

Tratamiento ambulatorio con cloroquina en pacientes con sospecha de COVID-19 para la reducción de los síntomas asociados con la infección

Ambulatory treatment with chloroquine in patients with suspicion of COVID-19 for the reduction of symptoms associated to the infection.

Gustavo Lugo-Zamudio,¹ Lenny Beatriz Navarrete-Martínez,² Christy Hernández-Salazar,³ Francisco Gabriel Reyes-Rodríguez,⁴ Leobardo Guerrero-Beltrán,⁵ Diana Sarai Arellano-Álvarez⁶

Resumen

OBJETIVO: Establecer si existe mejoría clínica con la administración de cloroquina como tratamiento ambulatorio en pacientes sospechosos de COVID-19 evaluada por la reducción de manifestaciones clínicas asociados con infección viral.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio experimental efectuado entre el 1 de junio y el 30 de julio de 2020 en pacientes sospechosos de COVID-19 que acudieron al servicio de urgencias respiratorias del Hospital Juárez de México, a quienes se les administró tratamiento ambulatorio con cloroquina realizando el seguimiento telefónico de los pacientes para conocer su estado de salud.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes de los que 36 correspondieron al sexo femenino. La media de edad fue de 41.1 años; los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos y odinofagia; el síntoma más persistente fue la tos (31 de 50). Del grupo, 24 pacientes resultaron positivos a SARS-CoV-2 y completaron su tratamiento con cloroquina, con persistencia de tos; se documentó diarrea, disgeusia y síntomas como náusea, hipoguesia y cefalea. Ningún paciente requirió segunda valoración en urgencias ni ingreso hospitalario.

CONCLUSIONES: La evidencia clínica sugiere la posibilidad de que la cloroquina puede ser útil en la reducción de los síntomas asociados con SARS-CoV-2 si se administra en los primeros cinco días de inicio del padecimiento; se requieren estudios controlados para confirmar esta posibilidad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; cloroquina; tratamiento ambulatorio.

Abstract

OBJECTIVE: To establish whether there is clinical improvement with the administration of chloroquine as outpatient treatment in patients suspected of COVID-19 assessed by the reduction of clinical manifestations associated with viral infection.

MATERIALS AND METHODS: An experimental study was made in patients suspected of COVID-19 who were attended in the respiratory emergency service of the Hospital Juárez de México from June 1st to July 30th, 2020, who received outpatient treatment with chloroquine. The patients were followed up by telephone to find out their health condition.

RESULTS: Fifty patients were included, of which 36 were female. The mean age was 41.1 year; the most frequent symptoms were fever, cough and odynophagia; the most persistent symptom was cough (31 out of 50). Also, 24 patients were positive for SARS-CoV-2 and completed their treatment with chloroquine, with persistent

¹ Internista y reumatólogo. Director médico.

² Epidemiólogo. Jefe de la División de Vinculación y Seguimiento Clínico.

³ Maestra en Ciencias. Jefe de Farmacovigilancia.

⁴ Médico urgenciólogo. Jefe del Servicio de Urgencias Adultos.

⁵ Médico ortopedista. Jefe de la División de Apoyo a la Atención.

⁶ Licenciada en Nutrición. Adscrita a la Dirección médica.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: 28 de septiembre 2020

Aceptado: 10 de octubre 2020

Correspondencia

Christy Hernández Salazar
chrhdzs@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lugo-Zamudio G, Navarrete-Martínez LB, Hernández-Salazar C, Reyes-Rodríguez FG, et al. Tratamiento ambulatorio con cloroquina en pacientes con sospecha de COVID-19 para la reducción de los síntomas asociados con la infección. Med Int Méx. 2021; 37 (3): 359-365. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i3.4798>

cough; diarrhea, dysgeusia, and symptoms such as nausea, hypogeusia and headache were documented. No patient required a second evaluation in the emergency room or hospital admissions.

CONCLUSIONS: Clinical evidence suggests that chloroquine may be useful in reducing the symptoms associated with SARS-CoV-2 if it is administered in the first five days of the onset of the disease; controlled studies are required to confirm this possibility.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Chloroquine; Outpatient treatment.

