

Versión en línea 2500-5006

Revista Colombiana de Nefrología

Publicación anticipada en línea

El Comité Editorial aprobó para publicación este manuscrito, de acuerdo con los conceptos de los pares evaluadores.

Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Citación provisional: Chacón Acevedo K, Pinzón C, Barrera A, Low Padilla E, Yomayusa González N. Eficacia y seguridad de cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19: Resumen de evidencia. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1).

Recibido: 16.05.20

Aceptado: 11.06.20

Publicado en línea: 11.06.20

Eficacia y seguridad de cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con COVID-19: Resumen de evidencia

Efficacy and safety of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in patients with COVID-19: Summary of evidence

Kelly Chacón Acevedo¹ ORCID: 0000-0003-4843-7036, Carlos Pinzón² ORCID: 0000-0001-8647-8811, Alexander Barrera³ ORCID: ORCID: 0000-0003-1325-7940, Eduardo Low Padilla¹ ORCID: 0000-0001-9030-9025, Nancy Yomayusa González^{1,4} ORCID: 0000-0003-2886-8146,

1. Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC). Keralty, Colombia.
2. Grupo de investigación en sistemas de salud. Keralty, Colombia.
3. Grupo de Investigación Sanitas Crea. Keralty, Colombia.
4. Grupo de Investigación Traslacional Unisanitas.

Resumen

Antecedentes: La emergencia sanitaria por enfermedad COVID-19, aún no tiene tratamiento demostrado. **Objetivo:** Presentar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de hidroxiclороquina y azitromicina en la profilaxis y manejo de paciente con COVID-19. **Métodos:** Se realizó una revisión rápida de literatura, consultando bases de datos Medline, Scopus y pubmed, para hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes COVID-19. **Resultados:** Se incluyeron 11 estudios entre revisiones rápidas de literatura, estudios observacionales y ensayos clínicos. No se encontró información que estudie la profilaxis con hidroxiclороquina y azitromicina para SARS-CoV-2. Reportes de eventos adversos incluyen episodios de emesis, dolor abdominal, náuseas, diarrea, erupción cutánea y picazón. **Conclusiones:** La evidencia recopilada sugiere que el uso de hidroxiclороquina o cloroquina sola o en combinación con azitromicina en pacientes con COVID-19 no ha mostrado beneficio, cada uno de estos esquemas de tratamiento se asocia con un mayor riesgo de muerte y de episodios de arritmias. La efectividad sigue sin estar esclarecida, por lo cual se sugiere evitar el uso de

hidroxicloroquina o cloroquina en el tratamiento de personas con infección por SARS CoV2/COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, hidroxicloroquina, azitromicina, eventos adversos, profilaxis.

Abstract:

Background: The COVID-19 disease is a health emergency; treatment has not yet been proven. **Objective:** To present the available evidence of efficacy and safety of the use of hydroxychloroquine and azithromycin in the prophylaxis and management of patients with COVID-19. **Methods:** A rapid literature review was performed; we consulted Medline, scopus and pubmed databases. **Results:** Eleven publications were included including rapid literature reviews, observational studies, and clinical trials. No data were found studying prophylaxis with hydroxychloroquine and azithromycin for SARS-CoV-2. Reports of adverse events include episodes of emesis, abdominal pain, nausea, diarrhea, rash, and itching. **Conclusions:** The evidence collected suggests that the use of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with COVID-19, could abnormal electrocardiogram and increased risk of mortality in-hospital. The effectiveness remains unclear.

Key words: COVID-19, hydroxychloroquine, azithromycin, adverse drug event, prophylaxis.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 se ha expandido rápidamente, hasta el punto de ser declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020. A mediados de mayo del mismo año, se habían reportado más de 4.2 millones de casos y 290 mil fallecidos (1). Actualmente no existen tratamientos demostrados para la enfermedad, aunque hay un gran número de investigaciones en curso.

