

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA- UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Trabajo Profesional Final para optar por el título de Doctor en Medicina

Frecuencia de Efectos Secundarios de Cloroquina/Hidroxiclороquina en el Tratamiento de Pacientes con COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020.

Nombre completo:	Realizado por:	Matrícula:
Dayana M. González Vega		16-8083
Héctor J. Levante Santiago		17-8023

Asesorado por:
Dr. Arismendy Benitez Abreu
Dr. César Gamalier Matos

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los sustentantes de la misma

Santo Domingo, Distrito Nacional 2020

Resumen

Introducción: Los medicamentos Hidroxicloroquina y Cloroquina se han estudiado durante muchos años, pero recientemente comenzaron a utilizarse en pacientes con Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), la cual es causada por el virus nombrado SARS-CoV-2, debido a que ha mostrado mejoría contra otras infecciones virales. Al momento de esta investigación, no existía literatura científica disponible que reportara la frecuencia de efectos adversos causados por estos medicamentos en pacientes con COVID-19 en la República Dominicana. **Métodos:** Se trata de un estudio observacional, no experimental, descriptivo-retrospectivo, transversal, no probabilístico, por conveniencia, basado en datos secundarios. Se recopiló datos de información de pacientes con SARS-CoV-2, confirmado por PCR, para identificar efectos adversos caracterizados por pacientes en tratamiento con Cloroquina/Hidroxicloroquina para COVID-19 en el Hospital General de la Plaza de la Salud en Santo Domingo, entre enero y diciembre del 2020. **Resultados:** El efecto secundario más frecuente encontrado fue la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (en 14.1% de pacientes), seguido de bradicardia (en 10.9% de pacientes) y náuseas (en 10.9% pacientes). Además, se reportaron cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertrofia, hematomas, vómitos, calambres abdominales, diarrea, enfermedad hepática, dolor de cabeza, debilidad muscular, neuropatía, zumbido, agitación y confusión. **Discusión:** Una frecuencia mayor de los efectos secundarios cardiacos, como la prolongación del segmento QT, puede estar relacionado a una combinación de factores, como la presencia de una infección sistémica, comorbilidades y uso de fármacos con efectos cardiotóxicos.

Palabras Claves: hidroxicloroquina, cloroquina, SARS-CoV-2, COVID-19

Abstract

Introduction: The drugs Hydroxychloroquine and Chloroquine have been studied for many years, but recently they began to be used in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), which is caused by the virus named SARS-CoV-2, because it has shown improvement against other viral infections. At the time of this research, there was no scientific literature available that reported the frequency of adverse effects caused by these drugs in patients with COVID-19 in the Dominican Republic. **Methods:** This is an observational, non-experimental, descriptive-retrospective, cross-sectional, non-probabilistic study, for convenience, based on secondary data. Information data from patients with SARS-CoV-2, confirmed by PCR, was collected to identify adverse effects characterized by patients undergoing treatment with Chloroquine/Hydroxychloroquine for COVID-19 at the General Health Plaza Hospital in Santo Domingo, between January and December 2020. **Results:** The most frequent side effect found was the prolongation of the QT interval shown in the electrocardiogram (in 14.1% of patients), followed by bradycardia (in 10.9% of patients) and nausea (in 10.9% of patients). Additionally, cardiomyopathy, heart failure, hypertrophy, bruising, vomiting, abdominal cramps, diarrhea, liver disease, headaches, muscle weakness, neuropathy, tinnitus, agitation, and confusion were reported. **Discussion:** A higher frequency of cardiac side effects, such as QT segment prolongation, may be related to a combination of factors, which include the presence of a systematic infection, comorbidities, and the use of drugs with cardiotoxic effects.

Key Words: hydroxychloroquine, chloroquine, SARS-CoV-2, COVID-19

Agradecimientos

Agradecemos primeramente a nuestros asesores, Dr. Arismendy Benitez y Dr. Cesar Gamalier Matos, por su guía durante el desarrollo de nuestra investigación y sus consejos. Esto incluye a Claudia Batista, asistente del Dr. Matos en el Hospital General de la Plaza de la Salud, quien nos ayudo a mantener comunicación con el departamento de UCI y siempre estar dispuesta para asistirnos.

También, le agradecemos a la Dra. Jenny Cepeda, por su disposición y compromiso a ayudarnos.

De igual forma, agradecemos a Alisha Perez y Zayda Minier, por sus consejos, ayuda y apoyo durante este proceso.

Por último, le damos gracias infinitivas a nuestras familias por su inmenso apoyo emocional y por aportar animo incondicionalmente. Agradecemos que siempre ofrecen un modelo ejemplar.

Muchas gracias a todos.

Tabla de Contenidos

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA.....	8
1.1 EL PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.3 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	9
1.3.1 <i>Objetivo General</i>	9
1.3.2 <i>Objetivo Especifico</i>	9
1.4 JUSTIFICACIÓN	9
1.5 LIMITACIONES	10
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 ANTECEDENTES	11
2.2 MARCO CONCEPTUAL	13
2.2.1 <i>Historia, origen</i>	13
2.2.2 <i>Estructura del virus, taxonomía/genoma</i>	14
2.2.3 <i>Ciclo de replicación</i>	15
2.2.4 <i>Transmisión, patogénesis</i>	19
2.2.5 <i>Síntomas (SARS-CoV y MERS-CoV)</i>	20
2.2.6 <i>Pruebas diagnosticas</i>	21
2.2.7 <i>Prevención</i>	22
2.2.8 <i>Tratamiento</i>	24
2.3 CONTEXTUALIZACIÓN	26
CAPÍTULO 3: DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
3.1 CONTEXTO.....	28
3.2 MODALIDADES DE TRABAJO FINAL.....	28
3.3 TIPO DE ESTUDIO	29
3.3.1 <i>Criterios de Inclusión</i>	29
3.3.2 <i>Criterios de Exclusión</i>	29
3.4 VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN	30
3.5 MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN.....	37
3.5.1 <i>Instrumento de Recolección de Datos</i>	38
3.6 SELECCIÓN DE POBLACIÓN Y MUESTRA.....	41
3.6.1 <i>Población</i>	41
3.6.2 <i>Muestra</i>	41
CAPITULO 4: RESULTADOS	42
CAPITULO 5: DISCUSIÓN	52
REFERENCIAS	58
APÉNDICE.....	63
ANEXO 1: PRESUPUESTO	63

ANEXO 2: CRONOGRAMA	64
ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO	65
ANEXO 4: CONSTANCIA DE COMITÉ DE ÉTICA	67
ANEXO 5: DIRECTRICES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CRÍTICOS POR COVID-19	68

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, el 31 de diciembre de 2019, se descubrió una causa no identificada de neumonía en Wuhan, China. Luego, el 30 de enero de 2020, se informaron brotes de una enfermedad respiratoria causada por una nueva cepa de coronavirus, el SARS-CoV-2, causante de la Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19). Por tal razón, es etiquetado como una emergencia de salud pública de interés internacional. Finalmente, el brote fue declarado una pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 (World Health Organization, 2020).

En la República Dominicana, al 21 de mayo de 2020, se reporta un total de 13,989 casos de COVID-19 (Ministerio de Salud Pública, 2020). Como medida de acción, el Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana, publica el “Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Coronavirus (COVID-19)”, aprobando el uso de antimaláricos como la Cloroquina e Hidroxicloroquina para el manejo de pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (Ministerio de Salud Pública, 2020). El 2 de abril de 2020, esta entidad, anunció que proporcionarían tabletas de Hidroxicloroquina a los hospitales que tratan a pacientes de bajos recursos y que sufren complicaciones pulmonares moderadas a graves (Ministerio de Salud Pública, 2020).

La Cloroquina e Hidroxicloroquina fueron sugeridas como posible tratamiento para el COVID-19 por sus mecanismos de acción, resultados de estudios in vitro y uso en el pasado en otras afecciones virales (NIH, 2020). Entre estos mecanismos se encuentra su efecto inmunomodulador, el evitar la entrada y difusión viral en las células, entre otros (NIH, 2020). Por otra parte, dado a las características farmacológicas de estas drogas, pueden ocurrir una serie de efectos secundarios, algunos siendo más frecuentes y con mayor severidad que otros (Karalis, 2020). Estos efectos pudiendo agravarse dado a tratamientos que causan los mismos efectos adversos y los efectos sistemáticos de la enfermedad (Karalis, 2020).

Los efectos adversos observados en pacientes siendo tratados con Cloroquina/Hidroxicloroquina pueden ser afectados por varios factores, entre ellos las comorbilidades del paciente, grado de su exposición (tiempo y dosis), u otros fármacos, como la azitromicina. Algunos de estos efectos adversos incluyen efectos cardiológicos (alteraciones de la conducción, prolongación de QT, cardiomiopatía), efectos neurológicos (debilidad muscular, diplopía, Síndrome Miasténico, convulsiones), efectos psiquiátricos (agitación, psicosis, depresión, ansiedad, confusión), y efectos gastroentéricos (nausea, diarrea) (Gevers, et al., 2020). Los mismos pueden ser subdivididos en base a su severidad.

Capítulo 1: El Problema

1.1 El Planteamiento del Problema

Podemos observar que a la fecha, se reporta una alta incidencia de COVID-19 en la República Dominicana (Ministerio de Salud Pública, 2020). Además, el Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana establece como protocolo, el uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina como tratamiento para pacientes con casos graves de COVID-19 (Ministerio de Salud Pública, 2020). Por otro lado, al momento de esta investigación, no se ha encontrado literatura científica que reporte la frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos antes mencionados, utilizados en los pacientes con COVID-19 en la República Dominicana. Por tal razón, surge la pregunta de investigación.

1.2 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de efectos secundarios de Cloroquina/Hidroxicloroquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana, entre enero a diciembre 2020?

1.3 Objetivos de Investigación

1.3.1 Objetivo General

Determinar frecuencia de efectos secundarios de Cloroquina/Hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana, entre enero a diciembre 2020.

1.3.2 Objetivo Especifico

- Describir el perfil epidemiológico de los casos positivos a COVID-19 en pacientes que han sido tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020.
- Identificar comorbilidades en pacientes COVID-19 que han sido tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina en Hospital General de la Plaza de la Salud, República Dominicana entre enero a diciembre 2020.
- Establecer el tiempo de recuperación en pacientes que han sido tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina por COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020.
- Identificar cuales otros tratamientos y sus efectos se usan para tratar pacientes con COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020.

1.4 Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud, de cada 6 personas que contraen COVID-19 al menos 1 desarrolla enfermedad grave. Dado a la falta de fármacos terapéuticos conocidos contra el SARS-CoV-2, se presenta la Cloroquina e Hidroxiclороquina como posibles fármacos terapéuticos. Esto, dado a su uso en otras afecciones virales, su mecanismo de acción como inmunomodulador y capacidad de evitar la entrada celular y difusión viral (NIH, 2020). Sus particularidades farmacológicas tienen la magnitud de

producir una serie de efectos secundarios que varían en frecuencia y severidad, con posibilidad de agravarse o amplificar los efectos sistemáticos de COVID-19 (Karalis, 2020). Los efectos adversos de estos fármacos, son bien estudiados y conocidos, dado a su largo uso para otras afecciones y condiciones, como la malaria y la artritis reumatoide (NIH, 2020).

El Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana sigue reportando una alta incidencia de COVID-19 en el país, y recomienda el uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina como parte de su protocolo para pacientes con enfermedad severa (Ministerio de Salud Pública, 2020). Aunque los efectos adversos son estudiados y conocidos, al momento de esta investigación no existe literatura científica en la República Dominicana que reporte su frecuencia entre pacientes tratados con COVID-19.

Este estudio se realizó con fines de identificar la frecuencia de efectos secundarios en pacientes siendo tratados con Cloroquina/Hidroxicloroquina, el cual ayudara contribuir a otros estudios para medir las fortalezas y debilidades sobre el uso de este medicamento para el tratamiento de COVID-19. Existe una gran población de pacientes que padecen de comorbilidades que pudiesen aumentar su riesgo de efectos adversos a diferentes medicamentos. Conociendo que la Cloroquina e Hidroxicloroquina tienen capacidad de ser cardiotoxicos, es importante investigar los efectos que producen al utilizarse en una infección con efectos multi-sistémicos. De igual forma, sería efectivo estudiar estos fármacos en conjunto con otros medicamentos, como la Azitromicina, el cual son recetados en conjunto, para conocer si los efectos adversos disminuyen o aumentan en frecuencia o intensidad. Además, es importante identificar medicamentos efectivos para el COVID-19, debido a que la tasa de infectados sigue en aumento.

1.5 Limitaciones

Entre las limitaciones de nuestro estudio, se encuentra, dificultad y retraso en la adquisición de documentos requeridos para la recopilación de datos, dado a las restricciones aplicadas por la pandemia. Además, la adquisición de un asesor clínico fue

de dificultad, dado a dudas sobre la disponibilidad de las variables de investigación en los expedientes electrónicos.

