



Universidad Austral de Chile

Conocimiento y Naturaleza



COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS Y
BIOQUÍMICOS DE CHILE A.G.



Universidad
Andrés Bello®

IORF¹ COVID-19 CHILE, 2020 Estudio Observacional Multicéntrico

INFORME FINAL

Guido Ruiz^a (MSc, PhD), Daniel Muñoz^{a,c} (BCCCP²), Catalina Cano^b (MSc), Jorge Amador^d (MSc), Red IORF COVID-19, Chile

^a Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

^b Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Andrés Bello, Santiago, Chile

^c Hospital Base, Valdivia, Chile

^d Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile

Marzo de 2021

¹ Investigación Observacional de Resultados de Farmacoterapia

² Board Certified Critical Care Pharmacist

Red IORF COVID-19, Chile³: Claudia Vera, Francisco Concha, José Morales, Yudith Fuentes, Johana Jara (enfermera), Miguel López (médico cirujano), José Martínez (médico cirujano) y Valeria Valenzuela (enfermera), Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova, Santiago (Chile); Claudia Díaz y Néstor Vásquez, Hospital de Linares, Linares (Chile); Sandra Torres, Camila Figueroa, Daniela Rocha, Carla Troncoso y Tatiana Fuentes, Hospital Dr. Henríquez Aravena, Temuco (Chile); Jorge Amador y Rubén Hernández, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago (Chile); Felipe Soto, Patricia Klahn y Rosa Sandoval, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso (Chile); Osvaldo Álvarez, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar (Chile); Daniel Muñoz, Hospital Base, Valdivia (Chile); Beatriz Bustamante y Marcela Castillo, Hospital San Juan de Dios, San Fernando (Chile); Beatriz Mercado, Hospital San Martín, Quillota (Chile); Cristian Orellana, Hospital Padre Hurtado, San Ramón, Santiago (Chile); Ricardo Soto, Hospital Dr. Mauricio Heyermann Torres, Angol (Chile); Julio Mollo, Hospital San Pablo, Coquimbo (Chile); Sandra Espinoza, Hospital El Carmen de Maipú, Santiago (Chile).

Patrocinio: Esta investigación contó con el patrocinio del Colegio de Químico-Farmacéuticos y Bioquímicos de Chile A.G., el Instituto de Farmacia de la Universidad Austral de Chile y la Escuela de Química y Farmacia de la Universidad Andrés Bello.

Colaboradores: Sandra Vergara, estudiante de Química y Farmacia, Universidad Austral de Chile. Juan Fica, Ingeniero Informático, Ilustre Municipalidad de Los Lagos.

Agradecimientos: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

³ Para cada centro, el primer investigador corresponde al Investigador Principal de dicha institución. Los autores y los miembros de la Red IORF COVID-19 son todos químico-farmacéuticos, excepto aquellos casos que se indican.

INDICE

Resumen.....	4
1. Introducción.....	5
2. Metodología.....	7
2.1 Diseño.....	7
2.2 Consideraciones éticas.....	7
2.3 Población y muestreo.....	7
2.4 Protocolo del estudio.....	7
2.5 Desenlaces.....	8
2.6 Análisis estadístico.....	8
3. Resultados.....	10
3.1 Variables demográficas.....	10
3.2 Variables farmacoterapéuticas.....	11
3.3 Variables clínicas.....	13
3.4 Desenlaces primarios y secundarios.....	13
3.5 Predictores de mortalidad y mejoría clínica.....	14
3.5.1 Mortalidad.....	14
3.5.2 Mejoría clínica.....	18
3.5.3 Progresión.....	19
4. Discusión.....	21
5. Conclusiones.....	27
6. Referencias.....	29
7. Conflictos de interés.....	32

Resumen

Actualmente las esperanzas contra la pandemia de COVID-19 están puestas en la prevención mediante las vacunas. No obstante, muchos pacientes infectados por SARS-CoV2 requerirán tratamiento y hospitalización a corto y mediano plazo. Es relevante contar con descripciones locales y a gran escala de las variables clínicas y terapéuticas que modifican el riesgo de muerte en infección por SARS-CoV-2. El objetivo de este estudio fue describir la farmacoterapia indicada contra SARS-CoV-2 y sus resultados, en pacientes hospitalizados en Chile en 2020, así como las características clínicas de dichos pacientes y los factores de riesgo asociados a un desenlace fatal. El diseño fue observacional multicéntrico y ambispectivo, sobre 442 pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, que requirieron ingreso hospitalario en alguno de los 13 hospitales de la Red IORF COVID-19 distribuidos en siete regiones de Chile, entre marzo y septiembre de 2020. Los desenlaces consideraron la mortalidad por todas las causas al día 28 considerando el tiempo al evento, la mejoría clínica y la progresión de la enfermedad dentro del periodo de seguimiento.

El 55,9 % de los pacientes tuvo edad ≥ 65 años y un 38,9% del total correspondió a mujeres. El 43,0% fue tratado con 2 fármacos, siendo ésta la principal tendencia en terapéutica, mientras que un 10,4% no recibió terapia farmacológica dirigida contra SARS-CoV-2. La terapia más frecuente fue la azitromicina (58,8%) seguida de los corticosteroides (51,1%), la hidroxicloroquina (34,8%) y las heparinas a dosis superiores a las de tromboprolifaxis (21,5%). El 48,2% de la muestra requirió ingreso a UCI dentro de los 28 días de seguimiento. La hipertensión (HR 2,99; IC 95% 1,43-6,26), edad ≥ 65 (2,14; IC 95% 1,10- 4,17), patologías respiratorias distintas de asma (3,58; IC 95% 1,04-12,4) e inmunosupresión (1,92; IC 95% 1,02-3,62) emergieron como factores de riesgo de mortalidad. La azitromicina fue la única terapia que actuó como factor de protección (HR 0,53; IC 95% 0,31-0,90; $p=0,019$). Comparada con las otras estrategias terapéuticas, la azitromicina prolongó significativamente el tiempo de supervivencia desde 25,9 a 27,3 días ($p=0,005$), disminuyó el riesgo de no alcanzar mejoría clínica (OR 0,59; IC 95% 0,37-0,93; $p=0,024$) y de progresar de grave a crítico (OR 0,46, IC 95% 0,27-0,78, $p=0,005$). Los corticosteroides se asociaron a un mayor tiempo de supervivencia únicamente en monoterapia y al compararse con el grupo sin terapia (HR 0,37 (IC 95% 0,15-0,94, $p= 0,029$), pero su uso implicó un mayor riesgo de progresión de grave a crítico (OR 1,85; IC 95% 1,09-3,14, $p= 0,022$). Los hallazgos sobre la efectividad observada para la azitromicina en infección por SARS-CoV-2 en Chile no son comparables a lo informado por el ensayo clínico RECOVERY y ameritan seguir recabando información a nivel internacional.

1. Introducción

Durante el año 2020, dada la escasa evidencia, diversas alternativas terapéuticas fueron utilizadas en el tratamiento del COVID-19 a nivel mundial, dando lugar a prácticas clínicas dispares con resultados heterogéneos y no siempre bien documentados. Dentro de las terapias utilizadas hubo tanto fármacos nuevos como reposicionados, incluyendo antivirales, inmunomoduladores e inmunosupresores, los cuales fueron sugeridos en base a resultados preliminares provenientes principalmente de China (1), Francia (2) y los Estados Unidos (3). Ya en 2021, fundamentalmente gracias a esfuerzos múltiples liderados por investigadores de la Universidad de Oxford en el ensayo clínico aleatorizado RECOVERY (4), existe consenso general sobre la dexametasona como terapia efectiva y de elección en pacientes con COVID-19 hospitalizados. Esta terapia demostró mejorar la supervivencia en pacientes infectados con SARS-CoV-2 que requerían de oxígeno adicional, observándose su mayor beneficio en aquellos en ventilación mecánica invasiva. Por otra parte, si bien los fármacos remdesivir y tocilizumab han demostrado utilidad clínica en pacientes con COVID-19, no se recomiendan de forma rutinaria debido a la escasez de datos que muestren beneficios contundentes en las diferentes etapas de la enfermedad (5,6). Finalmente, una serie de anticuerpos monoclonales, tales como bamlanivimab, casirivimab, imdevimab y etesevimab, han sido autorizados por la FDA para uso de emergencia en pacientes con enfermedad leve y elevado riesgo de progresión. No obstante, los datos a la fecha no son suficientes para un mejor posicionamiento de estos fármacos frente a otras agencias regulatorias internacionales y la comunidad científica global (7).

