



SOBRE EL USO DE HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA Y AZITROMICINA EN LA ENFERMEDAD CAUSADA POR EL VIRUS SARS-CoV-2: COVID-19

HGE/JRS/MAG/mms



Resumen: Algunas investigaciones han mostrado resultados que indican que la terapia con hidroxicloroquina, cloroquina y azitromicina podría ser una alternativa para el tratamiento de la neumonía causada por el nuevo coronavirus. Sin embargo, la evidencia obtenida hasta el momento no es suficiente para respaldar el beneficio y seguridad de estos fármacos en esta indicación. El ISP hace un llamado a los profesionales de la salud y a la población, a no utilizar estos medicamentos fuera de las indicaciones que tienen actualmente autorizadas, de modo de resguardar la seguridad de los pacientes y no causar desabastecimiento para quienes los requieren de manera crónica.

Hidroxicloroquina y Cloroquina, son medicamentos antiparasitarios que inicialmente fueron utilizados para el tratamiento de la malaria, pero que, posteriormente, debido a su actividad sobre el sistema inmune, han demostrado utilidad en diferentes enfermedades reumáticas, cuyo origen es autoinmune. En Chile, ambos medicamentos están registrados por el Instituto de Salud Pública (ISP), y sus indicaciones aprobadas son las siguientes:¹

Cloroquina:	Hidroxicloroquina:
Profilaxis y tratamiento de la malaria.	Lupus eritematoso (discoide crónico y sistémico).
Tratamiento de la amebiasis extraintestinal (asociado con un efectivo amebicida intestinal).	Artritis reumatoidea. Artritis juvenil crónica. Condiciones dermatológicas causadas o agravadas por la luz solar. Amebiasis extraintestinal.

A raíz de la pandemia de COVID-19, algunas investigaciones han indicado que estos medicamentos podrían ayudar en el tratamiento de esta enfermedad. A pesar de algunos resultados, no hay evidencia concluyente sobre el beneficio de estos fármacos en el tratamiento del nuevo coronavirus. Asimismo, se han divulgado datos sobre una posible eficacia, en conjunto con hidroxicloroquina, de azitromicina, antibiótico



ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio bajo y superior, tracto urinario, piel y tejidos blandos, por el efecto modulador del sistema inmune que se les ha descrito a algunos macrólidos, grupo al que pertenece². Sin embargo, nada de esto es concluyente aún.

Para hidroxiclороquina y cloroquina, no hay ensayos clínicos publicados en el contexto de su uso contra COVID-19, aunque existen algunos en marcha; esto último no parece ser válido para azitromicina.³ Los datos de estudios in vitro revelan que cloroquina parece ser efectiva para limitar la replicación del SARS-CoV-2, agente causante de COVID-19, lo que justificaría la ejecución de ensayos clínicos con el objetivo de recabar información de su eficacia clínica en pacientes.⁴⁻⁶ Sin embargo, la evidencia hoy existente está lejos de permitir recomendarlo para el tratamiento en los pacientes que han sido diagnosticados con COVID-19. Los estudios a los que se ha aludido para justificar su uso entregan evidencia de muy baja jerarquía, y ninguno ha reportado los resultados que han obtenido, ni han aportado datos que permitan avanzar en otras investigaciones,⁷⁻¹⁰ por lo que no corresponde indicar aun este tipo de terapias, mientras no exista la suficiente evidencia.

En esta línea, P. Gutreta *et al.* condujeron un ensayo clínico con hidroxiclороquina en una población francesa portadora de COVID-19, que incluyó 26 pacientes de 10 hasta 60 años. Este contempló la adición de azitromicina, según criterio médico, al tratamiento con hidroxiclороquina. La terapia fue aplicada a seis pacientes, en los cuales se observó la negativización de los hisopados a partir del quinto día de instaurado el tratamiento.¹¹ Parece ser que este estudio en particular, sumado a los otros aludidos previamente, se han constituido en un importante fundamento para la toma de decisiones de algunos profesionales, lo cual, desde el punto de vista de la práctica clínica, sobre todo independiente, es insuficiente.

Es importante considerar que, si bien, el uso fuera de indicación no es una conducta prohibida, la sola evidencia nunca es suficiente para tomar decisiones. Siempre hay que tomar en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, la carga asociada, y los costos que conlleva una decisión, tomando en cuenta la singularidad de los valores y preferencias de cada persona y cada contexto.¹² En este sentido, es importante considerar que **cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina pueden generar reacciones adversas serias a nivel cardiaco, en particular arritmias potencialmente mortales**, tales como Torsades de Pointes, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, entre otras. Por otro lado, también pueden provocar reacciones adversas serias a nivel sanguíneo, tales como agranulocitosis (disminución en el recuento de glóbulos blancos), anemia aplásica o hemolítica (disminución del recuento de glóbulos rojos) y trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas). Adicionalmente, es

importante tener precaución de utilizar estos medicamentos en pacientes diabéticos, ya que pueden producir hipoglucemia (disminución de la glucosa en la sangre), dificultándose su control.¹³ Así también, la utilización de hidroxiclороquina en conjunto con azitromicina no es recomendada desde el punto de vista de su interacción farmacológica, ya que puede resultar en un incremento en el riesgo de la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, lo cual se traduce en arritmias severas.¹³

Otros efectos adversos serios que han sido asociados a la terapia con hidroxiclороquina y cloroquina son afecciones oculares y pérdida de audición. Azitromicina, aunque es más utilizada en el ámbito ambulatorio, puede causar reacciones de tipo inmunológicas, entre las que se incluyen el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis epidérmica tóxica, ambas con un alto porcentaje de mortalidad.¹³

