



## CONCLUSIONES

La evidencia de alta calidad determina que la terapia con hidroxiclороquina en pacientes con infección por COVID-19 no se asocia con una reducción de la mortalidad ni del requerimiento de ventilación mecánica. La evidencia disponible sugiere que el riesgo de aparición de eventos adversos graves sería mayor a dosis altas de cloroquina. La interacción farmacológica con macrólidos podría incrementar el riesgo de aparición de arritmias severas.

El Ministerio de Salud de la Argentina no recomienda la utilización de cloroquina o hidroxiclороquina ni su combinación con azitromicina en casos de infección por COVID-19 ya que su uso no ha demostrado beneficios y existe el potencial riesgo de toxicidad. Recomendaciones provenientes de entidades como la Organización Mundial de la Salud, el Centro de Control de Infecciones de los Estados Unidos, el gobierno de Canadá y de múltiples sociedades científicas, no recomiendan el uso de estas drogas en pacientes con COVID-19.

*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](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Perelli L, Ciapponi A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A. **Cloroquina e hidroxiclороquina en infección por COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 809, Buenos Aires, Argentina. 30 de octubre de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://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.<sup>1</sup>

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 27 de Agosto del 2020, su circulación se ha reportado en más de 210 países, existiendo más de 37 millones de casos y más de un millón de muertes.<sup>2</sup>

El período de incubación de la infección por SARS-Cov-2 es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.<sup>3</sup> El cuadro clínico varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.<sup>3</sup> Según datos observacionales de China, del 87,9% de los casos que fueron hospitalizados por fiebre, el 15,7% desarrolló un cuadro de neumonía severa.<sup>4</sup> El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas y a su vez identifica dos subconjuntos patológicos superpuestos pero diferentes entre sí, desencadenados el primero de ellos por el virus y el segundo por la respuesta del huésped al virus.<sup>5</sup>

Las etapas a su vez son las siguientes:

**Etapas I (leve), infección temprana:** La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestras respiratorias, junto con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes. Es en esta etapa donde se contemplaría el uso de tratamientos específicos que tendrían por objeto reducir la carga viral del paciente.

**Etapas II compromiso pulmonar:** En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de <300mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

**Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica:** Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL)-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la

proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.<sup>5</sup>

En los casos con mal pronóstico, los pacientes presentan un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distrés respiratorio agudo.<sup>3</sup> 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). En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estadía hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.<sup>6</sup> Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a UTI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UTI y el 15% de éstos había fallecido. La tasa de letalidad del COVID-19 a la fecha, sobre los casos cerrados es del 2.8%.<sup>2,6,7</sup>

Actualmente el tratamiento de la COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo, si bien algunas drogas como la dexametasona, o las heparinas de bajo peso tienen un rol importante en el manejo actual.<sup>8</sup> Estudios realizados in vitro y en modelos animales, habían reflejado la eficacia de la droga en bloquear la infección por COVID-19.<sup>9-11</sup> 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.<sup>12</sup>

En este documento se evalúa el uso de cloroquina, hidroxiclороquina como tratamiento 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 quimioprofilaxis 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.<sup>13</sup>

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.<sup>8</sup> 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.<sup>14,15</sup> 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.<sup>8,16</sup>

### 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**

<b>Población</b>	Pacientes con infección por COVID-19
<b>Intervención</b>	Cloroquina, hidroxiclороquina sola o hidroxiclороquina en combinación con otra droga, adicionada al tratamiento usual de sostén
<b>Comparador</b>	Tratamiento usual de sostén
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	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.
<b>Diseño</b>	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 una RS y dos ECAs, dos ETS y diez GPC, acerca del uso de cloroquina, hidroxiclороquina y/o hidroxiclороquina más azitromicina en el tratamiento de la infección por COVID-19