ANTECEDENTES

La emergencia sanitaria por la enfermedad del coronavirus (COVID-19) que inició en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, ha derivado en un problema epidemiológico global declarado por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020, lo que ha puesto a prueba los sistemas sanitarios de todos los países retando a la comunidad científica para conocer de manera rápida su causa, fisiopatología, cuadro clínico, pronóstico y tratamiento.¹

La infección por COVID-19 es causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo relacionado con coronavirus 2, por sus siglas en inglés), cuyo nombre implica las características y naturaleza de los síntomas pulmonares que es capaz de producir.^{2,3} Es un virus envuelto de cadena única de ARN de sentido positivo no segmentado,⁴ miembro de la familia Coronaviridae, los virus que forman parte de esta familia son capaces de causar diversas enfermedades en animales como aves y mamíferos;⁵ asimismo, el virus SARS-CoV-2 es el séptimo virus de esta familia que es capaz de infectar humanos.⁶

La transmisión del virus es humano-humano ya sea por contacto directo de gotas respiratorias

de personas infectadas que tosen o estornudan o por contacto de las mucosas de boca, nariz u ojos con las manos o fómites contaminados.^{7,8} También se ha observado que la transmisión puede efectuarse por aerosoles, ya que el virus puede permanecer por tres horas viables y ser inhalado e introducido a los pulmones.^{7,8}

Los virus pertenecientes a la familia de coronavirus pueden causar infecciones en las vías aéreas superiores en los humanos, con síntomas como fiebre, disnea, tos seca, fatiga, linfopenia y síntomas gastrointestinales;^{2,3} además, pueden causar complicaciones como neumonía viral que es capaz de desencadenar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, inducir sepsis y tener consecuencias mortales.²

Se ha reportado que los pacientes con mayor riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2 son los sujetos de edad avanzada o con enfermedades crónicas, como diabetes, enfermedades renales, padecimientos cardiovasculares o afecciones pulmonares.^{2,7}

El reconocimiento del agente causal el 7 de enero de 2020 marcó el inicio de varias líneas de investigación¹ y, aunque hasta el momento no se tiene evidencia de acciones farmacológicas sólidas,⁹⁻¹³ es de interés de acuerdo con lo descri-

to examinar fármacos que por su mecanismo de acción pudieran reducir la replicación viral y, por tanto, la carga viral vinculada con la gravedad de la enfermedad.

Entre los medicamentos propuestos para reducir la replicación y carga viral está la cloroquina, uno de los fármacos más prescritos en el mundo,^{14,15} es una 4-aminoquinolona, independientemente de sus efectos antimaláricos, el fármaco tiene interesantes propiedades bioquímicas con efectos en agentes infecciosos virales.¹⁶

La cloroquina ejerce efectos antivirales directos inhibiendo etapas dependientes del pH de la replicación de varios miembros virales, como es el caso de flavivirus, retrovirus y coronavirus; además, tiene efectos inmunomoduladores, suprimiendo la liberación y producción del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, que son mediadores de procesos inflamatorios en varias enfermedades virales; otros efectos reconocidos en el sistema inmunitario son los observados en los linfocitos y macrófagos, efectos que son útiles para el tratamiento de enfermedades como artritis reumatoide, lupus eritematoso y sarcoidosis.¹⁶⁻¹⁹

Los pacientes infectados por COVID-19 tienen en su mayoría alta carga viral de, incluso 10^4 a 10^8 copias de genoma/mL por muestra nasofaríngea o de saliva. En pacientes que tienen un curso leve o moderado de la enfermedad, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5 a 6 días tras el inicio de los síntomas y prácticamente desaparece al día 10, la prescripción de medidas farmacológicas que disminuyan la carga viral podría modificar la gravedad de los casos, por lo que este estudio pretende establecer si existe mejoría clínica con la administración de cloroquina como tratamiento ambulatorio en pacientes positivos a COVID-19 en pacientes atendidos en el Hospital Juárez de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años valorados en el servicio de urgencias respiratorias del Hospital Juárez de México que cumplieron con la definición operacional de caso sospechoso COVID-19 y que tuvieran un cuadro sintomático menor a cinco días de evolución, efectuado entre el 1 de junio y el 30 de julio de 2020 y en quienes, por su condición de paciente con síntomas leves a moderados, se decidió dar tratamiento ambulatorio.

Previa aceptación y firma de consentimiento informado se realizó exudado nasofaríngeo para prueba de PCR para SARS-CoV-2, proporcionando tratamiento farmacológico con cloroquina en presentación de tabletas de 150 mg bajo el esquema de 300 mg cada 24 horas durante 5 días. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un electrocardiograma para descartar problemas de conducción.

Se realizó seguimiento telefónico para conocer el estado de salud del paciente durante su tratamiento, las llamadas de seguimiento se realizaron a las 48 horas después de haber iniciado el tratamiento y a los 7 días de haberlo concluido.

El seguimiento telefónico consistió en la aplicación de un cuestionario especialmente diseñado para este estudio dirigido a la identificación de la evolución de los síntomas, su persistencia y posibles eventos adversos.

