiento estándar para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19, no se encontraron estudios sobre mortalidad ni sobre disminución del tiempo en asistencia respiratoria mecánica. Se observó que la negativización de la carga viral a los 7-28 días arroja un RR de 1,06 (IC95%: 0,91-1,25) con muy baja certeza en la evidencia (en tres ECA). La mejoría clínica o tomográfica (menos de 14 días) tuvo un RR de 1,52 (IC95%: 1,14-2,04) a favor del tratamiento experimental, pero con muy baja certeza (en dos ECA). El deterioro clínico a los siete días tuvo un RR de 0,11 (IC95%: 0,01-1,98) con muy baja certeza (en un ECA). Los eventos adversos a los 7-28 días presentaron un RR de 2,22 (IC95%: 0,45-10,91) en el metaanálisis de tres ECA con muy baja certeza en la evidencia (ver Tabla 2 y Gráfico 3).

Para complementar la evaluación de la seguridad, sobre todo por el riesgo de cardiotoxicidad, se completó la evaluación con la mejor evidencia disponible, considerando estudios observacionales con mayor tiempo de exposición a cloroquina e hidroxicloroquina y se incluyó evidencia indirecta (que luego fue valorada en los perfiles de resumen de evidencia).

En la revisión sistemática realizada por Chatre y col. (2018)<sup>29</sup> sobre 86 estudios que valoraron 127 pacientes que recibieron CQ por una media de 7 años (mínimo: 3 días; máximo: 35 años) y con una dosis acumulativa alta (mediana de 1235 g para hCQ y 803 g para CQ) se observó que los trastornos de la conducción fueron el principal efecto secundario reportado, que afectó al 85% de los pacientes. Otros eventos cardíacos adversos no específicos incluyen insuficiencia cardíaca (26,8%), hipertrofia ventricular (22%), hipocinesia (9,4%), disfunción valvular (7,1%) e hipertensión arterial pulmonar (3,9%). De los 78 pacientes que fueron retirados del tratamiento, algunos recuperaron la función cardíaca normal (44,9%), mientras que otros tuvieron una progresión desfavorable, lo que resultó en daño irreversible (12,9%) o muerte (30,8%).

Con respecto a las recomendaciones de diferentes sociedades científicas, autoridades sanitarias e instituciones especializadas de distintos países, se observó que estas son variadas e inconsistentes (ver Tabla 3 en Anexo electrónico: [http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol12supl/REV\\_Hasdeu\\_Anexo2.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol12supl/REV_Hasdeu_Anexo2.pdf)). Se detectaron desde

Gráfico 1. Diagrama de flujo.

