

## REPORTE BREVE

# USO DE FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

*Última actualización: 21 de marzo de 2020*

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

El fosfato de cloroquina es un medicamento antimalárico y antiamebiano. Las tabletas de fosfato de cloroquina están indicadas para el tratamiento supresor y para ataques agudos de malaria debido a *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y cepas susceptibles de *P. falciparum*. Asimismo, puede ser usado para el tratamiento de la amebiasis extraintestinal (FDA 2020).

Basados en la eficacia evaluada en estudios *in vitro* de cloroquina e hidroxicloroquina para el COVID-19 (Yao et al. 2020, Wang et al. 2020), algunos especialistas vienen recomendando el uso de este antimalárico para esta enfermedad, producto farmacéutico que ha sido empleado previamente durante las epidemias de SARS y MERS. Los virus SARS-CoV, MERS-CoV y COVID-19 pertenecen al mismo género. Por ello, es posible pensar en un beneficio de emplear terapias que demuestren beneficio frente alguno de estos virus en los demás miembros del género. En ese sentido, en vista de que cloroquina habría demostrado eficacia *in vitro*, se plantea que dicho tratamiento también pueda ser utilizado como terapia del COVID-19.

A la fecha, ninguna organización internacional, incluyendo la CDC de EEUU (CDC 2020), ECDC de la Unión Europea (European Centre for Disease Prevention and Control 2020), o la OMS (WHO 2020a) ha establecido recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 con antivirales o terapias inmunomoduladoras. De igual forma, no existen recomendaciones para el empleo de fármacos antimaláricos para el tratamiento del COVID-19. Es decir, no se dispone de recomendaciones para el uso de cloroquina u otro antimalárico en pacientes con COVID-19 debido a la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de su uso en pacientes con esta enfermedad. En línea con ello, en una conferencia el día 20 de febrero de 2020, la vocera de la OMS señaló que, a la fecha, no se dispone de evidencia probatoria de la eficacia de la cloroquina para el COVID-19 (WHO 2020b). La herramienta de referencia clínica basada en evidencia UpToDate, al 21 de marzo de 2020, indica que tanto cloroquina e hidroxicloroquina han mostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV (UpToDate 2020), señalando que a la fecha se vienen realizando ECAs en China para evaluar el uso de cloroquina e hidroxicloroquina contra el COVID-19.

### Revisiones sistemáticas sobre cloroquina en COVID-19.

La revisión sistemática de Cortegiani et al. (Cortegiani et al. 2020) (publicado: 10 de marzo del 2020), tuvo como objetivo sintetizar la evidencia en relación a cloroquina para el tratamiento de COVID-19. Para ello, los autores realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y tres portales de registro de ensayos para obtener estudios sobre el uso de cloroquina en pacientes con COVID-19.

De un total de 234 registros identificados, los autores incluyeron seis artículos (una carta narrativa, un estudio *in vitro*, un editorial, un documento de consenso de expertos, dos documentos de guías nacionales) y 23 ensayos clínicos en curso en China. De estos ensayos, a la fecha de realización de esta revisión sistemática, siete se encontraban pendientes de aprobación, 13 se encontraban reclutando pacientes y tres aun no reclutaban pacientes. La RS señala que aún no se dispone de resultados de estos ECAs.

Como conclusión, Los autores de la RS señalan que la evidencia sobre la utilidad de la cloroquina en pacientes con COVID-19 se basa en estudios preclínicos (*in vitro*), lo que

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

justifica realizar ECAs sobre cloroquina en pacientes con COVID-19, requiriéndose datos de seguridad y datos de ensayos clínicos de alta calidad sobre el uso de este producto farmacéutico en pacientes con COVID-19.

### Estudios experimentales sobre cloroquina en COVID-19.

Según la publicación de Gao et al., para el 29 de febrero de 2020, se tenían registrados 16 ECA (ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029760, ChiCTR2000029741, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542) que evaluaban la utilidad de cloroquina o de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19 en el portal Chinese Clinical Trial Register según la publicación de Gao et al (Gao, Tian, and Yang 2020). Estos autores señalan que los resultados en más de 100 pacientes han demostrado que cloroquina fosfato es superior a la terapia control de tratamiento en disminuir las exacerbaciones de neumonía, mejorar la imagen de la radiografía, promover una conversión viral negativa y acortar el curso de la enfermedad. Sin embargo, los resultados de estos ECAs no están visibles en el portal Chinese Clinical Trial Register ni son presentados en el artículo de Gao et al.

