



Especial COVID-19

Hidroxiclороquina: evidencia acumulada para el tratamiento de COVID-19.

Junio 2020

Hidroxiclороquina (HCQ) es un fármaco antimalárico, con un perfil de seguridad y eficacia muy conocido, aprobado para el tratamiento de la malaria y diferentes enfermedades autoinmunes (1).

HCQ y cloroquina se han utilizado como tratamiento farmacológico para COVID-19 ya que estudios in vitro demostraron actividad frente a este virus, y, resultados de estudios clínicos observacionales y experimentales de calidad variable, aportaron información primaria de potenciales beneficios. A la luz de la situación actual éste no se ha podido comprobar en otros estudios, y son necesarios ensayos clínicos controlados (ECC) bien diseñados que contribuyan a hacer recomendaciones más sólidas al respecto.

Pese a la limitada evidencia, la Food and Drug Administration (FDA), emite en marzo de 2020 una autorización para su uso de emergencia en pacientes hospitalizados con COVID-19, la cual revoca el día 15 de junio de 2020 ya que, basados en nueva información de ensayos clínicos tanto HCQ como cloroquina resultan ser ineficaces, y sus potenciales beneficios no superan sus conocidos riesgos (2,3).

La vorágine con la que se produce la información, la calidad metodológica mencionada, y las consecuencias en las decisiones, ¿apresuradas? internacionales y de organismos como la OMS, dificultan el análisis cauteloso y la toma de decisiones racionales. Constituye por tanto un desafío en sí mismo mantenerse al día con la información, atender las opiniones de organismos y expertos, e intentar determinar la postura que mejor conjugue estos aspectos con un análisis criterioso de la evidencia.

Resumiendo la evidencia científica disponible.

El Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UDELAR ha elaborado documentos con información científica resumida y comentada acerca del tratamiento farmacológico específico de COVID-19 desde el inicio de la pandemia (disponibles en su página de internet <http://www.farmacologia.hc.edu.uy/>)

En líneas generales, los ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados hasta el momento son escasos y presentan limitaciones metodológicas que aportan resultados contradictorios (falta de eficacia versus reducción en la duración de síntomas, mejoría radiológica o menor tasa de mortalidad) (4-7). En las tablas 1, 2 y 3 se resume la evidencia

**Especial COVID-19**

disponible de estudios observacionales, estudios clínicos y revisiones sistemáticas hasta la fecha.

Tabla 1 . Estudios observacionales y series de casos.

Primer autor	Revista y fecha	Metodología	Pacientes	Principales resultados
<i>Gao. et al (8)</i>	BioScience Trends. Feb 2020.	Serie de casos. Carta al editor.	No describe. n=100	Mejores resultados con el uso de cloroquina por 72 horas.
<i>Gautret et al (9).</i>	Travel Med Infect Dis Abr 2020	Observacional, retrospectivo. <u>Intervención:</u> HCQ 200 mg/8h por 10 días + AZT 500 mg día 1, 250 mg/día, hasta día 5 Si NAC y NEWS score \geq 5: ceftriaxona <u>Variable primaria:</u> gravedad clínica que requiera O ₂ , ingreso a UCI a los 3 días de tto; duración contagiosidad, duración de hospitalización	n= 80. 2 grupos: IRA alta e IRA baja.	83% negativizaron al día 7 y 93% al día 8. Media de estadía hospitalaria: 4.6 días 15% requirió oxígeno, 3 pacientes fueron transferidos a UCI. 1 paciente estaba en UCI al momento de publicación. 1 murió en la sala.
<i>Molina J et al (10).</i>	Médecine et maladies infectieuses. Mar 2020	Observacional, prospectivo, carta al editor. <u>Intervención:</u> HCQ 600 mg/día durante 10 días y AZT 500 mg el día 1, luego 250 mg/día los días 2-5.	COVID- 19 severos. n=11	80% (IC 95%: 49-94%) tenían muestras nasofaríngeas positivas al día 5 y 6. 1 paciente falleció y 2 ingresaron a UCI.
<i>Rosenberg E et al (11).</i>	JAMA Mayo 2020	Cohortes, retrospectivo. <u>Intervención:</u> HCQ + AZT, HCQ solo, AZT solo, vs. control. <u>Variable primaria:</u> mortalidad hospitalaria. <u>Variable secundaria:</u> alteraciones cardíacas, diarrea e hipoglicemia.	n=1438	Mortalidad global: 20.3% (95% CI, 18.2%- 22.4%). Análisis ajustado: no diferencias en mortalidad de tto vs no tto ni tampoco en alteraciones ECG Mayor EA en grupos con tto activo.
<i>Geleris J et al (12).</i>	NEJM. Mayo 2020	Observacional. <u>Intervención:</u> HCQ 600 mg dos veces/día día 1, luego 400 mg/día por 5 días. <u>Variable primaria:</u> tiempo hasta IOT o muerte.	n=1376	180 intubados, 66 fallecidos y 166 fallecieron sin IOT. HCQ no se asoció con un riesgo significativamente mayor de intubación o muerte (HR, 1.04; IC 95%, 0.82 a 1.32). Grupo HCQ estaban más severamente enfermos
<i>Magagnoli J et al (13).</i>	Medrxiv (no publicado)	Observacional retrospectivo. <u>Intervención:</u> HCQ + tto de sostén. <u>Variable primaria:</u> mortalidad y necesidad de VM.	n=368	Mortalidad de 27,8% con HCQ, 22,1% HCQ+AZT y 11,4% en no tratados con HCQ. Necesidad VM: 13.3, 6.9 y 14.1%, respectivamente. HCQ se asoció con un aumento de la mortalidad vs.tto de sostén. HCQ con o sin AZT no redujo riesgo de VM.

