



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



“DESENLACES DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN MODERADO/GRAVE POR SARS-CoV-2 EN TRATAMIENTO CON CLOROQUINA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. MARIA VANESSA MEDRANDA SANTOS

TUTORES PRINCIPALES
DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
DRA. LUCÍA VERÓNICA MAYA PIÑA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN
JEFE DE POSGRADO

DR. GUSTAVO E. LUGO ZAMUDIO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA

DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA

Número de Registro: HJM 037/21-R

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado principalmente a mi Dios, por ser el inspirador y darme fuerzas para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mi madre, que mientras la tuve me brindó su amor, trabajo y sacrificio para poder llegar hasta aquí, por siempre haber inculcado en mí el ejemplo de esfuerzo, valentía y perseverancia. A mi hermana Diana, mi padre Patricio, mis ángeles del cielo Olguita y Jesús por estar siempre presentes de una u otra forma, aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano, por el apoyo moral siempre brindado a lo largo de esta etapa de mi vida.

A mi esposo y amigo Miguel Vera, una de mis personas favoritas por estar conmigo en aquellos momentos en que el estudio y el trabajo ocuparon mi tiempo y esfuerzo. La ayuda que me has brindado ha sido de gran importancia, estuviste a mi lado incluso en los momentos más tormentosos de mi vida, siempre ayudándome e impulsándome a seguir. No fue fácil finalizar este proyecto con éxito, no obstante, siempre fuiste muy esperanzador y motivador. Lo logramos.

A todas las personas que han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

AGRADECIMIENTOS

Cuando pienso en quiénes han contribuido a que llegara a este momento, me vienen a la mente una infinidad de rostros y recuerdos cargados de diferentes tipos de emociones. Al recuerdo de mi madre, mis papitos (Olguita y Jesús) que son aquellos ángeles que me acompañan en cada paso, sobre todo a Marianita Santos mi ídola, mi todo, que a pesar de su ausencia física sigue presente en cada latido de mi corazón dándome la fortaleza que necesito para continuar de pie, pero que sin lugar a duda cada día que pasa me hacen tanta falta sus abrazos y sus palabras para no decaer. A mi esposo Miguel, mi hermana Diana, mi padre de corazón Patricio y cada miembro de mi familia incluido mis mascotas por hacerme entender que lo puedo todo, por la confianza que siempre han cifrado en mí, pero sobre todo por enseñarme a levantarme de los días más oscuros.

A mi familia ecuatoriana en México, mis grandes amigos, mi pedacito de tierra, con los que comparto grandes momentos, quienes me ofrecieron sus abrazos, sus palabras y su tiempo.

A mis profesores: Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, y Dra. Anna Sofía Vargas por su tiempo y enseñanzas. A la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, Dra. Lucía Verónica Maya Piña, Dr. Ricardo Ariel Sabido Sauri, les doy las gracias por los aportes invaluable tanto en lo personal como para la culminación de mis propósitos. Gracias por la confianza depositada en mí, por encender en mí el amor a la investigación y por las oportunidades brindadas para crecer como profesional.

A mi querida Miriam Rendón Molina, a quien aprecio y admiro mucho, aquella que siempre estuvo ahí, impulsándome a seguir con aquellas palabras sabias adquiridas con cada experiencia de su vida. A cada uno de mis compañeros, por esta maravillosa aventura, que hoy nos toca cerrar un capítulo importante en esta historia de vida a los cuales no puedo dejar de agradecerles por su apoyo y constancia en nuestras aulas del saber. Gracias a ti mi Dios quien puso a cada uno de ellos, en el sitio adecuado en el momento preciso aliviando la pena de estar lejos de casa.

INDICE

Tema	Página
Resumen	
1. Marco teórico	1
1.1. Introducción	1
1.2. Epidemiología	2
1.3. Etiología y transmisión	2
1.4. Sintomatología y gravedad	2
1.5. Complicaciones y tratamiento	3
1.6. Tratamiento con cloroquina	4
1.7. Farmacodinamia de cloroquina	4
1.8. Antecedentes específicos	5
2. Planteamiento del problema	8
2.1. Justificación	8
2.2. Pregunta de investigación	9
2.3. Objetivo general	9
2.4. Objetivo específico	9
2.5. Hipótesis	10
3. Metodología	10
3.1. Tipo de estudio y diseño de investigación	10
3.2. Población y criterios de selección	10
3.3. Operacionalización de las variables	11
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección	13
3.5. Análisis estadístico	13
3.6. Recursos	14
3.7. Consideraciones éticas	14
3.8. Aspectos de bioseguridad	15
4. Resultados	15
5. Discusión	20
6. Conclusión	21
7. Bibliografía	22
Anexo	26

RESUMEN

Título. Desenlaces de los pacientes con infección moderado/grave por SARS-CoV-2 en tratamiento con cloroquina en el hospital Juárez de México.

Introducción. La cloroquina es un fármaco utilizado en los hospitales para la infección por virus SARS CoV-2, en la búsqueda de un tratamiento para nuestros pacientes, por lo que los resultados de este proyecto contribuirán a su criterio de empleo.

Objetivo. Evaluar los desenlaces de los pacientes con infección moderado/grave por SARS-CoV-2 tratado con cloroquina.

Metodología. Mediante diseño observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo de casos moderados, graves, sospechosos o confirmados de SARS-CoV-2, en el Hospital Juárez de México, tratados con cloroquina, de los pacientes manejados desde abril a noviembre del 2020, fueron revisados los expedientes clínicos que cumplieron con criterios de selección. Se localizaron las variables de desenlace: egreso por mejoría y defunción; otras como comorbilidad, días de hospitalización y con apoyo mecánico ventilatorio fueron analizados con estadística descriptiva e inferencial con Chi cuadrada, T de Student y U de Mann Whitney con $p < 0.05$ para ser significativo mediante el paquete estadístico SPSSv25.0.