Según la revisión sistemática de Cortegiani et al. (Cortegiani et al. 2020), para el 01 de marzo de 2020, se tenía el registro de 23 ECAs en el portal Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR2000030417, ChiCTR2000030054, ChiCTR2000030031, ChiCTR2000029992, ChiCTR2000029988, ChiCTR2000029975, ChiCTR2000029939, ChiCTR2000029935, ChiCTR2000029899, ChiCTR2000029898, ChiCTR2000029868, ChiCTR2000029837, ChiCTR2000029826, ChiCTR2000029803, ChiCTR2000029762, ChiCTR2000029761, ChiCTR2000029741, ChiCTR2000029740, ChiCTR2000029609, ChiCTR2000029559, ChiCTR2000029542). Como se ha descrito previamente, estos ensayos se encuentran pendientes de aprobación, en reclutamiento de participantes o reclutando participantes, siendo que no se dispone de resultados a la fecha en el portal Chinese Clinical Trial Register.

Según el portal ClinicalTrials, a la fecha (21 de marzo) se tienen seis ECAs evaluando el efecto de cloroquina para el tratamiento, prevención de COVID 19 o eventos adversos (NCT04303507, NCT04303299, NCT04304053, NCT04286503, NCT04306497, NCT04314817). De estos ECAs, cuatro aún no inician el reclutamiento de participantes y dos ECAs se encuentran en fase de reclutamiento. De este modo, aún no se dispone de resultados de estos ECAs sobre el efecto de cloroquina en pacientes con COVID-19.

*Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.*

En internet, circulan los resultados a texto completo del ensayo clínico de Guatret et al (Gautret P 2020b), estudio de etiqueta abierta no aleatorizado, indicando que ha sido aceptado para publicación en la revista *International Journal of Antimicrobial Agents* (última revisión de la página: 21 de marzo del 2020). El documento está disponible en la siguiente dirección web: [https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine\\_final\\_DOI\\_IJAA.pdf](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf). Al 21 de marzo del 2020, en la página web de la revista *International Journal of Antimicrobial Agents* figura

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

el resumen del ensayo clínico, no teniéndose aún disponible el acceso al documento a texto completo a través del portal web de la revista (Gautret P 2020a).

Los autores señalan que es un estudio en curso, coordinado por The Méditerranée Infection University Hospital Institute in Marseille. Los participantes eran pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado que cumplían con dos criterios principales: edad > 12 años y PCR documentado positivo a SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea al ingreso sea cual sea su estado clínico. Se excluyó pacientes si tenían una alergia conocida a la hidroxiclороquina o cloroquina o tenían alguna contraindicación conocida par el uso de este medicamento (retinopatía, deficiencia de G6PD y prolongación del intervalo QT). Además, excluyeron a mujeres dando lactancia materna y las pacientes embarazadas. Los pacientes fueron vistos al inicio del estudio para la recopilación inicial de datos y dar el tratamiento en el día 0, y nuevamente para el seguimiento diario durante 14 días. Los pacientes recibieron un examen clínico estandarizado y si era posible, se tomaba una muestra nasofaríngea. Los datos clínicos fueron recolectados mediante cuestionarios estandarizados.

A todos los pacientes en el centro de Marsella se les ofreció recibir sulfato de hidroxiclороquina oral 200 mg, tres veces al día durante diez días. Los pacientes de este centro de investigación que rechazaran el tratamiento con hidroxiclороquina o tenían un criterio de exclusión, sirvieron como control. A pacientes de los otros centros de investigación no se les ofreció el tratamiento con hidroxiclороquina, y estarían en el grupo control. Además, pacientes menores de edad fueron incluidos en el grupo control dado que, según refieren los autores, a la fecha se había determinado que éstos presentarían casos leves de la enfermedad. De esta forma, el estudio no contó con aleatorización respecto a recibir o no hidroxiclороquina, además que los pacientes y el personal médico que los atendía conocían qué tratamiento estaba recibiendo cada participante. Los participantes recibieron tratamiento sintomático para el COVID-19. Además, los pacientes podían recibir antibióticos como medida preventiva para la sobreinfección bacteriana basado en el juicio clínico. Cabe precisar que los autores del estudio no especifican en la metodología del estudio qué tipo de antibióticos podían recibir los participantes. Los participantes fueron clasificados en tres categorías: asintomáticos, infección del tracto respiratorio superior (rinitis, faringitis o fiebre baja aislada y mialgia) e infecciones del tracto respiratorio inferior (síntomas de neumonía).