Se excluyeron los pacientes con afecciones cardíacas que no permitieran un margen de seguridad para la administración de cloroquina, así como las pacientes embarazadas, con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y cáncer. También se propuso excluir del análisis a los pacientes que durante el seguimiento manifestaran la suspensión de la ingesta parcial o total del fármaco.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes de los que 36 correspondieron al sexo femenino. El promedio de edad fue de 41.1 años con intervalo 24 a 73 años; por grupos de edad quinquenales se observó que los grupos más afectados fueron el de 45 a 49 años (17 de 50) y el de 30 a 34 años (10 de 50); continuaron los grupos de 35 a 39 años y de 40 a 44 años (6 de 50). Respecto a los resultados de la prueba de PCR para SARS-CoV-2, 24 de 50 fueron positivos, 15 de 50 negativos y 11 de 50 sospechosos.

Con respecto al seguimiento telefónico de los pacientes, 18 personas respondieron a la llamada telefónica y completaron el cuestionario a los 21 días, 17 atendieron la llamada a los 14 días, 14 pacientes a los 5 días y únicamente un paciente respondió a las 48 horas; por lo que el tiempo promedio de respuesta fue de 13 días.

Como se observa en el **Cuadro 1**, los síntomas más frecuentes fueron fiebre en 33 de 50, tos en 30 de 50 y odinofagia en 15 de 50 y, aunque durante el seguimiento telefónico el 100% de los pacientes refirió alivio de los síntomas iniciales, la tos persistió en 31 de 50.

También se observó incremento de la frecuencia de algunos síntomas, como anosmia en 44 de 50 y disgeusia en 16 de 50 en relación con los síntomas iniciales; la aparición de síntomas ausentes al inicio del padecimiento, como: náusea en 7 de 50, hipogeusia en 5 de 50 y cefalea en 2 de 50 se registraron, todos los casos completaron su esquema de tratamiento con cloroquina (**Cuadro 2**). Ningún paciente requirió una segunda valoración en urgencias ni ingreso hospitalario debido al alivio de sus síntomas.

DISCUSIÓN

La mejoría referida por la mayoría de los pacientes estudiados no puede atribuirse de manera

Cuadro 1. Porcentaje de cambio entre los síntomas iniciales y los referidos durante el seguimiento telefónico (n = 50)

Síntoma	Síntomas iniciales (núm.)	Síntomas durante el seguimiento (núm.)	Porcentaje de cambio
Fiebre	33	2	-93.4
Tos	30	31	+3.3
Odinofagia	15	3	-80
Disnea	15	4	-86.7
Irritabilidad	14	0	-100
Diarrea	14	16	-14.3
Dolor torácico	12	0	-100
Escalofríos	10	0	-100
Mialgias	9	0	-100
Ataque al estado general	7	0	-100
Conjuntivitis	7	0	-100
Rinorrea	7	0	-100
Polipnea	5	0	-100
Vómito	4	1	-75
Dolor abdominal	3	0	-100
Cianosis	3	0	-100
Anosmia	2	3	+33
Inicio súbito	2	0	-100
Disgeusia	1	8	+87.5
Náusea	0	7	+100
Hipogeusia	0	5	+100
Cefalea	0	2	+100
Visión borrosa	0	1	+100
Otras	0	2	+100

directa a la cloroquina administrada, porque existe la posibilidad de que corresponda a una tendencia observada en pacientes con enfermedad leve o moderada, en los que la evolución natural de la enfermedad describe los síntomas más importantes en los primeros días de la infección, desapareciendo a lo largo de dos semanas con persistencia de la tos como uno de los últimos síntomas en desaparecer, como se ha descrito en este grupo de afectación; no obstante,

Cuadro 2. Porcentaje de cambio entre los síntomas iniciales y los referidos durante el seguimiento telefónico (n = 24)

Síntoma	Síntomas iniciales (número)	Síntomas durante el seguimiento (número)	Porcentaje de cambio
Fiebre	18	2	-66.7
Tos	14	16	+8.4
Ataque al estado general	13	0	-100
Odinofagia	11	2	-37.5
Mialgias	10	0	-100
Inicio súbito	10	0	-100
Escalofríos	9	0	-100
Anosmia	6	3	-12.5
Disnea	4	2	-8.8
Dolor torácico	4	0	-100
Conjuntivitis	4	0	-100
Diarrea	3	9	+25
Irritabilidad	2	0	-100
Disgeusia	2	4	+8.4
Dolor abdominal	1	0	-100
Náusea	0	5	+100
Hipogeusia	0	5	+100
Cefalea	0	1	+100

llama la atención que todos los casos del grupo de estudio tuvieron el mismo desenlace, lo que deja entrever la posibilidad de una reducción de síntomas en virtud del mecanismo de acción de la cloroquina.