**Especial COVID-19**

Mahevas M et al (14).	BMJ Mayo 2020	Observacional. <u>Intervención:</u> HCQ 600 mg/día en primeras 48 hrs del ingreso vs. tto estándar. 17 pacientes del grupo HCQ recibieron AZT. <u>Variable primaria:</u> supervivencia sin necesidad de ingreso a CI a los 7 días, o muerte por cualquier causa.	Adultos, COVID-19+, con O2. n=181 Comorbilidades menos frecuentes en el grupo HCQ. Latencia entre inicio síntomas y hospitalización: 7 días.	16 vs 21 eventos, RR 0.93, 95% CI 0.48–1.81; 8 pacientes HCQ tuvieron modificaciones ECG que requirieron interrupción del tratamiento.
Mehra M et al (15).	The Lancet Mayo 2020. RETRACTED.	Observacional, retrospectivo, multinacional. <u>Variable primaria:</u> mortalidad hospitalaria, aparición de arritmias ventriculares de novo. <u>Intervención:</u> cloroquina, cloroquina + macrólido, HCQ, HCQ + macrólido vs. control.	n=96032	10.698 (11,1%) ptes murieron en el hospital. HCQ (18.0%; RR 1.335, IC 95% 1.223–1.457), HCQ + macrólido (23.8%; 1.447, 1.368–1.531), cloroquina (16.4%; 1.365, 1.218–1.531) y cloroquina + macrólido (22.2%; 1.368, 1.273–1.469), control:(9,3%) Riesgo de desarrollar arritmia ventricular: HCQ (6.1%; 2.369, 1.935–2.900), HCQ + macrólido (8.1%; 5.106, 4.106– 5.983), cloroquina (4.3%; 3.561, 2.760–4.596) cloroquina con un macrólido (6.5%; 4.011, 3.344–4.812)

AZT: azitromicina; HCQ: hidroxiclороquina; EA: evento adverso; IOT: intubación orotraqueal; NAC: neumonía aguda comunitaria; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Tabla 2. Ensayos clínicos.

