

# EVIDENCIA SOBRE HIDROXICLOROQUINA Y AZITROMICINA EN EL TRATAMIENTO DE SARS-CoV-2

DIVISIÓN DE FARMACIA CLÍNICA

SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA

MAYO 2020



## Colaboradores

QF Mariana Arias, QF Rubén Hernández

## INTRODUCCIÓN

---

El presente documento, pretende hacer un análisis crítico de la literatura actual, con respecto al uso de hidroxicloquina sola o combinada con azitromicina en pacientes con SARS-CoV-2. Con el fin de entregar mayor información a los equipos de salud para un uso racional de este medicamento.

A continuación en la siguiente tabla, se puede apreciar el resumen de algunos aspectos relevantes de los 11 estudios analizados sobre hidroxicloquina en pacientes con COVID-19.

<b>Tipo de estudio</b>	
• Randomizado Controlado	3
• Prospectivo No Randomizado	4
• Retrospectivo	4
<b>Outcome primario</b>	
• Negativización de la PCR para SARS-CoV-2	4
• Mortalidad	4
• Evolución Clínica	3
<b>Población de estudio</b>	
• Paciente Crítico	1
• Enfermedad Moderada a Severa	4
• Enfermedad Leve	6
<b>Número de Pacientes incluidos</b>	
• 0-100	6
• 100-200	1
• 200-300	1
• 300-400	1
• Más de 400	2
<b>Dosis de HCQ utilizada</b>	
• 200 mg c/ 8 h	5
• 200 mg c/ 12 h	2
• 1200 mg/ d por 3 días y luego 800 mg/d	1
• 400 mg/d	1
• 400mg/12 h por 1 día y luego 200-400 mg/d	1
<b>Número de estudios que se utilizó HCQ más azitromicina</b>	
4	
<b>Efecto sobre el <i>outcome</i> primario</b>	
• Beneficio	5
• No Beneficio	6

**1- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 de gravedad moderada a severa.</li> <li>- Criterios de exclusión pacientes con daño hepático y renal.</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- Hidroxicloroquina (HCQ) 1200 mg/d por 3 días, luego 800 mg/d por 2-3 semanas según severidad.
<b>Comparador</b>	- Tratamiento Estándar (TE).
<b>Outcomes Primarios</b>	- Negativización de la PCR SARS-CoV-2 a los 28 días de seguimiento.
<b>Outcomes Secundarios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativización de la PCR SARS-CoV-2 a los días 4, 7, 10, 14 y 21.</li> <li>- Mejoría clínica al día 28.</li> </ul>
<b>Tipo de estudio</b>	- Randomizado, multicéntrico (16 centros).
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La mejoría clínica se evaluó a través de la resolución de síntomas: Temperatura <math>\leq 36.6^{\circ}\text{C}</math>, normalización de <math>\text{SatO}_2</math> (<math>&gt;94\%</math> a <math>\text{FiO}_2</math> ambiental), desaparición de tos, congestión nasal, dolor de garganta, producción de esputo y acortamiento de la respiración.</li> <li>- Tratamiento estándar: Fluidos EV, oxígeno, monitorización hemodinámica y de cuidados intensivos.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 75 pacientes con HCQ, 75 pacientes en el grupo TE.</li> <li>- Negativización de PCR al día 28: 85.4% grupo HCQ vs 81.3% TE.</li> <li>- Mediana para lograr negativización fue 7 días para HCQ versus 8 TE.</li> <li>- No hubo diferencias significativas en cuanto a la resolución de síntomas a los 28 días.</li> <li>- En el análisis post-hoc hubo diferencias significativas en cuanto alivio de los síntomas HR: 8.83 [IC95: 1.09-71.3] y reducción de PCR (6.98 vs 2.73; <math>p=0.045</math>).</li> <li>- Hubo diferencias en cuanto a RAM 8.8% en TE versus 30% con HCQ (10% diarrea).</li> </ul>
<b>Conclusión</b>	- El uso de HCQ no generó una mayor negativización de la PCR para SARS-CoV-2, pero alivió los síntomas clínicos. Hubo un aumento de las RAMs al usar HCQ, pero no son eventos serios.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No fue ciego.</li> <li>- La media de inicio de tratamiento con HCQ fue de 16 días desde el inicio de los síntomas.</li> <li>- No se realiza un análisis de subgrupos según la gravedad del cuadro. (el estudio menciona que se incluyeron pacientes con enfermedad moderada a severa).</li> <li>- No se obtuvo el número de pacientes necesarios calculados en el tamaño muestral para el análisis estadístico (360 pacientes) para el <i>outcome</i> primario, por lo tanto, no sabemos si la ausencia de diferencias significativas en el <i>outcome</i> primario se debe a que el tamaño muestral fue menor al requerido.</li> <li>- De los pacientes asignados a recibir HCQ, 6 no recibieron el medicamento, pero están incluidos en los resultados y en el análisis estadístico, salvo en el de seguridad.</li> <li>- Algunos pacientes recibieron otros tratamientos antivirales, pero no se especifica cuáles.</li> </ul>

