

Experiencia del uso de cloroquina en pacientes con COVID-19

Experience of chloroquine use in COVID-19 patients

Teresa Suárez Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0001-7937-6518>

Rubén González Tabares^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4076-8650>

Frank Abel Acosta González¹ <https://orcid.org/0000-0003-0607-6658>

Evián Oliva Villa¹ <https://orcid.org/0000-0002-3077-9970>

Sandy Fidel Rodríguez Reyes¹ <https://orcid.org/0000-0001-9499-316X>

Ivelyse Cabeza Echevarría¹ <https://orcid.org/0000-0003-2458-8294>

Yanet Acosta Piedra¹ <https://orcid.org/0000-0002-9735-3325>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Dr. Mario Muñoz Monroy”. Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rubengt@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es una pandemia sin tratamiento específico hasta el momento del presente estudio. La cloroquina ha sido uno de los medicamentos aplicado por sus efectos antivirales *in vitro*.

Objetivo: Identificar el efecto de la cloroquina sobre pacientes atendidos con COVID-19 en relación con parámetros humorales, estadía hospitalaria, complicaciones y mortalidad.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo, con 181 casos positivos a SARS-CoV-2, divididos en dos grupos de estudio según el uso. El grupo 1 (n = 154) los que se trataron con cloroquina y grupo 2 (n = 27) los que no la recibieron. Se identificaron antecedentes patológicos personales, tratamiento antimicrobiano, parámetros humorales al ingreso y entre el sexto y octavo día de ingreso, estadía hospitalaria, complicaciones y muerte. Se utilizó la prueba de la ji al cuadrado, prueba U de Mann-Whitney y la de rango con signo de Wilcoxon según conveniencia.

Resultados: el grupo 2 tuvo mayor proporción de arritmia ($n = 4$; 14,8 %), demencia ($n = 2$; 7,4 %), otro antecedente ($n = 12$; 44,4 %) y valores más altos de leucocitos ($m = 7,25 \times 10^9/L$; RIC: 4,55 – 9,55 vs. $m = 4,8 \times 10^9/L$; RIC: 3,95 – 6,8) y fosfatasa alcalina ($m = 94$ U/L; RIC: 84 – 125 vs. $m = 83$ U/L; RIC: 66 – 98) que el grupo 1 al ingreso. Todos los parámetros humorales al sexto a octavo día, la estadía hospitalaria y las proporciones de complicaciones y muerte en ambos grupos fueron similares.

Conclusiones: No se identificó efecto atribuible al uso de cloroquina sobre los pacientes con COVID-19, en cuanto a parámetros humorales, estadía hospitalaria, frecuencia de complicaciones o mortalidad.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; antiinfecciosos; cloroquina; estudios observacionales como asunto; resultado del tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a pandemic without specific treatment at the time of this study. Chloroquine has been one of the drugs applied due to its *in vitro* antiviral effects.

Objective: To identify the effect of chloroquine on patients treated with COVID-19 in relation to humoral parameters, hospital stay, complications and mortality.

Methods: Retrospective observational study, with 181 positive cases of SARS-CoV-2, divided into two study groups according to use. Group 1 ($n = 154$) those treated with chloroquine and group 2 ($n = 27$) those who did not receive it. Personal pathological history, antimicrobial treatment, humoral parameters were identified at admission and between the sixth and eighth day of admission, hospital stay, complications and death. The squared *ji* test, Mann-Whitney U test and Wilcoxon's sign rank test were used according to convenience.

Results: Group 2 had a higher proportion of arrhythmia ($n = 4$; 14.8%), dementia ($n = 2$; 7.4%), other background ($n = 12$; 44.4%) and higher values of leukocytes ($m = 7.25 \times 10^9/L$; RIC: 4.55 – 9.55 vs. $m = 4.8 \times 10^9/L$; RIC: 3.95 – 6.8) and alkaline phosphatase ($m = 94$ U/L; RIC: 84 – 125 vs. $m = 83$ U/L; RIC: 66 – 98) that group 1 upon admission. All humoral parameters on the sixth and eighth days, hospital stay, and proportions of complications and death in both groups were similar.

Conclusions: No effect attributable to the use of chloroquine on patients with COVID-19 was identified in terms of humoral parameters, hospital stay, frequency of complications or mortality.

Keywords: coronavirus infections; anti-infectives; chloroquine; observational studies as a subject; result of treatment.