Desde marzo de 2020, mes en el que se detectaron los primeros casos de COVID-19 en Chile, la pandemia ha golpeado este país con más de 21.000 muertes de un total aproximado de 900.000 casos (8). Al igual que en el resto del mundo, en 2020 se utilizaron en Chile variadas estrategias terapéuticas contra la enfermedad, no teniéndose entonces evidencia concluyente respecto a la efectividad de éstas. A la fecha, no se ha publicado ningún estudio que caracterice las terapias utilizadas contra el COVID-19 en Chile, ni de qué forma tales esquemas terapéuticos modificaron el curso y los desenlaces de la enfermedad en pacientes hospitalizados. Si bien las esperanzas contra la pandemia están ahora puestas en

la prevención mediante las vacunas, es un hecho el que durante 2021 aún existirán en Chile y en la mayor parte del mundo, muchos pacientes infectados por SARS-CoV2 que requerirán tratamiento y hospitalización. Por lo mismo y dada la variabilidad de los desenlaces reportados a nivel mundial, es relevante contar con descripciones locales claras y a gran escala de las variables clínicas y terapéuticas que afectan el riesgo de fallecer o la probabilidad de recuperarse tras enfermar de COVID-19. En el presente estudio describe la farmacoterapia indicada contra SARS-CoV-2 y los resultados de ésta, en pacientes hospitalizados en Chile entre marzo y septiembre de 2020, así como las características clínicas de dichos pacientes y los factores de riesgo asociados a un peor desenlace de la enfermedad.

2. Metodología

2.1 Diseño

Este estudio multicéntrico, observacional y ambispectivo fue llevado a cabo en Chile en 12 hospitales de alta complejidad y uno de mediana complejidad, entre el 21 de marzo y el 22 de septiembre de 2020.

2.2 Consideraciones éticas

Los investigadores participantes en este estudio declararon su adhesión a las regulaciones éticas nacionales e internacionales y a los estándares de buenas prácticas clínicas relativas a la investigación en seres humanos. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Valdivia (Ord. N° 100 del 15 de abril de 2020), comité acreditado ante la autoridad sanitaria, por ende, con pertinencia a nivel nacional. Dicha autorización consideró la dispensa del consentimiento informado de los pacientes del estudio.

2.3 Población y muestreo

La población estuvo constituida por pacientes con infección confirmada por el virus SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*real-time polymerase chain reaction, RT-PCR*), que requirieron ingreso hospitalario en Chile entre marzo y septiembre de 2020. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se consideró, en tanto fue posible, la distribución de pacientes según la proporción de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en cada centro de la Red IORF COVID-19, a modo de aproximación a un muestreo por cuotas.

2.4 Protocolo del estudio

La fuente de datos fue la historia clínica de los pacientes. Los datos fueron registrados mediante un formulario electrónico de notificación de casos (*electronic case report form, eCRF*), basado en una versión modificada del formulario elaborado con similares objetivos por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), cuyo uso y modificación fue gentilmente autorizada por la SEFH. El eCRF contó con herramientas de captura de datos electrónicos *ad-hoc* y fue alojado en una página web implementada para tal efecto

(www.estudiocovid19.cl). Las variables registradas incluyeron datos administrativos, datos demográficos, comorbilidades, farmacoterapia contra COVID-19, signos y síntomas al ingreso y durante la hospitalización, pruebas de laboratorio, hallazgos radiográficos de tórax al inicio y durante el seguimiento, desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), ingreso en una unidad de cuidado intensivo y necesidad de ventilación mecánica. El estado clínico de los pacientes se categorizó hasta los 28 días de hospitalización o hasta el desenlace previo.

2.5 Desenlaces

El desenlace primario evaluado fue la mortalidad por todas las causas al día 28, considerando el tiempo al desenlace en días. Los desenlaces secundarios evaluados fueron la mejoría clínica y la progresión de la enfermedad dentro del periodo de seguimiento. En este estudio se consideró que hubo mejoría clínica de un paciente, toda vez que se constató alguno de los siguientes estados:

- a) Mejoría de síntomas junto a mejoría radiológica
- b) PaFi >300
- c) Saturación de oxígeno >93% sin administración de adicional de oxígeno.

En cuanto a la progresión, ésta fue entendida como el paso de una condición clínica leve-moderada a una grave o crítica, o de una grave a una crítica.

2.6 Análisis estadístico

En la estadística descriptiva, los resultados se expresaron como porcentajes o como mediana y rango intercuartil (RIC), esto último para la edad. Para el análisis univariado, las comparaciones entre variables categóricas fueron realizadas mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fischer, según correspondió. En el caso de las variables categóricas, si el eCRF del paciente no incluyó información sobre una característica clínica, se asumió que la característica no estuvo presente. En el caso de variables cuantitativas se estableció la realización de imputación múltiple. Se planteó una tolerancia de 15% de datos perdidos para que una variable sea incorporada en los análisis definitivos. Al estudiar

factores de riesgo mediante análisis univariado se calculó la razón de posibilidades u odds ratio (OR). Las comparaciones entre variables cuantitativas discretas se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para estudiar factores de riesgo y de protección se realizó regresión logística binaria y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Ésta última, cuando se incorporó el tiempo al evento como variable. Para los análisis por regresión logística se realizó la prueba de Wald-Chi y se calculó la OR. En el caso de la regresión de Cox, se realizó la prueba de Wald y se calculó la razón de tasas instantáneas o hazard ratio (HR) y el tiempo promedio al desenlace. El tiempo a los desenlaces se estudió de un modo más específico mediante curvas de Kaplan-Meier. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba log-rank, e igualmente se calculó el HR, además del tiempo promedio al desenlace. Todas las medidas de riesgo se expresaron con su intervalo de confianza de 95%. Se consideró significancia estadística con valores de $p < 0,05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron mediante el programa IBM SPSS v.23.

3. Resultados

Desde el 21 de marzo al 22 de septiembre de 2020, un total de 442 pacientes hospitalizados fueron incorporados al estudio. Del total de la muestra, 160 (36,2%) pacientes fueron registrados en la Región Metropolitana de Santiago, 99 (22,4%) en la Región del Maule, 80 (18,1%) en la Región de Valparaíso y 62 (14,0%) en la Región de La Araucanía. El 9,3% restante fue registrado en las regiones de Coquimbo, Los Ríos y del Libertador Bernardo O'Higgins.

3.1 Variables demográficas

La mediana de edad de la muestra fue de 68 años, con un 55,9 % de los pacientes con edad igual o superior a 65 años. Un 38,9% del total correspondió a mujeres. Previo al ingreso, un 38,2% de los pacientes se encontraba en tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de receptor de angiotensina II (ARA II). En cuanto a las comorbilidades registradas, un 29,4% de los pacientes no presentó ninguna, 24,7% presentó una, 24,9% presentó dos y un 21% presentó tres o más comorbilidades. Las comorbilidades más comunes en la muestra fueron la hipertensión (57,7%), diabetes (36,9%), inmunosupresión (9,3%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (8,1%), alteraciones neurológicas (7,9%) y enfermedad renal (6,8%). Solo un 0,7% de los pacientes tuvo cirrosis (Tabla 1). En este estudio el índice de masa corporal (IMC) solo fue registrado para 168 pacientes, que representaron al 38% de la muestra. De éstos, 55 tuvieron un $IMC \geq 30$, lo que equivale a un 32,7% de los registros de IMC. Dado que la proporción de datos perdidos para esta variable superó lo establecido, se optó por no realizar imputación múltiple y no integrar esta variable a análisis multivariados.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del estudio y su evaluación como potenciales factores de riesgo de muerte en infección por SARS-CoV-2 en Chile en 2020.