**2- Mahevas M, Vieh-Ti T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: Edad 18-80 años, PCR positiva para SARS-CoV-2, con requerimientos de oxígeno mayor a 2 L/min.</li> <li>- Criterios de exclusión: Inicio HCQ antes de ingreso al hospital, uso de otro tratamiento experimental 48 h previo al ingreso (lopinavir/ritonavir, tocilizumab o remdesevir), falla orgánica que requiera ingreso inmediato a UCI, SDRA, alta de la UCI a cuidados estándar, limitación de esfuerzo terapéutico.</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg c/ 8 h las primeras 48 h de la hospitalización.
<b>Comparador</b>	- Inicio HCQ >48 h post hospitalización o no inicio.
<b>Outcomes Primarios</b>	- Admisión a UCI.
<b>Outcomes Secundarios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad primeros 7 días.</li> <li>- Desarrollo de Distress Respiratorio Aguda (SDRA).</li> </ul>
<b>Tipo de estudio</b>	- Retrospectivo, observacional.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó seguimiento a los pacientes desde el inicio de la hospitalización durante los primeros 7 días, se midió QTc a los días 3 y 5 de inicio de HCQ.</li> <li>- Se realizó un pareamiento de grupos por puntaje de propensión.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 181 pacientes incluidos: 84 recibieron HCQ y 97 cuidado estándar. Mediana de edad 60 años, 71% hombres.</li> <li>- La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de 7 días.</li> <li>- No hubo diferencias significativas en cuanto al ingreso a UCI (20.7% versus 22.1% en el grupo no HCQ) y mortalidad. (2.8% vs 4.6% en grupo no HCQ).</li> <li>- 8 pacientes requirieron suspensión de la terapia por prolongación del intervalo QTc.</li> </ul>
<b>Conclusión</b>	- El uso de HCQ no se asoció con una disminución del ingreso a UCI o mortalidad tras 7 días de hospitalización.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se reporta cálculo de tamaño muestral.</li> <li>- El estudio no es aleatorizado.</li> <li>- No es un estudio controlado, debido a que el grupo "control", también podía recibir, HCQ pero después de 48 h de la hospitalización.</li> <li>- Variables consideradas de mal pronóstico no estaban balanceadas entre el grupo de HCQ y el control. El grupo control tuvo más comorbilidades (sin reporte valor p).</li> <li>- Los pacientes fueron tratados en diferentes centros y el número de pacientes atendidos por centro tampoco fue balanceado.</li> <li>- 8 pacientes del grupo control recibieron hidroxiclороquina, no se reporta cual fue la mediana de tiempo de inicio de hidroxiclороquina en este grupo y la dosis.</li> <li>- No se reporta las causas de muerte.</li> </ul>

**3- Molina J, Delaugerre C, Le Goff, 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.**

<b>Pacientes</b>	- Criterios de inclusión: pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2. - Criterios de exclusión: -----
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg/8 h por 10 días + azitromicina 500 mg por una vez, luego 250 mg c/24 h para completar 5 días.
<b>Comparador</b>	-----
<b>Outcomes Primarios</b>	- Cura virológica
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Mortalidad, ingreso a UCI.
<b>Tipo de estudio</b>	- Reporte de casos (descriptivo, no randomizado y unicéntrico).
<b>Metodología</b>	-Se describen los <i>outcomes</i> clínicos y virológicos de 11 pacientes en tratamiento con HCQ + azitromicina.
<b>Resultados</b>	- 7 hombres, mediana de edad 58 años. - 8 pacientes con comorbilidades de riesgo (obesidad, cáncer hematológico y de tumores sólidos, VIH). - 10 pacientes presentaron fiebre al inicio del tratamiento y recibieron oxígeno. - 1 paciente murió, 2 fueron transferidos a la UCI. - 1 paciente requirió suspensión del tratamiento por prolongación del QTc de 405 a 470 ms. - 8/10 pacientes tuvieron PCR para SARS-CoV-2 positiva al 5° o 6° día de tratamiento (no se realizó el test al paciente que murió).
<b>Conclusiones</b>	- No se encontró evidencia de la actividad antiviral de HCQ o del beneficio clínico del uso de HCQ más azitromicina en pacientes hospitalizados con COVID-19.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	- El tamaño de muestra es pequeño. - No se reporta cálculo de tamaño muestral. (Se requiere, aunque sea estudio descriptivo, se podría utilizar la fórmula de cálculo para estimar una proporción). - No se describe el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas al inicio de tratamiento.