Recibido: 11/09/2020

Aceptado: 04/01/2022

Introducción

Profundamente preocupada por los alarmantes niveles de propagación, gravedad e inacción, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegó a la conclusión, el 11 de marzo de 2020, que la COVID-19 podía considerarse una pandemia.⁽¹⁾ Ese mismo día Cuba confirmó los tres primeros casos, pero desde enero se había diseñado un plan de medidas para enfrentar la pandemia que involucró a todos los organismos del Estado.^(2,3)

En el marco de esa estrategia se implementó un protocolo nacional de actuación, que se basó en criterios de expertos. A falta de una medicación específica contra el SARS-CoV-2 se tomaron las mejores evidencias científicas existentes. Dada la novedad de la enfermedad, el protocolo de tratamiento se mantiene en continua revisión y modificación.^(4,5)

El Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy” fue designado para atender pacientes confirmados de COVID-19 de las provincias Matanzas y Cienfuegos. Se ingresaron más de 2000 pacientes sospechosos sintomáticos, de ellos solo 250 resultaron positivos al SARS-CoV-2. En todos se utilizó el protocolo nacional de tratamiento que, en el período de estudio recomendaba 500 mg de cloroquina diarios.

Desde el comienzo de la pandemia uno de los medicamentos aplicados fue la cloroquina, un inmuno modulador descubierto en 1934, que se utiliza para tratar la malaria y enfermedades reumatológicas. Su actividad antiviral ha sido demostrada en estudios *in vitro*.^(6,7) Sin embargo, antes de la actual pandemia de coronavirus, ya la cloroquina había mostrado

inutilidad, en un estudio bien diseñado y con suficiente poder estadístico, para la prevención de influenza.⁽⁸⁾

El efecto antiviral ha sido observado en células de primates antes y después de la exposición al SARS-CoV, mediado por glucosilación del receptor de angiotensina II, lo que impide la entrada del virus a la célula.⁽⁹⁾ Además, interfiere en otras etapas del ciclo viral como, desenmascaramiento y ensamblaje. Se sugiere que puede inhibir a la quinona reductasa que es obligatoria para la síntesis de ácido siálico, el cual se ha implicado en la adhesión del virus y su entrada al huésped.⁽¹⁰⁾

El uso de cloroquina o hidroxicloroquina, su más reciente derivado, en la COVID-19 ha sido un campo en rápida evolución, en el que la mayoría de los resultados favorables no provienen de ensayos clínicos.⁽¹¹⁾ Por tanto, no hay evidencia suficiente para apoyar o negar su capacidad de aclarar la viremia.^(12,13) A pesar de esto, varios países los han incluido en sus protocolos de tratamiento, no solo como una opción para enfermos, sino también como medida profiláctica.⁽¹⁴⁾

Por otra parte, es una preocupación latente los efectos adversos de la cloroquina en el sistema cardiovascular, como prolongación del intervalo QT, taquicardia y fibrilación ventricular. Estos han sido observados en pacientes que usan el fármaco solo o en combinación con azitromicina, los cuales se han presentado con frecuencia y han resultado graves. Otros efectos indeseables son debilidad neuromuscular e hiperpigmentación de la piel, además de manifestaciones oftalmológicas como retinopatía.⁽¹⁴⁾

En estudios aleatorizados realizados en China y Francia en pacientes con la COVID-19, no se han encontrado diferencias en tasa de recuperación en pequeños grupos tratados con cloroquina y otros con placebo.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, los protocolos de tratamiento de la COVID-19 en Cuba, hasta el momento de realizar el estudio, aun incluían estos fármacos.

El presente trabajo, tiene interés en aportar información sobre la eficacia de la cloroquina para el tratamiento de la COVID-19 en el contexto cubano. De ahí que su objetivo fuera identificar el efecto de la cloroquina sobre pacientes atendidos con COVID-19 en relación con parámetros humorales, estadía hospitalaria, complicaciones y mortalidad.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en el Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy” de Matanzas. Se revisaron las 250 historias clínicas de los casos positivos a SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), que fueron ingresados entre el 17 de marzo y el 4 de junio de 2020.

La serie quedó formada por 181 pacientes, divididos en dos grupos de estudio: grupo 1 (n = 154) los que usaron cloroquina y grupo 2 (n = 27) los que no usaron el medicamento. Todos los pacientes en ambos grupos recibieron el resto del tratamiento protocolizado, según indicaciones, tolerancia y juicio clínico de los médicos de asistencia.

