

## Artículo original

<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.469>

# Eficacia y seguridad de la cloroquina, la hidroxicloroquina y la azitromicina en pacientes con COVID-19. Resumen de evidencia

## *Efficacy and safety of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in patients with COVID-19: Summary of evidence*

 Kelly Chacón Acevedo<sup>1</sup>,  Carlos Pinzón<sup>2</sup>,  Alexander Barrera<sup>3</sup>,  Eduardo Low Padilla<sup>1</sup>,  
 Nancy Yomayusa González<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Global de Excelencia Clínica, Keralty, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación en Sistemas de Salud, Keralty, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>3</sup>Grupo de Investigación Sanitas Crea, Keralty, Bogotá D.C., Colombia.

<sup>4</sup>Grupo de Investigación Traslacional, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C., Colombia.

### Resumen

**Introducción:** hasta el momento, no se ha demostrado la efectividad de ningún tratamiento para afrontar la emergencia sanitaria por COVID-19.

**Objetivo:** presentar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina en la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19.

**Materiales y métodos:** se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos MEDLINE, Scopus y PubMed sobre publicaciones que registraran el uso de cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19.

**Resultados:** se seleccionaron 12 publicaciones que incluyeron revisiones rápidas de literatura, estudios observacionales y ensayos clínicos. No se encontró información sobre la profilaxis con cloroquina, hidroxicloroquina ni azitromicina para SARS-CoV-2. Los eventos adversos reportados incluyeron emesis, dolor abdominal, náuseas, diarrea, erupción cutánea y picazón.

**Conclusiones:** según la evidencia recopilada el uso de hidroxicloroquina o de cloroquina sola o en combinación con azitromicina en pacientes con COVID-19 no ha mostrado beneficio. Además, cada uno de estos esquemas de tratamiento se asocia con un mayor riesgo de muerte y de episodios de arritmias. En síntesis, la efectividad de estos medicamentos sigue sin estar esclarecida, por lo cual se sugiere evitar su uso en el tratamiento de personas con infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, hidroxicloroquina, azitromicina, evento adverso, profilaxis (DeCS).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.469>

### Abstract

**Introduction:** The COVID-19 disease is a health emergency; treatment has not yet been proven.

**Objective:** To present the available evidence of efficacy and safety of the use of hydroxychloroquine and azithromycin in the prophylaxis and management of patients with COVID-19.

**Methods:** A rapid literature review was performed; we consulted Medline, scopus and pubmed databases.

**Results:** Eleven publications were included including rapid literature reviews, observational studies, and clinical trials. No data were found studying prophylaxis with hydroxychloroquine and azithromycin for SARS-CoV-2. Reports of adverse events include episodes of emesis, abdominal pain, nausea, diarrhea, rash, and itching.

**Conclusions:** The evidence collected suggests that the use of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with COVID-19, could abnormal electrocardiogram and increased risk of mortality in-hospital. The effectiveness remains unclear.

**Keywords:** COVID-19, hydroxychloroquine, azithromycin, adverse drug event, prophylaxis (MeSH).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.469>



**Citación provisional:** Chacón Acevedo K, Pinzón C, Barrera A, Low Padilla E, Yomayusa González N. Eficacia y seguridad de cloroquina, hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19: Resumen de evidencia. Rev. Colomb. Nefrol. 2020; 7(Supl. 2):42-49. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.469>

**Correspondencia:** Kelly Rocío Chacón Acevedo, [krchacona@unal.edu.co](mailto:krchacona@unal.edu.co)

**Recibido:** 16.05.20 • **Aceptado:** 11.06.20 • **Publicado en línea:** 11.06.20

## Introducción

La infección por SARS-CoV-2 se ha expandido rápidamente, tanto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como pandemia en marzo de 2020. Al 23 de julio del mismo año se habían reportado más de 15,2 millones de casos y 624 mil muertes por COVID-19<sup>1</sup>. En la actualidad, aunque hay un gran número de investigaciones en curso, no existen tratamientos cuya efectividad para combatir esta enfermedad se haya demostrado.