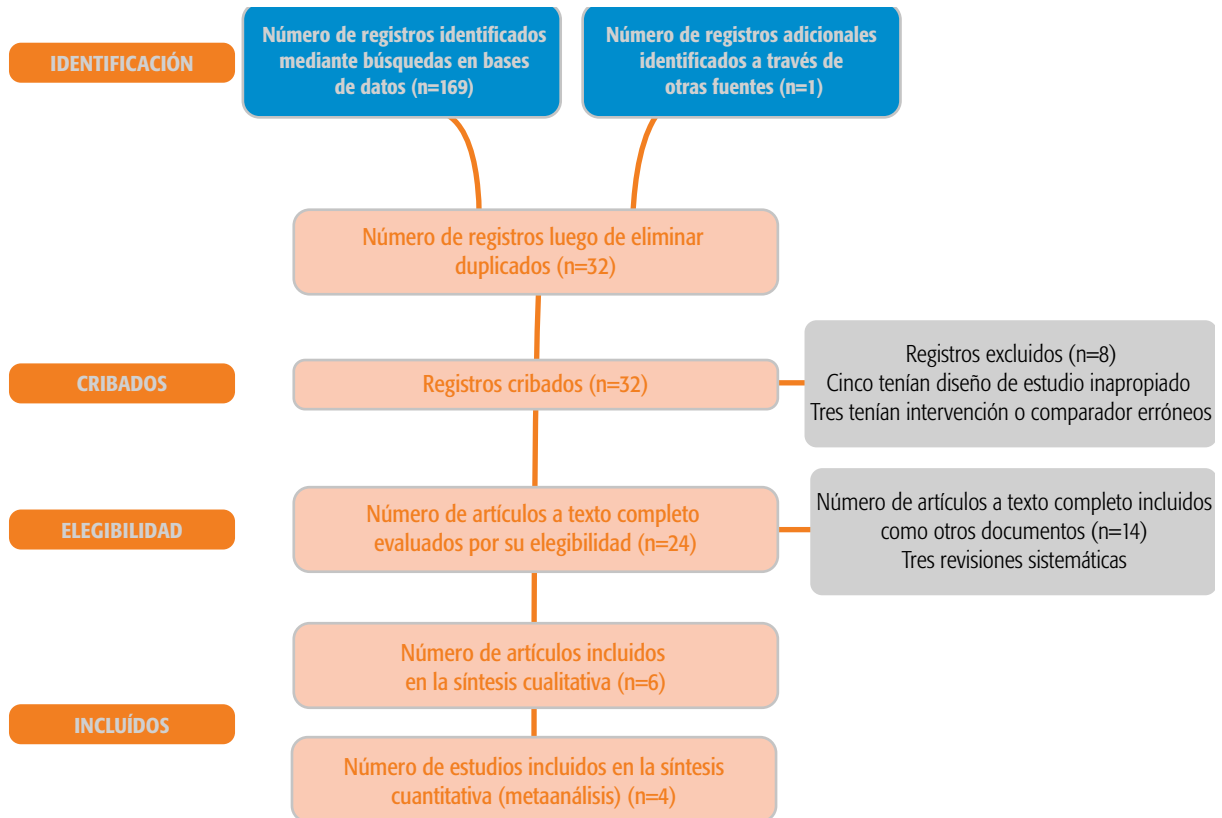


Gráfico 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis.

ID	Proceso de randomización	Desviación de la intención de las intervenciones	Pérdida de resultados de los desenlaces	Medición del desenlace	Selección de los resultados reportados	Global	Muerte Ingreso en AVMT†	Otros eventos
Tang 2020	Dudoso	Alto	Dudoso	Bajo	Dudoso	Alto	Alto	Alto
Chen Z 2020	Bajo	Dudoso	Bajo	Dudoso	Bajo	Dudoso	Dudoso	Alto
Huang 2020	Alto	Alto	Alto	Dudoso	Dudoso	Alto	Bajo	Alto
Chen J 2020	Alto	Alto	Dudoso	Bajo	Bajo	Dudoso	Alto	Alto

\*RoB: Risk of bias, †AVM: Asistencia ventilatoria mecánica.

recomendaciones fuertes a favor, como es el caso de la Sociedad Argentina de Infectología<sup>30</sup> que en el mes de marzo recomendó el tratamiento con lopinavir-ritonavir (con o sin hCQ) en pacientes con COVID-19 y neumonía que no cumplieran con los criterios de gravedad y no presentaban factores de riesgo, hasta recomendaciones fuertes en contra como es el caso de las realizadas por el Ministerio de Salud de Colombia<sup>31</sup> o *British Medical Columbia*<sup>32</sup> o bien débil en contra como la Asociación Brasileña de Medicina de Emergencia (ABRAMEDE)<sup>33</sup>, la OMS<sup>34</sup>, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades<sup>35</sup> de Estados Unidos de

América o el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra<sup>36</sup>, quienes debido a la ausencia de evidencia de efecto, sugieren su uso en el contexto de ensayos clínicos. Otras instituciones optaron por una recomendación débil a favor, como fue el caso del Ministerio de Salud de Brasil<sup>37</sup>. Más tarde, la mayoría de las sociedades que inicialmente recomendaron su uso, retiraron sus recomendaciones por diferentes motivos, entre ellos, la supuesta evidencia de no efectividad. El Ministerio de Salud de la Nación Argentina especifica en su página web: "No hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de cloroquina o hidroxiclороquina"<sup>38</sup>.