**4- Chen J, Damping L, Ping L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) (análisis de abstract)**

<b>Pacientes</b>	- Criterios de inclusión: pacientes con COVID-19 confirmado. - Criterios de exclusión: -----
<b>Intervención</b>	-HCQ 400 mg por 5 días
<b>Comparador</b>	- TE
<b>Outcomes Primarios</b>	- Negativización de la PCR para SARS-Cov-2.
<b>Outcomes Secundarios</b>	-----
<b>Tipo de estudio</b>	- Randomizado, controlado.
<b>Metodología</b>	- Los pacientes fueron enrolados prospectivamente y randomizados 1:1 al grupo de HCQ y tratamiento estándar.
<b>Resultados</b>	- 30 pacientes randomizados 1:1 - No hubo diferencias significativas en la cantidad de pacientes que lograron cura virológica 13 en el grupo de HCQ (86.7%) vs 14 pacientes (93.3%) en el tratamiento estándar. - No hubo diferencias significativas en el tiempo de negativización de la PCR para SARS-CoV-2 (4 vs 3 días). - No hubo diferencias significativas en la resolución de la fiebre, número de pacientes que tuvieron progresión radiológica y mejoría clínica. - No hubo diferencias significativas en cuanto a las RAM, siendo las principales diarrea y elevación de las pruebas hepáticas, 4 pacientes (26.7%) en el grupo HCQ y 3 pacientes (20%) en el grupo de TE.
<b>Conclusiones</b>	- Se requieren estudios de mayor tamaño muestral para determinar el efecto de HCQ en el tratamiento de COVID-19.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	- No se reporta cálculo de tamaño muestral. - No se describe en que consiste el cuidado estándar. - Se desconocen las características basales de los pacientes porque el estudio está escrito en idioma chino. - Se desconoce la gravedad de los pacientes.

**5- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en hospitales de veteranos con diagnóstico de SARS-CoV-2, entre 9 de marzo al 11 de abril.</li> <li>- Criterios de exclusión: -----</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ y HCQ más azitromicina.
<b>Comparador</b>	- TE
<b>Outcomes Primarios</b>	- Mortalidad o alta del centro hospitalario.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Requerimientos de VMI.
<b>Tipo de estudio</b>	- Retrospectivo.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los datos fueron extraídos de la infraestructura computacional e informática de los asuntos de veteranos (VINCI sigla en inglés).</li> <li>- Para disminuir los sesgos de un estudio retrospectivo crearon “propensity scores”, utilizando regresiones logísticas multinomiales. En estos scores fueron incluidas todas las características clínicas y exámenes de laboratorio en el momento de la hospitalización.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 385 pacientes, de los cuales 368 fueron hombres. Por lo que, se excluyeron las mujeres de este estudio. 97 pacientes con HCQ 97, 113 con HCQ + azitromicina, TE 158.</li> <li>- Respecto a las características basales: hubo diferencias significativas entre los 3 grupos cuanto a la saturación de oxígeno, presión arterial sistólica (PAS&gt;159: 19.6%HCQ, 9.7% HCQ + azitromicina, 9.5% TE), pruebas hepáticas y albúmina.</li> <li>- También, hubo diferencias significativas en cuanto al valor de hematocrito, eritrocitos, leucocitos, linfocitos, plaquetas, troponinas y antecedentes de ACV.</li> <li>- La mortalidad de los grupos fue de: 27.8% HCQ, 22.1% HCQ + azitromicina y 11.4% TE.</li> <li>- No hubo diferencias significativas en cuanto a VMI (13.3% HCQ vs 6.9% HCQ + azitromicina vs 14.1% TE; p=0.54) y número de pacientes dados de alta entre los grupos (72.2% HCQ vs 77.9% HCQ + azitromicina vs 88.6%; valor p no reportado)</li> <li>- No hubo diferencias significativas en los HR ajustados para VMI de HCQ sola (HR: 1.43 [IC95: 0.53-3.79]) o asociada con azitromicina (HR: 0.43 [IC95: 0.16-1.12])</li> <li>- Respecto a los HR ajustados para mortalidad, HCQ monoterapia tiene un HR significativo (HR: 2.61 [IC95: 1.1-6.17]) no así HCQ+ azitromicina (HR: 1.14 [IC95: 0.56-2.32]).</li> </ul>
<b>Conclusiones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se observó una mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19 que utilizaron HCQ.</li> <li>- El uso de HCQ o HCQ más azitromicina no redujo el riesgo de iniciar VMI en pacientes con COVID-19.</li> </ul>
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es retrospectivo.</li> <li>- No se reporta cálculo de tamaño muestral.</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>- Había diferencias significativas en cuanto a las características basales entre los grupos, principalmente en cuanto a PAS, linfocitos, PCR, plaquetas y troponinas.</li><li>- No se reporta si los pacientes con HCQ recibieron otro tratamiento antiviral.</li><li>- No se menciona el tiempo desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento.</li></ul> |
|--|--|