La hidroxiclороquina (HCQ) es un metabolito de la cloroquina (CQ) soluble y seguro<sup>2-4</sup>. La actividad antiviral de la CQ se ha explorado desde los años 60 y recientemente tanto la CQ como la HCQ se han utilizado para tratar la malaria, el lupus eritematoso y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>5-7</sup>. Ambos medicamentos son asequibles y están ampliamente disponibles internacionalmente, además sus perfiles de seguridad están establecidos y *estudios in vitro* han identificado su actividad potencial sobre muchas cepas de virus, incluyendo coronavirus SARS-CoV<sup>6-8</sup>, por lo que su uso durante la emergencia por COVID-19 fue autorizado por la Food and Drug Administration<sup>9</sup>.

Existe evidencia preliminar de la capacidad de la CQ y la HCQ para inhibir la actividad del SARS-CoV-2: Liu *et al.*<sup>10</sup> encontraron una concentración citotóxica similar del 50 % (CC50, concentración que da como resultado una muerte celular del 50 % para los dos medicamentos), sin embargo la concentración efectiva máxima del 50 % (CE50, concentración a la cual el aumento del ARN viral es inhibido en un 50 %) fue menor para la CQ, independientemente de la multiplicidad de infección (MOI, la relación de viriones a células huésped); Yao *et al.*<sup>2</sup> encontraron que la HCQ era más potente contra el SARS-CoV-2 que la CQ en estudios *in vitro* (CE50 de 0,72  $\mu\text{m}$  y 5,47  $\mu\text{m}$ , respectivamente; MOI=0,01), y Wang *et al.*<sup>11</sup> también informaron actividad antiviral *in vitro* mediante la CQ (CE50 de 1,13  $\mu\text{m}$  y CC50 > 100  $\mu\text{m}$ ; MOI=0,05) y con alta selectividad para SARS-CoV-2 en células huésped.

Por su parte, Lane *et al.*<sup>12</sup> hicieron una revisión sobre la seguridad de la HCQ, sola y en combinación

con azitromicina, y encontraron que la información provenía de 14 fuentes de datos de registros médicos electrónicos y reportes de seguridad de Alemania, Japón, Países Bajos, España, Reino Unido y EE. UU. En dicho estudio se incluyeron datos de 323.122 pacientes que recibieron HCQ y azitromicina y 351.956 que recibieron HCQ y amoxicilina, evidenciando que la primera combinación se asocia a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a los 30 días (HR: 2,19; IC95 %: 1,22-3,94), dolor de pecho/angina (HR: 1,15; IC95 %: 1,05-1,26) y falla cardíaca (HR: 1,22; IC95 %: 1,02-1,45).

Algunos autores antes de la pandemia ya habían sugerido que estos medicamentos pueden provocar una prolongación del intervalo QT<sup>13-16</sup> y un incremento del riesgo de “torsade de point” y de arritmias ventriculares<sup>17</sup>, aportes que toman gran relevancia en el marco de una enfermedad reciente, pues a pesar de estar en investigación, los resultados puedan tardar y mientras tanto en muchas instituciones se siguen usando en el día a día. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es presentar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad del uso de cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina en la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión de literatura para responder a la pregunta de interés ¿es eficaz y segura la administración de hidroxiclороquina sola o en combinación con azitromicina en la profilaxis y manejo de pacientes COVID-19?

Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y Google Scholar a través de los términos claves “COVID-19”, “coronavirus”, “hydroxychloroquin” y “azithromycin”. Se incluyeron estudios secundarios tipo guía de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura y estudios primarios como ensayos clínicos controlados, estudios observacionales analíticos tipo cohorte, casos y controles, y estudios descriptivos observacionales como estudios de corte transversal y series de casos. Se realizó un análisis narrativo y descriptivo de la evidencia incluida, la cual se presenta como síntesis cualitativa a través de un breve resumen.

## Resultados

Se incluyeron 12 publicaciones, una relacionada con la profilaxis mediante HCQ/CQ y las demás con la eficacia y seguridad (dos enfocadas a la seguridad de HCQ o azitromicina).