Resultados. Fueron seleccionados 65 expedientes, 41 pacientes con infección por virus SARS-CoV-2 tratados con cloroquina y 24 sin este tratamiento. Edad media de 53.3 ± 13 años tratados con cloroquina y sin ella 56.4 ± 9.3 años. Género femenino con Cloroquina 24 (58%) y sin Cloroquina 21 (88%). Eran diabéticos e hipertensos, 8 (19.5%) con Cloroquina y sin cloroquina 6 (25%). El desenlace de la infección por el virus SARS-CoV-2 con defunción se observó en pacientes tratados con Cloroquina en 12 pacientes (29%) y sin Cloroquina 3 (13%); $p < 0.122$.

Conclusión. No hubo diferencias en los desenlaces de los pacientes con infección moderado/ grave por SARS-CoV-2 tratado con cloroquina y sin este tratamiento.

Palabra claves. Cloroquina. Virus SARS-CoV-2. Mecanismo de ventilación.

1. Antecedentes

1.1 Introducción

La nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) apareció en China a finales de 2019, se ha extendido a la mayoría de los países y registra una alta tasa de morbimortalidad. De manera cronológica, el 31 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) notificó 27 casos (incluyendo 7 graves) de pacientes con neumonía de causa no filiada con inicio de síntomas el 8 de diciembre y que tenían en común la exposición a un mercado de animales silvestres de la misma ciudad. ¹

El 07 de enero de 2020, se identificó como agente etiológico del brote a un nuevo virus perteneciente a la familia *Coronaviridae* y denominado, temporalmente, nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta condición como una emergencia de salud pública de interés internacional y el día 11 de febrero le acuñó el nombre de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el virus lo denominó como SARS-CoV-2. ²

1.2. Epidemiología

Esta infección por el virus SARS-CoV-2 llamada COVID-19, por ser el año en que se descubrió, fue declarada como pandemia por la OMS en marzo del 2019 y ha afectado severamente a varios países como Estados Unidos, Italia, España, Brasil y México no ha sido la excepción, ya que hasta el momento confirmados se encuentran más de 200,000 defunciones. ^{3, 4}

1.3. Etiología y transmisión

La vía de transmisión entre humanos es por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras las cuales son capaces de transmitirse hasta 2 metros y por medio de los fómites o las manos contaminadas con las secreciones que estuvieron en contacto con mucosas de ojos, nariz y boca. Aun no existe evidencia que pueda haber transmisión fecal-oral, pero se ha comprobado que el virus presenta tropismo por células intestinales. ⁵

La pandemia de COVID-19, en comparación con las anteriores, podría ser todo un reto debido a la tasa alta de contagio, algunas características específicas del virus, al desconocimiento de la infección y sus consecuencias, a la falta de tratamiento y la falta de velocidad de la vacunación. ⁶

En estas condiciones la tasa de letalidad en nuestro país, ha sido hasta del 11%. Esto puede deberse a la edad, el sexo y el estado clínico de las comorbilidades de las personas afectadas. ⁷

1.4. Sintomatología y gravedad

Aproximadamente alrededor de los 10 a 11 días de la infección los pacientes comienzan a presentar síntomas, los más frecuentes suelen ser fiebre (90%), tos seca (60-86), dificultad para respirar (53-80%), fatiga (38%), náuseas, vómito o diarrea (15-39%) y mialgias (15-44%). ⁸

La enfermedad grave generalmente comienza aproximadamente en 1 semana después del inicio de los síntomas. La disnea es el síntoma más común de enfermedad grave y a menudo se acompaña de hipoxemia. Entre las manifestaciones clínicas severas, encontramos neumonías graves, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, disfunción multiorgánica e incluso la muerte. ⁹

La característica sorprendente del coronavirus 19 es la rápida progresión de la insuficiencia respiratoria poco después del inicio de la disnea y la hipoxemia. Los pacientes con SARS-CoV-20 grave, comúnmente cumplen con los criterios para síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), que se define como la aparición de infiltrados bilaterales en estudios de imagen, hipoxemia severa y edema pulmonar que no se explica completamente por falla cardíaca o sobrecarga hídrica.

10

1.5. Complicaciones y tratamiento

Entre las complicaciones que desarrolla COVID-19 es una infección respiratoria aguda en un 17 a 35%, llegando a ameritar ventilación mecánica invasiva, a nivel cardiovascular son miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. ¹¹

De acuerdo con los reportes y estadísticas derivados de centros que manejan COVID-19, el 5% de los pacientes requieren soporte ventilatorio, por lo tanto, será necesario realizar manejo de la vía aérea. Por tratarse de un procedimiento de alto riesgo de transmisión del virus, debe realizarse bajo ciertas condiciones que disminuyan al máximo la exposición del personal sin comprometer la seguridad y eficacia que se requiere para el procedimiento. ¹²

Los criterios para considerar intubación orotraqueal se hacen si el paciente presenta: aumento del trabajo respiratorio, taquipnea >30 rpm persistente, hipoxemia refractaria (Saturación de O₂ < 90% pese a oxígeno suplementario, FiO₂ ≥50%), Insuficiencia respiratoria aguda y criterios de Shock. Si se considera como opción la intubación debe realizarse lo antes posible ante el riesgo de deterioro rápido del paciente. ¹³ Así, en base a lo expuesto tenemos un COVID-19 leve que está caracterizado por fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgias y diarrea. La forma grave comúnmente cumple con los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales,

hipoxemia grave y edema pulmonar que no es posible explicar completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. ^{14, 15}

1.6. Tratamiento con Cloroquina

Los hallazgos de estudios previos sugieren que los antimaláricos en cuestión contribuyen a la inhibición del coronavirus a través de ciertas características por ejemplo, se presume que una explicación para el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2 viene dada por el síndrome de liberación de citoquinas o «tormenta de citoquinas», que no es más que un incremento en la producción de células inmunitarias y citoquinas proinflamatorias que conducen a falla multiorgánica y daño fatal al parénquima pulmonar, digestivo, renal y cardíaco, y conocidas las bondades inmunomoduladoras que exhibe la cloroquina, es posible que le confieran cierta capacidad para evitar o aminorar el exceso de citoquinas; es decir, podría atenuar la progresión de la enfermedad de leve a graves infecciones por COVID-19. ^{16, 17}