La hidroxiclороquina (HCQ) es un metabolito de cloroquina (CQ) soluble y seguro (2–4). La actividad antiviral de la CQ se ha explorado desde los años 60's. Recientemente, CQ/HCQ se han utilizado para tratamiento de malaria, lupus eritematoso y VIH (5–7). Estudios in vitro, han identificado su actividad potencial sobre muchas cepas de virus incluyendo coronavirus SARS-CoV (6–8). Ambas drogas son asequibles y están ampliamente disponibles internacionalmente; con décadas de experiencia en la administración de estos medicamentos, sus perfiles de seguridad establecidos y hallazgos de estudios preclínicos, su uso ha sido autorizado durante la emergencia por la FDA (9).

Existe evidencia preliminar de la capacidad de CQ y HCQ para inhibir la actividad del SARS-CoV-2. Liu y cols, encontraron una concentración citotóxica similar del 50% (CC50 - la concentración que da como resultado una muerte celular del 50% para los dos medicamentos), sin embargo, la concentración efectiva máxima del 50% (EC50 - la concentración a la cual el aumento del ARN viral es inhibido en un 50%) fue menor para CQ que HCQ, independientemente de la multiplicidad de infección (MOI - la relación de viriones a células huésped) (10). Yao y cols, encontraron que HCQ era más potente contra SARS-CoV-2 que CQ in vitro (CE50 de 0.72 μm y 5.47 μm , respectivamente. MOI = 0.01). Wang y cols, también informaron actividad antiviral in vitro de CQ, con una CE50 de 1.13 μm y CC50 > 100 μm con un MOI de 0.05, y con alta selectividad para SARS-CoV-2 en lugar de células huésped (2).

Lane y cols, estudiaron la seguridad de la HCQ, sola y en combinación con azitromicina. Los datos comprendían 14 fuentes de datos de registros médicos electrónicos y reportes de seguridad de Alemania, Japón, Países Bajos, España, Reino Unido y EE. UU. Se incluyeron datos de 323,122 y 351,956 pacientes que recibieron HCQ y azitromicina e HCQ y amoxicilina, evidenciando que la primera combinación, se asocia un mayor riesgo de mortalidad

cardiovascular a los 30 días (HR: 2.19, 1.22 a 3.94), dolor de pecho/angina (HR: 1.15, IC 95% 1.05 a 1.26) y falla cardíaca (HR: 1.22, IC95% 1.02 a 1.45) (11).

Vale la pena llamar la atención sobre el perfil de seguridad de estos medicamentos específicamente para COVID-19, teniendo en cuenta que algunos autores previa pandemia han sugerido prolongación del intervalo QT (12–15), e incremento del riesgo de “torsade de point” y arritmias ventriculares (16), tema que toma gran relevancia en el marco de una enfermedad reciente, que a pesar de estar en investigación, los resultados puedan tardar, mientras en muchas instituciones su uso sigue ocurriendo en el día a día. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión rápida es presentar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de hidroxicloquina y azitromicina en la profilaxis y manejo de paciente con COVID-19.

Metodología:

Se realizó una revisión rápida de literatura siguiendo la metodología propuesta por el Instituto Global de Excelencia Clínica de Keralty (17), que respondiera a la pregunta de interés:

¿Es eficaz y segura la administración de hidroxicloquina sola o en combinación con azitromicina en la profilaxis y manejo de pacientes COVID-19?

Pubmed, Scopus, Google Scholar, fueron bases de datos consultadas a través del uso de términos claves *COVID-19*, *coronavirus*, *hydroxychloroquin*, *azithromycin*. Se incluyeron estudios secundarios tipo guía de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura; y estudios primarios como ensayos clínicos controlados, estudios observacionales analíticos tipo cohorte, casos y controles y estudios descriptivos observacionales como estudios de corte transversal y series de casos. Se realizó un análisis narrativo y descriptivo de la evidencia incluida para este estudio. La evidencia disponible se presenta como síntesis cualitativa a través de un breve resumen de evidencia.