### Profilaxis

Chang & Sun<sup>18</sup>, con base en la experiencia de la profilaxis antipalúdica con CQ y con inhibidores de neuraminidasa en los brotes de influenza (donde el uso de estos agentes farmacológicos redujeron el riesgo de desarrollar la enfermedad), sugieren que el uso de CQ en dosis de 8 mg/kg/día por 3 días posterior a la exposición si se encuentra asintomático es una opción adecuada de profilaxis para COVID-19. En casos sintomáticos o con exposición prolongada, los autores sugieren el uso “crónico” de CQ a dosis de inicio de 500 mg/día en grupos de alto riesgo con área de transmisión local por 30 días, seguido de una reducción a 250 mg/día; este último esquema se basa en el incremento y la acumulación del fármaco en el pulmón y otros órganos después de dosis altas repetidas, así como en la toxicidad por su uso prolongado. Los autores sugieren que la profilaxis con CQ se debe dar dentro de un ensayo clínico amplio<sup>18</sup>.

### Eficacia y seguridad

Los resultados encontrados para eficacia se basan principalmente en reportes preliminares de ensayos clínicos o cohortes de pacientes, mientras que para la seguridad ya es posible encontrar estudios primarios terminados:

Gautret *et al.*<sup>3</sup> divulgaron resultados preliminares de un ensayo no aleatorizado abierto realizado en 36 participantes. La investigación se llevó a cabo en un centro de Marsella y comparó la HCQ versus ningún tratamiento (controles). Los pacientes tenían en promedio 45 años, la mayoría eran mujeres y el 16.7% eran asintomáticos. Los 20 participantes que recibieron tratamiento con HCQ (200 mg tres veces al día durante 10 días) tuvieron una concentración sérica de 0.46 µg/ml del medicamento y 6 de estos requirieron azitromicina para prevenir la

sobreinfección bacteriana. En el seguimiento de 6 días, el 70% de los pacientes con HCQ, incluidos los que recibieron antibiótico, presentaron cura de la infección por SARS-CoV-2, mientras que solo el 12.5% de los controles presentaron este desenlace.

El trabajo de Gao *et al.*<sup>19</sup> despertó el interés en la cloroquina para el manejo de la infección por COVID-19. Este estudio fue el primero en mostrar reducción en el tiempo de estancia hospitalaria y en mejorar la evolución de la neumonía. Su reporte preliminar se basa en el análisis de 100 pacientes de varios estudios realizados en China<sup>20</sup>.

El reporte preliminar de Huang *et al.*<sup>20</sup>, un ensayo clínico aleatorizado que comparó CQ dosificada en 500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días contra lopinavir/ritonavir dosificado a 400/100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días, reportó la presentación de eventos adversos no serios (vómito, dolor abdominal, náuseas, diarrea, erupción cutánea y picazón) como comunes en pacientes con COVID-19. El grupo que recibió CQ resultó negativo para la prueba RT-PCR específica para SARS-CoV-2 al día dos del tratamiento, pero a los 13 días ya todos los pacientes dieron negativo; en el grupo de control las pruebas negativas se presentaron en el día 14. Los pacientes tratados con CQ recibieron el alta hospitalaria más rápido de acuerdo con los datos de imágenes de tórax<sup>20</sup>.

En el estudio de Borba *et al.*<sup>21</sup> –un ensayo clínico paralelo, de doble ciego, aleatorizado y en fase II– se evaluó la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes de CQ como terapia complementaria en 81 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en Brasil. Los participantes elegibles fueron asignados para recibir por vía oral o por sonda nasogástrica dosis altas (600 mg dos veces al día durante 10 días o una dosis total de 12 g) o bajas de CQ (450 mg durante 5 días, dos veces al día solo el primer día, o dosis total de 2,7 g); todos los pacientes recibieron ceftriaxona, oseltamivir y azitromicina. El grupo de dosis alta presentó duración del intervalo QT superior a 500 ms (25 %) y una tendencia hacia una mayor letalidad (17 %) respecto a la dosis más baja; la tasa de mortalidad fue del 13,5 % (IC95 %: 6,9-23,0). De 14 pacientes con muestras pareadas, la secreción

respiratoria en el día 4 fue negativa solo en un paciente. Los resultados preliminares sugieren que la dosis más alta de CQ (régimen de 10 días) se asocia con riesgos de seguridad, pero es importante mencionar que todos los pacientes recibieron otros medicamentos (azitromicina, oseltamivir, ceftriaxona) que pueden contribuir a un intervalo QT prolongado, razón por la cual se detuvo prematuramente el reclutamiento de pacientes para este grupo<sup>21</sup>.