La Cloroquina y la Hidroxicloroquina han sido propuestas como potencial alternativa terapéutica para COVID-19 su mecanismo de acción postulado para esta droga es aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus/célula, así como interfiriendo con la glicosilación de receptores celulares del virus, lo que le daría respaldo a su acción antiviral, lo que asociado a su acción antiinflamatoria serían el fundamento de su propuesta como agente terapéutico. ¹⁸

1.7. Farmacodinamia de Cloroquina

Desde un punto de vista farmacodinámico, Hidroxicloroquina y Cloroquina; ejercen sus acciones terapéuticas actuando en múltiples sitios blanco. Aparentemente, ambas drogas podrían no solo interferir con el ciclo viral (fase 1) sino que, además, tendrían una acción beneficiosa en los fenómenos inflamatorios (fase 2) disparados por COVID-19. La primera acción ocurre gracias a que ambas impiden la

glicosilación del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (RACEII), el sitio de unión del virus. Este mecanismo impediría la unión del COVID-19 a este receptor y evitaría su fusión con la membrana celular. ¹⁹

El antagonismo sobre mecanismos inflamatorios, se observa por la elevación del pH lisosomal en células presentadoras de antígenos, disminuyendo la presentación de los mismos a las células T15. Esto disminuye la expresión de moléculas pro-inflamatorias como las interleuquinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral. ²⁰

El SARS-CoV-2 comparte ciertas similitudes con las nanopartículas sintéticas antes mencionadas, ya que este se ubica en la misma categoría de tamaño (60-140 nm) y forma (esférica), por lo cual es muy probable que uno de los mecanismos responsables de los potenciales efectos de la cloroquina contra el SARS-CoV-2 sea un marcado descenso en el potencial de las células para realizar endocitosis de nanopartículas mediada por clatrina proteína que forma el recubrimiento de las microcavidades de membranas celulares donde se sitúan receptores de lipoproteínas, se encuentran especialmente en hígado y otros tejidos periféricos como ovarios y corteza adrenal). ^{21, 22}

1.8. Antecedentes específicos

El primer estudio que generó esperanzas sobre ingesta de antimaláricos, fue el publicado por Gautret y colaboradores. En este estudio, con limitaciones metodológicas visibles, se describen los resultados obtenidos en tres grupos muy pequeños de pacientes tratados con hidroxicloroquina (HCQ) (14 pacientes), HCQ y azitromicina (AZT) 6 pacientes y cuidado estándar (16 pacientes). Se observó, en el grupo tratado con HCQ y AZT, un 100% (6) de cura virológica al sexto día de tratamiento y 57% (8) en los pacientes tratados solo con HCQ y 13% (2) en los controles. Estas diferencias fueron significativas. La dosis de HCQ empleada fue de 200 mg cada 8 horas por 10 días y la de AZT fue de 500 mg el día 1 y 250 mg del día 2 al 5, siempre en combinación con HCQ. ²³

Yao y colaboradores, han probado la dosis de 400 mg cada 12 horas el primer día y 200 mg cada 12 horas los 4 días siguientes, con resultados aparentemente favorables, según modelos predictivos. En su discusión, Perinel, plantea que el esquema propuesto por Yao podría ser apropiado, si bien recomienda que la dosis de 800 mg al día alcanzaría los niveles terapéuticos, más rápidamente, si se lo administra en una sola toma. ²⁴

Chen y colaboradores dieron a conocer los resultados de un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con Hidroxicloroquina en dosis de 400 mg por cinco días, respecto al tratamiento habitual en pacientes con infección por COVID-19, incluyeron 62 pacientes, 31 en cada uno de los grupos. Los grupos no presentaban diferencias entre sí en cuanto a la edad y sexo. Incluyeron pacientes con un cuadro de neumonía confirmada por TAC. Al realizar la comparación entre los grupos, 25 pacientes del tratamiento mejoraron la neumonía mientras que en el grupo control 17 de los casos presentaron mejoría, (80,6 % vs 54,8 %). Cuatro de los 62 pacientes progresaron a enfermedad grave, todos pertenecían al grupo sin tratamiento. Los eventos adversos por Hidroxicloroquina fueron dos, un caso de cefalea y otro de rash cutáneo. ²⁵

Silva y colaboradores dieron a conocer en abril de 2020 los resultados preliminares de un ensayo clínico denominado CloroCovid-19, que tenía el objetivo principal de evaluar la seguridad y secundariamente la eficacia de dos dosis diferentes de Cloroquina como terapia complementaria de pacientes hospitalizados con síndrome de distrés respiratorio causados por la COVID-19. Se formaron dos grupos de 81 casos, que quedaron divididos en 41 en el grupo de dosis alta y 40 en el grupo de dosis baja, fue necesario por el equipo suspender el ensayo al sexto día debido a que ocurrieron en ambos grupos un número importante de reacciones adversas graves y muertes. En el estudio ocurrieron 11 muertes en total, 7 en el grupo dosis alta y 4 en el grupo dosis baja. El porcentaje de mortalidad en este estudio fue de 13,5 % y al momento de suspenderlo no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se destaca que los grupos no eran

similares entre sí, al respecto, en el grupo de dosis alta había un mayor número de pacientes mayores de 75 años y con antecedentes de enfermedad cardíaca. Siendo un sesgo importante, pues los grupos presentaron diferencias significativas en cuanto a edad y comorbilidades, lo que puede haber influido en los posibles resultados.²⁶