Característica	% (n)	Exitus % (n) Comorbilidad Sí/No	OR (IC 95%)	Valor de p
Edad ≥ 65 años	55,9 (247)	18,2 (45) / 6,2 (12)	3,40 (1,74-6,62)	***
Diabetes	36,9 (163)	16,6 (27) / 10,8 (30)	1,65 (0,94-2,89)	N.S.
Hipertensión	57,7 (255)	18,4 (47) / 5,3 (10)	4,00 (1,96-8,15)	***
EPOC	8,1 (36)	22,2 (8) / 12,1 (49)	2,08 (0,90-4,83)	N.S.
Asma	4,8 (21)	28,6 (6) / 12,1 (51)	2,90 (1,08-7,82)	***
PR(DA)	1,6 (7)	42,9 (3) / 12,4 (54)	5,29 (1,15-24,3)	**
Insuficiencia cardíaca	5,0 (22)	18,2 (4) / 12,6 (53)	1,54 (0,50-4,72)	N.S.
Cardiopatía isquémica	4,1 (18)	38,9 (7) / 11,8 (50)	4,76 (1,76-12,8)	***
CNI	5,4 (24)	20,8 (5) / 12,4 (52)	1,85 (0,66-5,17)	N.S.
Insuficiencia renal	6,8 (30)	30,0 (9) / 11,7 (48)	3,25 (1,41-7,51)	**
Cirrosis	0,7 (3)	33,3 (1) / 12,8 (56)	3,42 (0,31-38,3)	N.S.
TN	7,9 (35)	22,9 (8) / 12,0 (49)	2,17 (0,93-5,03)	N.S.
Inmunodepresión	9,3 (41)	31,7 (13) / 11,0 (44)	3,77 (1,82-7,81)	***

Valor de p: Prueba Chi-cuadrado. Los asteriscos denotan diferencias significativas al comparar el grupo que presenta la característica con el que no la presenta, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; N.S.: no significativo. OR: *Odds ratio* (razón de posibilidades). CNI: Cardiopatía no isquémica. PR(DA): Patología respiratoria (distinta de asma). TN: Trastornos neurológicos.

3.2 Variables farmacoterapéuticas

Un 10,4% (n=46) de los pacientes del estudio no recibió terapia farmacológica dirigida contra SARS-CoV-2. Un 26,9% (n=119) fue tratado con un solo fármaco, mientras que un 43,0% (n= 190) fue tratado con 2 fármacos, siendo ésta la principal tendencia identificada en cuanto a terapéutica farmacológica. Finalmente, un 19,8% (n=87) de los pacientes fue tratado con 3 o más fármacos contra el SARS-CoV-2. Dentro de la muestra, ya sea como monoterapia o como terapia combinada, la terapia más frecuente fue la azitromicina (58,8%) seguida de los corticosteroides, la hidroxiclороquina y las heparinas a dosis superiores a las de tromboprofilaxis (Tabla 2). Otras terapias como lopinavir/ritonavir, plasma convaleciente o tocilizumab fueron indicadas a menos del 10% de los pacientes del estudio. El fármaco ivermectina no fue indicado a ningún paciente. Las estrategias de monoterapia se basaron principalmente en corticosteroides (14%, n=62) o en azitromicina (9,3%, n=41). De los restantes fármacos, 9 pacientes fueron tratados en monoterapia con hidroxiclороquina, 7 con heparinas y ninguno con lopinavir/ritonavir, plasma convaleciente o tocilizumab. Específicamente en los pacientes que recibieron tratamiento en UCI, igualmente destacó el uso de la azitromicina y los corticosteroides, cada uno de los cuales se utilizó en más del 60% de los casos, seguidos de hidroxiclороquina en más del 45% de éstos (Tabla 2). La mediana del tiempo a la primera dosis de tratamiento y el inicio de

síntomas fue de 7 días para azitromicina (RIC 5,00-11,00) e hidroxiclороquina (RIC 5,00-10,00), 10 días (RIC 6,25-14,75) para corticosteroides y 12 días (RIC 8,00-16,00) para heparinas. Tanto la azitromicina como los corticosteroides y las heparinas fueron indicados en Chile a lo largo de todo el periodo del estudio. La hidroxiclороquina, en cambio, fue altamente utilizada desde el mes de marzo hasta el mes de mayo, pero su indicación declinó hasta desaparecer en la tercera semana de junio de 2020 (Fig 1).

Tabla 2. Frecuencias de fármacos indicados como terapia dirigida en infección por SARS-CoV-2, ya sea en monoterapia o en polifarmacia, en pacientes de Chile en 2020.

Fármaco	% sobre el total de la muestra (n)	% sobre el total de pacientes en UCI (n)
Sin terapia farmacológica	10,4 (46)	5,2 (11)
Lopinavir-ritonavir	7,2 (32)	14,6 (31)
Hidroxiclороquina	34,8 (154)	45,1 (96)
Azitromicina	58,8 (260)	62,9 (134)
Tocilizumab	0,7 (3)	1,4 (3)
Corticosteroides	51,1 (226)	62,4 (133)
Heparinas	21,5 (95)	20,7 (44)
Plasma convaleciente	1,8 (8)	2,8 (6)
Total	100 (442)	100 (213)

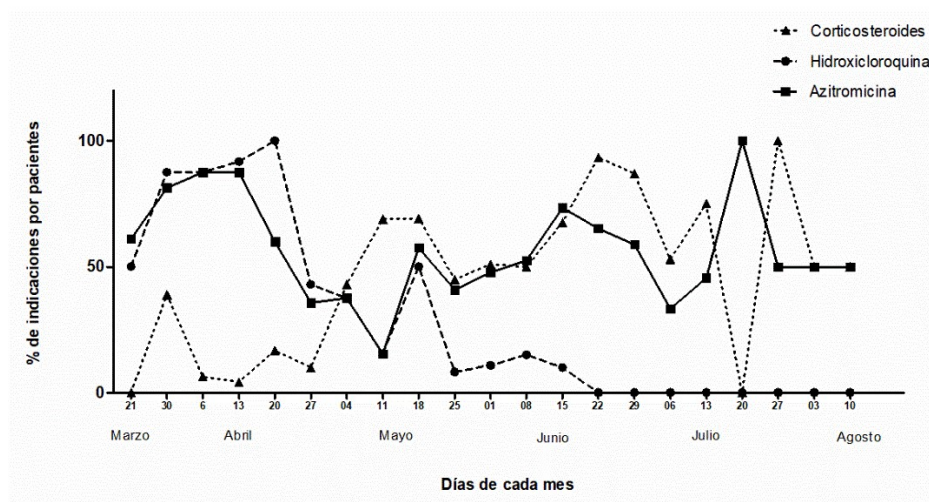


Fig. 1. Curso temporal de indicaciones de los principales fármacos utilizados en terapia dirigida en infección por SARS-CoV-2 entre marzo y agosto de 2020 en Chile, en pacientes del estudio. Las líneas muestran el porcentaje de indicaciones de cada fármaco sobre el número de pacientes que fueron incorporados al estudio en la respectiva semana (azitromicina e hidroxiclороquina) o la semana anterior (corticosteroides).

3.3 Variables clínicas

A la admisión hospitalaria, un 24 % de los pacientes ingresó en condición leve-moderada, un 69,2 % grave y un 6,8 %, en condición crítica. El 48,2% (n=213) de la muestra requirió ingreso a UCI dentro de los 28 días de seguimiento. La distribución de los estados de admisión hospitalaria para las terapias más relevantes se describe en la Tabla 3. La distribución de pacientes tratados con corticosteroides y heparinas admitidos en condición leve-moderada fue estadísticamente diferente de la de hidroxiclороquina y azitromicina (prueba Z de proporciones, $p < 0,05$).