Primer autor	Revista y fecha	Metodología	Pacientes	Principales resultados
Gautret et al (16).	International Journal of Antimicrobial Agents. (Preproof) Mar 2020	No randomizado, abierto. <u>Intervención:</u> HCQ 200 mg c/8 h x 10 días + AZT (opcional) vs no tratamiento. <u>Variable primaria:</u> aclaramiento viral al día 7.	n= 42 12 a 60 años, COVID-19 +. Media de días de inicio de síntomas previo al tto fue 4, sin diferencias entre los grupos de tto.	13/20 pacientes negativizaron al día 7. 6 ptes c/ HCQ+AZT (4 con IRAB): 100 % negativizaron al día 7.
Chen J et al (17).	Journal of Zhejiang University. Abr 2020	<u>Intervención:</u> HCQ 400 mg día x 5 días <u>Variable primaria:</u> aclaramiento viral al día 7, o muerte a las 2 semanas.	Adultos, COVID-19 + moderado. n=30	Día 7: 13 pacientes (86,7%) grupo experimental y 14 pacientes (93,3%) grupo control negativizaron (p >0,05). No muertes. No diferencias significativas en la incidencia de EA entre los dos grupos (p>0,05).



Especial COVID-19

<i>Chen Z et al (18).</i>	MedRxiv Abr 2020	Abierto, controlado, aleatorizado (1:1:1). <u>Intervención:</u> HCQ 200 mg/12 horas por 5 días, vs. tto estándar. <u>Variable primaria:</u> aclaramiento viral y tiempo recuperación de células T.	Adultos, COVID-19+, c/NAC radiológica, leve. n=62 Más pacientes con fiebre de inicio en grupo HCQ.	Recuperación de la fiebre: 2.2 vs 3.2 días (ES) Recuperación de la tos: 2 vs 3.1 (ES) 4/31 progresaron a infección severa en grupo control. 2 EA en grupo HCQ.
<i>Barbosa et al (19).</i>	NEJM (pre print) Abr 2020	Quasi-randomizado; revisión retrospectiva de los datos. <u>Intervención:</u> HCQ 400 mg/12 hrs por 1-2 días, 200-400 mg/día por 3-4 días. <u>Variable primaria:</u> cambio en necesidades de tratamiento respiratorio de soporte al ingreso y a los 5 días, y muerte.	n=63. No indica gravedad de los pacientes	Cambio en tratamiento respiratorio: +0.63 vs +0.16 (ES). Los pacientes que recibieron HCQ tuvieron peor resultado clínico en términos de necesidad de escalar el soporte respiratorio.
<i>Borba et al (20).</i>	JAMA Network. Abr 2020	Randomizado, doble ciego fase 2b <u>Intervención:</u> dos regímenes de cloroquina <u>Variable primaria:</u> mortalidad al día 28 Seguridad: EA durante el tto, EA severos, discontinuación del tto precoz o transitoria.	n=440, pacientes severos.	Se presentan los resultados de 81 pacientes. Mortalidad de 39,0% (16/41 pacientes) en grupo de alta dosis vs. 15,0% (6/40) en el gpo de baja dosis (log-rank, -2.183; p = 0,03). QTc elevado en 11/73 pacientes (15,1%), más frecuente en los de dosis altas (18,9 vs 11,1%).
<i>Tang et al (21).</i>	BMJ Mayo 2020	Abierto. Controlado. Aleatorizado 1:1. Multicéntrico. <u>Intervención:</u> HCQ 1200-800 mg/día más tratamiento de sostén vs. tto estándar. <u>Variable primaria:</u> negativización para SARS Cov-2 a los 28 días.	n=150. Pte con Infección leve a moderada, 2 infección grave.	El uso de HCQ no resultó en una probabilidad significativamente mayor de negativización de la PCR a los 28 días de tto. 60% pacientes recibían otros ttos como antivirales. EA fueron mayores en el grupo HCQ (30 vs 8,8%): diarrea, visión borrosa. 2 eventos graves: progresión de la enfermedad e infección respiratoria severa.

AZT: azitromicina; EA: evento adverso; ES: estadísticamente significativo; HCQ: hidroxiclороquina; NAC: neumonía aguda comunitaria; PCR: reacción en cadena polimerasa; UCI: unidad de cuidados intensivos; VEA: ventilación espontánea al aire; VM: ventilación mecánica.

Tabla 3. Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA).

Primer autor	Revista y fecha	Metodología	Resultados
<i>Cortegi ani A. et al (22).</i>	Journal of Critical Care. Mar 2020	RS. 6 artículos y 23 EC en curso en China.	Cloroquina efectiva.. Evidencia de seguridad con su uso prolongado para otras indicaciones.