Los resultados de Molina y otros en un estudio observacional, evaluando una serie de casos de manera prospectiva, sin grupo control, la muestra la constituyeron 11 pacientes hospitalizados que recibieron Hidroxicloroquina (600 mg/día durante 10 días) y Azitromicina (500 mg día 1 y 250 mg días 2 a 5), el mismo régimen de dosificación informado por Gautret y otros. A los cinco días de iniciado el tratamiento, un paciente falleció y dos fueron transferidos a cuidados intensivos. En un caso el tratamiento se suspendió por presentar prolongación del intervalo QT. Los resultados del RT-PCR de 10 pacientes a los 6 días de iniciado el tratamiento, mostró positividad para ARN viral en las pruebas de 8 de ellos.²⁷

En un metanálisis del Instituto Nacional de Perú, se identificaron 6 estudios, un ensayo clínico aleatorizado y cinco estudios de cohorte, que evaluaron el uso de hidroxicloroquina, sola o combinada con Azitromicina en comparación a su no administración, en el tratamiento de COVID-19. La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con casos leves y moderados de COVID-19. Sólo un estudio incluyó pacientes ambulatorios atendidos en el sector privado. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fue reportado en cuatro estudios y osciló entre 0 a 17 días. No se evidenció un efecto benéfico de la hidroxicloroquina sobre la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 (Certeza de la evidencia Baja), ni en la mejoría de los síntomas, no disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y tampoco redujo la mortalidad (Certeza de la evidencia Muy Baja). El ingreso a UCI fue más frecuente en aquellos que recibieron hidroxicloroquina, aunque la certeza de la evidencia fue Muy baja. La administración de Hidroxicloroquina se asoció con una mayor frecuencia de

eventos adversos, en su mayoría gastrointestinales (calidad de evidencia Muy Baja)

28

2. Planteamiento del problema

2.1 Justificación

La eficacia de Cloroquina e Hidroxicloroquina no ha sido probada, pues los resultados no han sido concluyentes y se ha encontrado diferencias entre ellos, además de que no se han estudiado muestras suficientemente representativas. Las reacciones adversas de este medicamento, siendo las cardiovasculares las más peligrosas, no se deben ignorar ya que se han presentado con cierta frecuencia y en relación con la dosis administrada.

Ante la experiencia en nuestro hospital con el empleo de antimaláricos, no se conocen hasta el momento un estudio que respalde los resultados obtenidos con los pacientes tratados, de ahí surge la necesidad de contar con ellos y así evaluar el efecto de estos medicamentos.

La presente investigación se enfocó en evaluar los desenlaces que presentaron los pacientes con y sin uso de antimaláricos en pacientes con infecciones moderado y grave de COVID-19 ya que con respecto a las evidencias se encuentran entre los fármacos que han mostrado actividad antiviral, aunque con escasos recursos científicos en cuanto a su beneficio terapéutico, debiendo monitorear y balancear la aparición de eventos adversos.

Estos fármacos tenían las mejores expectativas de eficacia contra COVID-19, sin embargo, hubo ciertas controversias acerca de su uso, a causa de los efectos secundarios o interacciones farmacológicas, particularmente en pacientes que presentan falla multiorgánica.³⁰ Así, el presente trabajo permitiría mostrar si estos fármacos presentan mejoría en el transcurso de la enfermedad evitando su progresión y disminuyendo la mortalidad. Además de profundizar conocimientos

teóricos en la investigación de un tratamiento eficaz que disminuya la mortalidad, ayudando al servicio de salud para el manejo de los pacientes con COVID-19. El propósito de este estudio es identificar el desenlace de los pacientes con enfermedad moderado / grave con infección por SARS-CoV-2 tratados con Cloroquina

2.2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los desenlaces de los pacientes tratados con Cloroquina en infección por SARS-CoV-2, moderado/grave?

2.3. Objetivo general

Evaluar los desenlaces de los pacientes con infección moderado/ grave por SARS-CoV-2 tratado con Cloroquina

2.4. Objetivos específicos

- a) Identificar los expedientes de pacientes con PCR positivo para COVID-19 tratados con Cloroquina
- b) Determinar los pacientes con infección moderada por SARS-CoV-2 tratado con Cloroquina
- c) Determinar los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 tratado con Cloroquina
- d) Evaluar los días de hospitalización de los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 tratado con Cloroquina
- e) Identificar la presencia de mejoría o defunción de pacientes con PCR positivo para COVID-19 tratados con Cloroquina
- f) Describir la comorbilidad de pacientes con PCR positivo para COVID-19 tratados con Cloroquina
- g) Valorar la presencia de efectos adversos de pacientes con PCR positivo para COVID-19 tratados con Cloroquina
- h) Determinar el aporte de oxígeno de los pacientes tratados con Cloroquina

2.5. Hipótesis

Alternativa

Se observa diferencia en los desenlaces de los pacientes tratados con Cloroquina con infección por SARS-CoV-2, moderado/grave.

Nula

No se observa diferencia en los desenlaces de los pacientes tratados con Cloroquina con infección por SARS-CoV-2, moderado/grave.

3. Metodología

3.1. Tipo de estudio y diseño de investigación.

Observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

3.2. Población y criterios de selección.

Pacientes mayores de 18 años de edad con casos moderados a graves, sospechosos o confirmados de SARS-CoV-2, en el Hospital Juárez de México, tratados con cloroquina.

