

REPORTE BREVE N° 09

Versión 2

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

Última actualización: 27 de marzo de 2020

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

ACTUALIZACIÓN AL 27 DE MARZO DE 2020

Al 27 de marzo del 2020, se han encontrado los siguientes documentos en relación al uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Soto A. Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19 (Soto 2020).

En la carta al editor titulada: “Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19” (publicado el 25 de marzo) del autor Dr. Alonso Soto del Hospital Nacional Hipólito Unanue, publicada en la Revista Acta Médica, Órgano oficial del Colegio Médico del Perú, el autor hace mención a que las guías *Surviving Sepsis Campaign* del Hospital de Peking y una revisión publicada en la revista JAMA sobre atención de pacientes críticos con COVID-19, concluyen en la ausencia de evidencia sobre el beneficio clínico de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19. Además, el autor hace mención al reporte breve realizado por el IETSI-EsSalud sobre el uso de cloroquina e hidroxiclороquina, que, al igual que los documentos previamente mencionados por el autor, señala la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19.

Adicionalmente, el autor de esta carta al editor hace mención a los potenciales eventos adversos de la cloroquina e hidroxiclороquina incluyendo su potencial de prolongar el intervalo QT, además de mencionar que este efecto puede potenciarse por la interacción farmacológica de estos medicamentos con azitromicina, combinación propuesta por algunos clínicos para el manejo de pacientes con COVID-19. Esto es porque al combinar este último medicamento con cloroquina o hidroxiclороquina se pueden potenciar eventos cardiacos que se han visto pueden estar asociados con el COVID-19 (como miocarditis, injuria miocárdica aguda y arritmias). Así, esta combinación de medicamentos pueden resultar potencialmente más dañina que beneficiosa debido al uso no regulado de la droga. El autor destaca que otros países ya se están reportando casos de intoxicación por cloroquina luego de haberse difundido su potencial eficacia frente al COVID-19, por lo que, según el autor, es importante que la comunidad no perciba este tratamiento como una cura definitiva frente al COVID-19.

El autor concluye recalando la necesidad de recomendaciones de manejo a cargo del Ministerio de Salud, en el que deben participar sociedades científicas involucradas en el tema de COVID-19 y con actualizaciones semanales con base en la evidencia acumulada y teniendo presente el *primun non nocere*, lo que demanda una valoración crítica de la evidencia sobre los posibles beneficios y riesgos de las terapias promisoras frente a COVID-19 que irán apareciendo.

Hu et al. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19 (Hu 2020).

En el comentario de Hu et al. publicado en Nature (publicado el 23 de marzo) sobre las perspectivas desde la nanomedicina sobre la eficacia de la cloroquina contra COVID-19, los autores describen los mecanismos de acción y el potencial efecto de la cloroquina frente al SARS-CoV-2.

Los autores de este comentario señalan que, en el caso de que los datos de ensayos clínicos verifiquen los hallazgos iniciales de la actividad de la cloroquina en pacientes con COVID-19, serán necesarios más estudios para establecer protocolos clínicos

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

profilácticos y/o terapéuticos más óptimos con respecto, por ejemplo, a la población de pacientes, el estadio de la enfermedad y la dosificación correcta. Además, destacan la necesidad de realizarse estudios que comparen a la cloroquina y la hidroxiclороquina al considerarse que esta última tiene un mejor perfil de seguridad y que se ha encontrado tiene efectos anti-SARS-CoV-2 similares a cloroquina en cultivos celulares.

Los autores señalan que se debe tener precaución para evitar interpretaciones prematuras de hallazgos preclínicos y clínicos. Como ejemplo, los autores mencionan que la cloroquina mostró actividad terapéutica contra el virus del Ébola en cultivos celulares, pero que en los estudios en animales los resultados fueron contradictorios. Así mismo, los autores describen que en el caso del virus chikungunya, la cloroquina mostró efectos beneficiosos in vitro, pero exacerbó la infección en modelos animales y careció de efectos terapéuticos, al tiempo que aumentó el riesgo de artralgia en un estudio clínico en humanos.

Los autores de este comentario en Nature concluyen en un optimismo cauteloso sobre la hidroxiclороquina y su potencial efecto profiláctico y/o terapéutico contra COVID-19, siendo necesario comprender los mecanismos por los cuales estos medicamentos afectan al SARS-CoV-2 para optimizar y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas, lo que debe evidenciarse en ensayos clínicos subsecuentes.

Mayo Clinic. Guidance on patients at risk of drug-induced sudden cardiac death from off-label COVID-19 treatments (Mayo Clinic 2020).