Frente a la evidencia disponible, el Instituto de Salud Pública ha decidido entregar las siguientes recomendaciones:

A MÉDICOS Y OTROS PROFESIONALES PRESCRIPTORES:

- Hidroxiclороquina, cloroquina y azitromicina no han demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento de COVID-19.
- Los profesionales de la salud deben conocer las indicaciones autorizadas por el ISP para los medicamentos, las cuales puede consultar en el siguiente enlace: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>.
- El uso de estos medicamentos fuera de estas indicaciones es responsabilidad de los propios profesionales que los prescriben.
- Los profesionales autorizados a prescribir deben hacerlo en el ámbito de su ejercicio profesional. En este sentido, cloroquina e hidroxiclороquina son medicamentos cuya prescripción debe realizarla un médico cirujano, no siendo aceptable que sea realizada por cirujano dentista o matronas/matrones.
- La condición de venta para cloroquina e hidroxiclороquina, pasará a ser bajo **receta retenida**, lo cual será oficializado en los próximos días.

A QUÍMICOS FARMACÉUTICOS:

- Se recuerda a los profesionales Químicos Farmacéuticos que, de acuerdo con lo establecido en el Código Sanitario, les corresponde realizar o supervisar la dispensación adecuada de los productos farmacéuticos, conforme a los términos dispuestos en la receta, informar personalmente y propender a su uso racional, absolviendo las consultas que le formulen los usuarios. Así también, velar por el

cumplimiento de los requisitos que debe cumplir la receta, establecidos en el Decreto Supremo N°466 de 1984.

- Cloroquina e hidroxiclороquina son medicamentos deben ser manejados criteriosamente, especialmente para resguardar el stock para los pacientes que toman de forma crónica hidroxiclороquina o cloroquina, en alguna de las indicaciones que tiene autorizadas.
- Cloroquina e hidroxiclороquina pasarán próximamente a condición de venta bajo **receta médica** retenida.

A PACIENTES Y POBLACIÓN EN GENERAL:

- Hidroxiclороquina, cloroquina y azitromicina aún no han demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento de COVID-19.
- La autoridad sanitaria está consciente de la necesidad de asegurar la disponibilidad de cloroquina e hidroxiclороquina para los pacientes que requieren estos medicamentos para sus patologías crónicas para cuyo uso estos medicamentos están autorizados, y está adoptando las medidas correspondientes.
- Como parte de esta estrategia, cloroquina e hidroxiclороquina pasarán próximamente a condición de venta bajo receta retenida, lo cual quiere decir que su médico debe elaborar una receta que cumpla con ciertos requisitos que es obligación del profesional conocer, y que al concurrir usted a la farmacia a despachar su receta, ésta deberá quedar en poder del establecimiento.
- Si tiene dudas sobre sus medicamentos, sobre sus patologías crónicas, o sobre la enfermedad de COVID-19, puede despejarlas consultando con un profesional de la salud o visitando los sitios de información oficial que el ministerio de Salud ha dispuesto para ello.



DIRECTORA MARIA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Referencias:

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Base Institucional GICONA: hidroxiclороquina, cloroquina. Consultada 23/03/2020.
2. Vega L, Platz L, Sánchez I. [En línea] Efecto inmunomodulador de los macrólidos en las enfermedades pulmonares. Rev. chil. pediatr. 2005;76(6): 559-566. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062005000600002&lng=es.
3. U.S. National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov. c2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=&cntry=&state=&city=&dist=> (Consultada 24/03/2020).
4. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B et al. [En línea] 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 [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/cid/ciaa237.

5. Liu J, Cao R, Xu M, et al. [En línea] Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 2020;6(16). doi:10.1038/s41421-020-0156-0.
6. Manli W, Ruiyuan C, Leike Z, Xinglou Y, Jia L et al. [En línea] Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30:269-271 doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
7. IETSI. Reporte breve. Uso de fosfato de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento en pacientes con COVID-19. Perú. Actualizado 21/03/2020. Citado: 23/03/2020.
8. AEMPS. [En línea] Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Publicado el 20/03/2020. Citado 23/03/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%919119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
9. ANVISA. [En línea] Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina. Publicada el 17 de marzo de 2020. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+T%C3%A9cnica+sobre+Cloroquina+e+Hidroxicloroquina.pdf/659d0105-60cf-4cab-b80a-fa0e29e2e799>. (Citada: 24/03/2020).
10. Universidad de la República. ¿Existe tratamiento específico de la infección Covid -19?: evidencia aún escasa. Uruguay. Publicado el 23/03/2020.
11. Gautret, Lagiera, Parola, Hoanga, Meddeba, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents 2020 [Epub ahead of print] Doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
12. Fundación Epistemonikos. [En línea] Cloroquina e hidroxicloroquina, ¿Son fármacos efectivos en Covid-19?. Actualizado 22/03/2020, Citado: 24/03/2020. Disponible en: <https://es.epistemonikos.cl/2020/03/22/cloroquina-e-hidroxicloroquina-son-farmacos-efectivos-en-covid-19-o-estamos-repitiendo-los-mismos-errores-que-cometimos-con-la-pandemia-de-influenza-h1n1/>.
13. Hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycine. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2020 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 24/03/2020).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
25 MAR. 2020
SECRETARIA
DIRECCION