Se excluyeron del análisis todas las historias de los pacientes menores de 30 años de edad (n = 64), porque en ese grupo todos usaron cloroquina. Además, se descartaron otras cinco historias, dos de ellas estaban duplicadas porque los pacientes ingresaron en dos ocasiones, por ser positivos en el seguimiento epidemiológico en el área de salud y las otras tres pacientes (mujeres) tenían hijos positivos al virus, ingresados en el hospital pediátrico de la provincia, por ese motivo fueron trasladadas a esa institución después de un día de ingreso y no se contaba con sus datos evolutivos.

Las variables estudiadas fueron:

- Sexo (masculino o femenino).
- Edad en años cumplidos, estratificada en tres grupos etarios (30-44 años, 45-59 años, ≥ 60 años).
- Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, cardiopatía isquémica, asma bronquial, diabetes mellitus (DM), arritmia, demencia e insuficiencia renal crónica (IRC). El término “otro antecedente” hace referencia a 57 problemas de salud diferentes a los antes citados.
- Acumulación de factores de riesgo (FR): 0FR, 1FR, 2FR, 3FR y 4FR. Estos son factores de riesgo para cualquier complicación identificados en un análisis anterior.⁽¹⁶⁾ La serie se estratificó según su acumulación desde ninguno hasta cuatro.
- Medicación asociada: Kaletra, oseltamivir, azitromicina e interferón. El término “otro antibiótico” incluyó 17 fármacos diferentes.

- Parámetros humorales (se recopilaron al ingreso y entre los días 6.º y 8.º de ingreso): hematocrito (%), leucocitos ($\times 10^9/L$), neutrófilos (%), linfocitos (%), plaquetas ($\times 10^9/L$), glucemia (mmol/L), creatinina ($\mu\text{mol/L}$), alanina amino transferasa (ALAT; U/L), aspartato amino transferasa (ASAT; U/L), gamma glutamiltranspeptidasa (GGT; U/L), fosfatasa alcalina (U/L) y deshidrogenasa láctica (LDH; U/L).
- Estadía hospitalaria: días transcurridos entre el ingreso y el egreso.
- Complicaciones: infección respiratoria baja, arritmia, trastorno hidroelectrolítico, dificultad respiratoria, y la muerte. El término “cualquier complicación” se usó para identificar los pacientes que habían sufrido cualquiera de estas cinco complicaciones.

El dato primario se registró en un modelo creado al efecto y se almacenó en formato digital. Los resultados se presentan en tablas con número de casos (n) y frecuencia (%) para las variables categóricas y mediana (m) y rango intercuartil (RIC) para las variables continuas. La relación entre el uso de cloroquina y las variables categóricas sexo, edad, antecedentes patológicos personales, acumulación de factores de riesgo, medicación asociada y complicaciones se identificó con ji al cuadrado.

Se compararon las variables continuas, con la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. En todos los casos se asumió como significación estadística un intervalo de confianza del 95 % ($p < 0,05$). Los cálculos se realizaron con el programa SPSS 23® sobre sistema operativo Windows 10®.

El comité de ética del Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy” aprobó este trabajo. Se observaron los lineamientos de Helsinki para estudios observacionales como son privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes y transparencia en la difusión de resultados del estudio. Sin embargo, no fue posible obtener el consentimiento informado debido a la situación de pandemia imperante en la nación durante el período de la investigación.

Resultados

La serie estuvo integrada por 181 pacientes positivos al SARS-CoV-2, con similar distribución por sexo, grupo de edad y acumulación de factores de riesgo entre los dos grupos

de estudio (Tabla 1). El grupo 2 tuvo mayor proporción de arritmia, demencia y otros antecedentes. Todos los pacientes del grupo 1 llevaron tratamiento con interferón y del grupo 2 solo lo recibieron 20 (74,1 %).

Se puede afirmar que ambos grupos de estudio eran comparables en cuanto a sexo, edad, acumulación de factores de riesgo y tratamiento antimicrobiano. Si alguno estaba en desventaja era el grupo 2, donde existía mayor proporción de pacientes con arritmia, demencia, otro antecedente y menor proporción de tratamiento con interferón.