**Tabla 2.** Perfil de evidencia GRADE: cloroquina e hidroxicloroquina comparado con tratamiento estándar para el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Valoración de la certeza						Resumen de los resultados					
Estudios	Riesgo de sesgo	Incon- sistencia	Evidencia indirecta	Impre- cisión	Sesgo de publicación	Certeza	Tasa de eventos de estudios (%)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados		
						Con tratamiento estándar	Con cloro- quina e hidroxicloroquina		Riesgo con tratamiento habitual	Diferencia de riesgo con cloroquina e hidroxicloroquina	
Mejoría clínica o por imágenes a los 7-14 días											
84 (2 ECA) <sup>2,5</sup>	Muy grave <sup>a,b</sup>	No es grave	No es grave	Grave	Ninguno	⊕○○○	24/43 (55,8%)	35/41 (85,4%)	RR 1,52 (1,14-2,04)	558 por 1000	290 más por 1000 (de 78 más a 580 más)
Negativización viral (7-28 días)											
202 (3 ECA) <sup>3,5</sup>	Muy grave <sup>a,b</sup>	No es grave	No es grave	Grave	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	77/107 (72,0%)	73/95 (76,8%)	RR 1,06 (0,91-1,25)	720 por 1000	43 más por 1000 (de 65 menos a 180 más)
Progresión clínica día 7											
62 (1 ECA) <sup>2</sup>	Muy grave <sup>a,b,e</sup>	No es grave	No es grave	Grave	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	4/31 (12,9%)	0/3 (0,0%)	RR 0,11 (0,01-1,98)	129 por 1000	115 menos por 1000 (de 128 menos a 126 más)
Eventos adversos (7-28 días)											
234 (3 ECA) <sup>3,5</sup>	Muy grave <sup>a,b</sup>	Grave <sup>d</sup>	No es grave	Grave	Ninguno	⊕○○○ Muy baja	17/123 (13,8%)	32/111 (28,8%)	RR 2,22 (0,45-10,91)	138 por 1000	169 más por 1000 (de 76 menos a 1000 más)

<sup>a</sup>Sesgo de selección (sesgo de asignación de intervenciones).

<sup>b</sup>Sesgo de realización (en los estudios, no queda claro que el personal esté ciego a la asignación de intervenciones).

<sup>c</sup>Intervalos de confianza amplios y cruzan línea de no-efecto, menos de 150 eventos.

<sup>d</sup>Heterogeneidad no explicada. Visual y estadística I<sup>2</sup>: 89%.

<sup>e</sup>Reporte selectivo.

<sup>1</sup>Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. *Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol; 1999Apr;26(4):808-15. PMID: 10229401.

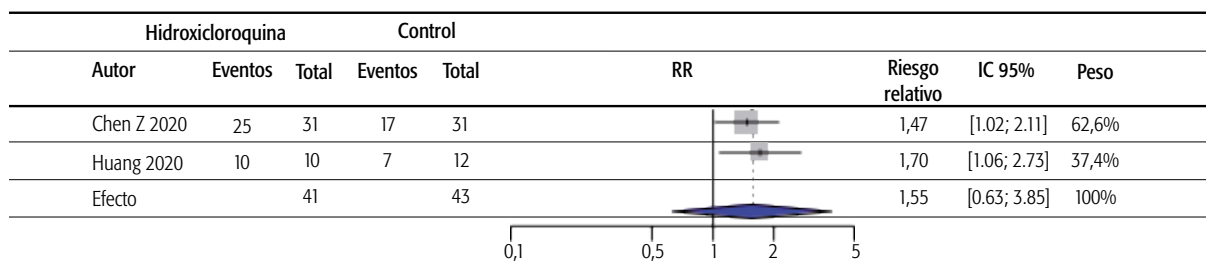
<sup>2</sup>Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S y col. *Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial*. medRxiv 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

<sup>3</sup>Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, Shu J, You Y, Chen B, Liang J, Hong Z, Chen H, Kong L, Qin D, Pei D, Xia J, Jiang S, Shan H. *Treating COVID-19 with Chloroquine*. J Mol Cell Biol. 2020 May 18;12(4):322-325. doi: 10.1093/jmcb/mjaa014. PMID: 32236562; PMCID: PMC7232130.

<sup>4</sup>Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. *[A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]*. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 May 25;49(2):215-219. Chinese. doi: [10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03](https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03). PMID: 32391667.