Resultados:

Se incluyeron 11 publicaciones, dos relacionadas con el uso de profilaxis de HCQ/CQ, cuatro con resultados de eficacia y seguridad, dos enfocadas a la seguridad de HCQ o azitromicina y tres de eficacia preliminar en paciente con CODIV-19.

Profilaxis

La información encontrada para el uso de HCQ/CQ, se basa en propuestas de autores basados en compatibilidad del virus SARS-CoV-2 con virus previamente estudiados.

Chan y cols, con base en la experiencia de la profilaxis antipalúdica con CQ, así como la profilaxis con inhibidores de neuraminidasa en los brotes de Influenza (donde el uso de estos agentes farmacológicos redujeron el riesgo de desarrollar influenza), sugieren como profilaxis para COVID-19 el uso de CQ en dosis de 8mg/kg/día por 3 días, posterior a la exposición si se encuentra asintomático; en casos sintomáticos o exposición prolongada, se sugiere el uso “crónico” de CQ a dosis de inicio de 500 mg/día en grupos de alto riesgo con área de transmisión local por 30 días, seguido de una reducción a 250 mg/día (este último esquema basado en el incremento y acumulación en pulmón y otros órganos del fármaco después de dosis altas repetidas, así como, la toxicidad acerca del uso prolongado del fármaco); concluyendo que la profilaxis con CQ (el cual se encamina como un candidato para la profilaxis antiviral de SARS-CoV-2) se dé dentro de un ensayo clínico amplio (18).

Delvecchio y cols, demostraron que la CQ inhibe la actividad viral del Zika; Keyaerts y colaboradores describieron que a CQ tiene actividad antiviral contra los coronavirus (específicamente contra el SARS-CoV, así como también de HCoV del grupo α y HCoV-229E), e incluso propusieron que puede considerarse para su uso inmediato en la prevención y el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV; la dosis utilizada de CQ (fosfato de cloroquina) en pacientes con COVID-19 en China, fue de 500 mg dos veces al día durante 10 días, la cual en los casos de aparición de eventos adversos gastrointestinales, pueden ajustarse a 500 mg cada día, o incluso (en casos de efectos adversos graves) discontinuarse, el aclaramiento viral puede observarse a los 3 días, pero se sugiere completar un esquema corto de al menos 5 días; tanto la CQ como la HCQ, pueden afectar la replicación de varios virus al interactuar con la entrada viral mediada por el endosoma o las etapas tardías de la replicación de los virus envueltos (19).

Eficacia y seguridad

Los resultados encontrados para eficacia se basan principalmente en reportes preliminares de ensayos clínicos o cohortes de pacientes, mientras que para la seguridad ya empiezan a aparecer estudios primarios terminados.

El trabajo de Gao, despertó el interés en la cloroquina para el manejo de la infección COVID-19. Este estudio, fue el primero en mostrar reducción en la estancia hospitalaria y mejorar la evolución de la neumonía. Su reporte preliminar se basa en análisis de 100 pacientes de varios estudios realizados en China (20).

Gautret y cols, divulgaron resultados preliminares de un ensayo no aleatorizado, abierto, en 36 pacientes, que fueron tratados con HCQ sola o combinada con azitromicina. Seis pacientes fueron asintomáticos, 22 tuvieron síntomas de infección de tracto respiratorio superior y 8 síntomas de tracto respiratorio inferior. No se utilizó la cloroquina por los posibles riesgos de interacciones medicamentosas y efectos adversos. La azitromicina se agregó para el manejo de las complicaciones bacterianas y su actividad antiviral (5). Veinte personas fueron tratadas en este estudio y mostraron una significativa reducción en la presencia del virus al día 6 comparados con los controles. Además, los seis pacientes que fueron tratados con una combinación de HCQ y azitromicina dieron negativo en el día 6. Los autores sostienen que este hallazgo habla de la efectividad de HCQ y un posible efecto sinérgico de su tratamiento combinado con azitromicina (3).