**6-Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: Pacientes hospitalizados mayores de 12 años, con PCR SARS-CoV-2 nasofaríngea positiva.</li> <li>- Criterios de exclusión: Retinopatía, deficiencia de G6PD, prolongación QT, embarazo y lactancia.</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg c/8 h por 10 días.
<b>Comparador</b>	- Pacientes que no recibieron el tratamiento o con criterios de exclusión.
<b>Outcomes Primarios</b>	- Cura virológica al día 6.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Velocidad de cura virológica, clínicos (fiebre, frecuencia respiratoria, días de hospitalización y mortalidad) y reacciones adversas.
<b>Tipo de estudio</b>	- Prospectivo no randomizado
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se calculó un tamaño muestral de 48 pacientes, asumiendo una efectividad del 50% de HCQ al día 7.</li> <li>- Seguimiento de 14 días, cuando fue posible se tomaron muestras nasofaríngeas.</li> <li>- Los pacientes fueron clasificados en 3 categorías: asintomáticos, infección respiratoria del tracto superior (rinitis, faringitis o fiebre aislada y mialgia), infección respiratoria del tracto inferior (neumonía o bronquitis).</li> <li>- 6 pacientes del grupo HCQ recibieron profilaxis bacteriana con azitromicina 500 mg por una vez, luego 250 mg c/24 h por 4 días.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 42 pacientes totales, de los cuales 6 fueron excluidos posteriormente, porque no tuvieron el seguimiento completo de los 6 días. Por lo tanto, fueron incluidos 36 pacientes: de los cuales 20 recibieron hidroxycloquina, 16 grupo control.</li> <li>- 16.7% de los pacientes fueron asintomáticos, 61.1% enfermedad respiratoria alta y 22.2% enfermedad respiratoria baja.</li> <li>- Hubo diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes que logró negativización de la PCR de SARS-CoV-2 a los días 3-4-5 y 6. Al día 6 el 70% de los pacientes con HCQ tuvieron PCR negativa versus el 12.5% del grupo control (p=0.001).</li> <li>- 100% de los pacientes tratados con HCQ + azitromicina tuvieron cura virológica al día 6.</li> <li>- No muestran resultados relacionados a los <i>outcomes</i> secundarios.</li> </ul>
<b>Conclusión</b>	- HCQ es eficiente en eliminar la carga viral nasofaríngea del SARS-CoV-2, efecto potenciado por azitromicina.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No fue randomizado y no se alcanzó el tamaño muestral calculado.</li> <li>- El grupo control eran pacientes de otros centros o que no recibieron tratamiento con HCQ.</li> <li>- En el análisis estadístico, no hubo ajuste por variables como edad, severidad de la enfermedad, sexo, tiempo de inicio de los síntomas y centro de salud.</li> <li>- De los pacientes excluidos (6): 3 fueron trasladados a la UCI (todos mantenían PCR positiva) y 1 murió (tenía PCR negativa el día previo al fallecimiento).</li> <li>- Los tiempos de toma de PCR no fueron estandarizados, salvo la muestra al día 6.</li> <li>- No se reportaron comorbilidades de los pacientes y condiciones basales de riesgo.</li> </ul>

**7-Barbosa J, Kaitis D, Freedman, R, et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: Pacientes con PCR nasofaríngea positiva para SARS-CoV-2.</li> <li>- Criterios de exclusión: -----</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 400 mg c/12 h por 24-48 h carga, 200-400 mg c/24 h por 3 a 4 días.
<b>Comparador</b>	- TE
<b>Outcomes Primarios</b>	- Diferencias en recuento de linfocitos, razón neutrófilos/linfocitos y requerimiento de oxígeno durante 5 días desde el inicio del seguimiento.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Mortalidad.
<b>Tipo de estudio</b>	- Retrospectivo.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2. Debido, a que en un centro el resultado del examen estuvo disponible 24 h posteriores a la toma de muestras y en los otros 7 días después, los autores consideran esta realidad como una cuasi-randomización.</li> <li>- Se registraron variables sociodemográficas, el recuento de neutrófilos, linfocitos y los requerimientos de oxígeno en el momento de la admisión y a los días 1 y 5.</li> <li>- Fueron consideradas comorbilidades de alto riesgo: asma, EPOC, IC, diabetes, cáncer hematológico, uso de prednisona <math>\geq 20</math> mg.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 32 pacientes en grupo de HCQ y 31 en cuidado estándar.</li> <li>- El grupo de HCQ tuvo un mayor requerimiento de oxígeno durante los 5 días de seguimiento (<math>p=0.013</math>).</li> <li>- El grupo de HCQ tuvo una tendencia (<math>p=0.051</math>) a un aumento en la razón neutrófilos/linfocitos.</li> <li>- De acuerdo a la regresión logística multivariada el uso de HCQ y la edad, fueron predictores independientes del aumento en el requerimiento de oxígeno de los pacientes, con un OR de 7.18 [IC95: 1.5-34.51] (<math>p= 0.014</math>) y 1.05 [IC95: 1.01-1.1] (<math>p= 0.026</math>).</li> <li>- Un análisis de subgrupos en 38 pacientes sin comorbilidades de alto riesgo y no intubados al ingreso, mostró diferencias significativas en aumento de requerimiento de oxígeno en el grupo de HCQ (<math>p=0.041</math>) y razón neutrófilos/linfocitos en el grupo de HCQ (<math>p=0.043</math>), junto con una tendencia a un aumento en la tasa de intubación en el grupo de HCQ (<math>p=0.051</math>)</li> </ul>
<b>Conclusión</b>	- El uso de hidroxycloroquina se asoció a un aumento en el requerimiento de soporte ventilatorio. No hubo beneficios en mortalidad, linfopenia o en la razón neutrófilos/linfocitos.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es un estudio retrospectivo, no hay cálculo de tamaño muestral.</li> <li>- Los pacientes con HCQ fueron comparados con pacientes atendidos en diferentes centros.</li> <li>- Hubo pacientes que recibieron HCQ antes de tener el resultado de la PCR. Este número no está reportado, tampoco en que centros fueron tratados y cuantos días después de la toma de muestra se inició el tratamiento.</li> <li>- Los pacientes en el grupo de HCQ tuvieron un requerimiento basal de oxígeno mayor que el grupo de cuidado estándar.</li> <li>- En los resultados se muestra la comparación en el número de comorbilidades de alto riesgo, pero no por tipo.</li> </ul>