Entre los síntomas manifestados por los pacientes sospechosos de SARS-CoV-2 después del tratamiento con cloroquina están los síntomas gastrointestinales que pueden asociarse con la administración del medicamento acorde con las reacciones adversas reportadas de este fármaco;²⁰⁻²³ además, un porcentaje de los pacientes positivos refirieron hipogeusia y disgeusia que, aun cuando es de baja frecuencia de aparición, los síntomas también pueden vincularse con la

enfermedad y con menor probabilidad con el tratamiento.²⁴

Al igual que los pacientes positivos a SARS-CoV-2, quienes resultaron sospechosos o negativos (n = 26) refirieron que después de la ingesta del medicamento tuvieron disgeusia, síntomas gastrointestinales y visión borrosa (1 de 26), consideradas reacciones adversas de carácter moderado asociadas con el consumo de cloroquina, sin descartar la posibilidad de ser manifestaciones propias de la infección viral en virtud de que los síntomas de COVID-19 siguen documentándose.

CONCLUSIONES

Aunque ninguno de los pacientes positivos a COVID-19 estudiados requirieron una segunda valoración médica presencial ni ingreso hospitalario, no hay evidencia suficiente para afirmar que existe mejoría clínica con la administración de cloroquina como tratamiento ambulatorio en pacientes positivos a COVID-19 y la reducción de las manifestaciones clínicas leves y moderadas; no obstante, tampoco puede descartarse de manera definitiva; se requieren estudios controlados para confirmar esta posibilidad.

Limitaciones

Se requiere una muestra grande de pacientes positivos a SARS-CoV-2 para incrementar la validez externa de los resultados, no se cuenta con una variable numérica para la realización de pruebas estadísticas, como la t de Student; el seguimiento telefónico a los pacientes no se realizó en los tiempos establecidos debido a que los pacientes no atendieron a las llamadas telefónicas. Además de que idealmente se requeriría vigilar la carga viral del paciente antes, durante y después del tratamiento y, para tener un análisis más complejo, se requiere un grupo control de comparación.

Consideraciones éticas

El protocolo de este estudio se sometió a evaluación y aprobación del Comité de Investigación y Ética del Hospital Juárez de México, que son independientes del equipo de investigación del estudio, en conformidad con la fracción II del artículo 41 bis de la Ley General de Salud y del artículo 71, título segundo, capítulo II del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

La información de los pacientes recolectada para el análisis de este estudio es confidencial de conformidad con las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales, por lo queda prohibida su distribución en términos establecidos por la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

REFERENCIAS

1. Wuhan seafood market pneumonia in virus isolate Wuhan-Hu, complete genome, 23 de enero de 2020: <http://www.nim.nih.gov/nuccore/MN908947.3>.
2. Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, Cataldo R, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia* 2020; 75 (6): 724-732. doi: 10.1111/anae.15049.
3. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
4. Cruz MP, Santos E, Cervantes MV, Juárez ML. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clín Esp* 2021; 221 (1): 55-61. doi: 10.1016/j.rce.2020.03.001.
5. Silva-Rojas GA, Farfán-Cano GG, Silva-Rojas KJ, Espin-Bayona DA, et al. COVID-19 chloroquine and/or hydroxychloroquine prophylaxis? 2020. <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.14036.14728/1>.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
7. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108142. doi: 10.1016/j.diabetes.2020.108142.
8. Información científico-técnica: Enfermedad por coronavirus, COVID-19. [Internet]. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, España; abril 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; 57: 279-283. doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.03.005.
10. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
11. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering* 2020; 6 (10): 1192-1198. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
12. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323 (16): 1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783.
13. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA* 2020; 323 (16): 1561-1562. doi: 10.1001/jama.2020.4940.
14. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55: 105923. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.
15. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother* 2020; 70 (6): 1608-1621. doi: 10.1093/jac/dkv018.
16. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nature Rev Nephrol* 2011; 7 (12): 718-29. doi: 10.1038/nrneph.2011.150.
17. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003; 3 (11): 722-727. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5).
18. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361 (9363): 1111-1118. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12888-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12888-7).
19. Jeong JY, Jue DM. Chloroquine inhibits processing of tumor necrosis factor in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Immunol* 1997; 158 (10): 4901-4907.
20. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020; 40 (5): 416-437. doi: 10.1002/phar.2398.
21. Sanofi-Aventis USLLC. Aralen (Chloroquine phosphate) package insert. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis US-LLC; 2017.
22. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Agencia Española

de Medicamentos y Productos Sanitarios Abril 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.

23. Machado JE, Cárdenas ML, Rodríguez MDL Farmacopendio: Dosificaciones adultas y pediátricas (2a edición). Editorial CELSUS, 2016.
24. Gallardo E, Costa J, Sallés M, Olivé A. Ageusia por sulfato de cloroquina. Rev Esp Reumatol 2003; 30 (3): 144-144.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.