Una de las principales limitaciones lo es, las posibles reacciones adversas de Hidroxicloroquina, Cloroquina o Azitromicina, que pueden interferir con el cuadro clínico de COVID-19, debido a su similitud con los síntomas de la enfermedad; excluyendo los efectos secundarios cardiacos diagnosticados por electrocardiograma. De igual forma, obtuvimos un tamaño de muestra pequeño debido a circunstancias imprevistas y restricciones de viaje; esto dado a la realización de una rotación clínica en los Estados Unidos durante 8 semanas continuas por parte de los investigadores.

Otra limitación es el diseño del estudio, al ser retrospectivo-observacional, dado a toda información que no esté documentada en los expedientes no se encuentra disponible para analizar, lo que puede causar confusión.

Por otra parte, en todo momento hubo apoyo por parte de la institución, para poder llevar a cabo la investigación y al momento de la recopilación, hubo acceso y asesoría para adquirir los datos requeridos.

Capítulo 2: Marco Teórico

2.1 Antecedentes

Swank, K. et al., en mayo del 2020, describe las características de los pacientes y los efectos secundarios de Cloroquina e Hidroxicloroquina por su frecuencia, en su estudio “Hydroxychloroquine and Chloroquine: All adverse events in the setting of COVID-19”. Los hallazgos demuestran que la mayoría de los casos son hombres (69%) con una edad media de 60 años. Entre todos los efectos adversos (cardiacos y no cardiacos) se destaca la prolongación del segmento QT (73%) para ambas drogas (Swank & McCartan,

2020). De los efectos adversos no cardiacos, hepatitis/ aumento de enzimas hepáticas/hiperbilirubinemia son los más comunes (59%) (Swank & McCartan, 2020).

Lane, J. et al., en mayo del 2020, describe la seguridad de Hidroxicloroquina sola y combinada con Azitromicina, en su estudio “Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid widespread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study”. Los resultados demuestran que el uso de Hidroxicloroquina a corto plazo, es seguro (Lane et al., 2020). Además, destacan que el uso de Hidroxicloroquina combinada con Azitromicina, causó un aumento de 30 días de mortalidad cardiovascular, angina y fallo cardiaco; posiblemente debido a la prolongación del segmento QT (Lane et al., 2020).

Meyerowitz, E. et al., en abril del 2020, plantea una opinión basada en evidencia sobre los riesgos y beneficios de Hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID-19, en su artículo “Rethinking the role of Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19”. En este concluye que la Hidroxicloroquina y en especial la Cloroquina, tienen riesgos cardiovasculares y de otros tipos, particularmente cuando son utilizados en altas dosis o combinados con otros fármacos (Meyerowitz et al., 2020). Además, recomiendan que solo se utilicen para COVID-19 en el contexto de ensayos clínicos aleatorios (Meyerowitz et al., 2020).

Hu, T. et al., en marzo del 2020, describe los mecanismos de acción y posibles efectos de la Cloroquina en SARS-CoV-2., en su artículo “Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19.” En este se describe que el mecanismo de acción de estas drogas se atribuye a que son bases débiles, causando que se acumulen en organelos de pH bajo, causando un aumento en su pH (Hu, et al., 2020). Esto lleva a que “se inhiba la fusión y replicación viral, se prevenga la formación de la envoltura viral, se evite la glucosilación de la proteína del receptor del huésped, se inhiba el ensamblaje del virión en las estructuras de “endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment (ERGIC)”” (Hu, et al., 2020).

2.2 Marco Conceptual

2.2.1 Historia, origen

Existen cuatro subgrupos de coronavirus, distinguidos como alfa, beta, gamma y delta, que fueron identificados por primera vez en la década de los 1960s (Centers for Disease Control and Prevention, febrero 2020). Los alfacoronavirus y los betacoronavirus se encuentran únicamente en mamíferos, mientras que los gammacoronavirus y los deltacoronavirus contagian mayormente a las aves. Se piensa que el reservorio natural del virus son murciélagos y aves ya que se descubrió que en estas especies se encuentra la mayor diversidad de coronavirus, luego de conducir vigilancia en animales salvajes (Werrtheim et al., 2013).

Su ancestro común se remonta hace unos 10,000 años atrás, de acuerdo a los análisis de datación de reloj molecular (Werrtheim et al., 2013). En el 2002, se investigó una cepa emergente en China denominada SARS-CoV que se propagaba fácilmente persona a persona. SARS-CoV tenía una tasa de mortalidad de 50% en pacientes con enfermedades pulmonares y adultos mayores (Murray, 2018). Se puede clasificar como la enfermedad con más severidad en humanos causada por cualquier coronavirus, y resultó en una tasa de mortalidad de 9% en la población general. La epidemia empezó en Hong Kong y se extendió a más de 24 países, cerrando actividades mundialmente y costando aproximadamente 40,000,000,000 de dólares (Fehr & Perlman, 2015).

Hubo individuos en los mercados de animales que por serología confirmaron su infección con SARS-CoV antes del brote, aun no teniendo síntomas. Por tal razón, es muy probable que un virus relacionado haya circulado en estos mercados por varios años antes de poseer factores que facilitaran su propagación a una población más amplia. Recientemente se reconoció dos coronavirus nuevos, relacionados con el SARS de murciélago, más similares a SARS-CoV que cualquier otro virus identificado. Estos utilizan el mismo receptor que SARS-CoV en humanos, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), evidenciando que originó en los murciélagos (Fehr & Perlman, 2015).

En el 2012 surgió una cepa nueva de coronavirus en el Oriente Medio, MERS-CoV, con una tasa de mortalidad aún más alta que SARS-CoV (Murray, 2018). Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, hasta agosto de 2014 habían 855 casos de MERS-CoV y 333 muertes, dando una tasa de mortalidad de casi 40% en la población general (Fehr & Perlman, 2015). Esta cepa se transmite de persona a persona de modo intermitente (Murray, 2018). El MERS-CoV utiliza dipeptidyl peptidasa 4 (DPP4) como su receptor, pero solo en ciertas especies, incluyendo murciélagos, humanos, camellos, conejos y caballos, para implantar su infección (Fehr & Perlman, 2015). Sin embargo, ambas cepas, SARS-CoV y MERS-CoV, están relacionadas con cepas de coronavirus del murciélago (Murray, 2018). Usando estudios serológicos, investigadores han podido aislar anticuerpos de MERS-CoV en camellos dromedarios del Medio Oriente, y se encontró que las líneas celulares de estos camellos permitían la replicación de MERS-CoV, indicando que pueden ser el huésped natural (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.2 Estructura del virus, taxonomía/genoma

Coronavirus provienen del clado Riboviria, reino Orthornavirae , filo Pisuviricota, clase Pisoniviricetes, orden Nidovirales, suborden Cornidovirineae, familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae (National Center for Biotechnology Information, n.d.). Son nombrados específicamente por las espigas en forma de corona que presentan en su superficie (Centers for Disease Control and Prevention, febrero 2020). Es un virus ARN con envolturas, que se replica en la nasofaringe (Murray, 2018). Algunos virus en el orden Nidovirales ostentan las genomas más grandes identificadas dentro los virus de ARN, teniendo hasta 33.5 kilobases. Coronavirus, específicamente, contienen un genoma de ARN de sentido positivo no segmentada de aproximadamente 30 kilobases. Por esto, son identificadas por su genoma inmenso de ARN y una habilidad de replicación incomparable (Fehr & Perlman, 2015).

Pueden infectar tanto animales como humanos, pero las cepas que infectan animales pueden evolucionar y convertirse en cepas que afectan humanos. Ejemplos de este

fenómeno se pueden observar con MERS-CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, siendo coronavirus beta que causan el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente, el Síndrome Respiratorio Agudo Severo y COVID-19, respectivamente. Otros coronavirus que también pueden infectar a los humanos incluyen 229E (coronavirus alfa), NL63 (coronavirus alfa), OC43 (coronavirus beta) y HKU1 (coronavirus beta) (Centers for Disease Control and Prevention, febrero 2020). Existen varias cepas, ya que su tasa de mutación es alta (Murray, 2018).

Se estima que hay una subestimación del tiempo del origen evolutivo natural de coronavirus ya que se ha encontrado que su tasa de mutación es similar al de los virus de ADN monocatenario ($\sim 1 \times 10^{-5}$ a 1×10^{-6} mutaciones por sitio por replicación) y mucho menor de lo visto en los otros virus de ARN ($\sim 1 \times 10^{-3}$ a 1×10^{-5} mutación por sitio por replicación) (Werrtheim et al., 2013). Esto se debe a que los coronavirus poseen un mecanismo de corrección de pruebas exclusivo para la replicación del ARN viral, usando la exoribonucleasa de la proteína viral no estructural 14 (Werrtheim et al., 2013).

Un ejemplo surge con HCoV-229E, el cual se aisló y se encontró que tenía una divergencia de secuencia minúscula, mientras HCoV-OC43 de la misma locación pero en diferentes años expresa una variabilidad genética importante (Fehr & Perlman, 2015). Esto implica que HCoV-OC43 es capaz de infectar animales pero HCoV-229E no posee esta capacidad de cruzar especies (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.3 Ciclo de replicación

2.2.3.1 Estructura del virión

De acuerdo a tomografía y microscopía crioelectrónica, los viriones de coronavirus tienen un diámetro cerca de 125 nm y son esféricos (Fehr & Perlman, 2015). La nucleocápside se encuentra dentro de la envoltura del virión y, en el caso de coronavirus, son helicoidalmente simétricas (Fehr & Perlman, 2015). Cada partícula de coronavirus contiene cuatro proteínas estructurales importantes, siendo “spike” (S), membrana (M),

envoltura (E) y nucleocápside (N) (Fehr & Perlman, 2015). Estas cuatro proteínas están codificadas dentro del extremo 3' del genoma viral (Fehr & Perlman, 2015).

La proteína S obtiene acceso al retículo endoplásmico utilizando una secuencia de señal N-terminal (Fehr & Perlman, 2015). Son los homotrómeros de esta proteína los que le dan la estructura característica de espigas en su superficie, distintiva del coronavirus (Fehr & Perlman, 2015). La glucoproteína S trimérica es una proteína de fusión que media la unión al receptor del huésped (Fehr & Perlman, 2015).

La proteína M es pequeña en tamaño pero la más abundante en el virión, y la cual se entiende le da la forma al virión (Fehr & Perlman, 2015). Esta proteína promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside, adoptando dos conformaciones distintas existiendo como un dímero en el virión (Fehr & Perlman, 2015).

La proteína E es una proteína transmembrana y se encuentra en pocas cantidades dentro del virión (Fehr & Perlman, 2015). Estas proteínas son altamente divergentes pero contienen una estructura común (Fehr & Perlman, 2015). Son responsables por el ensamblaje y liberación del virus (Fehr & Perlman, 2015). Otra función incluye regular la actividad del canal iónico para la patogénesis de SARS-CoV, algo que no es necesario para su replicación viral (Fehr & Perlman, 2015).

La única proteína que se encuentra en la nucleocápside es la proteína N, que acomoda dos dominios diferentes, ambos capaces de unir ARN in vitro (Fehr & Perlman, 2015). La fijación ideal de ARN exige contribuciones de los dos dominios (Fehr & Perlman, 2015). Esta proteína se une al genoma viral usando interacciones proteicas que terminan empaquetando el genoma encapsidado en partículas virales (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.3.2 Fijación y entrada

Las interacciones entre la proteína S y su receptor en la célula huésped es lo que permite la unión inicial del virión (Fehr & Perlman, 2015). Este paso indica si un coronavirus

puede infectar a una especie huésped. Varios coronavirus utilizan peptidasas como su receptor celular, aunque la invasión puede suceder en ausencia de la influencia enzimática de estas proteínas (Fehr & Perlman, 2015). Luego de la unión al receptor, el virus tiene que acceder al citosol de la célula huésped, mediante una fusión de las membranas viral y celular después de la escisión proteolítica de la proteína S (en dos sitios distintos) por una cathepsina u otra proteasa (Fehr & Perlman, 2015). Esta fusión usualmente sucede dentro de endosomas acidificados, pero existen ciertos coronavirus (como el Virus de la Hepatitis Murina) que pueden fusionarse en la membrana plasmática (Fehr & Perlman, 2015). La escisión de la proteína S termina formando un paquete antiparalelo de seis hélices, permitiendo la integración de membranas virales y celulares que fusionan para liberar el genoma viral al citoplasma (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.3.3 Expresión de la proteína replicasa

El próximo paso debe ser la traducción del gen replicasa del ARN genómico del virión (Fehr & Perlman, 2015). Los coronavirus usan cambio de marcos para regular cuales proteínas son expresadas (Fehr & Perlman, 2015). En este caso, tienen que codificar proteasas que dividen las poliproteínas de replicasa-PLpro y Mpro (Fehr & Perlman, 2015). La PLpro (proteasa tipo papaína) esta codificada dentro de la proteína no estructural 3 (Fehr & Perlman, 2015). La Mpro (proteasa de tipo serina) es la proteasa primordial y esta codificada por la proteína no estructural 5 (Fehr & Perlman, 2015). SARS-CoV y MERS-CoV son los únicos coronavirus que expresan solo un PLpro, el resto codifican dos (Fehr & Perlman, 2015).