El desenlace primario del estudio fue el aclaramiento viral a los seis días pos inclusión al estudio (medido con PCR). Los desenlaces secundarios fueron el aclaramiento viral durante el periodo de estudio, el seguimiento clínico (temperatura, frecuencia respiratoria, tiempo de estancia hospitalaria y muerte) y ocurrencia de eventos adversos. Los autores señalan que, asumiendo una eficacia de la hidroxiclороquina del 50% en reducir la carga viral al día siete, con una potencia del 85%, un error tipo 1 del 5% y una posible perdida al seguimiento del 10%, se requerirían 48 participantes (24 en cada brazo) para el estudio.

Los autores señalan que se enrolaron en el estudio 36 de 42 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que tenían al menos seis días de seguimiento al momento del análisis. Un total de 26 pacientes recibieron hidroxiclороquina y 16 pacientes fueron el grupo control. Los autores señalan que seis pacientes tratados con hidroxiclороquina se perdieron en el seguimiento durante la encuesta debido a la interrupción temprana del tratamiento: tres pacientes fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

(incluido uno transferido el segundo día después de la inclusión [PCR-positivo del día uno], uno transferido el día tres después de la inclusión [PCR-positivo en los días 1-2] y uno transferido en el día cuatro después de la inclusión [PCR-positivo el día 1 y el día 3]), un paciente falleció el día tres después de la inclusión (PCR negativo en el día 2), un paciente decidió abandonar el hospital el día tres después de la inclusión (PCR negativo en los días 1-2) y un paciente suspendió el tratamiento el día tres después de la inclusión debido a náuseas (PCR-positivo en los días 1-2-3). Se debe mencionar que, para el análisis estadístico, los autores describen en la metodología que se requerían de 24 participantes en cada brazo de estudio (48 en total) para poder evaluar el desenlace primario (aclaramiento viral). Sin embargo, el estudio incluyó únicamente a 36 pacientes con seguimiento, 20 tratados con hidroxiclороquina y 16 que estuvieron en el grupo control. Adicionalmente, se debe precisar que en el grupo control hubieron cinco participantes menores de edad.

De este total (36), 15 pacientes eran hombres (41,7%), con una edad media de 45,1 años. La proporción de pacientes asintomáticos fue de 16,7%, la de pacientes con síntomas de infección del tracto respiratorio alto fue del 61.1% y el de pacientes con síntomas de infección del tracto respiratorio bajo del 22.2%. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina fueron pacientes de mayor edad que los del grupo control (51,2 años frente a 37,3 años). No se observaron diferencias significativas entre pacientes tratados con hidroxiclороquina y pacientes del grupo control con respecto al género, estado clínico y duración de los síntomas antes de la inclusión. La proporción de pacientes que tuvieron resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas fue diferente entre los pacientes tratados y los controles en los días 3-4-5 y 6 después de la inclusión al estudio. En el día seis posterior a la inclusión, el 70% de los pacientes tratados con hidroxiclороquina alcanzaron aclaramiento viral comparado con 12.5% en el grupo control ( $p=0.001$ ). Al comparar el efecto de hidroxiclороquina como monoterapia con hidroxiclороquina + azitromicina, se encontró que la proporción de pacientes que tenían resultados negativos de PCR en muestras nasofaríngeas fueron significativamente diferentes entre los dos grupos en los días 3-4-5 y 6 después de la inclusión, siendo que para el día 6 posterior a la inclusión, el 100% de los pacientes tratados con hidroxiclороquina y azitromicina alcanzaron el aclaramiento viral comparado con el 57.1% en pacientes tratados con hidroxiclороquina solamente y 12.5% en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Los autores señalan que efecto del fármaco fue significativamente mayor en pacientes con síntomas de infección respiratoria alta y baja en comparación con pacientes asintomáticos ( $p < 0.05$ , no se presentan los resultados para cada brazo de estudio en el documento publicado).

Este estudio presenta limitaciones importantes que deben tomarse en cuenta para poder concluir respecto al efecto de hidroxiclороquina en población con COVID-19. El estudio es de etiqueta abierta, lo que podría inducir sesgos a través del cuidado médico recibido por los pacientes en estudio. No existe una asignación aleatoria de la intervención (hidroxiclороquina) ni de otra variable de interés como el antibiótico indicado a los participantes, por lo que no se puede asegurar una distribución equitativa de factores que podrían influir en los resultados, siendo esto una fuente de sesgos. El número de participantes (36) es menor al calculado por los autores (42) para el análisis estadístico del desenlace primario (aclaramiento viral), que, además de ser una muestra de pequeño tamaño, limita la interpretabilidad de los resultados obtenidos. Así mismo, llama la atención la presentación de resultados en base a que los participantes