En esta guía publicada en la página web de Mayo Clinic (publicado el 25 de marzo), los autores señalan que, a nivel mundial, se están llevando a cabo investigaciones sobre terapias seguras y efectivas para pacientes con COVID-19.

Los autores mencionan que, si bien se están probando medicamentos nuevos y reutilizados en ensayos clínicos en pacientes con COVID-19, algunos de estos medicamentos prometedores se usan simultáneamente como fuera de etiqueta para uso compasivo para tratar a los pacientes, incluyendo a la hidroxiclороquina. Además, mencionan que algunos de los medicamentos que se están usando para tratar COVID-19 (como la cloroquina e hidroxiclороquina) causan una prolongación inducida por medicamentos del QT en algunas personas, produciendo un mayor riesgo de anomalías del ritmo ventricular potencialmente mortales, lo que podría llevar a muerte cardíaca súbita. Debido a esto, el Dr. Ackerman, cardiólogo genético de Mayo Clinic y Director del Laboratorio de Genómica de la Muerte Súbita "Windland Smith Rice" del Mayo Clinic señala que es necesario identificar correctamente qué pacientes son más susceptibles a este efecto secundario trágico no deseado y saber cómo usar estos medicamentos de manera segura para neutralizar el riesgo en su uso.

El Dr. Ackerman menciona que dado que el escenario actual es heterogéneo respecto al control de este potencial efecto adverso, y siendo que en algunos lugares no se hace ningún tipo de vigilancia de QT y simplemente se acepta este posible efecto secundario trágico hasta otros escenarios en los que se realiza ECG en la habitación del paciente con COVID-19 diariamente, exponiendo a los profesionales de salud al coronavirus y disminuyendo el equipo de protección personal disponible en las instituciones, lo óptimo es usar un algoritmo que él y sus colaboradores proponen para el monitoreo del QT en pacientes durante su tratamiento, incluyendo el uso de un dispositivo móvil de ECG.

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

The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare (CEBM). Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19 (CEBM 2020)

En esta publicación del CEBM (publicado el 25 de marzo), disponible en su página web, se realizó una revisión sobre la evidencia del uso de cloroquina e hidroxicloroquina para pacientes con COVID-19. Los autores de esta revisión señalan que, a la fecha, la evidencia empírica de la efectividad de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19 es muy limitada, siendo que los primeros resultados clínicos se informaron en una conferencia de prensa realizada por el gobierno chino en febrero de 2020, revelando que el tratamiento de más de 100 pacientes con fosfato de cloroquina en China había resultado en mejoras significativas de la neumonía y la imagen pulmonar, con reducciones en la duración de la enfermedad, y que no se informaron eventos adversos durante el tratamiento.

Adicionalmente, los autores de esta revisión hacen mención al estudio clínico de Gautret et al., en Francia, señalando que los resultados mostraron que los pacientes en el grupo de tratamiento eran significativamente más propensos a dar negativo para el virus en el día seis de tratamiento que los pacientes en el grupo de control (70% vs 12.5% , $p < 0.001$). Además, señalan que los seis pacientes que fueron tratados con una combinación de hidroxicloroquina y azitromicina dieron negativo para la carga viral en el día seis.

Los autores señalan que, si bien los resultados de estos ensayos clínicos parecen prometedores, existen varias limitaciones. En el primer caso, CEBM señala que aún no se han publicado datos de la investigación china y, por lo tanto, los resultados y conclusiones no pueden ser revisados por pares. En el segundo caso, CEBM describe una serie de limitaciones: seis pacientes adicionales fueron reclutados para el ensayo, pero se perdieron durante el seguimiento por varias razones (los autores del ensayo excluyeron a estos seis pacientes lo que puede haber introducido un sesgo), los investigadores no reclutaron a los 48 pacientes necesarios para alcanzar el 85% de potencia, según sus propios cálculos (lo que determina una muestra de menor tamaño, teniéndose por ello un ensayo con poca potencia, lo que puede causar una exageración del tamaño del efecto y resultados falsos positivos), los resultados del PCR viral al día seis se usó como desenlace primario (por ello, el ensayo carece de datos de seguimiento a mediano y largo plazo), un paciente que dio negativo para el virus en el día seis posteriormente dio positivo en el día ocho (haciendo necesario datos a largo plazo para evaluar adecuadamente si cloroquina o hidroxicloroquina son tratamientos efectivos) y que el ensayo no asignó al azar a los pacientes al grupo de control y tratamiento (lo que potencialmente introdujo sesgos).