Criterios de inclusión:

- Ambos géneros
- Pacientes de 18 años o mayores de 18 años
- Pacientes atendidos en el área COVID de hospitalización del Hospital Juárez de México
- Pacientes con caso sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2, tratados con Cloroquina

Criterios de exclusión:

- Embarazadas
- Pacientes en puerperio

Criterios de eliminación

Ninguno

a. Operacionalización de las variables

Variable independiente	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Nivel de Medición
Cloroquina	Independiente	Se encuentra autorizada en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias	1.Prescrito 2.No prescrito	Cualitativa	Nominal
Variable Dependiente	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Nivel de Medición
Desenlaces	Independiente	Tipo de egreso del paciente del hospital	1.Egreso por mejoría 2. Defunción	Cualitativa	Nominal
Edad	Demográfica	Tiempo de años transcurrido de vida.	Años	Cuantitativa	De razón
Género	Demográfica	Género al que pertenece el paciente	1.Masculino 2.Femenino	Cualitativa	Nominal
Comorbilidades	Independiente	Entidad adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad guía	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Sobrepeso Obesidad Cardiopatía	Cualitativa	Nominal
Diagnóstico	Independiente	PCR y TCAR para determinar si el paciente	1.Positivo 2.Negativo	Cualitativo	Nominal

		presenta SARS-CoV-2			
Severidad de la enfermedad al ingreso	Independiente	Síndrome respiratorio agudo severo varía desde enfermedad asintomática hasta neumonía grave.	1.Moderado 2.Grave	Cualitativa	Nominal
Máximo aporte de oxígeno suplementario durante hospitalización	Independiente	Se define como oxigenoterapia al uso del oxígeno con fines terapéuticos	1.Puntas nasales 2.Mascarilla reservorio 3.Puntas alto flujo 4.Intubación	Cualitativa	Nominal
Días de estancia hospitalaria	Independiente	Indicador indirecto de la calidad del cuidado otorgado a los pacientes en las unidades de segundo y de tercer nivel.	Días	Cuantitativo	De razón
Eventos adversos	Son los efectos indeseables que se observan por ingesta de cloroquina	Observados en reporte de expediente clínico	Prolongación del segmento QT Cefalea Rash cutáneo Efectos gastrointestinales	Cualitativa	Nominal

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

El presente estudio de investigación consistió en identificar los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 condición clínica de moderado y grave en el Hospital Juárez de México desde abril a noviembre del 2020. Siendo moderado aquel que no presentó sintomatología o fue moderado y grave aquel que necesito hospitalización y oxigenoterapia invasiva o no.

Una vez aprobado el proyecto por el comité de ética y de investigación; se solicitaron expedientes clínicos de aquellos que cumplieron los criterios de selección que fueron de inclusión: ambos géneros, mayores de 18 años, atendidos en el área COVID de hospitalización del Hospital Juárez de México, se formaron dos grupos uno de los pacientes que fueron tratados con Cloroquina y uno de aquellos sin tratamiento por este fármaco. De exclusión: embarazadas, abandono de tratamiento. El muestreo fue no aleatorizado y el tamaño de muestra correspondió a todos los pacientes que recibieron tratamiento con Cloroquina tanto moderado como graves en el período de estudio.

Utilizamos un instrumento de recolección de datos (Anexo) para codificarlos en Excel 2019 y posterior análisis estadístico.

3.5 Análisis estadístico

Una vez recolectados los datos, se realizó el análisis estadístico, con el software IBM SPSS versión 25.0, tanto de variables cuantitativas y variables cualitativas. Se utilizaron medidas de tendencia central (media y moda) y desviación estándar para variables cuantitativas; para las variables cualitativas se determinarán por frecuencias, porcentaje y medidas de asociación. El inferencial con Chi cuadrada, T de Student y U de Mann Whitney; con $p < 0.05$ para significancia.

3.6. Recursos

Formados por el equipo médico de investigadores del hospital Juárez de México como asesor del estudio, y un colaborador como tesista. Entre los materiales con equipo de cómputo, impresora, conexión a internet. Expedientes clínicos, bitácoras de Interconsultas y expedientes electrónicos de los pacientes (censos y notas). No se requirió de recursos adicionales a los ya disponibles. El registro de datos, así como su análisis estadístico fue realizado por el investigador principal y los colaboradores de la investigación

3.7. Consideraciones éticas

El presente protocolo se realizará de acuerdo a lo dispuesto en la Ley General de Salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 18 de diciembre de 2007, así como con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987. Además, el estudio se apega a los principios de la Asamblea Médica Mundial para la investigación en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en 1964 y sus diferentes revisiones, siendo la última la de Fortaleza, Brasil en 2013.

El presente trabajo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo sobre Los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, se categorizó como una investigación sin riesgo debido a que emplea técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se considera cuestionarios, entrevistas y revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifiquen, ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

De acuerdo con el artículo 23 de la Ley General de salud, tratándose de investigaciones sin riesgo, el comité de ética en investigación puede dispensar el consentimiento informado.

La metodología usada se encuentra apegada también a la Norma Oficial Mexicana NOM-04-SSA3-2012. La información recabada se manejará con confidencialidad otorgando una clave al paciente con el fin de manejar a los sujetos de estudio de manera anónima. La protección de los datos estará regulada, de acuerdo a lo sugerido por el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de datos personales (INAI). Se manejarán los datos con discreción tanto en la recolección, procesamiento y recolección de resultados, siendo el asesor metodológico, los coinvestigadores y el investigador principal los únicos que tendrán acceso a la base de datos en el período que abarca el estudio, los resultados podrán emplearse para fines científicos, publicación, difusión en foros científicos o de docencia, protegiendo la confidencialidad de los pacientes.

3.8. Aspectos de bioseguridad

Durante la realización del presente proyecto de investigación no existirá riesgo biológico ya que no habrá exposición a agentes infecciosos, ni a sangre, ni fluidos corporales por lo que no se requiere de medidas de aislamiento o preventivas.

4. Resultados

Cumplieron los criterios de selección 65 expedientes, de los cuales se observaron que 41 pacientes con infección por virus SARS-CoV-2 tratados con Cloroquina y 24 sin este tratamiento. Cuyas características fueron edad media de 53.3 ± 13 años con Cloroquina y sin ella 56.4 ± 9.3 años. Sexo femenino con Cloroquina 24 (58%), sin Cloroquina 21 (88%). Cursaban con Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial 8 (19.5%) con Cloroquina y 6 (25%) sin Cloroquina. Como se detalla en la tabla 1.