Muchas proteínas no estructurales se ensamblan para crear un ambiente favorable para la síntesis de ARN, siendo responsables por la replicación y transcripción del ARN subgenómico (Fehr & Perlman, 2015). Las proteínas no estructurales también son conocidas por el bloqueo de las respuestas inmunes innatas, entre otras funciones (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.3.4 Replicación y transcripción

La traducción y el ensamblaje de los complejos de la replicasa viral son seguidos por la síntesis de ARN viral, que produce ARN genómicos y subgenómicos (Fehr & Perlman, 2015). Estos ARN subgenómicos funcionan como ARNm (ARN mensajero) para genes accesorios y estructurales (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.3.5 Ensamblaje y liberación

Más adelante, las proteínas estructurales virales, S, E y M son traducidas e insertadas en el retículo endoplásmico donde se mueven por la vía secretora hacia el “Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment” (ERGIC) (Fehr & Perlman, 2015). Los viriones maduros se forman cuando estas proteínas se unen con genomas virales encapsidados por la proteína N que brotaron en la membrana (Fehr & Perlman, 2015).

La mayoría de interacciones requeridas para el ensamblaje de coronavirus son administradas por la proteína M, aunque únicamente su expresión no es suficiente para formar viriones (Fehr & Perlman, 2015).

Para formar partículas similares al virus (VLPs), es necesario expresar proteína E, ya que estas dos proteínas (M y E) trabajan colectivamente para formar envolturas de coronavirus (Fehr & Perlman, 2015). Esta formación de VLPs es mejorada por la proteína N como la combinación de genomas encapsidados en el ERGIC avanza la envoltura viral (Fehr & Perlman, 2015). Aunque no se necesita para el ensamblaje, los viriones se unen con la proteína S en esta paso, luego que viaja al ERGIC e interactúa con la proteína M (Fehr & Perlman, 2015). La maduración de la envoltura es posible por las interacciones de la proteína M que suministra su promoción y se une a la nucleocápside (Fehr & Perlman, 2015). Siguiendo su ensamblaje, los viriones se trasladan en vesículas a la superficie celular y se liberan por exocitosis (Fehr & Perlman, 2015).

En algunos coronavirus, la proteína S que no se ensambla en viriones circula a la superficie celular donde facilita la fusión de células infectadas y células vecinas que no

están infectadas (Fehr & Perlman, 2015). Así se forman las células gigantes multinucleadas que dejan que el virus se propague dentro del huésped sin ser descubierto por anticuerpos, permitiendo su invasión infecciosa (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.4 Transmisión, patogénesis

La propagación de infecciones por coronavirus ocurren principalmente de persona a persona, especialmente esas personas que están en contacto cercano (Harvard University, 2020). Las personas infectadas producen gotas con contenido viral, cuando tosen o estornudan, e infectan otras personas cuando las mismas caen en la boca o nariz y son inhaladas (Harvard University, 2020).

Los aerosoles son emitidos por personas infectadas cuando hablan o respiran, aun no teniendo síntomas clínicos (Harvard University, 2020). Las partículas virales infecciosas son las que componen estos aerosoles y pueden flotar en el aire, incluso hasta tres horas (Harvard University, 2020). Una infección nueva ocurre cuando otra persona inhala estos aerosoles y consecuentemente se contagia con el virus (Harvard University, 2020). Por tal razón, cada persona que salga en público debe cubrir su nariz y boca (Harvard University, 2020).

Otro modo de propagación de este virus ocurre cuando una persona entra en contacto con superficies contaminadas y luego se tocan la cara (Harvard University, 2020). La saliva, semen y heces pueden contener el virus y ser otro método de transmisión, aunque aún no es claro si el virus se elimina por fluido vaginal también (Harvard University, 2020). Actos como besarse pueden contribuir a la propagación del virus, pero la transmisión durante coito vaginal o anal y sexo oral parece ser considerablemente improbable hasta ahora (Harvard University, 2020).

La patogénesis de SARS-CoV afecta mayormente las células epiteliales del pulmón (Fehr & Perlman, 2015). Este virus puede entrar a los macrófagos y las células dendríticas, conduciendo una infección abortiva (Fehr & Perlman, 2015). La infección causada por la activación de estas células es significativa para inducir citocinas

proinflamatorias. Estas citoquinas y quimiocinas se encuentran marcadamente más alta en pacientes infectados con SARS-CoV (Fehr & Perlman, 2015).

Animales infectados con cepas de SARS-CoV adaptadas a roedores tienen síntomas clínicos y laboratorios parecidos a la enfermedad vista en humanos, incluyendo respuestas disminuidas de células T, proponiendo un mecanismo inmunopatológico de la enfermedad (Fehr & Perlman, 2015).

2.2.5 Síntomas (SARS-CoV y MERS-CoV)

La familia de coronavirus es mayormente responsable por infecciones respiratorias, dando síntomas similar al resfriado común por las secreciones de citosinas y quimiocinas que estimula (Murray, 2018). Las enfermedades pueden variar desde enteritis en vacas y cerdos a infecciones respiratorias en gallinas y humanos, en algunos casos siendo letales (Fehr & Perlman, 2015).

Coronavirus causa aproximadamente 15% de los resfriados comunes mundialmente, mayormente en invierno y primavera (Murray, 2018). Pero favorablemente, las cepas de coronavirus más virulentas no son responsables por la mayoría de infecciones causadas por coronavirus (Murray, 2018). Tiene un periodo de incubación de 2 días pero estos pacientes pueden empezar con síntomas como rinorrea, tos, dolor de cabeza y dolor de garganta, 3-4 días después de estar expuestos (Murray, 2018). Síntomas de SARS-CoV, específicamente, no necesariamente reflejan síntomas de resfriado sino cursa mayormente con fiebre, dolor de cabeza, mialgia y una tos no productiva (Murray, 2018). MERS-CoV más frecuentemente progresa a insuficiencia respiratoria y fallo multi-orgánico, aun siendo posible que se limite a síntomas leves de la vía respiratoria alta (Murray, 2018).

Algunos pacientes con COVID-19 solo desarrollan síntomas muy leves y la mayoría (alrededor del 80%) se recuperan sin requerir tratamiento hospitalario (World Health Organization, abril 2020). Fiebre, tos seca y cansancio son los síntomas más frecuentes

visto en estos pacientes pero dolores y molestias, congestión nasal, cefalea, conjuntivitis, diarrea, dolor de garganta, pérdida del gusto o del olfato, erupciones en la piel y descoloración de manos y pies se pueden observar también, aunque son síntomas menos comunes (World Health Organization, abril 2020). La fiebre y la tos se han reconocido como las manifestaciones clínicas iniciales más comunes, presentes en el 64,7% y el 52,9% de las muertes, respectivamente (Wang & Yu, 2020).

Dificultad para respirar y progresión grave de la enfermedad se puede percibir en 1 de cada 5 pacientes con COVID-19 (World Health Organization, abril 2020). Cualquier persona puede desarrollar enfermedades graves pero pacientes con condiciones subyacentes como hipertensión, condiciones cardíacas o pulmonares, diabetes o cáncer están en mayor riesgo (World Health Organization, abril 2020). Algunos de los síntomas más graves observados incluyen neumonía grave, shock, insuficiencia multi-orgánica, dificultad respiratoria grave, ingreso en la UCI con necesidad de ventilador e incluso la muerte (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Estos síntomas avanzados contribuyeron a una tasa de mortalidad que oscila entre el 10% y el 27% en personas mayores de 85 años (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Todas las personas que presentan estos síntomas deben buscar atención médica inmediatamente, y deberían llamar a su proveedor para ser dirigido a una clínica adecuada (World Health Organization, abril 2020).

2.2.6 Pruebas diagnosticas

Existen varios métodos de diagnosticar COVID-19 pero hay dos tipos de pruebas fácilmente disponibles, pruebas virales y pruebas de anticuerpos (Centers for Disease Control and Prevention, junio 2020). Las pruebas virales indican si el paciente tiene una infección actual y las pruebas de anticuerpos indican si el paciente tuvo una infección (Centers for Disease Control and Prevention, junio 2020). Las pruebas de anticuerpos se pueden tardar de 1 a 3 semanas en resultar positivas en pacientes infectados porque ese es el tiempo requerido por el cuerpo humano para producir anticuerpos específicos (Centers for Disease Control and Prevention, junio 2020). No es claro la extensión de

protección contra el virus que es aportada por los anticuerpos, siendo posible la re-infección nuevamente (Centers for Disease Control and Prevention, junio 2020).

2.2.7 Prevención

Mientras pueden existir remedios tradicionales, occidentales o caseros que alivien algunos síntomas leves de COVID-19, actualmente no se demuestra ningún medicamento establecido para curar o prevenir la enfermedad (World Health Organization, abril 2020). Las maneras más eficaces para la protección contra la infección de SARS-CoV-2 son: lavarse las manos con frecuencia, evitar tocar su cara (especialmente los ojos, la boca y la nariz), taparse la boca con un papel desechable o con el codo cuando tenga que toser o estornudar, y mantener una distancia de por lo menos 1 metro entre personas (World Health Organization, abril 2020). Cuando agua y jabón no están disponibles para el lavado de manos, se puede usar un desinfectante a base de 70% alcohol (World Health Organization, junio 2020). Es importante limpiarse las manos por lo menos 20 segundos antes de comer, después de limpiarse la nariz, después de ir al baño y después de tocar cualquier cosa fuera de su hogar (Harvard University, 2020). Las superficies que son tocadas frecuentemente, como escritorios, inodoros y teléfonos, se deben limpiar y desinfectar todos los días (Centers for Disease Control and Prevention, abril 2020).

También se debe evitar visitar lugares con mucha gente y quedarse en aislamiento hasta que se recupere si presenta con síntomas como tos, cefalea y fiebre (World Health Organization, junio 2020). Para disminuir el número de viajes al supermercado u otras áreas congestionadas con muchas personas, se debe mantener productos importantes y almacenar comidas no perecederos en la casa (Harvard University, 2020). Esto incluye pero no se limita a medicamentos, fluidos con electrolitos, termómetros, jabones, bolsas de basura y papel higiénico (Harvard University, 2020).

Hay evidencia que sugiere que 100mg de vitamina D diariamente podría proveer protección contra el desarrollo de síntomas avanzados de COVID-19 (Harvard University,

2020). La vitamina D aumenta la defensa natural contra virus y bacterias, más puede prevenir una respuesta inflamatoria extrema, la cual contribuye a enfermedades graves en pacientes con COVID-19 (Harvard University, 2020). Monitorear la salud es importante porque al desarrollar síntomas se debe medir la temperatura y estar atento de cualquiera indicación de COVID-19 (Centers for Disease Control and Prevention, abril 2020). De todas maneras, es importante mantenerse actualizados con la información más reciente de autoridades sanitarias y fuentes confiables, como la Organización Mundial de Salud (World Health Organization, junio 2020).

2.2.7.1 Mascarillas

La posibilidad de contener una pandemia se complica mucho más cuando las poblaciones proveyendo atención médica están expuestas (Wang & Yu, 2020). En China, se implementó el uso de mascarillas N95 para 278 miembros del personal médico y se demostró que no hubo infección de SARS-CoV-2 en estas personas (Wang & Yu, 2020).

2.2.7.2 Vacunas

Todavía no existe una vacuna efectiva para la prevención de COVID-19 y la mejor manera de prevenir su infección sigue siendo evitar ser expuesto (World Health Organization, junio 2020). Aun así, las fases de pruebas de la vacuna están siendo combinadas en un esfuerzo para acelerar su proceso, dado la pandemia (Harvard University, 2020). Posiblemente se apruebe una vacuna contra COVID-19 antes de conocer el tiempo que su efecto protector durara (Harvard University, 2020).

2.2.7.3 Salud Pública

Sin vacunas aprobadas o terapias efectivas, un sistema de vigilancia de salud pública combinado con pruebas de diagnóstico seguras más cuarentenas cuando necesario sigue siendo la mejor medida para controlar COVID-19 internacionalmente (Fehr & Perlman, 2015). Para lograr esto, se necesita la cooperación de proveedores de atención

médica, entidades gubernamentales y autoridades de salud pública (Fehr & Perlman, 2015).

La revista Nature publicó que entre enero y abril 2020, se previno más de 500 millones infecciones por COVID-19 en Estados Unidos, China, Corea del Sur, Italia, Irán y Francia por políticas planteadas para detener la propagación del virus (Harvard University, 2020). Se comparó la tasa de infección en cada país antes y después de las políticas, como restricciones de viaje, cierre de restaurantes y otros negocios, escuelas cambiando a clases virtuales y distanciamiento social (Harvard University, 2020). Los resultados del estudio sirven para reforzar la importancia de ejercer precauciones y promoción de salud (Harvard University, 2020).