El estudio retrospectivo realizado por Magagnoli *et al.*<sup>22</sup> incluyó datos de 368 pacientes hospitalizados con infección confirmada por COVID-19 en centros médicos de la Administración de Salud de Veteranos de EE. UU.; allí 97 pacientes recibieron HCQ; 113, HCQ más azitromicina, y 158, cuidado estándar. Las tasas de mortalidad en los grupos que recibieron HCQ, HCQ con azitromicina y cuidado estándar fueron 27,8 %, 22,1 % y 11,4 %, respectivamente, mientras que las tasas de ventilación mecánica fueron 13,3 %, 6,9 % y 14,1 %, respectivamente. El riesgo de morir fue mayor en el grupo que recibió HCQ (HR: 2,61; IC95% 1,10-6,17) en comparación con el grupo de cuidado estándar y no se presentaron diferencias en el riesgo de ventilación entre los grupos<sup>22</sup>.

Molina *et al.*<sup>23</sup> evaluaron los resultados virológicos y clínicos de pacientes hospitalizados que recibieron HCQ (600 mg/día durante 10 días) y azitromicina (500 mg el día 1, luego 250 mg los días 2-5). El grupo de estudio incluyó 11 pacientes con una edad media de 58,7 años (rango: 20-77 años), de los cuales 8 tenían comorbilidades significativas asociadas con malos resultados (obesidad en 2, cáncer sólido en 3, cáncer hematológico en 2 e infección por VIH en 1), y 10 tenían fiebre y recibieron oxígeno a través de una cánula nasal. En 5 días un paciente falleció y 2 fueron transferidos a la UCI. La HCQ y la azitromicina se suspendieron en un paciente debido a intervalo QT prolongado<sup>23</sup>.

En el estudio de Mercurio *et al.*<sup>24</sup> se evaluó el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al uso de HCQ y azitromicina a través de una cohorte de 90 pacientes diagnosticados con COVID-19 en un hospital de Massachusetts. El régimen estándar de la HCQ fue de 400 mg/día en los días 2 a 5.

Todos los pacientes recibieron HCQ y el 59% recibió HCQ más azitromicina. Quienes recibieron combinación con azitromicina en sus características basales tenían menor duración del intervalo QT que los que recibieron solo HCQ; sin embargo, en ellos se observó mayor cambio en la duración del intervalo QT (23 ms versus 5,5 ms). Además, los hallazgos del estudio indican que pacientes con diuréticos de asa tienen mayor posibilidad de tener prolongación del segmento QT por encima de 500 ms (OR: 3,38; IC95 %: 1,03-11,08), al igual que los pacientes con dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En quienes tienen un intervalo QT prolongado (>450 ms) en condición basal la posibilidad de tener prolongaciones por encima de 500 ms es 7 veces mayor que en quienes no tienen esta condición de base. Además, puntajes Tisdale <7 tienen menos posibilidad de tener este evento adverso (OR: 0,78; IC95 %: 0,69-0,89)<sup>24</sup>.

El estudio de Bessière *et al.*<sup>25</sup> también evaluó la prolongación del intervalo QT dado el uso de HCQ y azitromicina en pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidado intensivo y encontró que el 93 % de la muestra presentó incrementos en la duración del intervalo QT después del tratamiento antiviral suministrado entre 2 y 5 días, que en el 33 % de los pacientes con HCQ en combinación con azitromicina el intervalo QT aumentó a 500 ms y que el 5 % de los pacientes que solo recibieron HCQ presentó este evento, aunque debe tenerse en cuenta que algunos pacientes recibieron medicamentos con potencial efecto en el intervalo QT y que por la naturaleza descriptiva del estudio no se analizó la potencial confusión<sup>25</sup>.