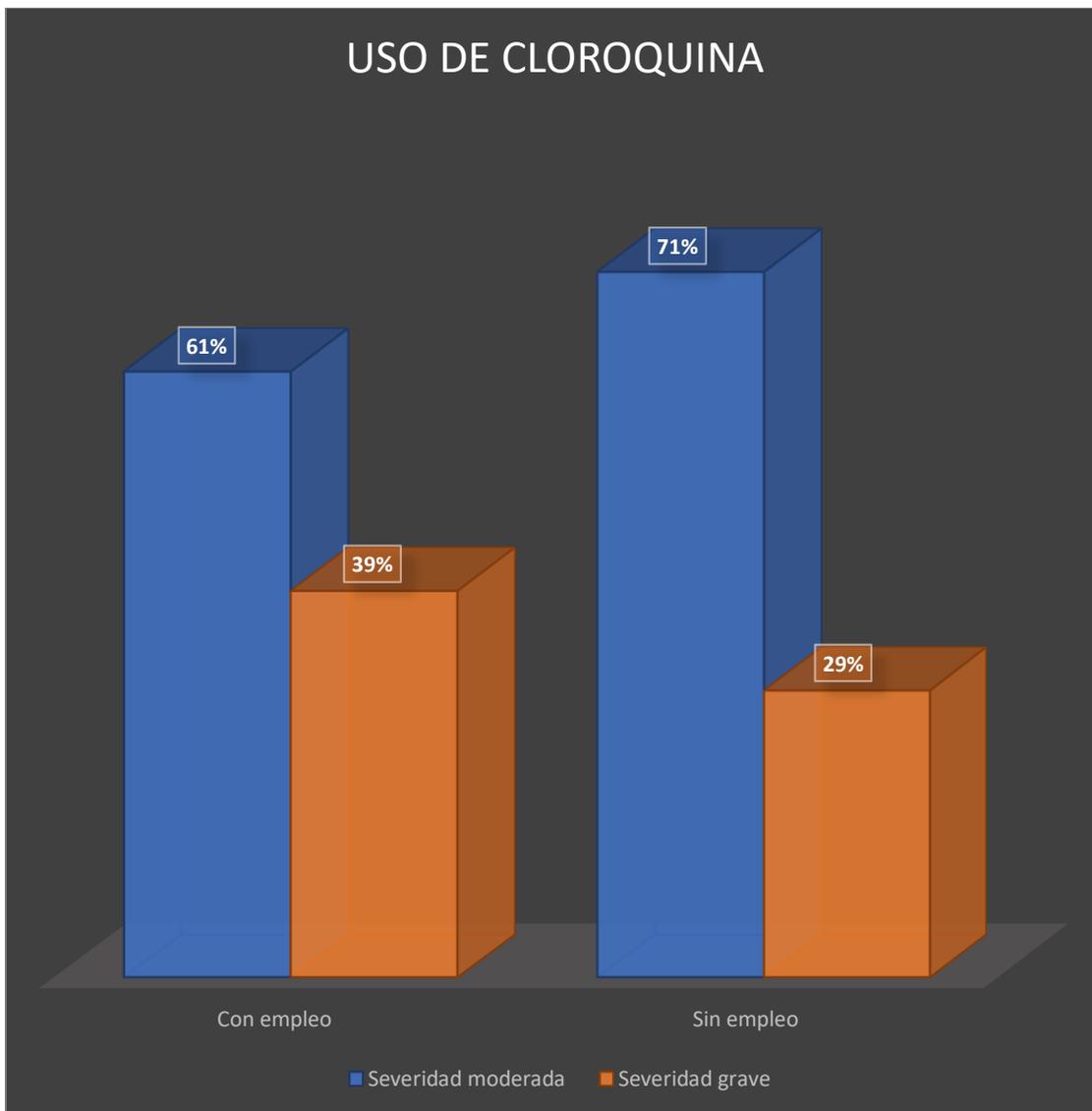
Tabla 1. Características generales de los pacientes tratados con y sin cloroquina, por infección del virus SARS-CoV- 2

Características N=65	Con	Sin
	Cloroquina n= 41 (%)	Cloroquina n= 24 (%)
Edad media	53.3 ± 13	56.4 ± 9.3
PROMEDIO DE DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	10.2 ± 7.2	10.7 ± 6.7
GENERO		
Masculino	17 (42)	3 (12)
Femenino	24 (58)	21 (88)
Comorbilidad		
Ninguno	29 (70.8)	9 (70.9)
Diabetes mellitus con hipertensión arterial	8 (19.5)	6 (25)
Hipertensión arterial	2 (4.9)	6 (25)
Diabetes mellitus	1 (2.4)	1 (4.2)
Diabetes mellitus con hipertensión arterial y obesidad	1 (2.4)	1 (4.2)
Diabetes mellitus y obesidad	0	1 (4.2)

Fuente: Hospital Juárez de México

La severidad de la infección por el virus SARS-CoV-2, se observó en casos graves con cloroquina en 16 (39%), sin cloroquina con 7 (29%); como se muestra en la gráfica 1.

Gráfica 1. Severidad de infección por el virus SARS-CoV-2 en los grupos de estudio
N= 65



Fuente: Hospital Juárez de México

El aporte de oxígeno de los grupos con y sin cloroquina fue observado con intubación endotraqueal empleando cloroquina en 11 (26.8%) y sin el empleo del fármaco 3 (12.5%); $p < 0.195$. Como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Aporte de oxígeno de los grupos con y sin cloroquina