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

recibieran hidroxiclороquina + azitromicina siendo que en la metodología del estudio, no existe una descripción detallada de los antibióticos a emplearse durante el estudio (en la metodología, los autores señalaron que la indicación de antibióticos quedaba a criterio de los investigadores en base a juicio clínico), únicamente se hace mención en la sección resultados que seis participantes recibieron este antibiótico. Adicionalmente, los pacientes en el grupo control fueron pacientes que no aceptaron recibir la tecnología en evaluación (hidroxiclороquina) o se atendían en otros centros de investigación (en este ensayo clínico, todos los pacientes en el brazo de tratamiento eran del mismo centro de investigación), por lo que, al ser un estudio de etiqueta abierta puede haberse introducido sesgos debido a una atención diferenciada entre los centros de estudio y a los participantes que no aceptaran recibir hidroxiclороquina. También en el grupo control, se debe mencionar que se incluyeron cinco menores de edad (cinco de un total de 16 participantes de este brazo). A la fecha se reporta que el COVID-19 es menos grave en pacientes pediátricos que en pacientes adultos o con comorbilidades, no conociéndose si en esta población la carga viral difiere de la de los adultos, lo que genera cuestionamientos respecto a la inclusión de participantes de este grupo población únicamente en el grupo control.

Como conclusión, este estudio reportó que hidroxiclороquina tiene un efecto en el aclaramiento viral del COVID-19 respecto al manejo estándar de pacientes con COVID-19 (sintomáticos + antibióticos a criterio del médico tratante), para el día seis pos inicio del tratamiento. Sin embargo, las serias limitaciones metodológicas obligan a tomar con cautela estos resultados. Así, la evidencia de este estudio es de muy baja calidad y futuros estudios podrían no replicar estos resultados.

### **Estudios observacionales sobre cloroquina en COVID-19.**

No se encontró publicaciones sobre resultados de estudios observacionales publicados que evalúen el uso de cloroquina para tratar COVID-19.

### **Reporte de casos.**

No se encontró publicaciones sobre resultados de reportes de casos publicados que evalúen el uso de cloroquina para tratar COVID-19.

### **Otros documentos.**

Respecto al uso de cloroquina para pacientes con COVID-19, una carta narrativa de autores chinos señala que el fosfato de cloroquina habría demostrado eficacia y una seguridad aceptable en el tratamiento de la neumonía asociada a COVID-19 en ensayos clínicos multicéntricos realizados en China, indicando que estos resultados se obtuvieron en "más de 100 pacientes" incluidos en los ECAs y que el uso de cloroquina estaría como recomendación en la próxima guía para la prevención y manejo de COVID-19 del National Health Commission of the People's Republic of China (Gao, Tian, and Yang 2020). Al respecto, se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed y Scopus, además de Google, no encontrándose la evidencia que sustente esta aseveración. De igual forma, los autores de la revisión sistemática descrita previamente

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

(Cortegiani et al. 2020), hace mención a este documento y señalan que las aseveraciones realizadas por este grupo de autores sobre el efecto de cloroquina en pacientes chinos con COVID-19 en ensayos clínicos realizados en China no fue encontrada disponible en internet.

Un grupo de autores chinos del Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province describe que tratar con cloroquina a pacientes diagnosticados con neumonía por coronavirus podría mejorar la tasa de éxito del tratamiento, acortar la estancia hospitalaria y mejorar el resultado del paciente, recomendando indicar la tableta de fosfato de cloroquina 500 mg dos veces al día durante 10 días para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados y severos de neumonía por coronavirus novedosos y sin contraindicaciones para la cloroquina (Zhi 2020). A pesar de que este documento fue publicado el 20 de febrero de 2020, no se dispone de acceso a su versión a texto completo (en la página web de PubMed se indica que la versión a texto completo de este documento está disponible en idioma chino, sin embargo, al hacer click, la página web indica que este documento no está disponible), no pudiéndose revisar las recomendaciones ni la evidencia que sustente la recomendación de uso de cloroquina dada por estos autores. Al respecto, los autores de la revisión sistemática descrita previamente (Cortegiani et al. 2020), indican que la recomendación de uso de cloroquina en pacientes con COVID-19 dado por estos autores en este documento de recomendación se basa en la eficacia demostrado en estudios in vitro, recomendando el uso de cloroquina con precaución debido a problemas hematológicos o de origen cardiovascular que pudieran presentarse por el uso de esta tecnología. De este modo, la recomendación dada por estos autores se basa en evidencia pre clínica, no presentándose resultados de ECAs que demuestren la eficacia y seguridad de cloroquina en pacientes con COVID-19.