Posteriormente, los mismos autores reportaron datos acumulados en 80 pacientes con al menos 6 días de seguimiento, aclarando que los 6 pacientes incluidos en su primer análisis también se incluyeron en la presente serie de casos, con un seguimiento más prolongado, pero no se precisaba en los métodos el tiempo de evaluación, no se consideró un grupo control o un brazo con terapia con HCQ. El resultado favorable se definió como no requerir terapia de oxígeno agresiva o transferencia a la UCI después de 3 días de tratamiento. Se reporta que 75 de los 80 pacientes (81,3%) cumplieron este resultado. Un paciente de 86 años falleció y un paciente de 74 años permaneció en la UCI. Otros dos fueron transferidos a la UCI y luego de vuelta a la sala de infección. Los resultados mostraron una disminución en la carga viral nasofaríngea probada mediante PCR, con un 83% negativo en el día 7 y un 93% en el día 8. Los autores sugieren que es una terapia prometedora para reducir la propagación del SARS-CoV-2. Además, desde el punto de vista clínico el 92% tenía una puntuación baja en escala de riesgo

de deterioro clínico. Solo el 15% eran febriles, 4 individuos fueron considerados portadores asintomáticos y no se categorizaron los resultados entre portadores asintomáticos y aquellos con alta carga viral o baja carga viral (3).

El reporte preliminar de Huang y cols, un ensayo clínico aleatorizado, que comparo CQ dosificada en 500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días contra lopinavir/ritonavir dosificado a 400/100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días, reporto la presentación de eventos adversos no serios, como vómitos, dolor abdominal, náuseas, diarrea, erupción cutánea o picazón fueron comunes en pacientes COVID-19 en ambos brazos. En el brazo que recibió CQ resulto negativo para la prueba RT-PCR específica para SARS-CoV-2 al día dos del tratamiento y al final de 13 días todos los pacientes dieron negativos al virus, mientras que en el grupo de control las pruebas negativas se presentaron en el día 14. Además los pacientes tratados con CQ tuvieron alta hospitalaria más rápida de acuerdo con los datos de imágenes de tórax (21).

En el estudio de Borba y cols, ensayo clínico paralelo, doble ciego, aleatorizado, de fase IIb, se evaluó la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes de CQ como terapia complementaria en 81 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en Brasil. Los participantes elegibles fueron asignados para recibir por vía oral o por sonda nasogástrica dosis altas de CQ (600 mg de CQ dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g); o dosis bajas de CQ (450 mg durante 5 días, dos veces al día solo el primer día, o dosis total de 2,7 g). Todos los pacientes recibieron ceftriaxona, oseltamivir y azitromicina. El brazo de dosis alta de CQ presentó duración del intervalo superior a 500 ms (25%) y una tendencia hacia una mayor letalidad (17%) respecto a la dosis más baja. La tasa de mortalidad fue del 13.5% (IC95%, 6.9 a 23.0%). De 14 pacientes con muestras pareadas, la secreción respiratoria en el día 4 fue negativa solo en un paciente. Los resultados preliminares sugieren que la dosis más alta de CQ (régimen de 10 días) se asocia con riesgos de seguridad, además todos los pacientes recibieron otros medicamentos (azitromicina, oseltamivir, ceftriaxona) que pueden contribuir a un QT prolongado, razón por la cual, se detuvo prematuramente el reclutamiento de pacientes para este brazo (22).