**Especial COVID-19**

<i>Singh A et al</i> (23)	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews Mayo 2020	RS y MA 7 estudios, no todos ECC.	3 estudios, N= 210: no beneficio en aclaramiento viral (RR, 1.05; 95% CI, 0.79 to 1.38; p=0.74), heterogeneidad moderada (I ² =61.7%, p=0.07). 3 estudios, N= 474: aumento de mortalidad (RR 2.17; 95% 1.32 to 3.57; p=0.002), sin heterogeneidad (I ² =0.0%, p=0.43).
<i>Adrian V et al</i> (24)	Annals of Internal Medicine. Mayo 2020	RS, 23 estudios: 4 ECC, 10 estudios de cohortes y 9 series de casos. HCQ 3 ECC (China), 8 estudios cohortes y 3 series de casos, en pacientes con infección leve a moderada.	1 ECC con sesgos no observó muertes en ninguno de los grupos . Cohortes: HCQ vs. control en algunos evidenció disminución de mortalidad, otros sin cambios, y en otros aumentos de la mortalidad. En otro estudio hubo un aumento de la variable compuesta intubación o muerte. En otro, no se observó un efecto de HCQ vs. control en cuanto al ingreso a CTI dentro de los 7 días, o muerte. Series de casos: muertes de 0,5% a 9,1%. VM o progresión a enfermedad severa: 1 estudio de cohorte mostró un aumento, en otros 2 no se evidenció. 1 ECC: mostró con HCQ progresaban menos a enfermedad severa. Resolución de síntomas: 1 ECC con HCQ observó una reducción de 1 día en síntomas respiratorios. Prolongación intervalo QT: en varios estudios con HCQ.

ECC: ensayo clínico controlado; HCQ: hidroxiclороquina; MA: metaanálisis, RS: revisión sistemática; UCI: unidad de cuidados intensivos

A la fecha, la OMS no recomienda ningún tratamiento específico para COVID-19 (25). Las revisiones sistemáticas (23, 24) muestran que la evidencia acerca de los beneficios y los riesgos del uso de HCQ y cloroquina, es insuficiente, tanto para la prevención como para el tratamiento de COVID-19. Esta evidencia surge de ECC no randomizados, con sesgos como tamaño de muestra pequeño, entre otras.

Con estos resultados es difícil asumir el beneficio sistemático de este tratamiento para los pacientes COVID-19.

El 22 de mayo se publica en la revista *The Lancet* un estudio observacional de Mehra et al. con datos de historias clínicas electrónicas de hospitales de todo el mundo. En este se concluye que el uso de HCQ y cloroquina, se asocia a un exceso de mortalidad (15). Esto generó críticas y debate, y llevó a la toma de decisiones por parte de profesionales sanitarios, promotores de ensayos clínicos y agencias reguladoras. Una de ellas fue la suspensión temporal del reclutamiento de un ensayo clínico realizado en Reino Unido (RECOVERY) y del brazo de HCQ del ensayo SOLIDARITY de la OMS (26, 27). En Francia, el 27 de mayo se deroga el decreto que permitía el uso compasivo de HCQ en pacientes hospitalizados, y se desaconseja la prescripción de este fármaco para pacientes con COVID-19 (28).

La decisión de suspender los estudios clínicos con HCQ fue controversial y criticada. Por ejemplo, en España, la directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos



Especial COVID-19

Sanitarios (AEMPS), afirmó en una entrevista que la HCQ debería seguir utilizándose dentro de los ensayos clínicos, siguiendo los protocolos de estudio (29).

A los pocos días, se sugirió que el estudio de Mehra et al. podría tener algunos defectos metodológicos, como contener datos no trazables y ser un estudio no reproducible, y el 4 de junio de 2020 la revista The Lancet decide retirar el artículo publicado, argumentando que no podían garantizar la veracidad de las fuentes de datos primarias (30). El 3 de junio la OMS comunica que reanuda el brazo de HCQ del estudio SOLIDARITY (31), y lo mismo sucedió con el estudio RECOVERY al evidenciarse que no se había detectado ningún problema de seguridad que justificara su suspensión (32).