Tabla 1 - Comparación de ambos grupos según características clínicas

Características clínicas	Grupo 1		Grupo 2		Total		p
	n	%	n	%	N	%	
Masculino	81	52,6	13	48,1	94	51,9	0,670
Femenino	73	47,4	14	51,9	87	48,1	
30-44 años de edad	51	33,1	8	29,6	59	32,6	0,701
45-59 años de edad	60	39,0	7	25,9	67	37,0	0,196
≥ 60 años de edad	43	27,9	12	44,4	55	30,4	0,085
Hipertensión arterial	67	43,5	17	63,0	84	46,4	0,061
Tabaquismo	15	9,7	3	11,1	18	9,9	0,826
Cardiopatía isquémica	14	9,1	3	11,1	17	9,4	0,740
Asma bronquial	15	9,7	2	7,4	17	9,4	0,702
Diabetes mellitus	12	7,8	4	14,8	16	8,8	0,236
Arritmias	4	2,6	4	14,8	8	4,4	0,004
Demencia	2	1,3	2	7,4	4	2,2	0,046
Insuficiencia renal crónica	6	3,9	0	0,0	6	3,3	0,297
Otro antecedente	35	22,7	12	44,4	47	26,0	0,018
0 FR	72	46,8	8	29,6	80	44,2	0,098
1 FR	38	24,7	8	29,6	46	25,4	0,585
2 FR	29	18,8	5	18,5	34	18,8	0,969
3 FR	12	7,8	4	14,8	16	8,8	0,236
4 FR	3	1,9	2	7,4	5	2,8	0,110
Kaletra	153	99,4	26	96,3	179	98,9	0,161
Oseltamivir	74	48,1	15	55,6	89	49,2	0,472
Azitromicina	81	52,6	16	59,3	97	53,6	0,522
Otro antibiótico	45	29,2	7	25,9	52	28,7	0,122
Interferón	154	100	20	74,1	174	96,1	0,000
Total	154	85,1	27	14,9	181	100	---

Fuente: historias clínicas Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy" marzo-junio 2020.

Las tablas 2 y 3 muestran la comparación de las medianas y sus RIC de parámetros humorales, al ingreso y entre el 6.º y 8.º días de ingreso. Se realizó el análisis entre ambos

grupos de estudio y dentro del mismo grupo. Al ingreso, el grupo 2 tenía valores de leucocitos y fosfatasa alcalina más elevados que el grupo 1, pero entre el 6.º y 8.º días todos los parámetros eran iguales entre ambos grupos.

La evolución de los parámetros humorales, dentro del mismo grupo, observó reducción de leucocitos y neutrófilos, con aumento de linfocitos y creatinina en ambos grupos de estudio. Solamente el grupo 1 tuvo disminución de glucemia y aumento de ALAT entre el 6.º y 8.º días de evolución en comparación con el ingreso. Esta diferencia estadística ocurrió dentro del rango de referencia normal de ambos exámenes complementarios.

Tabla 2 - Comparación de parámetros humorales, inter-grupos, al ingreso y sexto a octavo día de ingreso

Parámetros humorales	Al ingreso		*Sig.	6.º a 8.º días		*Sig.
	Grupo 1	Grupo 2		Grupo 1	Grupo 2	
Hematocrito (%)	41 (38-44)	40 (33-44)	0,462	41 (38-44)	38 (35-43)	0,083
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	4,80 (3,95-6,80)	7,25 (4,55-9,55)	0,006	4,15 (3,60-5,63)	4,90 (3,55-7,45)	0,303
Neutrófilos (%)	57 (49-68)	63 (49-75)	0,259	53 (44-62)	58 (44-65)	0,331
Linfocitos (%)	40 (30-48)	37 (23-47)	0,187	44 (35-52)	41 (34-50)	0,500
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	240 (200-290)	230 (200-300)	0,669	249 (215-295)	260 (220-310)	0,345
Glucemia (mmol/L)	5,4 (4,9-5,9)	5,0 (4,3-5,5)	0,078	4,9 (4,6-5,4)	4,7 (4,3-5,6)	0,369
Creatinina (µmol/L)	103 (85-119)	92 (81-106)	0,114	110 (96-130)	101 (87-125)	0,135
ALAT (U/L)	34 (26-41)	30 (20-43)	0,224	36,0 (28,5-47,0)	33,0 (26,0-46,5)	0,526
ASAT (U/L)	26 (22-33)	24 (19-47)	0,914	29,0 (21,3-39,0)	30,5 (24,0-48,0)	0,349
GGT (U/L)	27 (17-42)	48 (19-94)	0,081	30,0 (19,0-45,0)	31,0 (19,8-84,0)	0,430
Fosfatasa alcalina (U/L)	83 (66-98)	94 (84-125)	0,032	80,0 (64,0-94,0)	90,0 (75,0-141,0)	0,076
LDH (U/L)	298 (255-370)	301 (234-385)	0,942	302,0 (261,0-375,0)	325,0 (280,8-419,0)	0,400