El estudio retrospectivo, realizado por Magagnoli y cols, incluyo datos de pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 en centros médicos de la Administración de Salud de Veteranos de EEUU, identificando 338 pacientes que habían recibido HCQ sola o

con azitromicina, como tratamiento además de tratamiento estándar (HCQ: 97; HCQ más azitromicina: 113; no HCQ: 158). Las tasas de mortalidad en los grupos HCQ, HCQ y azitromicina y no HCQ fueron 27.8%, 22.1%, 11.4%, respectivamente. Las tasas de ventilación mecánica en los grupos HCQ, HCQ y azitromicina y no HCQ fueron 13.3%, 6.9%, 14.1%, respectivamente. El estudio concluye que no se encontró evidencia suficiente que la HCQ, con o sin azitromicina, reduzca el riesgo de ventilación mecánica y que la tasa de mortalidad general aumentó con el tratamiento con HCQ (23).

Molina y cols, evaluaron los resultados virológicos y clínicos de 11 pacientes hospitalizados consecutivos que recibieron HCQ (600 mg / día durante 10 días) y azitromicina (500 mg el día 1, luego 250 mg días 2-5). El grupo de estudio incluyó 11 pacientes con una edad media de 58,7 años (rango, 20-77 años); 8 tenían comorbilidades significativas asociadas con malos resultados (es decir, obesidad en 2, cáncer sólido en 3, cáncer hematológico en 2 e infección por VIH en 1). Diez de los once pacientes tenían fiebre y recibieron oxígeno a través de una cánula nasal. En 5 días, un paciente falleció y dos fueron transferidos a la UCI. La HCQ y la azitromicina se suspendieron en un paciente debido al intervalo QT prolongado (24).

En el estudio de Mercurio y cols, se evaluó el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al uso de HCQ y azitromicina, a través de una cohorte de 90 pacientes diagnosticados con COVID-19 en un hospital de Massachusetts. La HCQ en monoterapia fue aplicada a todos los pacientes en dosis de 400 mg/día en los días 2 a 5, mientras que la combinación con azitromicina se aplicó al 59%. Los pacientes que recibieron combinación con azitromicina en sus características basales tenían menor duración del intervalo QT que los pacientes que recibieron solo HCQ. Sin embargo, en ellos se observó mayor cambio en la duración de QT (23 ms versus 5.5 ms). Además, los hallazgos del estudio indican que los pacientes con diuréticos de asa tienen mayor posibilidad de tener prolongación del segmento QT por encima de 500 ms (OR: 3.38, IC95% 1.03 a 11.08), al igual que los pacientes con dos o más criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Los pacientes con QT prolongado en condición basal (≥ 450 ms) tienen 7 veces la posibilidad de tener prolongaciones por encima de 500 ms que los pacientes que no tienen esta condición de base. Además, los puntajes Tisdale menores a siete tienen menor posibilidad de tener este evento adverso (OR: 0.78 IC95% 0.69 a 0.89) (25).

El estudio de Bessiere y cols, también evaluó la prolongación del intervalo QT dado el uso de HCQ y azitromicina en pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidado intensivo. Los hallazgos indican que el 93% de los pacientes presentaron incrementos en la duración del QT después del tratamiento antiviral suministrado entre 2 y 5 días. El 33% de los pacientes con HCQ en combinación con azitromicina aumentaron el intervalo QT a 500 ms, mientras que pacientes que solo recibieron HCQ solo el 5% presentó este evento, aunque debe tenerse en cuenta que algunos pacientes recibieron medicamentos con potencial efecto en el intervalo QT y en el estudio por su naturaleza descriptiva no se analiza la potencial confusión (26).

La última publicación al respecto data del 11 de mayo. Una cohorte retrospectiva y multicéntrica realizada por Rosenberg y cols, con 1438 pacientes de Nueva York, se evaluó el efecto de la HCQ y azitromicina solas o en combinación sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19. La comparación fue con ningún tratamiento de los analizados como exposición, aunque fueron posibles otras intervenciones farmacológicas. El 51.1% de los pacientes recibieron HCQ y azitromicina, el 19% HCQ, el 14.7% azitromicina y el 15.4% no tuvo exposición. La cohorte incluyó niños en algunos brazos de exposición. En el grupo expuesto a HCQ y azitromicina la mortalidad ocurrió en el 25.7%, en el grupo de HCQ en el 19.9%, en el grupo de azitromicina en el 10% y en el no expuesto fue de 12.7%. En el grupo HCQ y azitromicina el paro cardíaco y hallazgos anormales de ECG ocurrió en el 29.7% y 27.1%, respectivamente; en el grupo de HCQ en el 36.8% y 27.3%; en el grupo de azitromicina en 29.4% y 16.1% y en el grupo no expuesto en el 35% y 14% (27).