Por ello, los autores de esta revisión concluyen que, dadas estas limitaciones en la evidencia actualmente disponible, se necesitan urgentemente ensayos clínicos adicionales para comprender mejor la efectividad de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19. Los autores de CEBM señalan que, dado que más de veinte ensayos clínicos ya están registrados para este propósito, se podrá evidenciar si los resultados de estos ensayos respaldan el uso de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19.

Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates (Kupferschmidt 2020).

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

En esta revisión sobre el COVID-19 publicada en la revista Science (disponible en su página web, publicado el 27 de marzo), los autores describen el ímpetu de investigadores de diversos equipos en la obtención de un tratamiento para el COVID-19.

Respecto al uso de cloroquina e hidroxiclороquina, los autores mencionan que estas medicaciones han recibido atención pública desde que el presidente de los EE.UU., Donald Trump, mencionara que tenía buen augurio respecto a estas tecnologías. Los autores de esta revisión señalan que los resultados de los pacientes con COVID-19 que han empleado estas tecnologías no son claros, siendo que investigadores chinos que trataron a más de 100 pacientes encontraron beneficios de la cloroquina en una carta publicada en BioScience, pero no publicaron datos sobre el estudio y que, a la fecha, la OMS señala que no se han compartido datos sobre más de 20 otros estudios de COVID-19 en China que usan cloroquina o hidroxiclороquina. Adicionalmente, mencionan que el microbiólogo francés Didier Raoult y sus colegas publicaron un estudio de hidroxiclороquina en 20 pacientes con COVID-19, concluyendo que el medicamento había reducido la carga viral de SARS-CoV-2. Sin embargo, este ensayo publicado en el International Journal of Antimicrobial Agents, no fue aleatorio y no informó resultados clínicos como muertes.

Adicionalmente, en la revisión sobre tratamiento para COVID-19, los autores de esta publicación señalan que la hidroxiclороquina en realidad podría hacer más daño que bien dado sus efectos secundarios, incluyendo daño al corazón, y que las personas con afecciones cardíacas tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 de forma grave, además de haberse informado de intoxicaciones por cloroquina en personas que se automedicaron, por lo que habría necesidad de mayor estudio.

Los autores señalan que los investigadores buscan evitar repetir los errores cometidos durante la epidemia de Ébola de África Occidental en 2014-16, en la que proliferaron los experimentos no rigurosos o sin planeación previa (willy-nilly experiment) pero los ensayos clínicos aleatorios se realizaron demasiado tarde que muchos terminaron sin reclutar suficientes pacientes, por lo que se debe dar prioridad al desarrollo de ensayos clínicos para evaluar intervenciones que pueden ser eficaces.

Gobierno del Reino Unido. Chloroquine and Hydroxychloroquine not licensed for coronavirus (COVID-19) treatment (UK 2020)

En su página web de noticias (publicado el 25 de marzo), el Gobierno del Reino Unido señala estar al tanto de informes recientes en los medios de comunicación que sugieren que la cloroquina puede proteger a los pacientes del coronavirus o servir para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Por ello, señalan que la cloroquina y la hidroxiclороquina no están autorizados como tecnologías para tratar los síntomas relacionados con COVID-19 o prevenir la infección por SARS-CoV-2 en su sistema sanitario. Adicionalmente, señalan que se vienen realizando ensayos clínicos para evaluar la cloroquina y la hidroxiclороquina como agente en el tratamiento de COVID-19 o para prevenir la infección por COVID-19, mencionando que estos ensayos clínicos aún no se han completado, por lo que no se han llegado a conclusiones sobre la seguridad y la eficacia de este medicamento para tratar o prevenir COVID-19.

Los autores de esta nota de prensa del Gobierno del Reino Unido mencionan que hasta que se disponga de evidencia clara y definitiva de que estos tratamientos son seguros

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

y efectivos para el tratamiento de COVID-19, estas tecnologías solo deberían usarse, para los propósitos previamente mencionados, como parte de una intervención en un ensayo clínico.

Chen et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) (Chen 2020).