Tabla 3. Estado a la admisión de los pacientes del estudio, para las principales estrategias terapéuticas utilizadas en infección por SARS-CoV-2 en Chile en 2020.

	Estado a la admisión % (n)		
	Leve-moderado	Grave	Crítico
Sin terapia farmacológica	37,0 (17)	60,9 (28)	2,2 (1)
Hidroxiclороquina	30,5 (47)	66,2 (102)	3,2 (5)
Azitromicina	28,2 (73)	66,4 (172)	5,4 (14)
Corticosteroides	8,4*(19)	80,1 (181)	11,5 (26)
Heparinas	9,5*(9)	77,9 (74)	12,6 (12)

Los asteriscos denotan proporciones significativamente diferentes al comparar los pacientes que recibieron el fármaco con los que fueron tratados con otras estrategias (* $p < 0,05$, prueba Z de proporciones).

3.4 Desenlaces primarios y secundarios

El 12,2% (n=54) de los pacientes falleció durante el período de seguimiento y más de la mitad de ellos (n=29) falleció específicamente en la tercera semana. El 71,7% consiguió mejoría clínica y el 16,1% restante se encontraba aún en tratamiento al día 28 (Fig. 2). Dentro de los pacientes que ingresaron a UCI, el 71,4% alcanzó la mejoría clínica y un 15% de ellos falleció durante el estudio. En base a estas proporciones, no se evidenció asociación entre la hospitalización en UCI y los desenlaces del estudio ($p > 0,05$, prueba de Chi cuadrado).

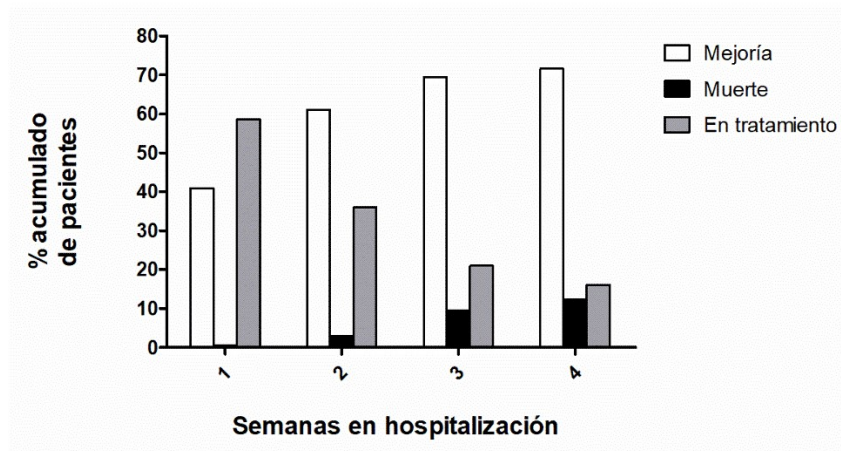


Fig. 2. Desenlaces de los pacientes del estudio durante el periodo de seguimiento.

3.5 Predictores de mortalidad y mejoría clínica

3.5.1 Mortalidad

Tras un análisis univariado preliminar (Tabla 1), se encontraron 7 factores independientes asociados a un mayor riesgo de fallecer ($p < 0,05$, prueba de Chi cuadrado): edad ≥ 65 años, hipertensión, asma, inmunosupresión, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca isquémica y otras patologías respiratorias. Sobre los pacientes con IMC registrados, la obesidad implicó un OR de 2,15 pero no alcanzó significancia estadística en el presente estudio (IC 95% 0,91-5,09, $p=0,078$, prueba de Chi cuadrado). En cuanto a la edad, la mediana de los pacientes que fallecieron fue de 73 años (RIC 67,50-78,00) mientras que la de quienes no fallecieron fue de 65 años (RIC 53,50-73,00), siendo ambas medianas significativamente diferentes ($p < 0,05$, U de Mann-Whitney).

En la muestra, la menor proporción de muertes se observó en los pacientes que recibieron hidroxicloroquina, con un 7,1% ($n=11$), seguida de azitromicina con un 8,5% ($n=22$) y corticosteroides con un 16,4% ($n=37$). Por otro lado, la mayor proporción de muertes se observó entre quienes recibieron heparinas, con un 18,9% ($n=18$), superando incluso la de los pacientes que no recibieron terapia farmacológica, cuya proporción de muertes fue de 17,5% ($n=10$).

Tomando como factores de riesgo potencialmente relevantes aquellos con $p < 0,1$, exceptuando obesidad, por las consideraciones previamente expuestas, se realizó un análisis de supervivencia en el cual también se incorporaron las terapias más frecuentes. En este análisis, ninguno de los fármacos comúnmente indicados a los pacientes para el tratamiento del COVID-19 mostró significancia estadística como factor de protección en presencia de los factores de riesgo y las otras terapias. La azitromicina fue el fármaco que claramente produjo mayor beneficio (Tabla 4). Los factores de riesgo que mantuvieron su significancia estadística fueron la edad, la hipertensión, otras patologías respiratorias e inmunosupresión, siendo la hipertensión arterial el factor de riesgo más relevante que afectó la sobrevida en nuestra muestra, con un HR de 2,99 (IC 95% 1,43-6,26, $p = 0.004$). Por otro lado, un segundo análisis multivariado realizado para cada una de las terapias y los cuatro principales factores de riesgo para los pacientes del estudio, mostró que la azitromicina fue la única terapia que actuó como factor de protección, con un HR de 0,53 (IC 95% 0,31-0,90, $p=0,019$) (Fig 3). Los valores de HR para los otros fármacos fueron 0,55 (IC 95% 0,29-1,05) para hidroxycloquina, 0,90 (0,52-1,56) para los corticosteroides y 1,14 (IC 95% 0,65-2,00) para heparinas, todos con valores de $p > 0,05$.

Tabla 4. Predictores independientes de muerte en infección por SARS-CoV-2 en pacientes tratados en Chile en 2020.

	HR (IC 95%)	Valor de p
Hidroxycloquina	0,63 (0,30-1,33)	N.S.
Azitromicina	0,59 (0,31-1,11)	N.S.
Corticosteroides	0,80 (0,43-1,48)	N.S.
Heparinas	1,13 (0,62- 2,07)	N.S.
Edad ≥ 65 años	2,14 (1,10- 4,17)	*
Diabetes	0,79 (0,45-1,39)	N.S.
Hipertensión	2,99 (1,43-6,26)	**
EPOC	0,90 (0,40-2,03)	N.S.
Asma	2,49 (0,94-6,61)	N.S.
PR(DA)	3,58 (1,04-12,4)	*
CNI	0,99 (0,38-2,59)	N.S.
Insuficiencia renal	1,82 (0,84-3,92)	N.S.
TN	1,44 (0,66-3,13)	N.S.
Inmunodepresión	1,92 (1,02-3,62)	*

Valor de p: Prueba de Wald-Chi. Los asteriscos denotan diferencias significativas al comparar el grupo que presenta la variable con el que no la presenta, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; N.S.: no significativo. HR: *Hazard ratio* (razón de tasas instantáneas). CNI: Cardiopatía no isquémica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PR(DA): Patología respiratoria (distinta de asma). TN: Trastornos neurológicos.