2.2.8 Tratamiento

La Cloroquina e Hidroxicloroquina son drogas que pertenecen a la clase de 4-aminoquinolinas, la cual se consideran antimaláricos y amebicidas (Schrezenmeier, 2020; NIH, 2020). La Cloroquina, se utiliza principalmente para prevenir y tratar malaria y tratar la amebiasis (NIH, 2020). Por otra parte, la Hidroxicloroquina, la cual es un análogo de la Cloroquina, se considera que tiene menor cantidad y severidad de toxicidades graves (NIH, 2020). Además, esta se utiliza principalmente para prevenir y tratar ataques agudos de malaria (NIH, 2020). De igual forma, se utiliza para tratar enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y el síndrome antifosfolípido (Roldan, et.al., 2020). Ambas drogas se administran por vía oral y son absorbidas principalmente por el tracto digestivo superior. La Cloroquina se administra como un sulfato, mientras que la Hidroxicloroquina, como una sal fosfatada (Schrezenmeier, 2020). Se establece, que tienen una vida media de aproximadamente 40 a 60 días (Schrezenmeier, 2020). Además, estos son metabolizados por el hígado y los riñones (Gevers, et al., 2020).

Inicialmente, el uso de estas drogas para tratar infecciones de SARS-COV-2, se basó en resultados de estudios in vitro, estudios en animales y estudios con otras infecciones

virales (Roldan, et.al., 2020). Pero al momento de esta investigación, agencias como la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), advierte contra su uso fuera del entorno hospitalario o ensayos clínicos (U.S Food and Drug Administration, 2020). Esto, dado a resultados de estudios más concretos y con mejor evidencia.

El mecanismo de acción de estas drogas se atribuye a que son bases débiles, causando que se acumulen en organelos de pH bajo, como los lisosomas; y causando un aumento en su pH (Schrezenmeier, 2020; Hu, et al., 2020). Según la evidencia, esto lleva a que “se inhiba la fusión y replicación viral, se prevenga la formación de la envoltura viral, se evite la glucosilación de la proteína del receptor del huésped, se inhiba el ensamblaje del virión en las estructuras de “endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment (ERGIC)”” (Hu, et al., 2020; Ferner, et al., 2020). Además, puede que cause una disminución en la expresión de receptores y factores pro-inflamatorios (Schrezenmeier, 2020). Esto, dado a que la maduración de los lisosomas se puede ver afectada por la droga, causando una inhibición de la presentación de antígenos y por tanto de la activación inmune (Schrezenmeier, 2020).

En general, estas drogas tienen un perfil de seguridad bueno y conocido, pero de todos modos hay que estar alertas a sus efectos adversos, aunque estos suelen ser leves y transitorios (Schrezenmeier & Dörner, 2020; Touret & Lamballerie, 2020). Esto dado a que el margen entre la dosis terapéutica y la tóxica es estrecha (Touret & Lamballerie, 2020). Por tal razón, su uso debe estar sujeto a estrictas reglas y monitoreo, tomando en cuenta que los pacientes de COVID-19 pueden ser más vulnerables (Touret & Lamballerie, 2020; Gevers, et.al, 2020).

Entre los efectos adversos más comunes se pueden encontrar efectos gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales (Schrezenmeier & Dörner, 2020). Otros efectos reportados incluyen efectos neurológicos y psiquiátricos (Gevers, et.al, 2020). Entre los efectos neurológicos se puede observar debilidad muscular, diplopía, disquinesia, convulsiones, síndrome miasténico o neuromiopatía

(Gevers, et.al, 2020). Entre los efectos psiquiátricos se puede observar insomnio, agitación, psicosis, depresión, ansiedad, agresividad y confusión (Gevers, et.al, 2020). Por otra parte, se indica sobre aparición de miopatía y efectos cardiotóxicos (Schrezenmeier & Dörner, 2020). Los efectos adversos cardiacos incluyen, trastornos de conducción como bloqueo de rama ramificada, bloqueo auriculoventricular completo o incompleto, prolongación del segmento QT (el cual es mayor con cloroquina), Torsades de Pointes; arritmia ventricular y hasta muertes cardíacas (NIH, 2020; Gevers, et.al, 2020). También, se puede evidenciar el desarrollo de retinopatía. Este es mayormente asociado a Cloroquina (Schrezenmeier & Dörner, 2020). Este provoca que los pacientes desarrollen maculopatía de “ojo de buey” y defectos diametrales de la retina (Schrezenmeier & Dörner, 2020).

De los efectos adversos mencionados, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), clasifica como severos los trastornos de conducción como, la prolongación de QRS, prolongación de QT, Torsades de Pointes, arritmia ventricular y bloqueo auriculoventricular; cardiomiopatías, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar y muertes cardiacas (Swank & McCartan, 2020; Concordia Pharmaceuticals Inc., 2018; Ohm Laboratories Inc., 2019). De igual forma, se clasifica como severo los desórdenes psiquiátricos, como las alucinaciones, psicosis, manías, pensamientos o comportamientos de suicidio; convulsiones, trastornos extrapiramidales, debilidad muscular, neuropatía y miopatía proximal, retinopatía, anemia, fallo hepático y la hipoglicemia (Swank & McCartan, 2020; Concordia Pharmaceuticals Inc., 2018; Ohm Laboratories Inc., 2019).

2.3 Contextualización

Nuestra investigación fue realizada en el Hospital General Plaza de la Salud (HGPS), incluyendo pacientes que fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos. Esta es una institución sin fines de lucro. Su construcción inició en el 1995 con financiamiento del Estado Dominicano y finalmente abrió sus puertas en el 1997. Se encuentra ubicado

en la Avenida Ortega y Gasset, del Ensanche La Fe en el Distrito Nacional de Santo Domingo, República Dominicana.

Pacientes de cualquier ciudad de la República Dominicana visitan este centro (HGPS) con la esperanza de recibir la mejor calidad de atención médica disponible. La mayoría de los pacientes atendidos son de clase baja o media, sin embargo, es posible encontrar pacientes de cualquier sector, de cualquier clase social y con cualquier necesidad. El hospital está bien equipado con personal competente, dispuestos a ayudar en cualquier situación.

Reseña Institucional:

Hoy en día contiene un sinnúmero de especialidades, lo cual incluye departamentos de Cirugía General, Enseñanza e Investigación, Gastroenterología y Endoscopia, Ginecología Obstetricia, Medicina Interna, Ortopedia, Pediatría y Traumatología. También ofrecen más de 40 servicios para sus pacientes, como: Alergología e Inmunología Clínica, Anatomía Patológica, Audiología, Banco de Sangre, Cardiología, Centro de Vacunación, Cirugía Cardiovascular, Cirugía General y Especialidades, Clínica del Pie Diabético, Dermatología, Endocrinología, Epidemiología y Farmacia, Gastroenterología y Endoscopia, Geriátrica, Ginecología y Obstetricia, Imagenología, Infectología, Investigación Clínica, Laboratorio Clínico, Medicina Física y Rehabilitación, Medicina de Emergencias, Medicina Interna, Medicina Nuclear, Nefrología, Neumología, Neurocirugía, Neurología, Nutrición, Odontología, Oftalmología, Oncología-Hematología, Otorrinolaringología, Pediatría, Reumatología, Unidad de Atención Primaria, Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Ortopedia y Traumatología, Unidad de Salud Preventiva, Unidad de Trasplante y Urología.

La Visión del Hospital General de la Plaza de la Salud es que para el 2026 se haya convertido en un sistema de salud integral y de calidad con capacidad para responder a las necesidades del país. La Misión del HGPS es brindar atención médica integral de calidad a la población local y global, soportada por un equipo humano calificado y

motivado en el marco de los valores institucionales. Los Valores del HGPS están compuestos por sensibilidad, Eficiencia, Ética, Innovación.

Capítulo 3: Diseño Metodológico

3.1 Contexto

Dado a la alta incidencia de COVID-19 en la República Dominicana, el Ministerio de Salud Pública de la Republica Dominicana estableció el uso de Hidroxicloroquina y Cloroquina en su protocolo de tratamiento para pacientes con COVID-19 (Ministerio de Salud Pública, 2020). Hasta el momento que se realizó esta investigación, no existía literatura científica que reportara la frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos antes mencionados, utilizados en los pacientes con COVID-19 en la República Dominicana.

Se decidió realizar la investigación en el Hospital de la Plaza de la Salud, usando un periodo de enero a diciembre del 2020. El propósito fundamental de este trabajo de investigación es calcular la frecuencia de efectos adversos en pacientes siendo tratados para COVID-19 con Hidroxicloroquina y Cloroquina. Como se utilizaran datos secundarios para este estudio, se usara un tipo de diseño no experimental. De esta manera, se permite recopilar información sobre diferentes variables de interés (demografía, efectos secundarios, etc.), tal como existen en pacientes con COVID-19 positivo durante un período de tiempo.

3.2 Modalidades de Trabajo Final

Este proyecto de investigación busca determinar la frecuencia de los efectos secundarios de Hidroxicloroquina y Cloroquina en su uso para el tratamiento de COVID-19. Los hallazgos encontrados en este estudio podrían ayudar a justificar el use de Hidroxicloroquina y Cloroquina en pacientes con COVID-19.

3.3 Tipo de Estudio

Este es un estudio observacional, de tipo transversal descriptivo-retrospectivo, no-probabilística, por conveniencia, basado en datos secundarios sobre las características de los pacientes tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina para la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) en Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020. Los participantes serán seleccionados en función de los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio.

3.3.1 Criterios de Inclusión

Los datos fueron recopilados del historial médico electrónico de cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión establecidos. El criterio de inclusión es todo paciente mayor de 18 años de edad que haya sido tratado con Cloroquina/Hidroxiclороquina para el manejo de COVID-19 en el Hospital General de la Plaza de la Salud durante enero a diciembre 2020. Estos historiales médicos se encuentran almacenado en la base de datos de dicha institución. Esta forma, es utilizada por todo personal médico de esta institución para almacenar toda la información relevante al paciente.

3.3.2 Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión incluyen pacientes de edad pediátrica, menores de 18 años de edad; pacientes con resultado positivo de SARS-CoV-2 que no fueron tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina entre enero a diciembre 2020; pacientes con resultado positivo de SARS-CoV-2 tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina fuera del periodo del tiempo establecido; y pacientes con expedientes médicos incompletos.

3.4 Variables y su Operacionalización

Variable	Operacionalización	Indicador	Escala
<i>Edad</i>	El tiempo que una persona ha vivido, medido en años, según el registro en el expediente	18-29 30-39 40-49 50-59 60-69 70-79	Ordinal
<i>Sexo biológico</i>	La anatomía del sistema reproductivo de un individuo y las características sexuales secundarias al momento de nacimiento.	Masculino Femenino	Nominal
<i>Provincia de procedencia</i>	Lugar de residencia del participante según el registro en el expediente	Distrito Nacional, Azua, Bahoruco, Barahona, Dajabón, Duarte, Elías Piña, El Seibo, Espaillat, Hato Mayor, Hermanas Mirabal, Independencia, La Altagracia, La Romana, La Vega, Maria Trinidad Sánchez, Monseñor Nouel, Montecristi, Monte Plata, Pedernales, Peravia,	Nominal

		Puerto Plata, Samaná, San Cristóbal, San José de Ocoa, San Juan, San Pedro de Macoris, Sánchez Ramírez, Santiago, Santiago Rodríguez, Santo Domingo, Valverde	
<i>Nacionalidad</i>	El estado de pertenencia a un país en particular o ser ciudadano de una nación en particular.	Dominicano No dominicano	Nominal
<i>Efectos adversos</i>	Un efecto secundario, típicamente indeseable de un medicamento o tratamiento médico.	Efectos gastroentéricos Efectos psiquiátricos Efectos neurológicos Efectos cardiacos Efectos metabólicos	Nominal
<i>Efectos gastroentéricos</i>	Efectos causados por toxicidad o metabolismo de Hidroxicloroquina/Cloroquina, registrado en el expediente clínico.	<i>Efectos no severos:</i> Náusea Vómitos Calambres abdominales Diarrea	Nominal

*Efectos
psiquiátricos*

	<p>-----</p> <p><i>Efectos severos:</i></p> <p>Enfermedad hepática (ictericia, orina oscura)</p>	
Efectos causados por toxicidad o metabolismo de Hidroxicloroquina/Cloroquina, según el registro en el expediente.	<p><i>Efectos no severos:</i></p> <p>Insomnio</p> <p>Agitación</p> <p>Depresión</p> <p>Ansiedad</p> <p>Agresividad</p> <p>Confusión</p> <p>-----</p> <p><i>Efectos severos:</i></p> <p>Psicosis</p> <p>Pensamientos de suicidio</p> <p>Alucinaciones</p>	Nominal