Rosenberg *et al.*<sup>26</sup> realizaron un estudio con 1.438 pacientes de Nueva York en el que se evaluó el efecto de la HCQ y la azitromicina (exposición), solas o en combinación, sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19. El 51,1 % de los pacientes recibieron HCQ y azitromicina, el 19 % HCQ, el 14,7 % azitromicina y el 15,4 % no tuvo exposición. La cohorte incluyó niños en algunos grupos de exposición. En el grupo expuesto a HCQ y azitromicina la mortalidad fue del 25,7 %; en el grupo de HCQ, del 19,9 %; en el grupo de azitromicina, del 10 %, y en el no expuesto, del 12,7 %. En el grupo de HCQ

y azitromicina el paro cardíaco y los hallazgos anormales en el electrocardiograma (ECG) ocurrieron en el 29,7 % y el 27,1 %, respectivamente; en el grupo de HCQ, en el 36,8 % y el 27,3 %, respectivamente; en el grupo de azitromicina, en el 29,4 % y el 16,1 %, respectivamente, y en el grupo no expuesto, en el 35 % y el 14 %, respectivamente<sup>26</sup>.

También en el estudio de Rosenberg *et al.*<sup>26</sup>, en el análisis multivariado no hubo diferencias entre los grupos comparados: en pacientes tratados con HCQ y azitromicina versus el grupo de no exposición el riesgo de mortalidad de muerte tuvo un HR de 1,35 (IC95 %: 0,76-2,40); en pacientes tratados con HCQ versus no expuestos el HR fue de 1,08 (IC95 %: 0,63-1,85); en pacientes tratados con azitromicina versus no expuestos el HR fue de 0,56 (IC95 %: 0,26-1,21), y en pacientes tratados con azitromicina versus con HCQ el HR fue de 1,92 (IC95 %: 0,99-3,74). En los desenlaces de seguridad, la exposición a HCQ y azitromicina, en comparación con el no expuesto, duplicó el riesgo de presentar paro cardíaco (OR: 2,13; IC95 %: 1,12-4,05); los demás grupos expuestos en comparación con no expuestos no fueron diferenciales y tampoco hubo diferencias entre grupos expuestos versus no expuesto para hallazgos anormales de ECG (arritmia o fracción de intervalo QT prolongada)<sup>26</sup>.

Chowdhury *et al.*<sup>27</sup> realizaron una revisión rápida de la literatura que evaluó la eficacia y seguridad de CQ/HCQ en pacientes con COVID-19 e incluyeron algunos de los mismos estudios presentados en el presente artículo, lo que reafirma la escasez de evidencia sobre este tema. Respecto a la seguridad, los hallazgos de estos investigadores no incluyen las recientes publicaciones sobre estos medicamentos en monoterapia o en combinación con azitromicina, aunque reportan la presentación de eventos adversos no serios<sup>27</sup>.

En la publicación de Mehra *et al.*<sup>28</sup>, basada en el análisis de registros multinacionales sobre uso de CQ/HCQ con o sin macrólido (claritromicina y azitromicina), se recopilaron datos de 96.032 pacientes con COVID-19 de 671 hospitales de alrededor del mundo. El 15,5 % de los participantes recibió tratamiento y el porcentaje restante fue definido como

control. La dosis diaria promedio de las diferentes intervenciones fueron: 765 mg durante 6,6 días para cloroquina, 596 mg durante 4,2 días para HCQ, 790 mg durante 6,8 días para la combinación de CQ con un macrólido y 597 mg durante 4,3 días para la combinación de HCQ con macrólido. En dicho estudio se estimó mayor mortalidad en los grupos tratados respecto a los controles: el grupo que recibió HCQ en monoterapia tuvo 33,5 % más riesgo de morir en el hospital durante el periodo de seguimiento (HR: 1,33; IC95 %: 1,22-1,46), en el grupo de HCQ con un macrólido el riesgo adicional fue de 45 % (HR: 1,45; IC95 %: 1,37-1,53), en el grupo de CQ el riesgo fue mayor en 36,5 % (HR:1,36; IC95 %: 1,22-1,53) y en el grupo de CQ en combinación con macrólido del riesgo aumentó en 37% (HR: 1,37; IC95 %: 1,27-1,47). Al finalizar no se encontró beneficio del tratamiento con CQ/HCQ sola en combinación<sup>28</sup>.