*Prueba U de Mann – Whitney. Los datos se expresan en mediana y rango inter cuartil

Fuente: historias clínicas Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy” marzo–junio 2020.

Tabla 3 - Comparación de parámetros humorales, intragrupo, al ingreso y del sexto al octavo día de ingreso

Parámetros humorales	Grupo 1			Grupo 2		
	Al ingreso	6.º a 8.º días	*Sig	Al ingreso	6.º a 8.º días	*Sig.
Hematocrito (%)	41 (38-44)	41 (38-44)	0,514	40 (33 - 44)	38 (35-43)	0,747
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	4,80 (3,95-6,80)	4,15 (3,60-5,63)	0,034	7,25 (4,55-9,55)	4,90 (3,55-7,45)	0,036
Neutrófilos (%)	57 (49-68)	53 (44-62)	0,000	63 (49-75)	58 (44-65)	0,021
Linfocitos (%)	40 (30-48)	44 (35-52)	0,000	37 (23-47)	41 (34-50)	0,027
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	240 (200-290)	249 (215-295)	0,570	230 (200-300)	260 (220-310)	0,057
Glucemia (mmol/L)	5,4 (4,9-5,9)	4,9 (4,6-5,4)	0,000	5,0 (4,3-5,5)	4,7 (4,3-5,6)	0,383
Creatinina (µmol/L)	103 (85-119)	110 (96-130)	0,000	92 (81 - 106)	101 (87-125)	0,028
ALAT (U/L)	34 (26-41)	36 (28,5-47)	0,033	30 (20-43)	33,0 (26,0-46,5)	0,308
ASAT (U/L)	26 (22-33)	29,0 (21,3-39,0)	0,072	24 (19-47)	30,5 (24,0-48,0)	0,055
GGT (U/L)	27 (17-42)	30,0 (19,0-45,0)	0,080	48 (19-94)	31,0 (19,8-84,0)	0,186
Fosfatasa alcalina (U/L)	83 (66-98)	80,0 (64,0-94,0)	0,423	94 (84-125)	90,0 (75,0-141,0)	0,683
LDH (U/L)	298 (255-370)	302,0 (261,0-375,0)	0,763	301 (234-385)	325,0 (280,8-419,0)	0,345

*Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas. Los datos se expresan en mediana y rango inter cuartil.

Fuente: historias clínicas Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy" marzo-junio 2020.

La tabla 4 muestra que la mediana de estadía hospitalaria (15 días) y la proporción de complicaciones fue similar en los dos grupos de estudio.

Tabla 4 - Estadía hospitalaria y complicaciones según uso de cloroquina

Estadía hospitalaria y complicaciones	Grupo 1	Grupo 2	Total	p
Estadía hospitalaria, m (RIC)	15 (14 - 17)	15 (14 - 16)	15 (14 - 17)	*0,607
Cualquier complicación, n (%)	43 (27,9)	9 (33,3)	52 (28,7)	0,567
Infección respiratoria baja, n (%)	27 (17,5)	7 (25,9)	34 (18,8)	0,303
Arritmia, n (%)	11 (7,1)	4 (14,8)	15 (8,3)	0,182
Trastorno hidroelectrolítico, n (%)	5 (3,2)	2 (7,4)	7 (3,9)	0,301
Distress respiratorio, n (%)	3 (1,9)	2 (7,4)	5 (2,8)	0,110
Muerte, n (%)	5 (3,2)	1 (3,7)	6 (3,3)	0,903
Total, n (%)	154 (100)	27 (100)	181 (100)	

*Prueba U de Mann - Whitney, el resto de las comparaciones ji al cuadrado.

Fuente: historias clínicas Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy" marzo-junio 2020.