*Efectos
neurológicos*

<p>Efectos causados por toxicidad o metabolismo de Hidroxicloroquina/Cloroquina, según el registro en el expediente.</p>	<p><i>Efectos no severos:</i></p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Diplopia</p> <p>Discinesia</p> <p>Cambios auditivos (zumbido, pérdida auditiva)</p> <p>Movimientos descontrolados (espasmos de lengua/cara)</p> <p>-----</p> <p><i>Efectos severos:</i></p> <p>Debilidad muscular</p> <p>Convulsiones</p> <p>Síndrome miasténico</p> <p>Neuromiopatía</p>	<p>Nominal</p>
<p><i>Efectos cardiacos</i></p>	<p>Efectos causados por toxicidad o metabolismo de Hidroxicloroquina/Cloroquina,</p>	<p><i>Efectos severos:</i></p> <p>Bradicardia</p> <p>Nominal</p>

<p>según el registro en el expediente.</p>	<p>Trastornos de la conducción (bloqueo de rama, bloqueo auriculoventricular completo/incompleto, prolongación del intervalo QT, posterior Torsades de Pointes)</p> <p>Miocardiopatía</p> <p>Hipertrofia</p> <p>Insuficiencia cardíaca (dificultad para respirar, hinchazón de pies o tobillos, cansancio, aumento de peso repentino)</p> <p>Hematomas/sangrado fáciles</p>	
<p><i>Efectos metabólicos</i></p> <p>Efectos causados por toxicidad o metabolismo de Hidroxicloroquina/Cloroquina, según el registro en el expediente.</p>	<p><i>Efectos no severos:</i></p> <p>Pérdida pelo</p> <p>Cambios de color de cabello/piel</p> <p>-----</p> <p><i>Efectos severos:</i></p>	<p>Nominal</p>

		Hipoglucemia 70 mg/dL o 3.9 mmol/L (como sudoración repentina, temblores, hambre, visión borrosa, mareos u hormiguelo en manos/pies)	
<i>Comorbilidades</i>	Condiciones pre existentes que aumentan el riesgo de enfermedad severa por COVID-19, según están registradas en el expediente.	<p>Enfermedad renal crónica</p> <p>EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)</p> <p>Estado inmunocomprometido por trasplante de órganos solidos</p> <p>Obesidad (IMC ≥ 30)</p> <p>Hipertensión</p> <p>Condiciones cardiacas graves como insuficiencia cardiaca, enfermedad de las arterias coronarias (EAC), cardiomiopatías o</p>	Nominal

		accidentes cerebrovascular Anemia falciforme DM tipo 1 DM tipo 2	
<i>Método de diagnóstico</i>	Un enfoque utilizado para recopilar información específica con el fin de confirmar el diagnóstico de COVID-19	Prueba molecular Prueba serológica	Nominal
<i>Medicamentos prescrito</i>	El fármaco prescrito por el médico para tratar el cuadro de pacientes con COVID-19	Cloroquina Hidroxiclороquina Otros (Tocilizumab, otros antibióticos, ambos)	Nominal
<i>Dosis prescrita</i>	Cantidad de medicamento prescrito en miligramos por veces en cada 24 horas	Mg Número de veces al día	Nominal
<i>Tiempo medicado, según la receta</i>	Número de día(s) indicado en la receta que el paciente debe tomar el medicamento	1-5 días 6-7 días 8-10 días 11-14 días Más de 15 días	Escala de razón

<i>Tiempo de administración de tratamiento luego de ser admitido</i>	Cantidad de tiempo en horas que pasó entre la admisión del paciente y la administración del tratamiento	24 horas 48 horas 72 horas Más de 72 horas	Escala de razón
<i>Fecha de ingreso</i>	Fecha de admisión indicada en el expediente	Día-Mes-Año	Ordinal
<i>Fecha de egreso</i>	Fecha de alta indicada en el expediente	Día-Mes-Año	Ordinal
<i>Tiempo de estadía</i>	Días que el paciente tardó en darse de alta del hospital, empezando desde el momento en que comenzó el tratamiento	1-3 días 4-7 días 8-10 días 11-14 días 15+ días	Escala de razón

3.5 Métodos y Técnicas de Investigación

En esta investigación de tipo cuantitativo, se utilizó la recolección de datos secundarios, para determinar la frecuencia de efectos adversos en pacientes siendo tratados por COVID-19 con Hidroxicloroquina y Cloroquina en HGPS. Utilizando un instrumento, se pudo recolectar la información de una manera segura, precisa y consistente.

3.5.1 Instrumento de Recolección de Datos

1. Perfil Epidemiológico		
Sexo Biológico: <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Femenino	Edad: <input type="radio"/> 18-29 <input type="radio"/> 30-39 <input type="radio"/> 40-49 <input type="radio"/> 50-59 <input type="radio"/> 60-69 <input type="radio"/> 70-79 <input type="radio"/> 80+	Nacionalidad: <input type="radio"/> Dominicano <input type="radio"/> No dominicano Especifique: _____
Provincia de procedencia:		
<input type="radio"/> Distrito Nacional <input type="radio"/> Azua <input type="radio"/> Bahoruco <input type="radio"/> Barahona <input type="radio"/> Dajabó <input type="radio"/> Duarte <input type="radio"/> Elías Piña <input type="radio"/> El Seibo <input type="radio"/> Espaillat <input type="radio"/> Hato Mayor <input type="radio"/> Hermanas Mirabal	<input type="radio"/> Independencia <input type="radio"/> La Altagracia <input type="radio"/> La Romana <input type="radio"/> La Vega <input type="radio"/> María Trinidad Sánchez <input type="radio"/> Monseñor Nouel <input type="radio"/> Montecristi <input type="radio"/> Monte Plata <input type="radio"/> Pedernales <input type="radio"/> Peravia	<input type="radio"/> Puerto Plata <input type="radio"/> Samaná <input type="radio"/> San Cristóbal <input type="radio"/> San José de Ocoa <input type="radio"/> San Juan <input type="radio"/> San Pedro de Macorís <input type="radio"/> Sánchez Ramírez <input type="radio"/> Santiago <input type="radio"/> Santiago Rodríguez <input type="radio"/> Santo Domingo <input type="radio"/> Valverde
2. Comorbilidades		
<input type="radio"/> Enfermedad renal crónica <input type="radio"/> EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) <input type="radio"/> Estado inmunocomprometido por trasplante de órganos sólidos <input type="radio"/> Obesidad (IMC ≥ 30) <input type="radio"/> Anemia falciforme <input type="radio"/> DM tipo 1 <input type="radio"/> DM tipo 2 <input type="radio"/> Condiciones cardíacas graves (especifique): <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Insuficiencia cardíaca <input type="radio"/> Enfermedad de las arterias coronarias (EAC) <input type="radio"/> Cardiomiopatía 		

3. COVID-19

Diagnóstico fue por: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Prueba molecular <input type="radio"/> Prueba serológica <input type="radio"/> Otro: _____ 		Tiempo de hospitalización: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 1-3 día <input type="radio"/> 4-7 días <input type="radio"/> 8-10 días <input type="radio"/> 11-14 días <input type="radio"/> 15+ días Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____	
Medicamento(s) prescrito(s): <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Cloroquina <input type="radio"/> Hidroxicloroquina <input type="radio"/> Otro: _____ 	Dosis prescrita: _____mg _____/día	Tiempo medicado: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 1-5 días <input type="radio"/> 6-7 días <input type="radio"/> 8-10 días <input type="radio"/> 11-14 días <input type="radio"/> 15+ días 	
Tiempo de administración de tratamiento luego de ser admitido: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 24h <input type="radio"/> 48h <input type="radio"/> 72h <input type="radio"/> 72h+ 			

4. Efectos secundarios

Efectos cardiacos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bradicardia ○ Trastornos de la conducción <ul style="list-style-type: none"> ○ Bloqueo de rama ○ Bloqueo auriculoventricular completo/incompleto ○ Prolongación del intervalo QT* ○ Posterior Torsade de Pointes ○ Miocardiopatía ○ Hipertrofia ○ Insuficiencia cardíaca <ul style="list-style-type: none"> ○ Dificultad para respirar ○ Hinchazón de pies o tobillos ○ Cansancio ○ Aumento de peso repentino ○ Hematomas/sangrado fáciles 		Efectos metabólicos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipoglucemia <ul style="list-style-type: none"> ○ Sudoración repentina ○ Temblores ○ Hambre ○ Visión borrosa ○ Mareos ○ Hormigueo en manos/pies Valor de glucosa: _____ ○ Pérdida pelo ○ Cambios de color de cabello/piel 	
Efectos gastroentéricos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Náusea ○ Vómitos ○ Calambres abdominales ○ Diarrea ○ Enfermedad hepática <ul style="list-style-type: none"> ○ Ictericia ○ Orina oscura 	Efectos neurológicos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dolor de cabeza ○ Debilidad muscular ○ Diplopía ○ Discinesia ○ Convulsiones ○ Síndrome miasténico ○ Neuromiopatía ○ Cambios auditivos <ul style="list-style-type: none"> ○ Zumbido ○ Pérdida auditiva ○ Movimientos descontrolados <ul style="list-style-type: none"> ○ Espasmos de lengua ○ Espasmos de cara 	Efectos psiquiátricos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Insomnio ○ Agitación ○ Psicosis ○ Depresión ○ Ansiedad ○ Agresividad ○ Confusión ○ Pensamientos de suicidio ○ Alucinaciones 	

*Masculino: >450ms y Femenino: >460ms (Giudicessi, Noseworthy, Ackerman, 2019)

3.5 Consideraciones Éticas

Este trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (CEI) de la Universidad Iberoamericana. También, fue aprobado por el Departamento de Investigación del Hospital General de la Plaza de la Salud.

Cada expediente representa una persona; además estos no fueron seleccionados por vulnerabilidades socioeconómicas u otras y la selección fue justa y no coerciva. No es posible establecer relación alguna entre la persona y los datos del estudio.

3.6 Selección de Población y Muestra

3.6.1 Población

La población de estudio incluirá a todos los pacientes que reciben tratamiento para COVID-19 en el Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana, entre enero a diciembre 2020.

3.6.2 Muestra

La muestra es no probabilística dado a que no se conoce el tamaño exacto de la población. La muestra incluirá a todos los pacientes tratados con Hidroxicloroquina/Cloroquina para COVID-19 en el Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana, entre enero a diciembre 2020.

3.7 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos

Todos los datos que fueron recopilados se guardaron en una página de Microsoft Excel para poder mantenerlos organizado. Luego fueron clasificados y tabulados según las variables establecidas, usando la aplicación de SPSS. Luego, se utilizó análisis de

descripción estadística ya que la información era tipo cuantitativa, para calcular tablas de frecuencia, media, y desviación estándar.

Capítulo 4: Resultados

En el Hospital General de la Plaza de la Salud se trataron 2,839 pacientes con SARS-CoV-2 PCR-positivo entre marzo a diciembre del 2020. Se revisaron un total de 103 registros electrónicos de pacientes y, de estos, 64 cumplieron con los criterios de inclusión. Los 39 expedientes restantes se descartaron y no se consideraron para este estudio. (ver Tabla 1).

De los 64 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 48 (75%) eran masculinos y 16 (25%) femeninos. La distribución por edad se muestra en la Tabla 1. Los grupos de edad más frecuente fueron, 40-49 años (23.4%) y 50-59 años (23.4%), seguidos por 60-69 años (15.6%) y 70-79 años (15.6%); y una media de 56 años de edad con desviación estándar de 16.2. Además, el 100% de los pacientes eran de nacionalidad Dominicana. La provincia de procedencia más frecuente fue Santo Domingo (81.3%). (ver Tabla 1). Por otro lado, un total de 9 pacientes fallecieron.

Las comorbilidades analizadas, pueden aumentar el riesgo de tener complicaciones por COVID-19. La comorbilidad más común fue la Hipertensión (57.8%), seguido de Diabetes Mellitus tipo 2 (35.9%) y Enfermedad renal crónica (15.6%). Un reporte más detallado de las comorbilidades se puede encontrar en la Tabla 2.

El 100% de los pacientes fueron diagnosticados con Prueba molecular para SARS-CoV-2. Por otra parte, la mayoría de los casos (34.4%), el tiempo de hospitalización fue de 4-7 días. Seguido por 1-3 días (23.4%) y 8-10 días (20.3%). (ver Tabla 3).

La Hidroxicloroquina (98.4%) y la Azitromicina (98.4%) fueron los medicamentos que mayormente se recetaron. A un total de 3 pacientes (4.7%) se les recetó Cloroquina. De

igual forma, a 41 pacientes (64.1%) se les recetó otros antibióticos; entre los cuales se incluye ceftriaxona, cefepime, meropenem, vancomicina o un conjunto de estos. Además, a 16 pacientes (25.0%) se les recetó ambos (tocilizumab más otros antibióticos). (ver tabla 4).