### 5.1 Eficacia

El grupo colaborativo del ensayo de evaluación aleatoria de tratamientos para COVID-19 (RECOVERY, del inglés *Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy*) publicaron el 8 de octubre los resultados del ensayo clínico más relevante en cuanto a la utilización de hidroxiclороquina en esta patología.<sup>17</sup> RECOVERY es un ensayo aleatorio, controlado, abierto, que comparó una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se compararon 1.561 pacientes asignados al azar a recibir hidroxiclороquina con 3.155 pacientes asignados simultáneamente a la atención habitual. El principal desenlace evaluado fue mortalidad a los 28 días, en la que 418 (26,8%) pacientes asignados a la hidroxiclороquina y 788 (25,0%) pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días (cociente de tasas 1,09; IC del 95%: 0,96 a 1,23;  $p=0,18$ ). Se observaron resultados consistentes entre los diferentes grupos etarios evaluados, sexo, días desde el inicio de los síntomas soporte ventilatorio al inicio del tratamiento y riesgo basal (subgrupos de pacientes preespecificados). La asignación a la hidroxiclороquina se asoció con un tiempo más largo hasta el alta hospitalaria que con la atención habitual (mediana de 16 días frente a 13 días) y una menor probabilidad de ser dadas de alta con vida a personas en un plazo de 28 días (cociente de tasas 0,92; IC del 95%: 0,85 a 0,99). Entre los que no recibían ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, el número de pacientes que progresaron al desenlace secundario compuesto preespecificado de ventilación mecánica invasiva o muerte fue mayor entre los asignados a la hidroxiclороquina (cociente de riesgos 1,12; IC del 95%: 1,01 a 1,25). Entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina no hubo exceso de nuevas arritmias cardíacas importantes.

Siemieniuk y cols publicaron en septiembre de este año los resultados de una RS en vivo con MA en red de ECAs en los que personas con COVID-19 fueran aleatorizadas a recibir tratamiento farmacológico o placebo/tratamiento habitual.<sup>18</sup> Incluyeron 35 ensayos con 16588 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los que 27 se incluyeron en el análisis realizado el 29 de julio de 2020. Los pacientes asignados al azar a la hidroxiclороquina no tuvieron menor mortalidad que los asignados al azar a la atención estándar (OR 1,06, 0,93 a 1,21; diferencia de riesgo 13 más por 1000, IC95% de 16 muertes menos a 43 más; baja certeza) y no presentaron menor riesgo de requerir ventilación mecánica (OR 1,19 IC95%: 0,96 a 1,47; diferencia de riesgo 19 más por 1000, IC 95%: 4 menos a 46 más; certeza moderada). Sólo la resolución sintomática fue más rápida en los pacientes que recibieron hidroxiclороquina (-4.68 días, IC 95%: -5.98 a -2.99, baja certeza). En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias entre los que recibieron hidroxiclороquina y los que recibieron placebo o tratamiento estándar.

Borba y cols publicaron en abril de este año un ECA en pacientes con COVID-19 que evaluó dosis bajas o altas de cloroquina (2,7 g durante 5 días o 12 g durante 10 días).<sup>19</sup> El estudio se interrumpió antes de tiempo por consejo del comité de vigilancia de la seguridad de los datos. El criterio de valoración primario fue la mortalidad a los 28 días. Después de reclutar a 81 pacientes, 16/41 en el grupo de dosis alta y 4/40 en el grupo de dosis bajas habían muerto (OR = 3,6; IC 95%: 1,2-10,6). Se produjo taquicardia ventricular en dos pacientes del grupo de dosis altas antes de morir. No se registraron casos de taquicardia ventricular en el grupo de dosis bajas. En este ensayo no hubo evidencia acerca de la efectividad comparativa de la intervención.

La Organización Mundial de la Salud ha detenido temporalmente la rama de hidroxiclороquina de su ensayo SOLIDARITY, en espera del análisis de los datos obtenidos hasta ahora.<sup>20</sup> El ensayo PRINCIPLE

llevado a cabo por la universidad de Oxford del Reino Unido también suspendió el brazo de la hidroxiclороquina.<sup>21</sup>

### **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

La Organización Panamericana de la Salud en su reporte técnico acerca del tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, remarca que a la fecha no existe evidencia de buena calidad que sustente su uso, dado que la misma proviene de estudios metodológicamente subóptimos 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 hidroxiclороquina para los pacientes con enfermedades reumatológicas o malaria que podrían requerir su uso.<sup>22</sup>