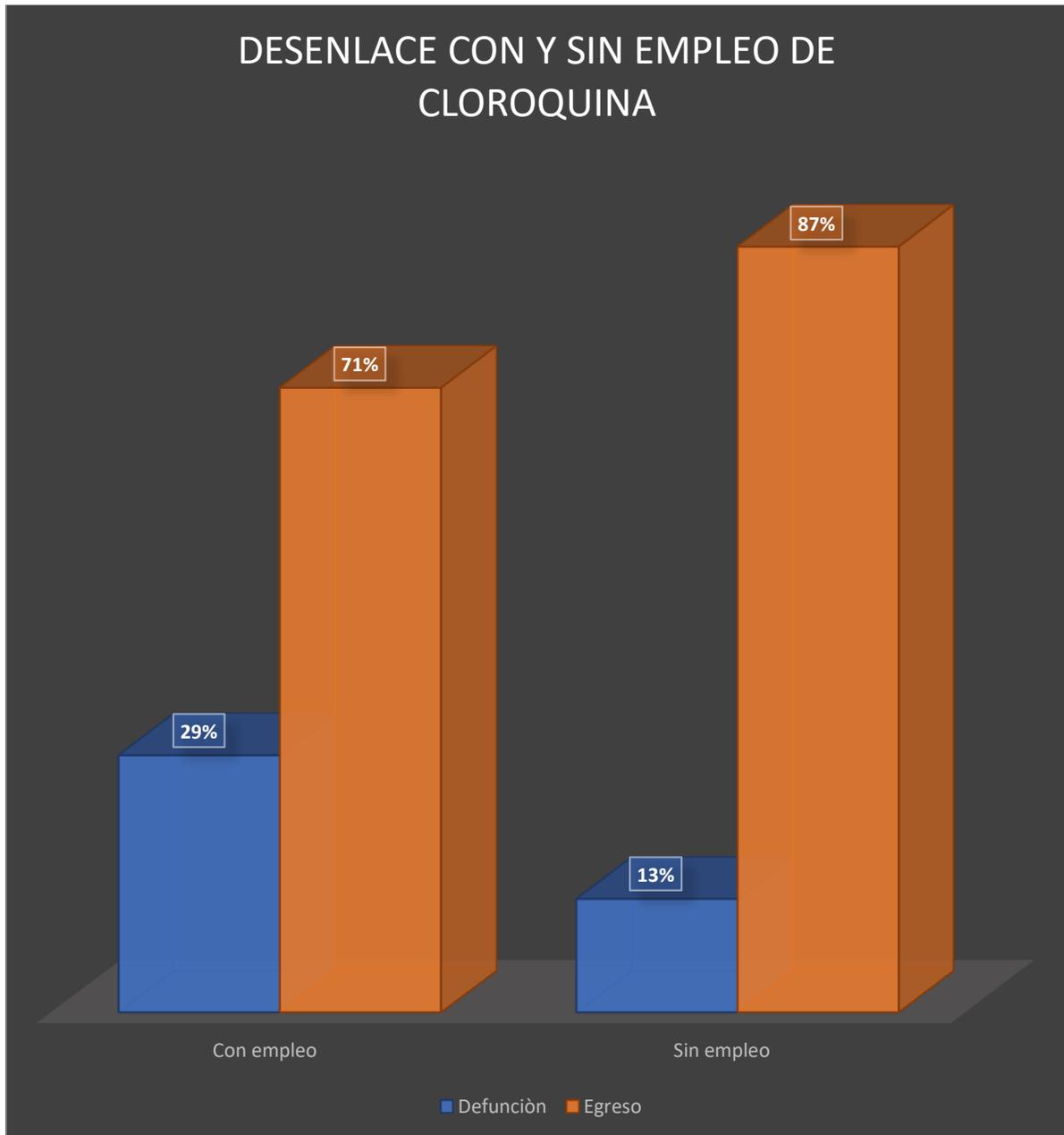
<i>Aporte de oxígeno</i> <i>N= 65</i>	<i>Con cloroquina</i> <i>n= 41 (%)</i>	<i>Sin cloroquina n=</i> <i>24 (%)</i>
<i>Puntas nasales</i>	12 (29.3)	10 (41.7)
<i>Mascarilla reservorio</i>	12 (29.3)	7 (29.2)
<i>Puntas alto flujo</i>	6 (14.6)	4 (16.7)
<i>Intubación endotraqueal</i>	11 (26.8)	3 (12.5)

Fuente: Hospital Juárez de México

Con U de Mann Whitney $p < 0.195$

El desenlace por la infección por el virus SARS-CoV-2, se observó en defunción con cloroquina 12 (29%), sin cloroquina con 3 (13%); $p < 0.122$, como se muestran en la gráfica 2.

Gráfica 2. Desenlace en infección por el virus SARS-CoV-2 en los grupos de estudio N= 65.



Fuente: Hospital Juárez de México
Chi cuadrada con corrección de Yates: $p < 0.122$

5. Discusión

En este estudio, fueron seleccionados 65 expedientes durante el período comprendido desde abril a noviembre del 2020, de pacientes con infección por el virus SARS-CoV 2, de ellos recibieron tratamiento en 41 pacientes con Cloroquina y 24 sin Cloroquina. El promedio de edad de ambos grupos estuvo en el rango de 53 a 56 años, predominó el sexo femenino en más de la mitad de ambos grupos. De ello, Samada Suárez, menciona que las evidencias hasta el momento sugieren que el sexo masculino es un importante factor de riesgo de mortalidad ante la pandemia de la COVID-19, ya que las mujeres tienen una menor prevalencia de tabaquismo y enfermedades cardiovasculares, que se asocian con un peor pronóstico,²⁹ que en nuestro estudio se reflejó con una mayor prevalencia en mujeres.

De la comorbilidad, cursaban con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial en 20% con Cloroquina y 25% sin Cloroquina; varias investigaciones han aportado evidencias de asociación entre las formas graves de la COVID-19 y la presencia de antecedentes patológicos personales de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades respiratoria, renal o hepática crónicas, inmunodeficiencias y el hábito de fumar;³⁰ que, sin embargo, en nuestro estudio el 71% de los pacientes de cada grupo de manera similar no se observó comorbilidad.