### ANÁLISIS

1. La evidencia que se viene señalando para indicar cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19 se sustenta en estudios in vitro que encuentran actividad de la cloroquina o hidroxiclороquina frente al COVID-19.
2. A la fecha, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados, ni estudios observacionales sobre la eficacia y seguridad de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Para marzo del 2020, se vendrían conduciendo más de 20 ECA con la finalidad de evaluar la utilidad de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, estos estudios se encuentran en su mayoría en fase de reclutamiento, no se dispone de resultados de estos ECAS (ni siquiera de resultados preliminares). Se ha difundido un estudio clínico, recientemente aceptado para publicación, de diseño de etiqueta abierta, no aleatorizado, que reporta un efecto de hidroxiclороquina comparado con manejo sintomático en el aclaramiento viral de pacientes con COVID-19. La evidencia de este documento es de muy baja calidad. Futuros ensayos clínicos son necesarios para poder sostener el uso de este medicamento en el tratamiento de infección por COVID-19.
3. A la fecha, ninguna organización internacional, incluyendo la CDC de EEUU, ECDC de la Unión Europea o la OMS, ha establecido recomendaciones específicas para el manejo clínico de pacientes con COVID-19 con cloroquina,

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

hidroxicloroquina u otro antimalárico. Es decir, no se dispone de recomendaciones para el uso de cloroquina u otro antimalárico en pacientes con COVID-19 debido a la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de su uso en pacientes con esta enfermedad.

### CONCLUSIÓN

La recomendación de uso de cloroquina para el tratamiento de COVID-19 dada por algunos profesionales de la salud se basa en resultados de estudios in vitro. Sin embargo, no se dispone de resultados de ECAs o estudios observacionales sobre la eficacia/efectividad y seguridad de cloroquina para pacientes con COVID-19, por lo que no es posible llegar a conclusiones sobre el efecto de cloroquina para pacientes con esta enfermedad. A la fecha, se tiene el registro de más de 20 ECAs, que vienen evaluando a cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Disponer de los resultados de estos estudios permitirá determinar la utilidad y de demostrarse eficacia o efectividad, establecer recomendaciones del uso de esta tecnología durante la pandemia de COVID-19. Adicionalmente, se dispone en internet de resultados de un estudio clínico no aleatorizado, de etiqueta abierta, que evalúa el uso de hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones metodológicas importantes lo que limita seriamente poder establecer conclusiones respecto a sus resultados. Por lo tanto, con la limitada evidencia disponible a la fecha (21 de marzo 2020), no es posible hacer una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, es menester continuar esta línea de investigación con estudios tipo ensayo clínico aleatorizado, dados estos resultados aún muy preliminares y controversiales acerca de su potencial beneficio. Países como el Perú tiene amplia experiencia en el uso de este medicamento, y aun siendo que constituye un “uso fuera de etiqueta”, la Autoridad Nacional de Salud podría orientar esfuerzos para facilitar la realización de ensayos clínicos aleatorizados con miras a consolidar la evidencia que permita hacer una recomendación sólida respecto a su uso en pacientes con enfermedad por COVID-19.

### REFERENCIAS

- CDC. 2020. "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) (7 de marzo)." <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- Cortegiani, Andrea, Giulia Ingoglia, Mariachiara Ippolito, Antonino Giarratano, and Sharon Einav. 2020. "A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19." *Journal of Critical Care*.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. " Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update." <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>.
- FDA. 2020. "Chloroquine Phosphate tablets, USP 250 MG and 500 MG." [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/083082s050lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/083082s050lbl.pdf).

## USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Gao, Jianjun, Zhenxue Tian, and Xu Yang. 2020. "Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies." *Bioscience trends*.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoanga VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D,. 2020a. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (In Press)." <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoanga VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D,. 2020b. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial." [https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine\\_final\\_DOI\\_IJAA.pdf](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf).
- UpToDate. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Wang, Manli, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu, Zhengli Shi, Zhihong Hu, Wu Zhong, and Gengfu Xiao. 2020. "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." *Cell research* 30 (3):269-271.
- WHO. 2020a. "Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected (13 de marzo)." [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- WHO. 2020b. "Coronavirus Disease (COVID-19) Press Conference 20 February 2020." <https://perma.cc/9SAA-UGEQ>.
- Yao, Xueting, Fei Ye, Miao Zhang, Cheng Cui, Baoying Huang, Peihua Niu, Xu Liu, Li Zhao, Erdan Dong, and Chunli Song. 2020. "In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)." *Clinical Infectious Diseases*.
- Zhi, Zhonghua Jie He He Hu Xi Za. 2020. "Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia." *43 (3), 185-188*.