La dosis de medicamentos recetados (Hidroxiclороquina/ Cloroquina) más frecuente fue de 400 mg de inicio cada 12 horas más 200 mg cada 12 horas (89.1%). (ver tabla 4). El período de tiempo medicado más común fue entre 1-5 días (79.7%), seguido de 6-7 días (10.9%) y 8-10 días (9.4%).(ver tabla 5). Por otro lado, el 96.9 % de los pacientes fueron medicados dentro de las primeras 24 horas después de ser admitidos al hospital. (ver tabla 6).

En la Tabla 7 se muestra los efectos secundarios cardiacos reportados. La Prolongación del intervalo QT, fue el efecto cardiaco con mayor frecuencia, documentado en 14.1 % de los pacientes tratados. Además, la bradicardia fue reportada 10.9% de los pacientes. De igual forma, se reportó miocardiopatía (1.6%), hipertrofia (1.6%) e insuficiencia cardíaca (1.6%). Hubo 2 (3.1%) pacientes que sufrieron de hematomas.

Entre los efectos secundario metabólicos solo se reportó hipoglucemia, reportado en 2 (3.1%) pacientes. (ver Tabla 8).

Dentro de los efectos secundarios gastroentéricos, se encuentra náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y enfermedad hepática, que afectaron cada una a 7 (10.9%), 5 (7.8%), 2 (3.1%), 6 (9.4%) y 1 (1.6%), respectivamente. (ver Tabla 9).

También se observaron efectos secundarios neurológicos y psiquiátricos. (ver Tabla 10 y 11). Los dolores de cabeza afectaron a 6 (9.4%) de los pacientes, mientras que la debilidad muscular, la neuropatía y el zumbido solo afectaron a 1 (1.6%) paciente cada uno. Cinco (7.8%) pacientes experimentaron agitación y 2 (3.1%) experimentaron confusión.

Tabla 1

Tamaño de muestra y descripción demográfica.

	Frecuencia	Por ciento %
Muestra	64	100.0
Fallecidos	9	14.1
Sexo		
Masculino	48	75.0
Femenino	16	25.0
Total	64	100.0
Edad		
18-29	1	1.6
30-39	8	12.5
40-49	15	23.4
50-59	15	23.4
60-69	10	15.6
70-79	10	15.6
80+	5	7.8
Total	64	100.0
Nacionalidad		
Dominicano	64	100.0
No Dominicano	0	0
Total	64	100.0
Provincia de Procedencia		
Distrito Nacional	2	3.1
Elías Piña	1	1.6
Espaillat	1	1.6
Hermanas Mirabal	1	1.6
La Altagracia	1	1.6
Monseñor Nouel	1	1.6
Puerto Plata	2	3.1
San Cristobal	2	3.1
Santiago	1	1.6
Santo Domingo	52	81.3
Total	64	100.0

Tabla 2

Frecuencia de comorbilidades reportadas.

Comorbilidades	Frecuencia	Por ciento %
Enfermedad renal crónica	10	15.6
No	54	84.4
Total	64	100.0
EPOC		
Asma	1	1.6
Bronquiectasia	1	1.6
No	62	96.9
Total	64	100.0
Trasplante de órganos		
No	2	3.1
No	62	96.9
Total	64	100.0
Obesidad		
No	2	3.1
No	62	96.9
Total	64	100.0
Anemia falciforme		
No	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0
DM2		
No	23	35.9
No	41	64.1
Total	64	100.0
Hipertensión		
No	37	57.8
No	27	42.2
Total	64	100.0
Condiciones cardíacas graves		
Insuficiencia cardíaca	3	4.7
EAC	1	1.6
Cardiomiopatía	2	3.1
No	58	90.6
Total	64	100.0
Accidente cerebrovascular		
No	3	4.7
No	61	95.3
Total	64	100.0
Cáncer		
No	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0

Tabla 3

Prueba diagnóstica de SARS-CoV-2 y periodo de tiempo en días de hospitalización.

	Frecuencia	Porcentaje %
<i>Prueba diagnóstica</i>		
Prueba molecular	64	100.0
<i>Total</i>	64	100.0
<i>Tiempo de hospitalización</i>		
1-3 días	15	23.4
4-7 días	22	34.4
8-10 días	13	20.3
11-14 días	11	17.2
15+ días	3	4.7
Total	64	100.0

Tabla 4

Frecuencia de medicamentos recetados y dosis en mg de Hidroxicloroquina/Cloroquina.

	Frecuencia	Porcentaje %
Medicamentos recetados		
Cloroquina	3	4.7
No	61	95.3
Total	64	100.0
<hr/>		
Hidroxicloroquina	63	98.4
No	1	1.6
Total	64	100.0
<hr/>		
Azitromicina	63	98.4
No	1	1.6
Total	64	100.0
<hr/>		
Otros		
Tocilizumab	0	0.0
Otros antibióticos	41	64.1
Ambos (Tocilizumab + otros antibióticos)	16	25.0
No	7	10.9
Total	64	100.0
<hr/>		
Dosis		
500 mg Inicio c/12 Hrs + 250 mg c/12Hrs	2	3.1
400 mg Inicio c/12 Hrs + 200 mg c/12Hrs	57	89.1
200 mg c/12Hrs	5	7.8
Total	64	100.0

Tabla 5

Frecuencia del periodo de tiempo en días en que se administraron los medicamentos Hidroxicloroquina/Cloroquina.

	Frecuencia	Por ciento %
Tiempo medicado		
1-5 días	51	79.7
6-7 días	7	10.9
8-10 días	6	9.4
Total	64	100.0

Tabla 6

Frecuencia del tiempo en horas desde la admisión del paciente a la administración del medicamento Hidroxicloroquina/Cloroquina.

	Frecuencia	Por ciento %
Tiempo de medicación luego de admitido		
24 Hrs	62	96.9
48 Hrs	0	0.0
72Hrs	0	0.0
72+ Hrs	2	3.1
Total	64	100.0

Tabla 7

Frecuencia de efectos secundarios cardiacos.

	Frecuencia	Por ciento %
<i>Efectos secundarios cardiacos</i>		
Bradicardia	7	10.9
No	57	89.1
Total	64	100.0
<hr/>		
Trastornos de conducción	-	-
Prolongación QT	9	14.1
Bloqueo de rama	0	0.0
Bloqueo AV	0	0.0
Torsade de Pointes	0	0.0
No	55	
Total	64	100.0
<hr/>		
Miocardiopatía	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0
<hr/>		
Hipertrofia	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0
<hr/>		
Insuficiencia cardiaca	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0
<hr/>		
Hematomas	2	3.1
No	62	96.9
Total	64	100.0

Tabla 8

Frecuencia de efectos secundarios metabólicos.

	Frecuencia	Por ciento %
<i>Efectos secundarios metabólicos</i>		
Hipoglucemia	2	3.1
No	62	96.9
Total	64	100.0

Tabla 9

Frecuencia de efectos secundarios gastroentéricos.

	Frecuencia	Por ciento %
<i>Efectos secundarios gastroentéricos</i>		
Nauseas	7	10.9
No	57	89.1
Total	64	100.0
<hr/>		
Vómitos	5	7.8
No	59	92.2
Total	64	100.0
<hr/>		
Calambres abdominales	2	3.1
No	62	96.9
Total	64	100.0
<hr/>		
Diarrea	6	9.4
No	58	90.6
Total	64	100.0
<hr/>		
Enfermedad hepática	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0

Tabla 10

Frecuencia de efectos secundarios neurológicos.

	Frecuencia	Por ciento %
<i>Efectos secundarios neurológicos</i>		
Dolor de cabeza	6	9.4
No	58	90.6
Total	64	100.0
<hr/>		
Debilidad muscular	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0
<hr/>		
Neuropatía	1	1.6
No	63	98.4
Total	64	100.0
<hr/>		
Cambio auditivos	-	-
Zumbido	1	1.6
Pérdida auditiva	0	0.0
No	63	98.4
Total	64	100.0

Tabla 11

Frecuencia de efectos secundarios psiquiátricos.

	Frecuencia	Por ciento %
<i>Efectos secundarios psiquiátricos</i>		
Agitación	5	7.8
No	59	92.2
Total	64	100.0
<hr/>		
Confusión	2	3.1
No	62	96.9
Total	64	100.0

Capítulo 5: Discusión

La Hidroxicloroquina, el análogo de la Cloroquina, se tolera mejor y tiene perfiles de toxicidad más bajos, además de que se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el LES y la AR (National Institutes of Health, 2020). Ambos son inhibidores del citocromo p450 2D6 y de las glicoproteínas P (National Institutes of Health, 2020).

Tanto la Hidroxicloroquina como la Cloroquina tienen efectos inmunomodulares y pueden prevenir la fusión de la membrana de la célula huésped con el SARS-CoV-2 al disminuir la cantidad de átomos de hidrógeno que se encuentran dentro de sus endosomas (National Institutes of Health, 2020). En estudios realizados *in vitro*, la liberación de SARS-CoV-2 de los endosomas a los endolisosomas fue bloqueada por Hidroxicloroquina y Cloroquina, un paso que es esencial para la liberación del genoma viral (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Como publicado en las “Pautas de Tratamiento de COVID-19”, el NIH recomienda no usar Hidroxicloroquina o Cloroquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19, a menos que se sometan a un ensayo clínico (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Además, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) advierte contra el uso de estos medicamentos para el tratamiento de COVID-19 a menos que sea un paciente hospitalizado o en un ensayo clínico, debido a sus efectos disrítmicos (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Con base en información preliminar, la FDA otorgó una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para el uso oral de Hidroxicloroquina y Cloroquina en pacientes con COVID-19, para luego revocarla en junio del 2020, después de descubrir que es poco probable que sea eficaz en el tratamiento de COVID-19 (Abd-Elsalam et al., 2020).

El enfoque descriptivo de nuestra investigación, demuestra que de 64 pacientes, la distribución por sexo fue de 48 (75%) masculinos y 16 (25%) femeninos. Además, los grupos de edades más frecuentes fueron entre 40-59 años, constituyendo el 46.8% de

la muestra; con una media de 56 ± 16.2 años de edad. De igual forma, las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (57.8%), seguido de Diabetes Mellitus tipo 2 (35.9%).

Estas comorbilidades pueden aumentar la frecuencia o la intensidad de ciertos efectos secundarios, dado que pueden causar que los pacientes sean más propensos a sufrir complicaciones. Entre los posibles efectos adversos cardíacos de la Hidroxicloroquina se encuentra la prolongación del segmento QT, Torsades de Pointes, arritmia ventricular y muerte cardíaca (National Institutes of Health, 2020). La incidencia de prolongación del intervalo QTc y otros efectos adversos cardíacos es aún mayor en pacientes que toman Hidroxicloroquina junto con Azitromicina (National Institutes of Health, 2020).

Similarmente, nuestros datos sugieren que la prolongación del intervalo QT, fue el efecto cardíaco con mayor frecuencia, documentado en 9 de 64 (14.1 %) de los pacientes; seguido por bradicardia, en 7 (10.9%). Aparte de, todos los que presentaron estos hallazgos (9;7), fueron tratados con Hidroxicloroquina junto con Azitromicina. Estos resultados coinciden con los reportados en un ensayo aleatorizado controlado de 3 grupos, donde la media de edad fue de 50.3 ± 14.2 , y constituía de pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados (Cavalcanti et al., 2020). El primer grupo recibió atención estándar únicamente, haciéndose el grupo de control (Cavalcanti et al., 2020). El segundo recibió atención estándar más 400 mg de Hidroxicloroquina dos veces al día (Cavalcanti et al., 2020). El tercer grupo recibió atención estándar más 400 mg de Hidroxicloroquina dos veces al día más 50 mg de Azitromicina al día durante una semana (Cavalcanti et al., 2020). Se encontró que hubo una mayor incidencia de prolongación de intervalos QT y enzimas hepáticas elevadas entre los pacientes que estaban siendo tratados con Hidroxicloroquina, con o sin Azitromicina, en comparación con los pacientes que solo recibieron atención estándar (Cavalcanti et al., 2020). La frecuencia de la prolongación del intervalo QT dentro de 7 días utilizando Hidroxicloroquina fue de 13/89 (14.6%) y de 17/116 (14.7%) utilizando Hidroxicloroquina y Azitromicina (Cavalcanti et al., 2020).

De igual forma, en un estudio realizado por Mahévas et al., se observaron efectos cardíacos adversos en 8 (10%) de los 84 pacientes que recibieron Hidroxicloroquina (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Debido a los cambios en el electrocardiograma, se suspendió el tratamiento en estos pacientes, 7 de los cuales tenían una prolongación del QT y 1 tenía un bloqueo auriculoventricular de primer grado de nueva aparición (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Ninguno de estos pacientes estaba tomando Azitromicina (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). A diferencia de, en nuestro estudio no hubo reportes de bloqueo auriculoventricular o de rama. Igualmente, tan pronto se detectaban cambios en el electrocardiograma de los pacientes incluidos en este estudio, se reportaba la suspensión del uso de esta droga inmediatamente. El NIH recomiendan que los electrocardiogramas se realicen como referencia y seguimiento en pacientes en los que existan posibles interacciones medicamentosas o enfermedades cardíacas subyacentes (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Una frecuencia mayor de los efectos cardíacos, específicamente la prolongación del segmento QT, puede estar relacionado a una combinación de factores, como la presencia de una infección sistémica (COVID-19), comorbilidades (ejemplo: Hipertensión) y uso de fármacos con efectos cardiotóxicos.