En este estudio, los autores aleatorizaron a 30 pacientes diagnosticados con COVID-19 y no tratados previamente, en dos grupos: uno a recibir hidroxyclo-roquina y el otro a recibir terapia de control con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de hidroxyclo-roquina en el tratamiento de pacientes con COVID-19. El documento a texto completo de este ECA esta disponible en idioma chino en: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03#1>

En cuanto a la metodología del estudio, los participantes fueron pacientes hospitalizados en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai del 6 al 25 de febrero de 2020. El criterio de inclusión fue una edad ≥ 18 años, diagnosticó de COVID-19 de acuerdo con el "plan de diagnóstico y tratamiento" y firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes alérgicos a la clo-roquina e hidroxyclo-roquina, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades graves al corazón, pulmón, riñón, cerebro, sangre combinados, entre otros, pacientes con enfermedad de la retina o pérdida auditiva, pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos graves y que, a juicio de los investigadores, los pacientes no pudieran completar el estudio según lo requerido o que no fueron aptos para participar en la investigación. Los participantes fueron aleatorizados al grupo experimental (tratamiento convencional más hidroxyclo-roquina 400 mg una vez al día durante 5 días) y al grupo control (tratamiento convencional: reposo en cama, inhalación de oxígeno, medicamentos antivirales como la nebulización de interferón alfa, lopinavir/ritonavir oral, soporte sintomático) en una proporción de 1:1. De ser necesario, los pacientes podían recibir tratamiento antibacteriano.

El desenlace primario del estudio fue el aclaramiento viral de los hisopados de garganta, el esputo o las secreciones del tracto respiratorio inferior al día siete o dentro de las dos semanas de seguimiento. Como resultados, en el análisis por intención a tratar, al séptimo día después de la inscripción al estudio, 13 pacientes (86.7%) en el grupo de prueba y 14 pacientes (93.3%) en el grupo de control presentaron aclaramiento viral, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos de estudio ($p > 0.05$). A las dos semanas, todos los participantes presentaron aclaramiento viral. Un paciente del grupo de de la hidroxyclo-roquina desarrolló enfermedad grave, suspendiéndose la misma al cuarto día. La mediana de duración desde la hospitalización hasta la conservación negativa del ácido nucleico del virus fue de 4 (rango: 1-9) días en el grupo de hidroxyclo-roquina y de 2 (rango: 1-4) días en el grupo control, no habiendo diferencia estadística entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Respecto a la calidad de este estudio, se debe precisar que la revisión de este documento fue realizada luego de traducir el mismo empleando un software en internet, por lo que algunos aspectos del documento, sobre todo en la metodología, no eran claros, lo que limita la posibilidad de una evaluación adecuada. De lo descrito en el resumen (disponible en inglés), uno de los problemas de este estudio sería el pequeño tamaño de la muestra. Por otro lado, el estudio usó como desenlace primario al aclaramiento viral más no un desenlace clínico de alta relevancia desde la perspectiva del paciente como es la sobrevida global, mejoría clínica, estancia hospitalaria, entre

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

otras variables clínicas. Disponerse de una versión en in extenso de este documento en inglés o español permitiría una mejor evaluación de la calidad de este documento.

Como conclusión, este ECA no encontró diferencias en el desenlace de aclaramiento viral en pacientes entre pacientes que recibieron hidroxicloroquina + terapia de soporte y pacientes que recibieron solo terapia de soporte al séptimo día de tratamiento.

Instituciones que hacen mención al uso de cloroquina o hidroxicloroquina para pacientes con COVID-19.

Es menester mencionar que el uso de cloroquina o hidroxicloroquina ha sido incorporado en los protocolos de manejo de diferentes instituciones a nivel internacional, a pesar de la escasez de evidencia clínica que su uso proporciona un beneficio neto a los pacientes COVID-19 frente a los riesgos que significa, especialmente en lo que se refiere a su combinación con la azitromicina. Se mencionan algunos ejemplos:

- Gobierno de Argentina - Argentina
- ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil)
- Primer Hospital Afiliado, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang – China
- Jordan's Food and Drug Administration – Jordania
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios – España

Conclusión al 27 de marzo

A fecha 27 de marzo, la evidencia permanece siendo muy escasa puesto que no se tienen ensayos clínicos aleatorizados comparados de buena calidad metodológica que evalúen la eficacia y seguridad de cloroquina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19. Diversas publicaciones hacen mención a algunos ensayos clínicos que han evaluado el empleo de estas dos tecnologías en pacientes con COVID-19. Sin embargo, como se ha descrito en este reporte breve y como ha sido apuntalado por diversos autores que vienen publicando sobre el estado actual del tratamiento sobre COVID-19, los pocos estudios disponibles presentan importantes limitaciones metodológicas que afectan su utilidad como evidencia para la toma de decisiones en el manejo terapéutico de pacientes con COVID-19. En general, la mayoría de comentarios de autores coinciden en que es muy controversial y aún prematuro decir que el uso de la cloroquina o hidroxicloroquina tiene un beneficio clínico en el paciente, y que ello se debe sopesar con el potencial riesgo que significa el uso extensivo de este tipo de medicamentos, especialmente si se les combina con un macrólido como es la azitromicina, por sus potenciales riesgos cardíacos y de otras reacciones adversas. Así, la mayor parte de autores e investigadores clínicos señalan que se debe esperar los resultados de otros ensayos clínicos que establezcan con claridad el balance riesgo-beneficio para poder hacer recomendaciones en favor del uso de este medicamento en pacientes COVID-19, teniendo claro además los criterios de uso, características de pacientes a beneficiarse y con esquemas estandarizados de utilización. A la fecha, se tiene en registros más de una veintena de ECAs que vienen evaluando el uso de cloroquina o hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19, tanto con un fin profiláctico como terapéutico. Por lo tanto, con la evidencia al 27 de marzo del 2020, se mantiene la conclusión expuesta en la