Discusión

La comparación de los grupos fue compleja porque la distribución por sexo, edad y acumulación de factores de riesgo para complicaciones, en ellos fue similar. Sin embargo, existe mayor proporción de arritmia, demencia y otros antecedentes en el grupo 2, así como menor proporción de tratamiento con interferón. Este mismo grupo tenía leucocitos y fosfatasa alcalina más altos al ingreso, aunque es justo decir que estaba dentro de la normalidad. Por tanto, se puede considerar en situación de desventaja aparente ante el grupo 1. Sucede así porque el protocolo de tratamiento excluía del uso de cloroquina a pacientes que tuvieran arritmia o enfermedad cardiovascular. No obstante, hay un número de pacientes en los que no se usó cloroquina, que el equipo de trabajo no encontró una explicación clara en las historias revisadas. Entre el 6.º y 8.º días de estadía hospitalaria (y tratamiento) habían desaparecido las diferencias humorales entre ambos grupos de estudio.

Los parámetros humorales estudiados no son indicadores directos de infección o replicación viral, pero en pacientes con COVID-19 se han reportado diferencias significativas entre las formas clínicas y evolutivas de la enfermedad. En particular, aumento de leucocitos, neutrófilos y disminución de linfocitos y plaquetas en las formas más graves o aquellos que no sobreviven. En la química sanguínea se ha observado aumento de las enzimas hepáticas, creatinina y LDH.^(17,18,19) Los datos del estudio permiten afirmar que, en estos pacientes, el uso de cloroquina no se asoció con cambios significativos en hematocrito, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, glucemia, creatinina o enzimas hepáticas.

La igualdad de ambos grupos en la estadía hospitalaria hay que considerarla con cautela, porque el protocolo de atención tenía un enfoque terapéutico, no investigativo. En el momento del primer PCR, alrededor del día 14 de estadía, el 40 % de ambos grupos era negativo. Para el segundo PCR, alrededor del día 19, casi el 90 % era negativo en ambos grupos. Establecer diferencias en la estadía hubiese requerido o muestreo más temprano y frecuente o un número mayor de casos.

La información más importante en el análisis que se presenta es que, ambos grupos de estudio tuvieron igual proporción de complicaciones y mortalidad. No se constata que la cloroquina haya influido en la evolución de la enfermedad. Similares resultados han sido obtenidos en todo el mundo, tanto en escenarios preventivos como terapéuticos.

Son escasos los estudios clínicos sobre efecto antiviral de cloroquina en comparación con los desarrollados a su más reciente derivado hidroxiclороquina. En el escenario preventivo, *Abella* y otros evaluaron la eficacia de hidroxiclороquina para prevenir la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores sanitarios en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.⁽²⁰⁾ No encontraron diferencias significativas en la tasa de infección en el grupo aleatorizado a tomar 600 mg de hidroxiclороquina, por lo que el estudio se detuvo antes de alcanzar el número planificado de participantes, por falta de utilidad.

En el escenario terapéutico de Egipto, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de adicionar hidroxiclороquina a un tratamiento estándar, no se encontró beneficios significativos, reducción de la necesidad de ventilación ni de la mortalidad en pacientes con COVID-19.⁽²¹⁾ En Brasil el uso del fármaco solo o en combinación con azitromicina no mejoró el estado clínico a los 15 días de hospitalización, comparado con el tratamiento estándar.⁽²²⁾ Tampoco se ha demostrado reducción en el tiempo de negativización del PCR, en pacientes con enfermedad ligera o moderada, en Taiwán.⁽²³⁾

Un trabajo de *Horby* y otros, aleatorizado, controlado, pero no enmascarado, de 4716 pacientes, evaluó mortalidad a los 28 días.⁽²⁴⁾ El estudio se detuvo antes de tiempo por falta de eficacia en el grupo de estudio: mortalidad del 27 % en el grupo de hidroxiclороquina vs. el 25,0 % en el grupo de tratamiento estándar. Similar resultado se reportó en un estudio multicéntrico, a ciegas, enmascarado con placebo y aleatorizado llevado a cabo en 34 hospitales en Estados Unidos de América.⁽²⁵⁾ El diseño tenía previsto análisis intermedios y fue detenido después del cuarto análisis por inutilidad de la hidroxiclороquina, cuando la muestra alcanzaba 479 pacientes.