**8-Zhaowei Chen, Profile Jijia Hu, Zongwei Zhang, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, con PCR SARS-CoV-2 positiva, imagen radiológica compatible con neumonía, razón SaO<sub>2</sub>/SpO<sub>2</sub> &gt; 93% o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &gt; 300.</li> <li>-Criterios de exclusión: pacientes que recibieron algún tratamiento experimental para COVID-19 30 días previos al estudio, pacientes críticos, retinopatía, arritmias o bloqueos, enfermedad hepática severa (Child-Pugh ≥C o AST&gt;2 veces el normal), embarazo, lactancia, Clearance de creatinina ≤ 30 ml/min o terapia de reemplazo renal, posibilidad de ser trasladado durante las primeras 72 h.</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg c/12 h por 5 días.
<b>Comparador</b>	- TE
<b>Outcomes Primarios</b>	- Recuperación clínica y radiológica.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Tiempo de recuperación.
<b>Tipo de estudio</b>	- Randomizado controlado.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 días post inicio del estudio se evaluó el tiempo de recuperación clínica, el cual fue definido como el tiempo en el cual se logró la normalización de la temperatura y el alivio de la tos sostenidos por más de 72 h. Además, se estudiaron cambios radiológicos entre el día 0 previo al inicio del estudio y al día 6.</li> <li>- TE: antivirales, antimicrobianos, oxígeno, inmunoglobulina, con o sin corticoides.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 62 pacientes incluidos en el estudio.</li> <li>- Hubo diferencias significativas en cuanto al tiempo de resolución de la fiebre (2.2 vs 3.2 días en el grupo control) y tos (2 vs 3 días en el grupo control)</li> <li>- 2 pacientes tuvieron RAM en el grupo de HCQ, uno tuvo <i>rash</i>, el otro paciente tuvo cefalea.</li> <li>- Hubo diferencias significativas en cuanto a la mejora imagenológica en el TAC. (HCQ 80%, control (54.8%, p=0.047).</li> </ul>
<b>Conclusión</b>	- El tratamiento con HCQ acortó el tiempo de recuperación y contribuyó a la resolución radiológica.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se reporta cálculo de tamaño muestral.</li> <li>- Se excluyeron los pacientes críticos, con falla renal y hepática.</li> <li>- No se informa cuantos pacientes del grupo control e intervención recibieron corticoides, selección de este y dosis, tampoco se informa respecto a inmunoglobulina.</li> <li>- Hubo pacientes que no tuvieron tos y/o fiebre al inicio del estudio, por lo que no queda claro como contribuyeron al análisis de efectividad.</li> <li>- El seguimiento fue de 5 días, por lo que si un paciente tuvo fiebre o tos posterior a este período no fue considerado para el análisis.</li> <li>- No queda claro si las 72 h de recuperación requeridas para la resolución de la fiebre y tos, fueron evaluadas cuando excedían los 5 días de seguimiento.</li> <li>- El análisis estadístico asumió una distribución normal, no se evaluó la distribución de los datos para definir el análisis.</li> </ul>