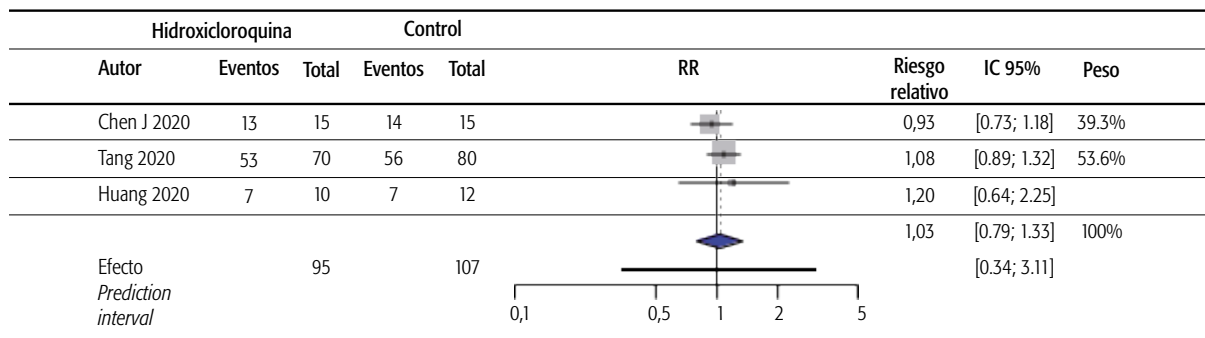
<sup>5</sup>Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. *Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial*. BMJ. 2020 May 14;369:m1849. doi: [10.1136/bmj.m1849](https://doi.org/10.1136/bmj.m1849). PMID: 32409561; PMCID: PMC7221473.

**Gráfico 3.1** Desenlace: mejoría clínica o tomográfica.



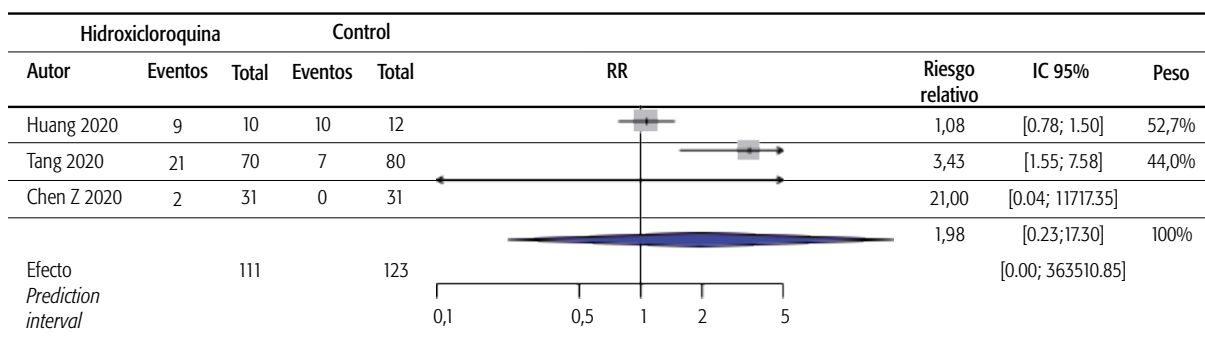
Heterogeneidad: I<sup>2</sup>=0%, T<sup>2</sup>=0.0011, p=0.63

Gráfico 3.2 Desenlace: Negativización viral 7-28 días.



Heterogeneity:  $I^2=0\%$  [0%; 82%],  $\tau^2=0.0040$ ,  $p=0.55$

Gráfico 3.3 Desenlace: eventos adversos 7-28 días.



Heterogeneity:  $I^2=74\%$  [14%; 92%],  $\tau^2=0.6560$ ,  $p=0.02$

Una gran cantidad de estudios se encuentran aún en marcha. En el sitio *Clinical Trials* se identifican 76 estudios registrados que responden a las búsquedas por COVID-19 y CQ, y 222 estudios para COVID-19 e hCQ.

El costo de adquisición de hCQ es de \$11,4 por comprimido, lo que equivale a \$342 por tratamiento de 10 días a una dosis de 600 mg/día. El impacto presupuestario, en caso de ser recomendado para todos los pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 podría ser de \$67 178,781 a \$568 327 050 en el segundo semestre de 2020. Esto surge de multiplicar el costo de cada tratamiento por la cantidad de hospitalizaciones esperadas para dicho período, a partir de modelos predictivos publicados<sup>39</sup>. Estos modelos proyectan en un escenario optimista y moderado entre 196 429 y 1 661 775 hospitalizaciones para el segundo semestre de 2020. La amplia variación en hospitalizaciones esperadas depende sobre todo de la adherencia a medidas no farmacológicas (como el distanciamiento social y aislamiento) que impactan en el número reproductivo básico (Rt) y en el tiempo de duplicación de casos<sup>40</sup>.

## DISCUSIÓN

La evidencia reciente proveniente de este metaanálisis de ECA en seres humanos muestra que:

- El uso de hidroxiclороquina podría estar asociado con mejoría clínica o tomográfica (menos de 14 días) (certeza de la evidencia: ⊕○○○ muy baja).