RECOVERY es un ensayo clínico, randomizado, fase III (aún en reclutamiento), con 5 ramas de tratamiento: HCQ, lopinavir-ritonavir, dosis bajas de corticoides, azitromicina, y tocilizumab, vs. tratamiento estándar. La variable primaria es mortalidad por cualquier causa, luego de 28 días de la randomización. Las variables secundarias son: duración de la estadía hospitalaria, necesidad de ventilación mecánica, y una variable compuesta de necesidad de ventilación y muerte. Se incluyeron pacientes hospitalizados, positivos para SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio o sospechado clínicamente, y sin patologías médicas con riesgo de participar del estudio, según criterio médico. Se excluyeron aquellos pacientes con contraindicaciones para alguno de los tratamientos, y si el paciente debe necesariamente recibir uno de los tratamientos. El 5 de junio, en una declaración de los principales investigadores del ensayo, se concluyó a partir de un análisis interino de los datos, solicitado por la agencia británica de medicamentos (UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) mostró que no habían efectos beneficiosos del uso de HCQ en pacientes hospitalizados con COVID-19. De 1542 pacientes randomizados a HCQ comparados con 3132 pacientes en tratamiento estándar, no se hallaron diferencias en la variable primaria de estudio (25.7% vs. 23.5%, HR 1.11 IC 95% 0.98-1.26, $p = 0.10$) (33).

EPICOS es otro ensayo clínico, aleatorizado, fase III, controlado con placebo, que evalúa el uso de emtricitabina/tenofovir disoproxilo e HCQ por 12 semanas como tratamiento profiláctico para COVID-19 en voluntarios sanos. Se incluyeron: trabajadores sanitarios tanto del ámbito público como privado, entre 18 y 65 años, sin diagnóstico previo de COVID-19, con test rápido IgM/IgG negativo, y asintomáticos. Este estudio español aún se encuentra en marcha (34).

Será importante conocer los resultados finales de estos estudios en curso para comprender mejor el papel de HCQ en el tratamiento y prevención de esta infección.

Las recomendaciones del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la UDELAR con respecto al tratamiento específico de COVID 19, en las que colabora el Departamento



Especial COVID-19

de Farmacología y Terapéutica, se actualizaron en junio, y se dejó de recomendar el uso de HCQ en pacientes hospitalizados (36).

HCQ y riesgo de eventos adversos.

HCQ y cloroquina prolongan el intervalo QT, lo cual lleva a un mayor riesgo de *torsade de pointes* y muerte súbita. Este riesgo aumenta si se administra de manera concomitante con otros fármacos que también prolonguen dicho intervalo, por ejemplo azitromicina. Actualmente existe información muy limitada acerca de la seguridad de esta combinación, por lo que no se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico (35). En un estudio de cohortes de 90 pacientes hospitalizados con COVID-19 y neumonía, se observó un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT con el uso de HCQ, el cual aumentaba cuando se administraba combinado con azitromicina (37).

Por otra parte, la AEMPS y la Agencia Europea de Medicamentos, emitieron notas de seguridad acerca de los trastornos en el ritmo cardíaco que estos fármacos pueden generar, los cuales aumentan con la dosis y cuando se administra con otros fármacos que comparten este efecto adverso. También alerta de los trastornos neuropsiquiátricos graves que pueden aparecer al inicio del tratamiento, siendo poco frecuentes, durante su uso agudo o crónico, y en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica (38,39).

En América Latina, la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (CIMLAC), elaboró una serie de recomendaciones y advertencias respecto al tratamiento de COVID-19 con HCQ. Estas incluyen: monitorizar el intervalo electrocardiográfico/QT, corregir disonías como hipomagnesemia e hipopotasemia previo a su uso, utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca y renal, utilizar HCQ solo en el ámbito hospitalario, evaluar y monitorizar funciones hepática y renal, y evitar la combinación con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT ya que el riesgo aumenta con estos y cuando se utiliza a dosis altas (40).

PUNTOS CLAVES:

- Considerando esta información en su conjunto, hasta el momento los datos son insuficientes para recomendar HCQ como tratamiento específico para COVID-19.
- La evidencia analizada refuerza la necesidad de, en caso de utilizarlo (tanto para el tratamiento como profilaxis de COVID-19), sea en el marco de estudios clínicos aleatorizados, o en protocolos institucionales o como prescripción individual pero asegurando contextos de máxima seguridad, con estricto seguimiento, en el marco de la monitorización del uso de emergencia de intervenciones no registradas (MEURI por sus siglas en inglés).