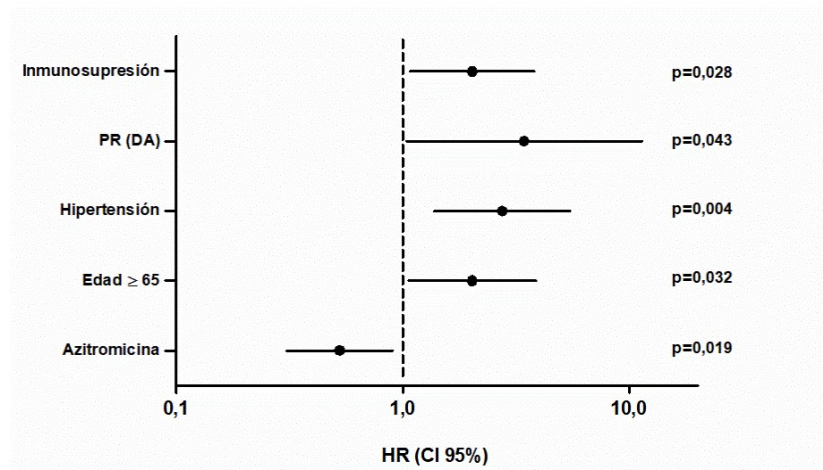


Fig. 3. Razón de tasas instantáneas (*hazard ratio*) de azitromicina y de los principales predictores de muerte en infección por SARS-CoV-2 en los pacientes del estudio. Pacientes tratados con azitromicina, n=260; pacientes con otros tratamientos, n=182. Valor de p: prueba de Wald. HR: *Hazard ratio*. PR(DA): Patología respiratoria (distinta de asma).

De modo de caracterizar mejor el efecto de la azitromicina, el grupo tratado con ésta se comparó con los pacientes tratados con otras estrategias terapéuticas. La distribución de terapias concomitantes entre los pacientes de ambos grupos se muestra en la tabla 5. En el análisis de supervivencia, la azitromicina prolongó significativamente el promedio del tiempo al desenlace fatal desde 25,9 a 27,3 días ($p=0,005$, log-rank test) con un HR de 0,46 (IC 95% 0,29-0,82). Las curvas de Kaplan-Meier de esta comparación se muestran en la figura 4A.

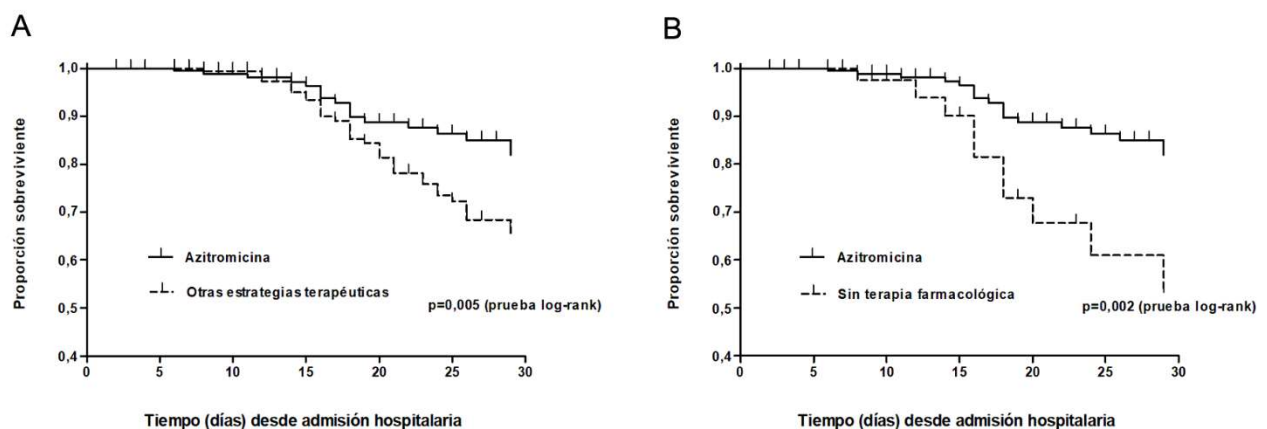


Fig. 4. Gráfica de Kaplan-Meier del efecto de azitromicina, considerando el tiempo a la muerte, comparado con el efecto de (A) las otras estrategias terapéuticas indicadas a los pacientes del estudio y (B) la no utilización de terapia farmacológica, en los pacientes del estudio.

Tabla 5: Distribución de terapias concomitantes entre los pacientes tratados con azitromicina y los tratados con otras estrategias terapéuticas.

Terapia concomitante	Tratados con azitromicina % (n)	No tratados con azitromicina % (n)
Ninguna	15,8 (41)	25,3 (46) ¹
HCQ	32,7 (85)	4,9 (9)
HCQ + Heparinas	2,3 (6)	0 (0)
HCQ + L-R	4,6 (12)	1,6 (3)
Corticoides	18,8 (49)	34,1 (62)
Corticoides + Heparinas	11,2 (29)	20,9 (38)
Corticoides + HCQ	5,8 (15)	1,1 (2)
Corticoides + HCQ + Heparinas	1,5 (4)	0 (0)
Corticoides + HCQ + L-R	3,1 (8)	4,4 (8)
Corticoides + Plasma	0 (0)	3,3 (6)
Heparinas	2,7 (7)	3,8 (7)
Otras terapias	1,5 (4)	0,5 (1)
TOTAL	100 (260)	100 (182)

¹Corresponde a pacientes sin terapia farmacológica. HCQ: hidroxiclороquina. L-R: lopinavir/ritonavir.

Una segunda comparación se realizó con los pacientes que no recibieron terapia farmacológica. Dado que el número de pacientes en ambos grupos es bajo, se analizó la distribución de los principales factores de riesgo identificados, para detectar posibles sesgos derivados de dichos factores que hicieran inviable la comparación. La tabla 5 muestra dicha distribución. Los factores de riesgo se distribuyeron entre los pacientes que no recibieron terapia y los que recibieron azitromicina de un modo similar a la distribución total de la muestra, con excepción de las personas con edad ≥ 65 años, donde la proporción aumentó de 55,9% en la muestra total a 65,2% en los pacientes sin terapia, sin que esta diferencia resulte estadísticamente significativa ($p > 0,05$, prueba exacta de Fischer). Al comparar azitromicina con los pacientes sin terapia, la única diferencia significativa en cuanto a la proporción de factores de riesgo se dio en los pacientes con inmunodepresión, puesto que éstos fueron el 5,8% de los pacientes que recibieron azitromicina y el 15,2% de los que no recibieron terapia ($p= 0,032$, prueba exacta de Fischer). Dado que se trata de una diferencia inferior al 10% de los pacientes, los pacientes sin terapia y los que recibieron azitromicina fueron considerados grupos comparables. Las curvas de Kaplan-Meier de dicha comparación se muestran en la Fig 4B. La azitromicina prolongó significativamente el promedio de tiempo de supervivencia desde 24,4 a 27,3 días, con un HR de 0,32 (IC 95% 0,15-0,68, $p=0,002$) al compararse con los pacientes sin terapia. El efecto de la azitromicina fue independiente del momento de instauración de la terapia, pues mantuvo su

significancia estadística tanto cuando el análisis se realizó en terapia de instauración temprana, es decir, antes de 8 días de iniciados los síntomas, como cuando se instauró tardíamente ($p < 0,05$ en ambos casos).

Tabla 6: Distribución de los principales predictores de muerte para las distintas estrategias de terapia dirigida contra SARS-CoV-2 en pacientes de Chile en 2020.

Estrategia terapéutica	Edad ≥ 65 años % (n)	Hipertensión % (n)	PR (DA) % (n)	Inmunodepresión % (n)
Sin terapia farmacológica	65,2 (30)	56,5 (26)	2,2 (1)	15,2 (7)
Hidroxiclороquina	48,1 (74)	52,6 (81)	1,3 (2)	3,2 (5)
Azitromicina	52,7 (137)	56,9 (148)	1,5 (4)	5,8 (15)
Corticosteroides	60,6 (137)	62,4 (141)	2,2 (5)	10,2 (23)
Heparinas	70,5 (67)	62,1 (59)	1,1 (1)	12,6 (12)
Muestra total	55,9 (247)	57,7 (255)	1,6 (7)	9,3 (41)

PR (DA): Patología respiratoria (distinta de asma).