**9-Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados en la unidad de infectología con PCR SARS-CoV-2 positiva con al menos tres días de tratamiento y al menos 6 días de seguimiento.</li> <li>- Criterios de exclusión: -----</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg c/8 h + azitromicina 500 mg c/24 h por un día, luego 250 mg c/24 h por cuatro días.
<b>Comparador</b>	-----
<b>Outcomes Primarios</b>	- Evolución clínica y cura virológica.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Estadía hospitalaria.
<b>Tipo de estudio</b>	- Descriptivo, prospectivo.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó seguimiento a los pacientes hospitalizados en la unidad de infectología del hospital.</li> <li>- Los pacientes fueron divididos en dos categorías, infección del tracto respiratorio superior y pacientes con neumonía.</li> <li>- Se utilizó el puntaje nacional de alerta temprana (NEWS), el cual se utilizó para definir el riesgo de deterioro clínico: bajo riesgo (0-4), riesgo intermedio (5-6), riesgo alto <math>\geq 7</math></li> <li>- Pacientes con neumonía y score de NEWS <math>\geq 5</math> se inició ceftriaxona.</li> <li>- Se controló diariamente PCR nasofaríngea hasta el alta, aunque algunos pacientes se les realizó el seguimiento con PCR después del alta.</li> <li>- Criterios de alta: inicialmente 2 PCR para SARS-CoV-2 negativas, luego 1 PCR negativa.</li> <li>- Se realizó un ECG el día previo al inicio del tratamiento y dos días después del inicio. El tratamiento no fue iniciado o fue suspendido si el QTc &gt; 500 ms. Si el QTc se encontraba entre 460 y 500 ms el infectólogo junto con un cardiólogo evaluaron el riesgo/beneficio.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80 pacientes, mediana de edad 52 años, 57.5% tuvo al menos una comorbilidad considerada de riesgo, siendo HTA, diabetes y LCFA las más frecuentes.</li> <li>- 5 días promedio desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento.</li> <li>- 53.8% pacientes con neumonía, 15% tuvieron fiebre, 15% requirieron oxígeno.</li> <li>- 92% tuvieron un score de NEWS bajo.</li> <li>- Se suspendió el tratamiento en 1 paciente por riesgo de interacción con otro fármaco.</li> <li>- 81.3% de los pacientes tuvieron un desenlace favorable siendo dados de alto o enviados a un servicio de menor complejidad.</li> <li>- La hospitalización promedio fue de 4.6 días.</li> <li>- 3 pacientes fueron enviados a la UCI, de los cuales 2 mejoraron.</li> <li>- 83% de los pacientes negativizaron la PCR al día 7 y 93% al día 8.</li> </ul>

<b>Conclusión</b>	- La asociación de HCQ + azitromicina es un tratamiento beneficioso del COVID-19 y puede ser efectivo en reducir el contagio.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- No se reporta cálculo de tamaño muestral.</li><li>- No hay grupo comparador.</li><li>- La mayoría de los pacientes con neumonía tuvo un score de NEWS bajo y requerimientos bajos de oxígeno.</li><li>- Cambió el criterio de alta dos veces durante el estudio. Primero los pacientes debían tener dos PCR para SARS-CoV-2 negativas (mayor a 35 ciclos para detección), luego una sola PCR con un punto de corte diferente (mayor a 34 ciclos), finalmente el criterio de alta no fue por PCR sino por una buena respuesta clínica y buena adherencia al tratamiento.</li></ul>

**10-Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France.**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: pacientes hospitalizados y ambulatorios con PCR positiva para SARS-CoV-2, tratados al menos 3 días y con un seguimiento de al menos 9 días.</li> <li>- Criterios de exclusión: deficiencia de G6PD, embarazadas y niños.</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg cada 8 h por 10 días + azitromicina 500 mg c/24 h por un día, luego 250 mg c/24 h por 4 días.
<b>Comparador</b>	-----
<b>Outcomes Primarios</b>	- Mortalidad o ingreso a UCI después de 3 días de tratamiento.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Deterioro clínico con requerimiento de oxígeno, hospitalización prolongada (mayor a 10 días) y persistencia de PCR y cultivo positivo.
<b>Tipo de estudio</b>	- Observacional prospectivo.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó seguimiento con PCR para SARS-CoV-2 a los días 2, 6 y 10.</li> <li>- Se utilizó el puntaje nacional de alerta temprana (NEWS), el cual se utilizó para definir el riesgo de deterioro clínico: bajo riesgo (0-4), riesgo intermedio (5-6), riesgo alto <math>\geq 7</math></li> <li>- Pacientes con neumonía y score de NEWS <math>\geq 5</math> se inició ceftriaxona o ertapenem.</li> <li>- Se compararon las características basales entre los pacientes con resultados clínicos favorables y desfavorables (muerte, traslado a UCI, hospitalización por <math>\geq 10</math> días).</li> <li>- También, se compararon las características entre los pacientes con persistencia de SARS-CoV-2 positivo al día 10 de tratamiento y los pacientes con resultados clínicos favorables.</li> <li>- Se comparó la mortalidad del hospital respecto a la mortalidad del resto de los centros de salud de la ciudad de Marsella.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1061 pacientes tratados, 492 hombres (46,4%), edad promedio 43.6 años.</li> <li>- 95% de los pacientes tenían un score de NEWS bajo.</li> <li>- 6.4 días promedio (<math>\pm 3.8</math>) desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento.</li> <li>- 469 pacientes (65.7%) tenían un scanner compatible con neumonía, 20.5% con un score de NEWS intermedio y 2.2% alto.</li> <li>- 973 pacientes (91.7%) tuvieron un outcome clínico favorable.</li> <li>- 46 pacientes (4.3%) tuvieron un outcome clínico desfavorable: 10 trasladados a la UCI, 8 murieron y 31 tuvieron estadía hospitalaria prolongada. Estos pacientes tuvieron una mediana de edad significativamente mayor respecto al grupo favorable (69 vs 42, <math>p &lt; 0.001</math>) y más comorbilidades reportadas como HTA (50%), diabetes (19.6%), enfermedad coronaria (19.6%) y cáncer (15.2%) (<math>p &lt; 0.001</math>). También, los niveles plasmáticos de hidroxiclороquina fueron significativamente menores (<math>&lt; 0.1</math> mcg/ml) en el grupo desfavorable (<math>p &lt; 0.001</math>).</li> <li>- La edad [OR 1.11; IC95: 1.07-1.15] y severidad inicial [OR 10.05; IC95: 3.16-32.02] se asociaron a un outcome clínico desfavorable.</li> <li>- 47 pacientes (4.4%) tuvieron un outcome virológico desfavorable, lo que se asoció a una alta carga viral en el momento del diagnóstico.</li> <li>- La mortalidad fue menor (0.75%) respecto a otros centros de salud que utilizaron otros tratamientos (3.2%).</li> </ul>