La agencia canadiense de evaluación de tecnología sanitaria (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en agosto de 2020 una ETS en la que menciona que la evidencia sobre la eficacia y la seguridad clínicas de la cloroquina o la hidroxiclороquina en COVID-19 son limitadas tanto en términos de cantidad como de calidad. Los estudios clínicos publicados que analiza se asocian a varias limitaciones, entre ellas el pequeño tamaño de las muestras y la falta de un estándar de atención o la comparación con placebo. En la actualidad no hay pruebas suficientes sobre la eficacia clínica de la cloroquina o la hidroxiclороquina para el tratamiento o prevención de COVID-19.<sup>23</sup> Cabe mencionar que ambos documentos fueron publicados con anterioridad al estudio RECOVERY.

### **5.3 Costos de la tecnología**

El precio de venta al público de 60 comprimidos de 200 mg de hidroxiclороquina es de ARS 2586,78 (pesos argentinos, octubre 2020) equivalentes a USD 33 (dólares estadounidenses, octubre 2020).<sup>24</sup>

### **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 en la que menciona que no se recomienda utilizar la cloroquina/hidroxiclороquina, debido a evidencia de ausencia de beneficio y posible toxicidad ni tampoco la combinación de hidroxiclороquina más azitromicina, debido a su potencial toxicidad.<sup>25</sup> Un documento de posición de la Sociedad Argentina de Infectología desaconseja el uso de cloroquina e hidroxiclороquina.

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 9 de octubre de 2020 recomienda que no se utilice cloroquina o hidroxiclороquina con o sin azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados ni en pacientes ambulatorios.<sup>15</sup>

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 hidroxiclороquina para COVID-19 excepto en el contexto de un ensayo clínico<sup>26–28</sup>

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

Institución	País	Año	Recomendacion
<b>ARGENTINA</b>			
Ministerio de Salud de la Nación <sup>25</sup>	Argentina	2020	No
Sociedad Argentina de Infectología <sup>29</sup>	Argentina	2020	No
<b>OTROS PAÍSES</b>			
Centers for Disease Control and Prevention	EEUU	2020	No
Infectious Diseases Society of America <sup>30</sup>	EEUU	2020	No
<b>NICE</b>	UK	2020	NM
Clinical management of patients with COVID-19: Second interim guidance	Canadá	2020	No
Organización Mundial de la Salud <sup>22</sup>	Internacional	2020	No
INESS <sup>31</sup>	Canada (Quebec)	2020	No
Haute Autorité de Santé <sup>32</sup>	Francia	2020	NM
Grupo de tareas de COVID-19 <sup>33</sup>	Belgica	2020	No
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2020	No
Recomendación uso de cloroquina o hidroxicloroquina en personas con COVID-19	Chile	2020	No

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.

**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, Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y a la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Cloroquina e hidroxiclороquina en infección por COVID-19**

Actualización del documento N° 765

Fecha de realización: 30 de Octubre 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](mailto: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 15 de octubre. 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 (WHO) Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* February 2020:2020.02.06.20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
7. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19). Worldometer.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* April 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19).* StatPearls Publishing; 2020.
15. Therapeutic Options for COVID-19 Patients | CDC.
16. 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
17. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020:1-11. doi:10.1056/nejmoa2022926
18. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:2980. doi:10.1136/bmj.m2980
19. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open.* 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
20. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments .
21. PRINCIPLE Trial. <https://www.principletrial.org/>. Accessed October 13, 2020.
22. COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research - PAHO/WHO | Pan American Health Organization.
23. cadth. Chloroquine or Hydroxychloroquine to Prevent or Treat COVID-19.
24. Banco de la Nación Argentina. Cotización de divisas. <http://www.bna.com.ar/Personas>.
25. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).
27. 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.
28. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-

- 19 is suspected. Accessed april 16 2020.
29. Sued O. Tratamientos para COVID-19.  
<https://drive.google.com/file/d/1WwuDVauNIckkVb1SB2BExeTxf06FsSKo/view>. Published 2020.
  30. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.
  31. INESSS: Chloroquine/Hydroxychloroquine (mise à jour complétée 04-04-2020).
  32. Autoridad Nacional de Salud de Francia - Coronavirus COVID-19.
  33. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM 07 Avril 2020; Version 7.