- La hidroxiclороquina podría no tener efecto sobre la negativización viral entre los 7 y 28 días (certeza de la evidencia: ⊕○○○ muy baja).

- Existe incertidumbre acerca del efecto de la hidroxiclороquina en el deterioro tomográfico (día 7) y la progresión clínica a los 7 días (certeza de la evidencia: ⊕○○○ muy baja).

Existe también una amplia gama de eventos adversos potenciales que requerirían de un monitoreo cercano en caso de instaurarse como tratamiento, mientras que la evidencia de los ECA muestra que:

- Existe incertidumbre acerca del efecto de la hidroxiclороquina en la aparición de cualquier evento adverso (certeza de la evidencia: ⊕○○○ muy baja).

El costo unitario del fármaco es bajo, pero ante la elevada cantidad de hospitalizaciones esperadas el impacto presupuestario puede ser considerable. Por tratarse de un medicamento no protegido por patente y fabricado en diversos países, incluida la Argentina, parece factible garantizar su adquisición. Sin embargo, ante un incremento súbito de la demanda, podría ponerse en riesgo la continuidad de tratamientos crónicos para pacientes reumatológicos.

Se sugiere no utilizar cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de la COVID-19.

La recomendación es débil y la certeza de la evidencia es muy baja.

Su uso podría ser apropiado solo en el contexto de estudios de investigación diseñados para determinar la

eficacia y seguridad del producto.

## CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es de muy baja confianza, por lo cual cualquier resultado estimado es muy incierto. Por otro lado, no se encontraron datos sobre la mortalidad ni sobre la disminución del tiempo en asistencia respiratoria mecánica, por lo que se requieren más estudios que incluyan estos desenlaces.

A pesar de ser una enfermedad con mortalidad elevada, sin alternativas terapéuticas válidas excepto por la reciente publicación de evidencia a favor del tratamiento con corticoides<sup>41</sup>, existen dudas acerca del beneficio

potencial de la hidroxiclороquina en el tratamiento de la COVID-19, ya que se trata de un fármaco que, además, se asocia con riesgos específicos. Si bien es una opción factible de implementar, dado que es un fármaco de amplia disponibilidad y de bajo costo, es probable que la incertidumbre acerca de los eventos adversos y el manejo de la información científica y en los medios de comunicación masiva puedan influir en la aceptabilidad de la intervención en los proveedores de salud y en los pacientes. El proceso de consentimiento informado resulta imprescindible, ya sea que se utilice en el contexto de una investigación o como una utilización *off-label* en la práctica habitual.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización de este estudio.

**Cómo citar este artículo:** Hasdeu S., Montero G., Tortosa F., Sanguine V., Balaciano G., Izcovich A., Ragusa M. Tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19: informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12:e16. Publicación electrónica 16 Dic 2020.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-58. Ginebra: OMS; 2020. [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712\\_2](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=20876712_2)

<sup>2</sup> Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N° 2303. Aprobación del uso de cloroquina e hidroxiclороquina. Buenos Aires: ANMAT; 2012. [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2012/Dispo\\_2303-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2012/Dispo_2303-12.pdf).

<sup>3</sup> Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS). Tratamiento farmacológico específico con cloroquina en caso de infección por COVID-19. [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en <http://www.RedArETS.com.ar/>

<sup>4</sup> Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de pacientes con COVID-19. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2020. [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>

<sup>5</sup> Organización Mundial de la Salud WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Ginebra: OMS; 2020. [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020>

<sup>6</sup> Organización Mundial de la Salud. Situation report N° 92. Ginebra: OMS; 2020. [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/boletines-y-reportes/item/987-situation-report-92-organizacion-mundial-de-la-salud-21-04-2020>

<sup>7</sup> New York Times. He was a science star. Then he promoted a questionable cure for COVID-19 (12 de mayo de 2020). [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/05/12/magazine/didier-raoult-hydroxychloroquine.html>

<sup>8</sup> The Guardian. COVID-19 investigations. Unreliable data: how doubt snowballed over COVID-19 drug research that swept the world (4 de junio de 2020).

[Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/04/unreliable-data-doubt-snowballed-covid-19-drug-research-surgisphere-coronavirus-hydroxychloroquine>

<sup>9</sup> Sociedad Española de Reumatología. La AEMPS confirma la distribución controlada de hidroxiclороquina/cloroquina para pacientes crónicos. [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ser.es/la-aemps-confirma-la-distribucion-controlada-de-hidroxiclороquina-cloroquina-para-pacientes-cronicos/>

<sup>10</sup> Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

<sup>11</sup> Organización Mundial de la Salud. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---25-may-2020>

<sup>12</sup> Watson J et al. An open letter to Mehra et al and The Lancet. [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://zenodo.org/record/3864691#Xuuq79GgzblV>

<sup>13</sup> Davey M. Surgisphere: governments and WHO changed COVID-19 policy based on suspect data from tiny US company. [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/03/covid-19-surgisphere-who-world-health-organization-hydroxychloroquine>

<sup>14</sup> Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Retracted: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31180-6)

<sup>15</sup> Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *NEJM*. 2020. Doi: [10.1056/NEJMoa2007621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621).

<sup>16</sup> Organización Mundial de la Salud. WHO Director-Generals opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---03-june-2020>

<sup>17</sup> The Lancet Editors. Expression of concern: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry



analysis. The Lancet. 2020;395(10240):e102. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31290-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31290-3)

<sup>18</sup> McNamara D. FDA revokes emergency use of hydroxychloroquine. [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/932368>

<sup>19</sup> Roussel Y, Raoult D. Influence of conflicts of interest on public positions in the COVID-19 era, the case of Gilead Sciences. *New Microbes and New Infections*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100710>

<sup>20</sup> Ball P, Maxmen A. The epic battle against coronavirus misinformation and conspiracy theories. Analysts are tracking false rumours about COVID-19 in hopes of curbing their spread. *Nature*. 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01452-z>

<sup>21</sup> Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6:16.

<sup>22</sup> Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020. Doi: 10.1101/2020.04.10.20060558

<sup>23</sup> Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020;49:215–19.

<sup>24</sup> Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. [Internet] [citado 31 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.equatornetwork.org>

<sup>25</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi: [10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD).

<sup>26</sup> Giudicessi J.R., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19) [published online ahead of print April 7, 2020] <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024> *Mayo Clin Proc*

<sup>27</sup> Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898.

<sup>28</sup> Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponible en: [fromguidelinedevelopment.org/handbook](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook)

<sup>29</sup> Chatre C, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2018;41(10):919-931. Doi: [10.1007/s40264-018-0689-4](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4)

<sup>30</sup> Sociedad Argentina de Infectología. Consenso provisorio de tratamiento farmacológico de la infección por SARS-CoV-2. [Internet]. 2020 [citado 30 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/930-consenso-provisorio-de-tratamiento-farmacologico-de-la-infeccion-por-sars-cov-2-sociedad-argentina-de-infectologia>

<sup>31</sup> Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos para la detección y manejo de casos de COVID-19 por los prestadores de servicios de salud en

Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS05.pdf> (19 Mar 2020)

<sup>32</sup> The British Columbia COVID-19 Therapeutics Committee. 2020. [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020]. Disponible en: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/treatments>

<sup>33</sup> Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Coronavirus e medicina de emergência: recomendações para o atendimento inicial do médico emergencista. [Internet]. 2020 [citado 19 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.somiti.org.br/arquivos/site/comunicacao/noticias/2020/covid-19/posicionamento-abramede-coronavirus-020320.pdf>

<sup>34</sup> Organización Mundial de la Salud. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Ginebra: OMS; 2020. [Internet]. 2020 [citado 13 Mar 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

<sup>35</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Atlanta: CDC; 2020. [Internet]. 2020 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

<sup>36</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Products COVID 19. [Internet]. 2020 [citado 26 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/covid19/products?Status=Published>

<sup>37</sup> Ministerio de Salud de Brasil. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19. Brasília: Ministério de Salud; 2020. [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/20/orientacoes-manuseio-medicamentoso-covid19.pdf>

<sup>38</sup> Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Versión 2.0. [Internet]. 2020 [citado 26 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>

<sup>39</sup> Universidad Nacional del Comahue. Centro Universitario de Estudios de Salud, Economía y Bienestar. Modelo de proyección de casos esperados COVID-19 en Argentina y provincias [Internet] 2020 [citado 5 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.cueseb.org/modelo-de-proyeccion-de-casos-esper>

<sup>40</sup> Hasdeu S, Lamfre L, Caro P, Horne F. Revisión narrativa: modelos predictivos sobre la evolución de la pandemia por COVID-19. *Rev Argent Salud Publica*. 2020;12 Supl COVID-19:e3. Publicación electrónica 24 Jul 2020.

<sup>41</sup> Horby PW, Landray MJ, et al. RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *medRxiv*. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.