En el análisis multivariado no hubo diferencias entre los grupos comparados. Pacientes con HCQ y azitromicina comparados con el grupo de no exposición, el riesgo de mortalidad de muerte fue HR: 1.35 (IC95% 0.76 a 2.40), en HCQ versus no expuestos HR: 1.08 (IC95% 0.63 a 1.85), en azitromicina respecto a no expuestos fue de HR: 0.56 (IC95% 0.26 a 1.21) y azitromicina comparado con HCQ HR: 1.92 (IC95% 0.99 a 3.74). En los desenlaces de seguridad, la exposición a HCQ y azitromicina en comparación con no expuestos, duplicó el riesgo de presentar paro cardíaco (OR: 2.13 (IC95% 1.12 a 4.05), los demás grupos expuestos en comparación con no expuestos no fueron diferenciales. Tampoco hubo diferencias entre grupos expuestos versus no expuesto para hallazgos anormales de ECG (arritmia o fracción QT prolongada) (27).

Una revisión rápida de literatura evaluó eficacia y seguridad de CQ/HCQ en pacientes con COVID-19. Esta revisión incluyó algunos de los estudios presentados en este resumen de evidencia y reafirma la escasez de evidencia de eficacia de CQ/HCQ en el manejo de pacientes con COVID-19. Respecto, a la seguridad, sus hallazgos no incluyen las recientes publicaciones sobre CQ/HCQ en monoterapia o combinación con azitromicina, aunque reportan la presentación de eventos adversos no serios (28).

En la publicación de Mehra, basada en análisis de registro multinacional sobre uso de CQ/HCQ con o sin macrólido (claritromicina y azitromicina), recopiló datos de 671 hospitales alrededor del mundo, para un total de 96032 pacientes con COVID-19. El 15.5% de los pacientes recibió tratamiento y el porcentaje restante fue definido como control. La dosis diaria promedio de las diferentes intervenciones fueron, para cloroquina 765 mg durante 6.6 días, para HCQ fue 596 mg durante 4.2 días, para la combinación de CQ con un macrólido fue de 790 mg y 6.8 días y para la HCQ en combinación con macrólido fue de 597 mg por 4.3 días. Se estimó mayor mortalidad en grupos tratados respecto a los controles. El grupo que recibió HCQ en monoterapia tuvo 33.5% más riesgo de morir en el hospital durante el periodo de seguimiento (HR:1.33, IC95% 1.22 a 1.46), en el grupo de HCQ con un macrólido fue de 45% adicional (HR: 1.45, IC95% 1.37 a 1.53), para CQ el riesgo fue mayor en 36.5% (HR:1.36 IC95% 1.22 a 1.53) y en cloroquina en combinación con macrólido aumento del riesgo en 37% respecto al grupo control (HR: 1.37 IC95% 1.27 a 1.47). No se encontró beneficio del tratamiento con CQ/HCQ sola en combinación (29).

Discusión y conclusiones:

Desde hace varios años se han publicado reportes de seguridad respecto al uso de CQ/HCQ sola o en combinación con la azitromicina, que incluyen la prolongación del intervalo QT y su asociación con un mayor riesgo de muerte cardíaca (11,13–15). Por lo cual, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad del Ritmo Cardíaco, han publicado una postura sobre la arritmogenicidad de la HCQ y la azitromicina y formulado un protocolo para la evaluación y el monitoreo del QT durante la práctica clínica (15,16).