Otros efectos adversos incluyen hipoglucemia, erupción cutánea y náuseas, que pueden reducirse dividiendo las dosis (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Si se usa a largo plazo, puede producirse retinopatía y supresión de la médula ósea (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). En nuestro estudio, se encontraron 2 (3.1%) pacientes con hipoglicemia, y 7 (10.9%) pacientes con náuseas. No se encontró reportes de erupción cutánea, retinopatía, o médula ósea.

Es importante identificar cuales otros tratamientos, tomando en cuenta sus efectos adversos, se podrían utilizar en el cuidado de pacientes con COVID-19. Dado que algunos medicamentos como los antiarrítmicos, antipsicóticos, antifúngicos, macrólidos y/o fluoroquinolonas pueden suponer un riesgo de prolongación del intervalo QT o

también son metabolizados por el citocromo P450, se debe tener precaución al recetar estos medicamentos junto con Hidroxicloroquina o Cloroquina (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Dentro de nuestra muestra, además de utilizar Hidroxicloroquina y Cloroquina, la Azitromicina fue utilizada en 63 (98.4%) de los pacientes. Igualmente, a 41 (64.1%) pacientes se les recetó otros antibióticos, entre los cuales se incluye Ceftriaxona, Cefepime, Meropenem, Vancomicina o un conjunto de estos. También, a 16 (25.0%) pacientes se les recetó una combinación de Tocilizumab más otros antibióticos. Se recomienda el uso empírico de Doxiciclina sobre Azitromicina para el tratamiento de neumonías atípicas en pacientes que toman Hidroxicloroquina o Cloroquina (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). El uso de Hidroxicloroquina junto con macrólidos como la Azitromicina, aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares, incluso en uso a corto plazo (Lane et al., 2020).

Otro objetivo de nuestro estudio fue establecer el tiempo de recuperación en pacientes siendo tratados con Hidroxicloroquina o Cloroquina. Según un estudio de control aleatorizado en el Reino Unido, la Hidroxicloroquina no disminuyó la mortalidad a los 28 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 (National Institutes of Health, 2020). De hecho, estos pacientes tuvieron una estadía hospitalaria más prolongada y tenían más probabilidades de requerir intubación durante su hospitalización (National Institutes of Health, 2020). La mayoría de nuestros pacientes (el 34.4%) tuvieron una estadía hospitalaria entre 4 a 7 días.

Un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, realizado en Francia consideró pacientes que recibían tratamiento con Hidroxicloroquina en cuatro centros de atención terciaria (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Los pacientes se dividieron en dos grupos, uno que recibió 600 mg de Hidroxicloroquina al día dentro de las 48 horas posteriores al ingreso, y el otro grupo no recibió Hidroxicloroquina (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Todos los pacientes tenían entre 18 y 80 años de edad y se confirmaron como positivos para SAR-CoV-2 por PCR (COVID-19 Treatment Guidelines

Panel, 2020). Un total de 84 de 181 pacientes recibieron Hidroxicloroquina dentro de las 48 horas y 8 recibieron el tratamiento pasadas las 48 horas (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). En nuestro estudio 62 (96.9%) pacientes fueron medicados dentro de las primeras 24 horas de estar admitido al hospital. Solamente 2 (3.1%) lo recibieron después de las 72 horas. De acuerdo a Tanriverdi et al., brindar tratamiento con Hidroxocloroquina tan pronto como fueran hospitalizados puede ser crucial para acortar la duración de la estancia hospitalaria (Tanriverdi, 2021). En cambio, hay evidencia científica abundante, que sugieren que el uso de esta droga, sin importar el tiempo en la cual se administra, no reduce la duración de estancia hospitalaria o mejoría clínica en pacientes con COVID-19 (Self et al., 2020).

La Hidroxicloroquina y la Cloroquina se han estudiado durante muchos años y se ha descubierto que provocan una variedad de posibles efectos secundarios. Los resultados indican que se vieron afectados más hombres que mujeres, en una proporción de 3:1. La Hipertensión y la Diabetes Mellitus 2 fueron las comorbilidades más comunes encontradas en los pacientes antes del tratamiento, y la prolongación del intervalo QT en electrocardiograma fue el efecto secundario más frecuente.

Muchos estudios se han detenido por inutilidad, dado a la falta de evidencia beneficiaria del uso de Hidroxicloroquina como tratamiento para COVID-19 en pacientes hospitalizados (National Institutes of Health, 2020). Por lo tanto, el Panel de Pautas de Tratamiento de COVID-19 recomienda no usar Hidroxicloroquina o Cloroquina para tratar COVID-19 en pacientes hospitalizados y no hospitalizados (National Institutes of Health, 2020). La FDA tampoco aprueba Hidroxicloroquina, Cloroquina o Azitromicina para el tratamiento de COVID-19, y por lo tanto, revocó su Autorización de Uso de Emergencia para el uso de Hidroxicloroquina y Cloroquina en junio del 2020 (National Institutes of Health, 2020).

Presentemente, las recomendaciones de manejo clínico más actualizadas para pacientes con COVID-19 se pueden encontrar en "Manejo clínico de COVID-19: guía de vida" de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2021).

Capítulo 6: Recomendaciones

Entre las fortalezas identificadas a lo largo de esta investigación, se puede destacar la accesibilidad y organización de los datos, dado que el HGPS cuenta con expedientes electrónicos. Además, la abundancia de literatura disponible, dado a la novedad e impacto del tema. Por último, la experiencia de los investigadores en el campo de la Salud Pública, y manejo de bases de datos.

Para futuras investigaciones, recomendamos realizar el estudio con un tamaño de muestra mayor, adquirida de manera aleatoria. Además, realizar comparación entre pacientes positivos a SARS-CoV-2 tratados con Hidroxicloroquina o Cloroquina, con pacientes positivos a SARS-CoV-2 que no fueron tratados con Hidroxicloroquina o Cloroquina, para determinar si hay diferencia en frecuencia de efectos y tiempo de estadía hospitalaria. Conjuntamente, darle seguimiento a los pacientes tratados con Hidroxicloroquina o Cloroquina por un periodo de tiempo post tratamiento, para determinar si hubo efectos a largo plazo.

Referencias

- Abd-Elsalam, S., Esmail, E., Khalaf, M., Abdo, E., Medhat, M., Ghafar, M., Ahmed, O., Soliman, S., Serangawy, G., & Alborai, M. (2020 agosto 14). Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), 1635-1639. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873>
- Aggarwal R, & Ranganathan P. (2019). Study designs: Part 2 – Descriptive studies. *Perspect Clin Res*, 10(1), 34–36. doi: [10.4103/picr.PICR_154_18](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_154_18)
- American Diabetes Association (n.d.) *Hypoglycemia (Low Blood Sugar)*. ADA. Obtenido de: <https://www.diabetes.org/diabetes/medication-management/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>
- Cavalcanti, A., Zampieri, F., Rosa, R., Azevedo, L., Veiga, V., Avezum, A., Damiani, L., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D., Silva, P., et al. (Noviembre 2020). Hydroxycloquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*, 383, 2041-2052. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014>
- CDC COVID-19 Response Team (2020). *Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-United States, February 12-March 16, 2020*. Centers for Disease Control and Prevention. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (2020, Feb. 15). *Human Coronavirus Types*. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (2020, April 24). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): How to Protect Yourself & Others*. CDC. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (2020 June 24). *Testing for COVID-19*. CDC. Obtenido de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>
- Concordia Pharmaceuticals Inc. (2018). *Plaquenil Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP*. Concordia Pharmaceuticals Inc. Obtenido de:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2020). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. National Institutes of Health. Obtenido de: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods in molecular biology*, 1282, 1–23. doi: [10.1007/978-1-4939-2438-7_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)

Ferner, R. E., Aronson, J. K. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19. *BMJ* 2020; 369. Obtenido de: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1432>

Gevers, S., Kwa, M., Winjnans, E., van Nieuwkoop, C. (2020). Safety considerations for chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.006>
Obtenido de: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30283-4/fulltext#secsectitle0020](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30283-4/fulltext#secsectitle0020)

Giudicessi, J. R., Noseworthy, P. A., Ackerman, M. J. (2019). The QT Interval: An emerging vital sign for the precision medicine era. *Circulation*, 139(24), 2711-2713. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598>

Harvard University (2020). *Preventing the spread of the coronavirus: Social distancing, hand washing, and other preventative measures*. Harvard Health Publishing. Obtenido de: <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/preventing-the-spread-of-the-coronavirus>

Hu, T.Y., Frieman, M., Wolfram, J. (2020). Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat. Nanotechnol.* 15, 247–249. Obtenido de: <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0674-9>

Lane, J., Weaver, J., Kostka, K., Duarte-Salles, T., Abrahao, M., Alghoul, H., Alser, O., Alshammari, T., Biedermann, P., Banda, J., Burn, E., Casajust, P., Conover, M., Culhane, A., Davydov, A., DuVall, S., Dymshyts, D., Fernandez-Bertolin, S., Fister, K., ...Prieto-Alhambra, D. (Mayo 2020). Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a

- multinational, retrospective study. *The Lancet Rheumatology*, 2(11), E698-E711. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30276-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30276-9)
- Meyerowitz, E. A., Vannier, A., Friesen, M., Schoenfeld, S., Gelfand, J. A., Callahan, M. V., Kim, A. Y., Reeves, P. M., & Poznansky, M. C. (2020). Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(5), 6027–6037. <https://doi.org/10.1096/fj.202000919>
- Ministerio de Salud Pública. (2020). *Boletín sobre el COVID-19*. MSP. Obtenido de: https://www.msp.gob.do/web/?page_id=6948
- Ministerio de Salud Pública. (2020). *Directrices para el Manejo Farmacológico de Pacientes Críticos Afectados por COVID-19 y otras Comorbilidades*. MSP. Obtenido de: <https://repositorio.msp.gob.do/handle/123456789/2011>
- Ministerio de Salud Pública. (2020). *MSP pone a disposición de pacientes de escasos recursos medicamentos para manejo de COVID-19*. MSP. Obtenido de: <https://www.msp.gob.do/web/?p=6888>
- Ministerio de Salud Pública. (2020). *Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Coronavirus (COVID-19)*. Obtenido de: <http://digepisalud.gob.do/docs/Vigilancia%20Epidemiologica/Alertas%20epidemiologicas/Coronavirus/Nacional/Protocolo%20para%20el%20Diagnostico%20y%20Tratamiento%20del%20Coronavirus%20COVID-19.pdf>
- Murray, P. R. (2018). *Microbiología médica básica*. Elsevier, Inc.
- National Center for Biotechnology Information (n.d.). *Taxonomy browser*. National Library of Medicine, a branch of the National Institutes of Health. Obtenido de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=693995>
- National Institute of Health (2020). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. NIH. Obtenido de: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/cloroquine-or-hydroxychloroquine-and-or-azithromycin/>
- Ohm Laboratories Inc. (2019). *Chloroquine Phosphate Tablets, USP 250mg*. Ipca Laboratories Limited. Obtenido de:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/090610Orig1s004_s005lbl.pdf

- Roldan, E., Biasiotto, G., Magro, P., Zanella, I.. (2020). The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis?. *Pharmacological Research*, 158. Obtenido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820312123>
- Schrezenmeier, E., Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 16, 155–166. Obtenido de: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165–2176. doi:10.1001/jama.2020.22240
- Setia, M. S. (2016). Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies. *Indian J Dermatol*, 61(3), 261-264. doi: [10.4103/0019-5154.182410](https://doi.org/10.4103/0019-5154.182410)
- Swank, K., McCartan, K. (2020). *Pharmacovigilance Memorandum*. Concordia, Teva, Sandoz, Watson Labs, Mylan, Zydus, Hikma, IPCA Labs, Alkaloida, APPCO, Lupin, Amneal, Laurus Labs, Accord Healthcare, Natco. Obtenido de: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/OSE%20Review_Hydroxychloroquine-Cholorquine%20-%2019May2020_Redacted.pdf
- Tanriverdi, E., Çörtük, M., Yildirim, B. Z., Uğur Chousein, E. G., Turan, D., Çınarka, H., Özgül, M. A., & Çetinkaya, E. (2021). Hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in COVID-19 patients: Turkish experience with real-life data. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(1), 10–15. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-82>
- Touret, F., Lamballerie, X. (2020). Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762> Obtenido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220301145?via%3Dihub>
- U.S Food and Drug Administration. (2020). *FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or*