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

primera versión de este reporte breve, que no es posible hacer una recomendación a favor del uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, y que es menester continuar esta línea de investigación con estudios tipo ensayo clínico aleatorizado. La Autoridad Nacional de Salud, siguiendo de manera expedita los lineamientos normativos, podría orientar esfuerzos para facilitar la realización de ensayos clínicos aleatorizados locales con miras a consolidar la evidencia que permita hacer una recomendación sólida respecto al uso de cloroquina e hidroxiclороquina en pacientes con enfermedad por COVID-19, en total observancia de los criterios éticos de la práctica médica de no-maleficiencia, beneficiencia y justicia, especialmente en esta etapa de alta incertidumbre que representa la pandemia COVID-19. De hecho, el Perú representa un contexto de oportunidad para la investigación clínica del uso de cloroquina o hidroxiclороquina en pacientes COVID-19 al tener profesionales con amplia experiencia en el uso de este tipo de medicamentos y en investigación, y contar con los recursos e infraestructura necesarios para realizar ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Soto A. Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento del COVID-19. Acta Med Peru. 2020;37(1). doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.914>

Hu, Tony Y., Matthew Frieman, and Joy Wolfram. "Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19." Nature Nanotechnology (2020): 1-3.

Mayo Clinic. 2020. Disponible en: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-provides-urgent-guidance-approach-to-identify-patients-at-risk-of-drug-induced-sudden-cardiac-death-from-use-of-off-label-covid-19-treatments/>

The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare (CEBM). Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>

Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates (Kupferschmidt 2020). Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1412>

Gobierno del Reino Unido. Chloroquine and Hydroxychloroquine not licensed for coronavirus (COVID-19) treatment. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/chloroquine-and-hydroxychloroquine-not-licensed-for-coronavirus-covid-19-treatment>

Chen et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Disponible en: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03#1>

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

ACTUALIZACIÓN AL 25 DE MARZO DE 2020

En sus redes sociales certificadas, JAMA señala que la evidencia del uso de cloroquina e hidroxicloroquina para tratar COVID-19 proviene de estudios in vitro que sugieren que estos agentes inhiben el crecimiento del coronavirus (JAMA 2020).

JAMA menciona que informes sobre beneficios de estas tecnologías en pacientes provienen de un comunicado de prensa sobre un ensayo en China y una serie de casos en preimpresión, aunque no precisa cuáles son estos documentos. JAMA, con la evidencia disponible, concluye que los beneficios atribuidos a estas tecnologías son especulativos y que estos medicamentos tienen problemas de seguridad que deben ser considerados antes de considerar su empleo como tratamiento o profilaxis en pacientes con COVID-19 incluyendo la prolongación del QT y la *torsade de pointes*, hipoglucemia, cambios en el estado mental y psicosis, interacciones con medicamentos, hemólisis (rara), retinopatía y sobredosis.

Referencia

JAMA. 2020. Disponible en: shorturl.at/gSChS (Acceso: 25 de marzo del 2020)

ACTUALIZACIÓN AL 21 DE MARZO DE 2020

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

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

2020, indica que tanto cloroquina e hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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 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,

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

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. Al 21 de marzo del 2020, en la página web de la revista *International Journal of Antimicrobial Agents* figura 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 hidroxycloquina o cloroquina o tenían alguna contraindicación conocida por 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 hidroxycloquina oral 200 mg, tres veces al día durante diez días. Los pacientes de este centro de investigación que rechazaran el tratamiento con hidroxycloquina o tenían un criterio de exclusión, sirvieron como control. A pacientes de los otros centros de investigación no se les ofreció el tratamiento con hidroxycloquina, 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 hidroxycloquina, 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

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

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 pérdida 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 (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

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

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 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.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON 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 (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.

USO FOSFATO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE 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, hidroxiclороquina 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. 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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

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

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.
- 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.
- UpToDate. 2020. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." 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*.