Los estudios in vitro realizados con CQ e HCQ, han demostrado actividad antiviral, sin embargo, encontramos evidencia contradictoria y débil respecto a la actividad antiviral o beneficio clínico de la combinación de HCQ y azitromicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19.

Hasta ahora, no existe evidencia que respalde el uso de CQ/HCQ en la profilaxis de SARS-CoV-2. La información disponible sobre la eficacia clínica de HCQ/CQ sola y combinada con azitromicina en el tratamiento de COVID-19 se basa principalmente en análisis preliminares de series retrospectivas, estudios de cohorte, observacionales o ensayos clínicos, con limitaciones metodológicas que impiden la generalización de sus resultados. Por lo que su uso debe ser cauteloso basado en principio de prevención, dado que las últimas publicaciones sugieren cardiotoxicidad de HCQ sola o en combinación con azitromicina.

Las restricciones encontradas en las publicaciones incluyen, limitada comparabilidad entre los grupos expuestos o de intervención, asignación arbitraria de intervenciones, el espectro de la enfermedad, la duración de seguimientos, tamaños de muestra con poder insuficiente para demostrar diferencias y análisis estadístico por protocolo. Si bien se reconoce que el estado de pandemia ha obligado a tomar medidas terapéuticas basados en los principios de beneficencia, se reafirma la necesidad de investigación de buena calidad en tiempo record.

Con la información recopilada se recomienda evitar el uso de CQ/HCQ en esquemas de monoterapia o combinación con macrólidos en pacientes con COVID-19, en virtud de la asociación con desenlaces cardiovasculares y mortalidad hospitalaria, al menos hasta que exista nueva evidencia al respecto. Por lo tanto, enfatizamos la responsabilidad de la academia, las sociedades científicas y las instituciones de generar recomendaciones informadas en la evidencia para orientar con seguridad y calidad la toma de decisiones, así como la generación de programas de investigación, innovación y desarrollo garantizando que estos regímenes farmacológicos no utilicen fuera del contexto de ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):533–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
2. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar;
3. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;105949.
4. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105945.
5. Chauhan A, Tikoo A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Med*. 2015 Nov;16(10):585–90.
6. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Aug;53(8):3416–21.
7. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005 Aug;2:69.
8. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020 May;177:104762.
9. FDA. EUA Chloroquine Phosphate Health Care Provider Fact Sheet, version date 4/3/2020 1. 2020;1–8.
10. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell*

Discov. 2020;6:16.

11. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.08.20054551. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/10/2020.04.08.20054551.abstract>
12. World Health Organization (WHO). The Cardiotoxicity of Antimalarials. World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting. 2017. 2017.
13. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein C. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med [Internet]. 2012 Aug 22;367(8):772–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1207269>
14. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(2):173–5.
15. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017 Apr;10(4).
16. American College of Cardiology. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 [Internet]. 2020.
17. Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC). Metodología de revisiones sistemáticas rápidas para la toma de decisiones en organizaciones de salud. 2019.
18. Chang R, Sun W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is Now. Preprints. 2020;
19. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadão AL, Garcez PP, Monteiro FL, et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. Viruses [Internet]. 2016 Nov 29;8(12):322. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916837>

20. 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 Mar;14(1):72–3.
21. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol* [Internet]. 2020 Apr 1; Available from: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>
22. Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb cl. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.07.20056424. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/16/2020.04.07.20056424.abstract>
23. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.16.20065920. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/23/2020.04.16.20065920.abstract>
24. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Medecine et maladies infectieuses*. France; 2020.
25. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. 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 Cardiol*. 2020 May;
26. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 May 1; Available

from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>

27. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* [Internet]. 2020 May 11; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
28. Chowdhury MDS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 May 2;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/acem.14005>
29. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Articles Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19 : a multinational registry analysis. *Lancet* [Internet]. 2020;6736(20):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)