Finalmente se evaluó el efecto individual de las dos terapias frecuentemente indicadas como monoterapia: la azitromicina y los corticosteroides. Solo para estas dos terapias se tuvo un número de pacientes que permitió la comparación. Considerando las proporciones de pacientes, la azitromicina se asoció significativamente a una disminución de la mortalidad, pues sólo 2 pacientes (4,9%) ($p=0,030$, prueba exacta de Fischer) de los que recibieron azitromicina como monoterapia murieron, versus el 17,5% de los pacientes sin terapia. Por otro lado, la mortalidad entre los pacientes que recibieron corticosteroides como monoterapia fue de 12,9%, con lo que no se alcanzó significancia estadística. En el análisis de sobrevida, sólo el uso de corticosteroides mostró asociación significativa con un mayor tiempo de supervivencia, con un de HR 0,37 (IC 95% 0,15-0,94, $p=0,029$, prueba log-rank), mientras que el HR para la azitromicina fue aún más bajo, de 0,28 (IC 95% 0,06-1,27) aunque sin alcanzar significancia estadística ($p=0,073$, prueba log-rank).

3.5.2 Mejoría clínica

En la muestra la mayor proporción de mejoría clínica se observó entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina, con un 81,2% ($n=125$). Le siguió la azitromicina, con un 77,7% ($n=202$) y los corticosteroides, con un 66,8% ($n=151$). En el caso de las heparinas hubo un porcentaje de mejoría clínica de 55,8% ($n=53$), inferior al de los pacientes que no recibieron terapia, el cual fue de 63,0% ($n=29$). Se realizaron análisis multivariados para las terapias más comunes teniendo a la mejoría clínica como variable dependiente. El análisis por

regresión logística mostró una asociación significativa entre la azitromicina y la mejoría clínica. La azitromicina actuó como factor de protección, disminuyendo el riesgo de no alcanzar mejoría clínica, con un OR de 0,59 (IC 95% 0,37-0,93, $p=0,024$). Por otro lado, este análisis evidenció a las heparinas como un factor de riesgo en la muestra, con un OR de 2,18 (IC 95% 1,31-3,62, $p=0,003$) (Fig 5).

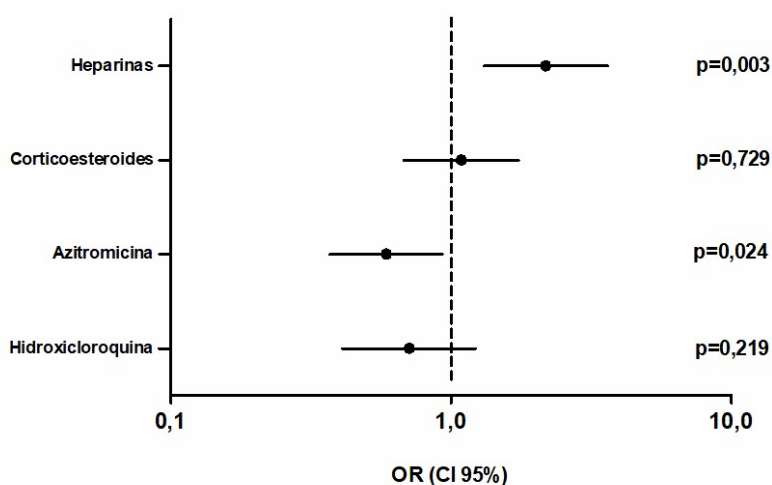


Fig. 5. Razón de posibilidades (*odds ratio*) de no evidenciar mejoría dentro de los 28 días de seguimiento, para los principales fármacos utilizados en terapia dirigida en infección por SARS-CoV-2 entre marzo y septiembre de 2020, en pacientes del estudio. OR: Odds ratio.

3.5.3 Progresión

Se realizó un análisis multivariado considerando como variable dependiente la progresión de la enfermedad. Se incluyeron las terapias más frecuentes y los factores de riesgo que resultaron significativos en el análisis univariado preliminar: edad ≥ 65 años, hipertensión, asma, inmunodepresión, insuficiencia renal, enfermedad cardíaca isquémica y patologías respiratorias distintas de asma. En virtud de que las proporciones de la “condición de admisión” de los pacientes fueron distintas para las terapias (Tabla 3), se utilizó dicho criterio como variable de selección en el análisis multivariado. Al analizar la progresión para los pacientes cuya admisión fue en estado leve-moderado, no hubo asociaciones significativas para ningún fármaco. Al analizar la progresión para los pacientes que fueron admitidos en estado grave, el análisis evidenció una asociación significativa entre el uso de

azitromicina y una menor progresión de la enfermedad (OR 0,46, IC 95% 0,27-0,78, $p=0,005$, prueba de Wald Chi). Por el contrario, el uso de corticosteroides se asoció con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad entre quienes ingresaron en estado grave, pues en dicho análisis el valor de OR fue de 1,85 para los corticosteroides (IC 95% 1,09-3,14, $p=0,022$, prueba Wald Chi).

4. Discusión

El presente estudio es el primero en describir las características y desenlaces de la farmacoterapia indicada a pacientes con COVID-19 hospitalizados en Chile durante el primer año de pandemia. Los 442 pacientes registrados en este estudio se seleccionaron mediante muestreo no probabilístico, lo que tiende a limitar el alcance de las conclusiones de la investigación. No obstante, tanto el número de pacientes como la participación de trece centros, de siete de las dieciséis regiones de Chile, aportan a la representatividad de la muestra configurada y, por ende, a la extrapolación de resultados a la realidad del país en el periodo de estudio.

La mortalidad hospitalaria por COVID-19 en nuestro trabajo se observó predominantemente en pacientes de edad mayor o igual a 65 años. La proporción de mortalidad hospitalaria, de 12,2%, se encuentra entre los márgenes reportados previamente en Chile por Maquilon (9) y Olivares (10), con un 15,3% y 8,5%, respectivamente. Los resultados se encuentran, además, en concordancia con lo descrito en Norteamérica (11) y Europa (12), tanto para la mortalidad como para el grupo etario mayormente asociado a este desenlace. Del mismo modo, el 15% de mortalidad aquí observado para los pacientes en UCI, concuerda con lo informado previamente a nivel nacional (9,10). Estos hallazgos tienden a reforzar lo planteado anteriormente respecto a la representatividad de la muestra del presente estudio.

Similar a lo informado por trabajos realizados en China (13) o Latinoamérica (14), la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el presente estudio fueron de sexo masculino, pero la mediana de edad de los pacientes chilenos fue aproximadamente una década mayor que la descrita en China. Al estudiar las características de los pacientes se evidenció el impacto de la hipertensión, la edad avanzada, la enfermedad renal, las enfermedades respiratorias y la inmunodepresión como características o comorbilidades claves en un desenlace fatal, tal como se ha descrito en estudios realizados tanto en países desarrollados (11) como en vías de desarrollo (9,10,15). Por otro lado, el cálculo de OR mostró a la obesidad como un factor de riesgo importante y cercano a la significancia

estadística, que claramente no fue alcanzada dado que el IMC fue registrado para menos del 40% de la muestra. En cualquier caso, la tendencia aquí observada concuerda con hallazgos ampliamente documentados a nivel internacional (12) y nacional (16) en cuanto a la obesidad como factor de riesgo.