La cloroquina ha tratado de ser reposicionada como agente antiviral contra influenza, SARS y ahora SARS-CoV-2. Alguna evidencia a favor de su uso ha sido encontrada en estudios observacionales. *Huang* y otros, compararon la eficacia y seguridad de la cloroquina con la combinación de lopinavir/ritonavir.⁽²⁶⁾ Encontraron que la proporción de pacientes negativos a SARS-CoV-2 y con aclaramiento pulmonar por imagen tomográfica, el día 14 de ingreso, era mayor en el grupo tratado con cloroquina. Además, el 100 % de los pacientes fue dado de alta para esa fecha vs. solo el 50 % del grupo control. Esos resultados deben interpretarse con cautela, debido a que el grupo de estudio tenía menor edad y comenzó el tratamiento más temprano que el grupo control. Además, el número de casos era pequeño, solo 22 pacientes.

Otro trabajo, del mismo autor, encontró en una cohorte de 373 pacientes, en el que 197 concluyeron el tratamiento con el fármaco y otros 176 se emplearon como control histórico; reducción ligera del tiempo de desaparición de la fiebre, y aclaramiento virológico el día 14 de tratamiento.⁽²⁷⁾ Sin dudas, el empleo de un control histórico y no utilizar variables duras como la muerte o complicaciones le resta valor a estos resultados.

Borba y otros evaluaron la eficacia y seguridad de dos dosificaciones diferentes de cloroquina, 600 mg dos veces al día por 10 días vs. 450 mg dos veces el primer día y continuar con una dosis diaria por cuatro días. La investigación tuvo que ser detenida por aumento de mortalidad y frecuencia de admisión en cuidados críticos, sin aclaramiento viral, en el grupo de dosis alta.⁽²⁸⁾

En octubre de 2020 se publicaron los resultados parciales del ensayo Solidaridad, auspiciado por la OMS.⁽²⁹⁾ Este concluyó que los cuatro tratamientos evaluados (remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir e interferón) tenían efectos escasos o nulos en la mortalidad general, la iniciación de la respiración mecánica y la duración de la hospitalización en pacientes ingresados. Por tal motivo el organismo internacional desaconseja el uso de hidroxiclороquina para tratamiento de la COVID-19.

En esta excepcional situación de pandemia, los profesionales de la salud están ante la disyuntiva de prestar asistencia o generar y reportar datos confiables, que permitan tener evidencia sólida para la toma de decisiones. En ese sentido el trabajo que se presenta tiene varias debilidades como ausencia de aleatorización, imprecisión en la medición de las variables o su pérdida. No se midieron marcadores directos de inflamación como proteína C reactiva, dímero D, ferritina, interleucina-6, procalcitonina, troponina, entre otros. Tampoco se contaba con la carga viral o el aclaramiento de SARS-CoV-2, que hubieran sido indicadores directos del curso de la infección. Todos estos exámenes estaban fuera del alcance tecnológico de la institución.

Se concluye que no se identificó efecto atribuible al uso de cloroquina sobre los pacientes con COVID-19, en cuanto a parámetros humorales, estadía hospitalaria, frecuencia de complicaciones o mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. Ginebra: OMS; 2020 [acceso 01/08/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. Redacción MINSAP. Nota informativa sobre el nuevo coronavirus en Cuba [Sitio Web Oficial del Ministerio de Salud Pública]. La Habana: Minsap [actualizado 24/08/2021; acceso 24/08/2021]. Disponible: <https://salud.msp.gob.cu/nota-informativa-sobre-el-nuevo-coronavirus-en-cuba/>
3. OPS/OMS. Cuba frente a la covid-19. Boletín de la OPS/OMS en Cuba. 2020 [acceso 24/08/2021];24(2):48. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52514/v24n2.pdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19 Versión 1.6. La Habana: Minsap; 2021 [acceso 24/08/2021]. 227 p. Disponible en: https://files.sld.cu/editorhome/files/2021/03/Protocolo-COVID19-Cuba_veri%c3%b3n-1.6.pdf
5. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19 Versión 1.4. La Habana: Minsap; 2020 [acceso 24/08/2021]. 132p. Disponible: <https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-4.pdf>
6. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 [acceso 28/08/2021];57:279-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270792/>
7. Li K, Chen D, Chen S, Feng Y, Chang C, Wang Z, *et al.* Predictors of fatality including radiographic findings in adults with COVID-19. Respiratory Research. 2020 [acceso 28/08/2021];21(1). Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85086425051&doi=10.1186%2fs12931-020-01411-2&partnerID=40&md5=809aa4408967ef13fb9a8f9e0ea928fc>
8. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, *et al.* Chloroquine for influenza prevention: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Infectious