## Discusión

Desde hace varios años se han publicado reportes de seguridad respecto al uso de CQ/HCQ solas o en combinación con la azitromicina que incluyen la prolongación del intervalo QT y su asociación con un mayor riesgo de muerte cardíaca<sup>12,14-16</sup>, por lo cual el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad del Ritmo Cardíaco han publicado una postura sobre la arritmogenicidad de la HCQ y la azitromicina y han formulado un protocolo para la evaluación y el monitoreo del intervalo QT durante la práctica clínica<sup>16,17</sup>.

Los estudios *in vitro* realizados con estos medicamentos han demostrado actividad antiviral; sin embargo, hay evidencia contradictoria y débil respecto a la actividad antiviral o el beneficio clínico de la combinación de HCQ y azitromicina para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Hasta el momento no existe evidencia que respalde el uso de CQ/HCQ en la profilaxis del SARS-CoV-2, pues la información disponible sobre su eficacia clínica, sola y combinada con azitromicina, se basa principalmente en análisis preliminares de series retrospectivas, estudios de cohorte u observacionales y ensayos clínicos con limitaciones metodoló-

gicas que impiden generalizar los resultados. Por tanto, su uso debe ser cauteloso y basado en el principio de prevención, pues además las últimas publicaciones sugieren cardiotoxicidad.

Las restricciones encontradas en las publicaciones incluyen poca comparabilidad entre los grupos expuestos o de intervención, asignación arbitraria de intervenciones, espectro desconocido de la enfermedad, corta duración de los seguimientos, tamaños de muestra con poder insuficiente para demostrar diferencias y análisis estadísticos hechos por protocolo. Si bien se reconoce que el estado de pandemia ha obligado a tomar medidas terapéuticas con base en los principios de beneficencia, los hallazgos del presente estudio permiten reafirmar la necesidad de realizar investigaciones de buena calidad en tiempo record.

## Conclusiones

Dada la información recopilada, se recomienda evitar el uso de CQ/HCQ en esquemas de monoterapia o en combinación con macrólidos en pacientes con COVID-19, al menos hasta que se publiquen nuevos resultados, pues se encontró una importante evidencia de la asociación de estos medicamentos con desenlaces cardiovasculares y mortalidad hospitalaria. Por lo tanto, es de resaltar la responsabilidad que tienen la academia, las sociedades científicas y las instituciones de generar recomendaciones basadas en la evidencia para orientar con seguridad y calidad la toma de decisiones; de igual forma es evidente la necesidad de generar programas de investigación, innovación y desarrollo que garanticen que estos regímenes farmacológicos no se utilicen fuera del contexto de ensayos clínicos.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## Conflictos de interés y financiación

Ninguno declarado por los autores.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Contribución de los autores

KC, EL, NY participaron en el diseño de la investigación. KC, CP, AB y EL realizaron la búsqueda y extracción de la información. Todos los autores redactaron el manuscrito y revisaron y aprobaron la versión final.

## Referencias

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
2. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. 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). *Clin Infect Dis.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
3. 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;105949. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
4. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(4):105945. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>.
5. Chauhan A, Tikoo A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Med.* 2015;16(10):585-90. <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.12295>.
6. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(8):3416-21. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01509-08>.
7. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:69. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.
8. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>.
9. Food and Drug Administration (FDA). EUA Chloroquine Phosphate Health Care Provider Fact Sheet, version date 4/3/2020. FDA; 2020.
10. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
11. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
12. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.
13. World Health Organization (WHO). The Cardiotoxicity of Antimalarials. World Health Organization.Geneva: WHO; 2017.
14. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med.* 2012;367(8):772-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1207269>.
15. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):173-5. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650500514558>.
16. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, Shen W, Yermalitskaya L, Sidorova T, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(4):e003560. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560>.
17. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. Marzo 29 de 2020. *Cardiology Magazine.* 2020 [citado Jul 2 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.
18. Chang R, Sun W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is Now. Preprints. 2020. <http://dx.doi.org/10.20944/preprints202003.0279.v1>.
19. 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):72-3. <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
20. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(4):322-5. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>.

21. Borba MGS, Val F de A, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.
22. 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. medRxiv. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>.
23. 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;50(4):384. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
24. 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 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;e201834. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>.
25. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol*. 2020;e201787. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787>.
26. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
27. Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6):493-504. <https://doi.org/10.1111/acem.14005>.
28. 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. *Lancet*. 2020;6736(20):1-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).