La evolución del uso de farmacoterapias indicadas contra el COVID-19 en Chile en 2020 evidenció un claro apego a las recomendaciones de la comunidad científica y la OMS, que se fueron generando durante el desarrollo de la pandemia. La azitromicina y los corticoides aparecen como los fármacos más utilizados en Chile en el periodo de estudio. La azitromicina fue propuesta como terapia contra el COVID-19 poco después del inicio de la pandemia, en base a su actividad *in vitro* contra SARS-CoV-2 (17) y a sus propiedades inmunomoduladoras (18), lo que explica su indicación pese a que durante 2020 no se informaron resultados de ensayos clínicos que evaluaran su efectividad. Los corticoides, por otro lado, fueron propuestos desde un principio como terapia dirigida, en base su capacidad de mitigar la respuesta inflamatoria producida en la enfermedad severa por COVID-19 (19). Su uso se vio favorecido, además, por su bajo costo, amplia disponibilidad y, posteriormente, dado el beneficio reportado en los resultados del ensayo multicéntrico RECOVERY, dados a conocer en junio de 2020 (4). Ello explica que el uso de corticosteroides se haya visto incrementado a medida que evolucionaba la pandemia en Chile, con más del 90% de indicaciones por paciente para fines de julio, circunscribiéndose principalmente a pacientes con enfermedad severa o crítica. Nótese que más del 60% de los pacientes en UCI recibieron corticosteroides. El tercer fármaco más indicado en Chile en COVID-19 en el año 2020, la hidroxiclороquina, tuvo un periodo de uso más limitado que los ya mencionados. Un 100% de los pacientes que recibieron terapia dirigida al inicio del estudio fue tratado con hidroxiclороquina, en función de la actividad antiviral y antiinflamatoria *in vitro* (20,21) y de que algunas series de casos tendían a avalar su potencial efectividad (2,22). Su indicación fue luego decayendo hasta su total abandono a mediados de 2020, conforme se demostraba mediante ensayos clínicos el nulo beneficio como tratamiento (23) o prevención (24) del COVID-19, además de la observación de un aumento del riesgo cardiovascular, particularmente en aquellos pacientes con comorbilidades o co-medición

cardiotóxica (25). Llama la atención el que, analizando solamente proporciones, el uso de hidroxiclороquina se asocia a una disminución de la mortalidad en nuestro estudio, pero la relevancia de este hallazgo desaparece en los análisis multivariados. Lo anterior permite contextualizar reportes tempranos publicados en 2020, que documentaban la efectividad de la asociación de hidroxiclороquina y azitromicina, a partir de análisis univariados y nunca manejando los fármacos por separado (2,22).

En cuanto a los resultados de farmacoterapia, estos indican que el uso de la azitromicina, en las condiciones locales de utilización y dadas las características de la pandemia en la población de Chile en 2020, demostró efectividad terapéutica significativa y consistente prácticamente en todos los desenlaces estudiados. Se evidenció a) una mayor probabilidad de sobrevivida a los 28 días y un incremento del tiempo de supervivencia, comparada tanto con el efecto de las otras estrategias terapéuticas como con el no uso de terapia farmacológica, b) un incremento de la probabilidad de mejoría clínica, comparada con las otras terapias y c) un efecto de protección frente a la progresión de la enfermedad, comparada con las otras estrategias terapéuticas. En rigor, la azitromicina es el único fármaco que produjo efectos terapéuticos en la muestra en el periodo estudiado. Únicamente la evaluación de azitromicina en monoterapia no arrojó un HR significativo al compararla con los pacientes sin terapia. Esto se justifica dado que solo 2 de los 41 pacientes que recibieron monoterapia con azitromicina fallecieron y, con ese número, no fue factible realizar un análisis de supervivencia concluyente. Los resultados para azitromicina aquí descritos refieren al fármaco administrado tanto por vía oral como endovenosa a dosis de 500 mg al día con la terapia instaurada una semana después del inicio de los síntomas de COVID-19. Lo constatado en Chile está en disonancia con los resultados reportados recientemente en el ensayo RECOVERY para azitromicina, donde su uso no demostró utilidad clínica en pacientes hospitalizados por COVID-19, al ser comparada con los “cuidados estándar”, en ninguna de las variables estudiadas: duración de la hospitalización o proporción de pacientes dados de alta vivos dentro de los 28 días (26). Antes de plantear una discusión en relación con nuestros hallazgos y lo reportado por el RECOVERY, cabe enfatizar que el ánimo de la presente investigación no es la evaluación

crítica de la efectividad de las terapias indicadas en COVID-19, sino registrar los desenlaces de las terapias utilizadas en Chile en 2020, con la convergencia de variables propias de la realidad del país. Dicho lo anterior, resulta necesario mencionar algunas diferencias relevantes en cuanto a las condiciones en las que se realizaron ambos trabajos, fuera de los diseños y el número de pacientes. En la presente investigación, más del 50% de los pacientes recibió azitromicina en UCI, mientras que solo el 6% de la población del RECOVERY lo hizo mientras recibía ventilación mecánica invasiva (VMI). Se desprende de lo anterior que los pacientes del RECOVERY se encontraban en una condición menos severa. Por otra parte, si bien en ambos brazos del RECOVERY hubo proporciones homogéneas de pacientes recibiendo corticosteroides, solo un 7,5% del total no los recibió durante la hospitalización, siendo la dexametasona parte de los “cuidados estándar” en aquel momento. Este antecedente supone un factor relevante al evaluar el impacto de azitromicina como terapia añadida a los cuidados habituales, ya que su potencial inmunomodulador estaría enmascarado o desvirtuado por la inmunosupresión de los corticosteroides. En la situación chilena, un 58% de los pacientes tratados con azitromicina no recibió terapia con corticoides.

Otra observación singular en los pacientes de Chile es que los corticoides, bajo los patrones de uso y en las condiciones locales, no se evidenciaron como factores de protección frente a los desenlaces en estudio, comparados con las otras terapias. Sumado a ello, su indicación se asoció a un mayor riesgo de progresión de un cuadro grave a crítico. Nuevamente estos resultados parecen estar en desacuerdo con lo caracterizado en el ensayo multicéntrico RECOVERY (4), donde la dexametasona a dosis de 6 mg/día resultó en una menor mortalidad a los 28 días en aquellos pacientes que requerían de oxígeno adicional, principalmente en el subgrupo en VMI. Sin embargo, es igualmente necesario señalar diferencias entre las condiciones en las que se realizaron ambos estudios y, en este caso, varias de ellas pasan por las limitaciones del presente trabajo. Primero que nada, en nuestro estudio no fue posible capturar acabadamente el dato respecto al corticoide utilizado. En su momento se prefirió esa estrategia debido a que, al inicio de la pandemia en Chile, además de la dexametasona se utilizaban metilprednisolona e hidrocortisona como

terapias dirigidas. Con la denominación genérica de corticosteroide en el eCRF, no se capturó la posología de éstos, prescindiéndose de este dato. Dado lo anterior es aventurado comparar los hallazgos en Chile para los corticosteroides con los resultados del RECOVERY para dexametasona. Sin embargo, cabe destacar que solo un 25% de los pacientes del RECOVERY utilizó terapias concomitantes a dexametasona, a diferencia de nuestros pacientes, quienes en un 86% de los casos recibieron corticoides junto a terapia concomitante que incluía mayormente heparinas. De acuerdo con la observación anterior, sí resulta coherente el que en nuestro estudio el uso de corticoides como monoterapia haya mostrado una asociación significativa con un mayor tiempo de supervivencia y con solo 62 pacientes recibiendo monoterapia.

Estimamos pertinente ahondar en la discusión respecto a las diferencias en las características de los grupos configurados en el RECOVERY para la evaluación de la efectividad de la dexametasona y de la azitromicina. Tales diferencias impactaron tanto sobre la terapia concomitante como a los fármacos evaluados como sobre el brazo comparador. Como ya se señaló en el párrafo anterior, en el RECOVERY la azitromicina fue evaluada como una terapia complementaria sobre pacientes que recibían corticosteroides (26) dado que estos fármacos formaban parte de los “cuidados estándar” al momento de realizar el estudio. Ello obviamente no ocurrió en el caso previo de la dexametasona, donde el 73% de los pacientes la recibieron como monoterapia dirigida, al no haber en ese entonces ninguna terapia avalada por resultados de ensayos clínicos. En concordancia con esto, en el brazo comparador del RECOVERY, bajo los entonces denominados “cuidados habituales”, más de un 60% de los pacientes no recibió terapia dirigida contra la infección por SARS-CoV-2 (4). En términos generales, en el RECOVERY la dexametasona mayormente fue evaluada como monoterapia y comparada con pacientes que no recibían terapia farmacológica, mientras que la azitromicina fue evaluada como un *add-on* sobre terapia con corticoesteroides. Si bien entendemos que esta situación obedece a condiciones de evidencia terapéutica disímiles al momento de llevar a cabo los ensayos clínicos, nuestro interés es exponer lo improbable que se hace que los resultados de estudios observacionales locales como el nuestro, puedan asemejarse a los del RECOVERY, en tanto

los patrones de utilización de los fármacos durante la pandemia fueron variados y esencialmente distintos de los patrones acotados bajo los cuales los ensayos clínicos se realizaron.