- Diseases. 2011 [acceso 28/08/2021];11(9):677-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309911700652>
9. 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 journal.* 2005 [acceso 28/08/2021];2:69. Disponible en: <https://virologyj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1743-422X-2-69>
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 Discovery.* 2020 [acceso 24/08/2021];6(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078228/>
11. Gautret P, Lagier JC, 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 [acceso 28/08/2021];56(1):105949. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>
12. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020 [acceso 28/08/2021];26(8):979-87. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250111/>
13. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, *et al.* A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun.* 2020 [acceso 28/08/2021];11(1):5284. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19056-6.pdf>
14. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, *et al.* Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel medicine and infectious disease.* 2020 [acceso 28/08/2021];35:101735. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202851/>
15. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, Novikov P, Fomin V. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) *Ann Rheum Dis.* 2021 [acceso 28/08/2021];80(2):e19. Disponible en:

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/05/20/annrheumdis-2020-217570.full.pdf>

16. González Tabares R, Acosta González FA, Oliva Villa E, Rodríguez Reyes SF, Cabeza Echevarría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2020 [acceso 28/08/2021];49(4):e0200918. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/918>

17. Zhang S-Y, Lian J-S, Hu J-H, Zhang X-L, Lu Y-F, Cai H, *et al*. Clinical characteristics of different subtypes and risk factors for the severity of illness in patients with COVID-19 in Zhejiang, China. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1):85. DOI: [10.1186/s40249-020-00710-6](https://doi.org/10.1186/s40249-020-00710-6)

18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 [acceso 28/08/2021];395(10229):1054-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/pdf/main.pdf>

19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020 [acceso 28/08/2021];180(7):934-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/>

20. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, *et al*. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 [acceso 28/08/2021];181(2):195-202. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2771265>

21. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, *et al*. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020 [acceso 28/08/2021];103(4):1635-9. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/downloadpdf/journals/tpmd/103/4/article-p1635.xml>

22. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, *et al*. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New*

England journal of medicine. 2020 [acceso 28/08/2021];383(21):2041-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397242/pdf/NEJMoa2019014.pdf>

23. Chen CP, Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, *et al.* A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). PLoS One. 2020 [acceso 28/08/2021];15(12):e0242763. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7710068/>

24. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. The New England journal of medicine. 2020 [acceso 28/08/2021];383(21):2030-40. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556338/pdf/NEJMoa2022926.pdf>

25. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, *et al.* Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020 [acceso 28/08/2021];324(21):2165-76. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772922?appid=scweb&appid=scweb>

26. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, *et al.* Treating COVID-19 with Chloroquine. Journal of molecular cell biology. 2020 [acceso 28/08/2021];12(4):322-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232130/pdf/mjaa014.pdf>

27. Huang M, Li M, Xiao F, Pang P, Liang J, Tang T, *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. National Science Review. 2020;7(9):1428-36. DOI: [10.1093/nsr/nwaa113](https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa113)

28. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, *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 Network Open. 2020;3(4):e208857. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.8857](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857)

29. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. The

New England journal of medicine. 2021 [acceso 28/08/2021];384(6):497-511. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/pdf/NEJMoa2023184.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Teresa Suárez Díaz, Rubén González Tabares.

Curación de datos: Teresa Suárez Díaz, Rubén González Tabares.

Análisis formal: Rubén González Tabares.

Investigación: Teresa Suárez Díaz, Rubén González Tabares, Frank Abel Acosta González, Evián Oliva Villa, Sandy Fidel Rodríguez Reyes, Ivelyse Cabeza Echevarría, Yanet Acosta Piedra.

Metodología: Teresa Suárez Díaz, Rubén González Tabares.

Administración del proyecto: Rubén González Tabares, Teresa Suárez Díaz.

Recursos: Teresa Suárez Díaz, Rubén González Tabares, Frank Abel Acosta González, Evián Oliva Villa, Sandy Fidel Rodríguez Reyes, Ivelyse Cabeza Echevarría, Yanet Acosta Piedra.

Visualización: Rubén González Tabares, Teresa Suárez Díaz.

Redacción - borrador original: Rubén González Tabares, Teresa Suárez Díaz.

Redacción - revisión y edición: Rubén González Tabares, Teresa Suárez Díaz.