- a clinical trial due to risk of heart rhythm problems.* FDA. Obtenido de: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- U.S National Library of Medicine. (2020) *Chloroquine*. National Institutes of Health. Obtenido de: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682318.html>
- U.S National Library of Medicine. (2020) *Hydroxychloroquine*. National Institutes of Health. Obtenido de: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601240.html>
- Wang, Q., Yu, C. (2020 Mar). The role of masks and respirator protection against SARS-CoV-2. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1-2. doi: [10.1017/ice.2020.83](https://doi.org/10.1017/ice.2020.83)
- Werrtheim, J. O., Chu, D. K., Peiris, J. S., Pond, S. L., Poon, L. L. (2013). *A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses*. *J Virol*, 87(12), 7039-7045. doi: [10.1128/JVI.03273-12](https://doi.org/10.1128/JVI.03273-12)
- World Health Organization. (2020). *Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19)*. Obtenido de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- World Health Organization (2020 abril 17). *Q&A on coronaviruses (COVID-19)*. WHO. Obtenido de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses#:~:text=symptoms>
- World Health Organization (2020 junio 4). *Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public*. WHO. Obtenido de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- World Health Organization (2021 enero 25). *COVID-19 Clinical management: living guidance*. WHO. Obtenido de: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

Apéndice

Anexo 1: Presupuesto

CATEGORIAS	COSTO UNITARIO	UNIDADES	TOTAL EN DOLARES
EQUIPO			
Memoria externa	\$50	1	\$50
Licencia de programa estadístico	\$300	1	\$300
TOTAL			\$350
MATERIALES			
Paquete de papel maquina	\$5	1	\$5
Portada	\$40	2	\$80
DVD/CD	\$5	2	\$10
Caja de lapiceros	\$5	1	\$5
TOTAL			\$100
PPE			
Mascarillas n95	\$5	20	\$100
Protector de cara ("face shield")	\$20	2	\$40
Alcohol en gel	\$3	2	\$6
TOTAL			\$146
BENEFICIOS COMPLEMENTARIOS			
Transportación	\$4	70 viajes (ida y vuelta)	\$280
Tarifa de estacionamiento	\$2	35 boletos	\$70
Alimentación	\$10	35 almuerzos	\$350
TOTAL			\$700
OTROS			
Servicio de impresión	\$0.10	250 paginas	\$25
Publicación	\$1,000	1 revista	\$1,000
TOTAL			\$1,025
SUBTOTAL DE PRESUPUESTO			\$2,321
IMPREVISTO		10%	\$232
TOTAL DE PRESUPUESTO			\$2,553

Anexo 2: Cronograma

Actividad	Antes de registro	S E M A N A											S				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Diseño y coordinación	X																
Revisión de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CEI	X																
Desarrollo del instrumento de investigación	X																
Visita al Hospital General de la Plaza de la Salud (recolección de datos)	X	X	X	X	X	X	X										
Digitación de datos		X	X	X	X	X	X										
Revisión de base de datos (control de calidad)								X	X	X	X	X					
Selección de pruebas estadísticas											X	X	X				
Análisis de datos													X	X	X		
Entrega de informe final																	X
Presentación																	X

Anexo 3: Consentimiento Informado

Universidad Iberoamericana
Investigación de Tesis
Consentimiento Informado

TÍTULO

Frecuencia de Efectos Secundarios de Cloroquina/Hidroxiclороquina en el Tratamiento de Pacientes con COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020.

PROPÓSITO DE LA INVESTIGACIÓN

El propósito de este estudio es determinar la frecuencia de los efectos secundarios de Cloroquina/Hidroxiclороquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Hospital General de la Plaza de la Salud, Santo Domingo, República Dominicana entre enero a diciembre 2020. Además, describir el perfil epidemiológico de los casos positivos a COVID-19 en pacientes que han sido tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina; identificar comorbilidades en pacientes COVID-19 que han sido tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina; establecer el tiempo de recuperación en pacientes que han sido tratados con Cloroquina/Hidroxiclороquina por COVID-19.

RIESGOS POTENCIALES

No hay ningún riesgo conocido por participar de este estudio. Este estudio no representa ningún tipo de riesgo o daño, ya sea físico o psicológico.

Dicha participación en el estudio es completamente voluntaria y tiene derecho a terminar su participación en cualquier momento de la investigación.

BENEFICIOS POTENCIALES

Usted no se beneficiará directamente de su participación en esta investigación.

COSTOS

La participación en este estudio no conlleva ningún gasto.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación es completamente voluntaria. Usted podrá decidir no participar en este estudio o terminar su participación en cualquier momento. Usted puede hacer cualquier pregunta sobre sus derechos y su participación en la investigación en cualquier momento.

CONFIDENCIALIDAD

La información obtenida de esta investigación será mantenida en confidencialidad. La información que nos brinde será analizada por el equipo de investigación. No se utilizará

ninguna identificación personal y no se podrá establecer relación alguna entre su persona y los datos del estudio. El análisis de esta información puede ser publicada. De ser así, no habrá forma de asociar la información con usted.

Cualquier pregunta o duda relacionada a la investigación se puede contactar directamente a los investigadores principales Dayana González al número 809-999-9999 o correo electrónico dgonzalez10@est.unibe.edu.do y Héctor Levante al número 809-999-9999 o correo electrónico hlevante@est.unibe.edu.do.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al firmar este documento usted reconoce que ha leído o se la ha leído este documento y que entiende la información explicada. Reconoce que se le ha explicado el propósito de este estudio como en qué consiste su participación. Ha sido informado de los riesgos y beneficios de este estudio dándole tiempo necesario para tomar su decisión. Alguien del equipo de investigación le ha aclarado, de manera satisfactoria para usted, las dudas que le han surgido sobre este documento y cualquier información necesaria para dar su consentimiento. Su participación es voluntaria y no responde a presiones de ningún tipo. Entiende que pueden participar o negarse a participar de la investigación, y en caso de participar, puede retirarse cuando así lo desee.

Con su firma, usted da su consentimiento para participar en este estudio bajo las condiciones señaladas en el mismo. Se le entregará una copia de este documento para sus archivos personales.

Nombre participante

Firma del participante

Fecha

Anexo 4: Constancia de Comité de Ética



GRACIAS

Su aplicación ha sido recibida.

Favor tomar en cuenta que la evaluación puede tomar hasta **15 días laborables**. Si ha pasado este tiempo y no ha recibido respuesta favor escribir un correo a r.cueto@prof.unibe.edu.do.

Su Número de Aplicación es el siguiente:

CEI2020-195

Anexo 5: Directrices para el Manejo de Pacientes Críticos por COVID-19

*DIRECTRICES PARA EL
MANEJO FARMACOLÓGICO
DE PACIENTES CRÍTICOS
AFECTADOS POR COVID-19 Y
OTRAS COMORBILIDADES*



República Dominicana

**DIRECTRICES PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO
DE PACIENTES CRÍTICOS AFECTADOS POR COVID-19
Y OTRAS COMORBILIDADES**

Versión Modificada en fecha 26 junio 2020

Santo Domingo, RD

2 de abril 2020





* Ministerio de Salud Pública

Título original:

Directrices para el manejo farmacológico de pacientes críticos afectados por COVID-19 y otras comorbilidades

Coordinación editorial:

Viceministerio de Salud Colectiva

Copyright © Ministerio de Salud Pública. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud.

ISBN:

Formato gráfico y diagramación:

Impresión:

Primera edición
Impreso en República Dominicana
Abril 2020

Segunda edición
Julio 2020



7. ESQUEMA DE MANEJO SEGÚN ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

<p>Síntomas respiratorios leves + edad >70 con factores de riesgo (EPOC, Diabetes, Cardiopatía)</p> <p>o</p> <p>Síntomas leves (fiebre > 37.5oC, tos, disnea de leve a moderada) y radiográficos consistentes con neumonía</p> <p>Otra opción en caso de neumonía grave</p>	<ul style="list-style-type: none"> Lopinavir / ritonavir (LPV/r) 400 / 100 mgs (2 tabletas) c/12 hrs vo + Fosfato de Cloroquina 500 mgs c/ 12 hrs vo o Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 hrs. vo <p>Duración del manejo: Entre 5 días, máximo 14 días</p> <p>En caso de necesitar oxigenoterapia o rápido deterioro clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 hrs + Azitromicina 500 mg vo por 5 días <p>Duración del manejo: 5 a 20 días según evolución clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> Lopinavir/r + INF-α2b nebulizado en habitación con presión negativa si hay disponibilidad <p>Tomar en cuenta INF-α2b 5 mil disuelto en 2 ml de salino y nebulizar cada 12h por 5 a 7 días.</p> <p>Evitar en enfermedad cardíaca preexistente, disfunción hepática o renal grave, hepatitis crónica con cirrosis hepática, hepatitis autoinmune</p> <p>+ Azitromicina 500mg ev por 5 días</p>
<p>Síntomas respiratorios graves, SDRA o Insuficiencia respiratoria severa, descompensación hemodinámica, Insuficiencia multiorgánica, necesidad de ventilación mecánica (o no invasiva) o ECMO.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 6 mg EV cada 24 horas, por 10 días. Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mgs c/12 hr, 1er día y luego 200 mg cada 12h por 4 días mas

<p>Síntomas respiratorios graves, SDRA o insuficiencia respiratoria severa, descompensación hemodinámica, insuficiencia multiorgánica, necesidad de ventilación mecánica (o no invasiva) o ECMO.</p> <p>Sintomatología clínica más tomografía con hallazgos compatible con COVID 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexametasona 6 mg EV cada 24 horas, por 10 días. ▪ Sulfato de Hidroxicloroquina 400 mgs c/12 hr, 1er día y luego 200 mg cada 12h por 4 días mas <p>Iniciar terapia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir / ritonavir (LPV/r) 5 mL c/12 h por SNG + Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mgs c/12 h por SNG + Azitromicina 500 mg día ev por 5 días
<p>Síntomas respiratorios graves, SDRA o insuficiencia respiratoria se verá, descompensación hemodinámica, insuficiencia multiorgánica, necesidad de ventilación mecánica (o no invasiva) o ECMO. Sintomatología clínica más tomografía con hallazgos compatible con COVID 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexametasona 6 mg EV cada 24 horas, por 10 días. <p>En caso de disponibilidad, puede iniciar terapia con Tocilizumab, dosis 400 mg, para fase clínica de moderada a severa, una vez a través de un goteo intravenoso. Diluido en 100cc de solución salina. Pudiera utilizarse una segunda dosis a las 12 horas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia anti-infecciosa de soporte 	<p>Agregar antibióticos (empíricos o específicos) y /o antivirales (oseltamivir) según indicación clínica, política sanitaria y protocolo de uso.</p>

OPCIONES TERAPÉUTICAS

1. Inclusión de esquemas de tratamiento
2. **Dexametasona 6 mg EV cada 24 horas, por 10 días.**
 - a. Tener en cuenta las condiciones de uso en pacientes crónicos. Ejemplo de estas situaciones (EPOC- Insuficiencia adrenal- etc)
2. Fosfato de Cloroquina 500 mg o Sulfato de Hidroxicloroquina 200 mg cada 12 h, vía oral, máximo 14 días
3. Lopinavir / ritonavir (LPV/r) 200/50mg 2 tab cada 12 h, vía oral, en pacientes que puedan ingerir, un máximo de 14 días
4. Oseltamivir. 75 mg cada 12 h, vía oral, en los cuadros iniciales donde todavía no se haya descartado influenza o coinfección. Tener en cuenta el uso de otros antivirales como lo son Zanamivir 2 inhalaciones 5mg cada 12h por 5 días para mayores de 7 años sin asma o EPOC. Peramivir 600mg si aclaramiento de creatinina es mayor de 60 usar una vez al día.

-
5. Interferon alfa 2B, 0.25mg cada 48 h, vía subcutánea, por 14 días.
Premedicar con paracetamol (acetaminofén)
 6. Interferon Alfa 2B, 5 millones / diluido en 2 ml de solución, cada 12 h.
Ventilar habitación o presión negativa.

Nota: tomar en cuenta los efectos adversos al usar IPV/r e Interferon.

Si se tienen dudas en el momento de prescribir, consultar

<https://www.hivdruginteractions.org/checker>

www.covid19druginteractions.org , <https://>

www.hep/druginteractions.org

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS Y DE USO COMPASIVO

El Remdisivir son medicamentos que actualmente se utilizan en diversos países en el tratamiento de pacientes en condiciones graves o severas de la enfermedad aunque no se ha demostrado su efectividad y seguridad dado el limitado tiempo de prueba. Tener en cuenta que el Remdisivir es un nuevo pró fármaco para tratar esta infección y que no se ha utilizado en otras patologías.

CRITERIOS DE EGRESO

- El paciente se dará de alta cuando esté asintomático y su estado general sea bueno.
- Recomendar mantener medidas de higiene y seguridad en el hogar.
- Asegurar prueba negativa al Coronavirus
- Estabilización segura de comorbilidades
- Explicar al paciente signos y síntomas de recaída.
- Establecer de forma clara la fecha en que debe ser reevaluado luego de egreso.
- Explicar al paciente signos y síntomas de recaídas