Un resultado del presente estudio que sí converge con lo previamente publicado es el relativo a la asociación de los corticoides con el incremento del riesgo de progresión de grave a crítico. En el ensayo RECOVERY, el uso de dexametasona en población sin requerimientos de oxígeno adicional evidenció una tendencia a mayor progresión de la enfermedad y mortalidad a los 28 días (4). Consideramos que, en el contexto local, ello merece atención pues puede considerarse como una señal de alerta a la hora de seleccionar los pacientes a quienes se les indicará dexametasona u otro corticosteroide, en especial en aquellos que los recibirán fuera de UCI.

Un último aspecto que discutir respecto a los resultados de farmacoterapia es lo relativo a las heparinas. Estas fueron utilizadas en Chile a dosis intermedias a altas y, en nuestros resultados, no evidenciaron efectos terapéuticos significativos sobre ninguno de los desenlaces estudiados. Más aún, aparecen representando un factor de riesgo que afecta la mejoría clínica de la muestra. Si bien múltiples factores relativos a la utilización en Chile de las heparinas pueden converger en la explicación de este hallazgo, resulta relevante lo tardío del inicio de la terapia con heparinas en los pacientes del estudio, con una mediana de 12 días entre el inicio de síntomas y la primera dosis, siendo la última terapia en ser instaurada. A ello se suma que fue indicada en una elevada proporción a pacientes con enfermedad grave o crítica. Resultados recientes a partir de un estudio retrospectivo indican que la terapia temprana con estos fármacos en las dosis similares a las utilizadas en Chile reducen significativamente las complicaciones trombóticas y la mortalidad a los 30 días en pacientes críticos con COVID-19 (27, 28). Sin embargo, se hace aún necesaria mayor evidencia para poder concluir que la administración temprana de heparinas tendría en Chile un mejor perfil terapéutico.

5. Conclusiones

El presente estudio caracteriza las farmacoterapias utilizadas en pacientes de COVID-19 hospitalizados en Chile entre marzo y septiembre de 2020. Igualmente presenta los resultados que dichas terapias tuvieron en la muestra del estudio. Las principales conclusiones del estudio son:

- Las cifras de mortalidad intrahospitalaria y en UCI de los pacientes del estudio, como los factores de riesgo asociadas a ésta, se condicen con los valores ampliamente descritos en la literatura, tanto a nivel internacional como nacional. Ello, sumado al número de pacientes y centro participantes, tiende a confirmar la representatividad de la muestra del estudio.
- Los fármacos más utilizados en Chile durante la primera fase de la pandemia fueron azitromicina, corticosteroides e hidroxiclороquina y la principal tendencia de tratamiento fue la utilización de dos fármacos como terapia dirigida.
- El único fármaco de los utilizados en Chile, que mostró efectividad terapéutica, disminuyendo la mortalidad y aumentando el tiempo de supervivencia, así como disminuyendo el riesgo de no mejoría y de progresión, fue la azitromicina, comparada con las demás terapias y con el no uso de terapia farmacológica. Los corticoides no evidenciaron efectividad, excepto en un análisis como monoterapia.
- Los hallazgos del presente estudio no son comparables con los del ensayo clínico RECOVERY, no solo por las limitaciones propias de un diseño observacional, sino porque los grupos comparados son muy disímiles en relación con los fármacos recibidos por los pacientes, tanto en el grupo que recibió el fármaco evaluado como en el que no lo recibió.

Sin perjuicio de lo anterior, la efectividad observada para la azitromicina en infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en Chile es un hallazgo sobre el que cabe seguir recabando información a nivel internacional, de modo de determinar si obedece a una situación meramente anecdótica o si, bajo determinadas condiciones, la

azitromicina actuó como una terapia efectiva contra el COVID-19 previo a que se instaurara el tratamiento de base con dexametasona a nivel mundial.

6. Referencias

1. Yu B, Li C, Chen P, Zhou N, Wang L, Li J, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci.* 2020;63(10):1515–21.
2. Lagier J, Million M, Gautret P, Colson P, Gaubert J, Fournier P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/ azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36(July-August):101791.
3. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(24):2493–502.
4. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;384(8):693–704.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–26.
6. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20–30.
7. ASHP COVID-19 Resource Center. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments : Updated 4 / 10 / 2020 TABLE OF CONTENTS. 2020. 1–138 p.
8. Departamento de Epidemiología, MINSAL, Chile. Informe epidemiológico No 103. Enfermedad por SARSCoV-2 (COVID-19) Chile 15-03-2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/03/Informe-Epidemiologico-103.pdf>
9. Ortiz CM, Gongora JA, Toledo MA, Valdes NF, Benavente A, Bofill MG, et al. Clinical and Demographic Characteristics on Admission and Their Prognostic Value at

- Discharge in 529 Consecutive COVID-19 Patients in Santiago , Chile. 2021;10(1):1–8.
10. Olivares F, Muñoz D, Fica A, Delama I, Alvarez I, Navarrete M, et al. Clinical features of 47 patients infected with COVID-19 admitted to a Regional Reference Center. *Rev med Chile*. 2020;148:1577–88.
 11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052–9.
 12. Jarrín I, Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-ba J. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect J*. 2020;26(January):1525–36.
 13. Wang J, Guo S, Zhang Y, Gao K, Zuo J, Tan N, et al. Clinical features and risk factors for severe inpatients with COVID-19: A retrospective study in China. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12 December):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244125>
 14. Alejandro Pinzón M, Medellín Doris Cardona Arango C, Felipe Betancur J, Arias Arias C, Javier Muñoz B, Felipe Llano Clínica Medellín Pablo Montoya J. Clinical Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Corticosteroids and Colchicine in Colombia. 2020;1–12. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94922/v1>
 15. Tavares De Andrade CL, Cristina De Aguiar Pereira C, Martins M, Lima ML, Margareth ;, Portela C, et al. COVID-19 hospitalizations in Brazil’s Unified Health System (SUS). *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.09.03.20187617. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187617>
 16. Olivia Hernández B, Magdalena Honorato S, María Carolina Silva G, Sepúlveda-Martínez Á, Javiera Fuenzalida C, Fernando Abarzúa C, et al. COVID-19 and pregnancy in Chile: Preliminary report of the GESTACOVID multicenter study. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2020;85:S75–89.

17. Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70143-6>
18. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol*. 2018;9(MAR).
19. Yixuan J. Hou, Kenichi Okuda, Caitlin E. Edwards, ..., Scott H. Randell, Richard C. Boucher RSB. On the use of corticosteroids On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–20.
20. Devaux CA, Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? 2020;(January).
21. Fantini J, Di C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(January):1–9.
22. Bonny A, Talle MA, Ngantcha M, Tayebjee MH. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37(January).
23. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–40.
24. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517–25.
25. Anum S. Minhas, M.D., Paul Scheel, M.D., Brian Garibaldi, M.D., Gigi Liu, M.D., M.Sc., Maureen Horton, M.D., Mark Jennings, M.D., M.H.S., Steven R. Jones, M.D., Erin D. Michos, M.D., M.H.S., Allison G. Hays MD. The Cardiac Toxicity of Chloroquine or

Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2021;5(1):137–50.

26. Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, Abbott A, Abdelaziz A, Abdelbadee S, et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605–12.
27. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *Bmj*. 2021;2:n311.
28. Tacquard C, Mansour A, Godon A, Godet J, Poissy J, Garrigue D, et al. Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest*. 2021;(March):1–11.

7. Conflictos de interés: Ninguno.