Se observó grave de infección por el virus SARS-CoV-2 con Cloroquina en 16 (39%), sin Cloroquina con 7 (29%); donde la disnea es el síntoma más común de enfermedad grave y a menudo se acompaña de hipoxemia,⁹ observando que se intubaron empleando Cloroquina en 11 (26.8%) y sin el empleo del fármaco 3 (12.5%); $p < 0.195$; con resultado similar a lo referido por Wiersinga WJ, que entre las complicaciones que desarrolla COVID-19 es una infección respiratoria aguda en 17 a 35%, llegando a ameritar ventilación mecánica invasiva.¹¹

El desenlace por la infección por el virus SARS-CoV-2, se observó con defunción en Cloroquina 12 (29%), sin Cloroquina con 3 (13%); no mostrando diferencias significativas, diferente a lo mencionado por Silva y cols; dieron a conocer en abril de 2020 los resultados preliminares de un ensayo clínico denominado CloroCovid-19 en dos grupos de 81 casos, que quedaron divididos en 41 en el grupo de dosis alta y 40 en el grupo de dosis baja de cloroquina, mostrando en 13.5% mortalidad y al momento de suspenderlo no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. ²⁶

En un meta análisis del Instituto Nacional de Perú, se identificaron 6 estudios, que evaluaron el uso de cloroquina, sola o combinada con Azitromicina en comparación a su no administración, observando que no se evidenció un efecto benéfico de la cloroquina sobre la conversión negativa del RT-PCR para SARS-CoV-2 (Certeza de la evidencia Baja), ni en la mejoría de los síntomas, no disminuyó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva y tampoco redujo la mortalidad, ²⁸ semejante a nuestro estudio donde no hubo diferencias significativas con y sin la administración de este fármaco.

6. Conclusión

No se mostraron diferencias significativas del empleo de cloroquina en desenlaces de los pacientes con infección moderado y grave por SARS-CoV-2, siendo sus resultados similares con lo mostrado en otras investigaciones, aunque la edad promedio fue semejante en ambos grupos, con baja frecuencia en comorbilidad y predominó el sexo femenino, el desenlace de defunción se observó más en el grupo con Cloroquina, pero sin diferencias significativas

7. Bibliografía

1. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021; 65:101205.
2. Cervera R, Espinosa G, Ramos M, Hernández J, Prieto S, Espígol G, et al. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. 2020;24.
3. Sun Q, Qiu H, Huang Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020; 10:33.
4. CONACYT, México. Estado actual de la epidemia de COVID 19 Tablero México – CONACYT. Marzo 2021. Disponible en: www.conacyt.com
5. Pérez M, Gómez J, Ronny D. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev Habanera Ciencias Medicas.* 2020; 19:1–15.
6. Zerbini G, Ebigbo A, Reicherts P, Kunz M, Messman H. Psychosocial burden of healthcare professionals in times of covid-19 – a survey conducted at the university hospital augsburg. *GMS Ger Med Sci.* 2020; 18:1–9
7. Dhama K, Sircar S. Enfermedad por coronavirus 2019 - COVID-19. *Research Gate.* 2020; 9-15
8. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 1-10
9. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics.* 2020;(87):281–286.
10. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li YL. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;(55):1–14.
11. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama.* 2020;2019:1–13.

12. Documento: Recomendaciones para el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con neumonía por coronavirus V 1.0. Sociedad Chilena Medicina Intensiva. 2020: 0-0
13. Peng, P. W. H., Ho, P.-L., & Hota, S. S. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia*. 2020; 1-5
14. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 1-10
15. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26:1320-3
16. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021; 65:101205
17. Abuabara-Franco E, Bohórquez-Rivero J, Restom-Arrieta J, Sáenz-López J, Correa-Guerrero J, Mendoza-Paternina C. Consideraciones actuales sobre el uso de antimaláricos en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 y su impacto. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2020;7(Supl. 2):194-210
18. Tang, Wei, Cao, Zhujun, Han, Mingfeng, Wang, Zhengyan, Chen, Junwen, Sun, Wenjin, Wu, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. 2020.
19. Jacques Fantini, Coralie Di Scala, Henri Chahinian, Nouara Yahi. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020: 105960
20. Van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, Le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *JRheumatol*. 1997;24: 55-60

21. Alfie V, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Cloroquina e Hidroxicloroquina en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 765, Buenos Aires, Argentina. 16 de abril. de 2020.
22. Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):585-586.
23. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoanga VT, Meddeba L, Mailhea M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 1-6.
24. Scolari, MJ. Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19. *Revista de la OFIL*. 2020; 30(2), 127-130.
25. Chen J, Danping L, Li L, Ping L, Qingnian X, XIA L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020; 49:1-10
26. Silva MG, Almeida FF, Sousa V, Araújo MA, Cardoso G, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv*. 2020;200(5):1-31
27. Molina JM, Delaugerre C, Goff J Le. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with Severe COVID-19 Infection. *Medicine Mal Infect*. 2020;50(4):384.
28. Instituto Nacional de Salud. Perú, Lima. Efectividad y seguridad de la Hidroxicloroquina y Cloroquina en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19: actualización al 05 de junio de 2020. 2020; 12: 1-47

29. Samada Suárez M, Hernández Perera JC. ¿Predomina la mortalidad por la COVID-19 en el sexo masculino? Boletín Científico del Cimeq. 2020 Jun 29; 1 (15): 6-7
30. Plasencia-Urizarri, Thais M., Aguilera-Rodríguez, Raúl, & Almaguer-Mederos, Luis E. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2020; 19(Supl. 1), e3389

Anexo

Instrumento de recolección

Edad ___ años

Sexo: Masculino ____, Femenino ____

Comorbilidad: ¿Ausente___ Presente___ Cuál? _____

Días de hospitalización ___ días

Aporte de oxígeno:

1. Puntas nasales
2. Mascarilla reservorio
3. Puntas alto flujo
4. Intubación
5. Ninguno

Efectos adversos: ¿Ausente___ Presente___ Cuál? _____

Severidad del padecimiento: moderado ____, grave ____

Desenlace:

- **Mortalidad:** Presente ____, Ausente
- **Egreso por mejoría:** Presente ____, Ausente