<b>Conclusión</b>	- La combinación temprana de HCQ y azitromicina es un tratamiento seguro y eficiente para el COVID-19
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Estudio observacional.</li><li>- No se reporta el número de pacientes ambulatorios y hospitalizados.</li><li>- No hay grupo comparador.</li><li>- La mayoría de los pacientes con neumonía tuvo un score de NEWS bajo y requerimientos bajos de oxígeno.</li></ul>

**11-Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19**

<b>Pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de inclusión: pacientes críticos con PCR positiva para SARS-CoV-2, con scanner pulmonar compatible con COVID-19 y una de las siguientes características: VMI, shock séptico, falla orgánica con requerimiento de monitorización en UCI.</li> <li>- Criterios de exclusión: -----</li> </ul>
<b>Intervención</b>	- HCQ 200 mg c/12 h por 7-10 días.
<b>Comparador</b>	- TE
<b>Outcomes Primarios</b>	- Mortalidad.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Efecto en citoquinas inflamatorias.
<b>Tipo de estudio</b>	- Retrospectivo.
<b>Metodología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizó una revisión de la evolución médica, scanner pulmonar, exámenes de laboratorio (citoquinas inflamatorias, leucocitos, entre otros), tratamientos y desenlace clínico (muerte o alta).</li> <li>- La comparación de variables continuas fue por el test de Wilcoxon y de variables cateagóricas por Chi-cuadrado.</li> <li>- Las curvas de sobrevida fueron hechas por Kaplan-Meier y comparadas por el test de log-rank.</li> <li>- Se realizó una regresión de Cox para determinar los HR.</li> <li>- Se realizó un análisis multivariado ajustando por edad, HTA, diabetes, enfermedad coronaria, EPOC, saturación de oxígeno y otros fármacos para tratamiento de SARS-CoV-2</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 568 pacientes críticos: 358 fueron hombres, mediana de edad 68 años.</li> <li>- 48 pacientes recibieron HCQ.</li> <li>- No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, genero, comorbilidades y severidad.</li> <li>- 247 pacientes murieron (43.5%). 9/48 en el grupo HCQ (18.8%) vs 238/520 TE (45.8%) (p&lt;0.001).</li> <li>- La estadía hospitalaria fue de 32 días (26-41) en el grupo HCQ vs 30 (18-40) en el grupo TE (p=0.098).</li> <li>- Los tratamientos para manejo de COVID-19 fueron similares en ambos grupos: antivirales (lopinavir/ritonavir, rivabirina o entecavir) 41.7% en el grupo HCQ y 44.4% en TE (p=0.71), inmunoglobulina 52.1% en el grupo de HCQ y 47.1% en TE (p=0.51), estimulador inmune 16.7% en HCQ y 17.3% TE (p=0.91). Excepto en el porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos 77.1% HCQ y 89.4% TE (p=0.01) e interferón 0% HCQ vs 10.4% TE (p=0.01).</li> <li>- HCQ se asoció a una disminución en la mortalidad HR no ajustado 0.33 [IC95: 0.17-0.64; p=0.01]</li> <li>- En el análisis de regresión multivariado ajustado por edad, diabetes, HTA, enfermedad coronaria, EPOC y saturación de oxígeno, el uso de HCQ se asoció a una disminución significativa en mortalidad con un HR: 0.32 [IC95: 0.16-0.62; p=0.001].</li> <li>- HCQ también, se asoció a una menor mortalidad en el análisis ajustado por otros tratamientos para el manejo de COVID-19, HR: 0.33 [IC95: 0.17-0.65; p=0.001]</li> <li>- HCQ disminuyó significativamente los niveles de IL-6 desde una mediana 22.2 pg/ml (8.3-118.9) a una mediana de 5.2 pg/ml (3.0-23.4) (p=0.002), no así el tratamiento estándar.</li> </ul>