Especial COVID-19

- Es necesario que se genere evidencia de calidad, proveniente de ensayos clínicos controlados de adecuado poder metodológico, en pacientes comparables y utilizando variables primarias clínicamente relevantes. Esto requiere tiempo. Los resultados ayudarían a comprender el rol (o no) de este antimalárico en el tratamiento de la COVID-19.

Referencias bibliográficas:

- (1) Ficha técnica Hidroxicloroquina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
- (2) Hinton DM. Food and Drug Administration. FDA Emergency use authorization (EUA) of chloroquine and hydroxychloroquine. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/136534/download>
- (3) Food and Drug Administration. Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/138945/download>
- (4) Matthieu M Et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1844>
- (5) Wei T et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled Trial. *BMJ* 2020;369:m1849. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- (6) Chen, Zhaowei & Jijia, hu & Zhang, Zongwei & Jiang, Shan & Han, Shoumeng & Yan, Dandan & Zhuang, Ruhong & Hu, Ben & Zhang, Zhan. (2020). Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
- (7) Matthieu M et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Diseases*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.
- (8) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73. 2020 Feb 19. doi: 10.5582/bst.2020.01047
- (9) Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Trav Med Infect Dis* 2020; Doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
- (10) Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
- (11) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilbershied 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* 2020; 10.1001/jama.2020.8630.
- (12) Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *NEJM* 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
- (13) Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. [NO PUBLICADO].



Especial COVID-19

Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>

- (14) Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844
- (15) Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* 2020; Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- (16) Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- (17) Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J of Zhejiang University*. 2020;3. Doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
- (18) Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial [NO PUBLICADO]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>
- (19) Barbosa Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19 : a quasi-randomized comparative study.
- (20) Borba M, Fonseca F, Souza V. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857 disponible en <https://bit.ly/2YeJaTN>
- (21) Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open-label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849
- (22) Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care* 2020. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
- (23) Singh A et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 589e596.
- (24) Adrian V et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review *Annals of Internal Medicine*, 27 May 2020 <https://doi.org/10.7326/M20-2496>.
- (25) World Health Organization. Clinical Management of COVID-19. Interim guidance. May 2020.
- (26) RECOVERY. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
- (27) OMS suspende ensayos con hidroxiclороquina al detectar mayor mortalidad. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=-2YIW94vRyY>
- (28) Ministre des solidarités et de la santé. Communiqué de presse - HYDROXYCHLOROQUINE. Disponible en: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/communique-de-presse-hydroxychloroquine-27-mai-2020>
- (29) Cadena SER. España. Agencia Española del Medicamento: "La hidroxiclороquina debe seguir usándose dentro de ensayos clínicos. Disponible en: https://cadenaser.com/programa/2020/05/28/hora_25/1590617388_975523.html?fbclid=IwAR1imP1Cewod9cBIAEmZz9FwICBuj1KQPACv9UjdCIOoMdvARYBXC2AWHqA
- (30) Retraction: Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. Disponible en:



Especial COVID-19

- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2021225>
- (31) Dr Tedros and Dr Swaminathan on hydroxychloroquine and the Solidarity Trial. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=WfcYVPpRkgc>
- (32) COVID-19 Research in Brief: 6 June to 12 June, 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41591-020-00024-y>
- (33) RECOVERY trial. Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>
- (34) REec. Registro Español de Estudios Clínicos. Estudio EPICOS. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>
- (35) COVID-19 Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine>
- (36) Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Disponible en: <http://www.hc.edu.uy/>
- (37) Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease
- (38) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad: Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxicloroquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>
- (39) EMA COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine. European Medicines Agency. 23/04/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf
- (40) Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Disponible en: https://web2.redcimlac.org/images/files/reccimlac%20tratamientos%20farmacologicos_junio.pdf

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58744/0/PositionDetails.aspx>

<https://melwy.com/blog/lancet-paper-on-chloroquine-is-overhyped-real-world-data-should-not-be-a-black-box>