<b>Conclusión</b>	- HCQ se asoció a una disminución significativa de la mortalidad a través de la atenuación en la tormenta de citoquinas.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- No se reporta cálculo de tamaño muestral.</li><li>- No se reporta si hubo diferencias entre el grupo HCQ y TE para lopinavir/ritonavir, entecavir y rivabirina por separado.</li><li>- No se informa a que corresponde el estimulador inmune.</li><li>- No queda claro si hubo diferencias en el tipo de antimicrobianos utilizados entre grupos.</li><li>- No queda claro si hubo diferencias en cuanto al manejo del shock entre los grupos dosis de vasopresores, terapia de reemplazo renal, uso de corticoides.</li></ul>

**12-Silva MG, De Almeida F, Sousa V, 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 clinical trial (CloroCovid-19 Study).**

<b>Pacientes</b>	-Criterios de inclusión: mayores de 18 años, con al menos una de las siguientes características: FR>24 l/min, FC >125 l/min (en ausencia de fiebre), SatO2<90 a FiO2 ambiental, shock (PAM<65 mmHg). -Criterios de exclusión: no se mencionan.
<b>Intervención</b>	600 mg cloroquina c/12 h por 10 días (dosis total acumulada 12 gr)
<b>Comparador</b>	450 mg cloroquina c/12 h por un día, luego 450 mg c/24 h por 4 días (dosis total acumulada 2,7 gr).
<b>Outcomes Primarios</b>	Mortalidad al día 28 de seguimiento.
<b>Outcomes Secundarios</b>	- Seguridad: RAM, RAM serias, suspensión del tratamiento. - Efectividad: mortalidad al día 13, mejoría clínica, ECG al día 12 y 28 de seguimiento, duración de VMI o requerimientos de oxígeno.
<b>Tipo de estudio</b>	Randomizado, controlado, doble ciego.
<b>Metodología</b>	- Los pacientes fueron incluidos antes de tener el resultado de PCR para SARS-CoV-2. - El cálculo de tamaño muestral fue de 440 pacientes. Se asumió que la mortalidad en paciente crítico COVID-19 sin tratamiento es de un 20% y que el tratamiento en cualquiera de las dosis reduciría la mortalidad en un 50%. - Todos los pacientes recibieron ceftriaxona 1 gr c/12 h por 7 días y azitromicina 500 mg c/24 hrs por 5 días. También, recibieron oseltamivir 75 mg c/12 h por 5 días cuando se sospechó influenza. - Se controló PCR SARS-Cov-2 al día 0 y 4 de tratamiento.
<b>Resultados</b>	A los 13 días de seguimiento: - 81 pacientes incluidos (41 pacientes en la dosis elevada y 40 en el grupo de dosis bajas). - 62/81 (76,5%) pacientes tuvieron PCR positiva para SARS-CoV-2. - Seguridad: 1 paciente tuvo rabdomiolisis, 2 pacientes tuvieron taquicardia ventricular y murieron en el grupo de dosis altas de cloroquina. - Murieron 16/41 (39%) pacientes en el grupo de dosis altas versus 6/40 (15) en el de dosis bajas, la mortalidad global fue de 27%. - Todos los pacientes recibieron azitromicina, el 92.5% del grupo de dosis altas y el 86.8% del de dosis bajas recibieron oseltamivir. - De 73 pacientes que tuvieron control de ECG al día 13, 11 tuvieron un QTc>500 msec, 4/36 (11.1%) en el grupo de dosis bajas y 7/37 (18.9%) en el de dosis altas.
<b>Conclusión</b>	No se debe utilizar una dosis mayor de cloroquina debido a los riesgos en la seguridad.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	- El cálculo de tamaño muestral fue en relación a un grupo control sin tratamiento. Sin embargo, en el estudio no se incluyó un grupo control.

- No se registraron errores de administración, ni ajustes de dosis por falla renal o hepática.
- Los pacientes mayores de 75 años (n=5) fueron enrolados únicamente en el grupo de dosis altas.
- La frecuencia de comorbilidades cardiovasculares fue mayor en el grupo de dosis altas de hidroxiclороquina (17.9%) respecto del grupo con dosis bajas (0%) (p=0.05).
- No es factible evaluar la efectividad de los tratamientos en este estudio, debido a que no hubo grupo control. La mortalidad de los grupos de hidroxiclороquina dosis alta y baja fue comparada con la mortalidad de pacientes sin tratamiento de un meta-ánalisis (167/990; 16.8% [IC95: 14.5-19.2]) de dos estudios realizados en china: Zhou et al. (Lancet, 2020) y Chen et al. (BMJ, 2020).
- Respecto de la seguridad de las terapias, se reporta que del total de pacientes que murieron dos tuvieron taquicardia ventricular previo al fallecimiento. Sin embargo, no se informa que valor de QTc tenían estos pacientes.
- No se informa cuantos pacientes fallecidos tenían un QTc>500 mseg. Sin embargo, los autores especulan que la mayor mortalidad en el grupo de dosis altas no se debe a eventos relacionados con prolongación del QTc dado que no hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con QTc>500 mseg entre los grupos (11.1% dosis bajas, 18.9% dosis altas; p=0.51)