

## INFORME v.6

05-junio-2020

### *Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente al COVID-19*

Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O

#### IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- La cloroquina e hidroxiclороquina han mostrado eficacia *in vitro* frente al COVID-19 pero hasta el momento los datos disponibles no confirman su utilidad en la clínica.
- Actualmente disponemos de información procedente de cuatro ensayos clínicos (uno aún no publicado) y varios estudios observacionales (uno no publicado y otro pendiente de retractación)
- Tres de los ensayos clínicos no muestran beneficios con hidroxiclороquina frente a cuidados estándar, bien como tratamiento o como profilaxis. Un cuarto ensayo clínico sugiere datos a favor de hidroxiclороquina en variables de limitada relevancia clínica, presentando importantes problemas de índole metodológica y sesgos que condicionan su credibilidad.
- Ninguno de los cuatro estudios observacionales con mayor tamaño de muestra, variables clínicamente relevantes y aproximación estadística más sólida ha mostrado beneficios de hidroxiclороquina, con o sin azitromicina, frente a los grupos control. Los resultados del estudio observacional más relevante publicado hasta la fecha han sido impugnados por inconsistencias en la base de datos y tres autores ya han solicitado su retractación.
- Se han descrito eventos adversos graves (prolongación del intervalo QT y arritmias, algunas con desenlace fatal) asociados al uso concomitante de hidroxiclороquina y azitromicina. Las autoridades sanitarias advierten de los riesgos asociados a su uso.

La actual pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) plantea retos de gestión sanitaria que presentan múltiples incertidumbres. Uno de los más relevantes se focaliza en la terapia farmacológica de curación y profilaxis más idónea. **Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico específico para el COVID-19 que haya demostrado eficacia y seguridad en estudios de calidad contrastada** (1). No obstante, existen distintas opciones que se están proponiendo desde un enfoque experimental. Una de ellas es la utilización de **cloroquina** (CRQ) y sus derivados, básicamente **hidroxiclороquina** (HCQ).

## INTRODUCCIÓN

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha actualizado con fecha 28 de mayo un documento donde realiza un análisis de las distintas alternativas disponibles, describiendo las presentaciones disponibles, el grado de evidencia, los requisitos de acceso, las dosis

propuestas y los efectos adversos más habituales (2). La sección de cloroquina/hidroxiclороquina ofrece información de interés relativa a estos aspectos, destacando su importante papel frente a la **malaria, lupus o artritis reumatoide**.

Por lo que respecta a su evidencia científica, CRQ e HCQ han mostrado **actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2** pero **sin poder ofrecer hasta ahora ensayos clínicos publicados** donde se corrobore tal efecto. En otros contextos, la **CRQ no ha mostrado ser eficaz para tratar otros virus** en modelos animales o humanos como el de la gripe, dengue o Chikungunya (2). Pese a la limitada evidencia, la FDA ha emitido en EEUU una autorización de uso de emergencia para utilizar CRQ e HCQ en pacientes hospitalizados con COVID-19 (3).

## UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La carencia total de información sobre tratamientos farmacológicos frente al COVID-19 en el inicio de la pandemia ha llevado en un primer momento a la amplia difusión de estudios no publicados y de diseños observacionales con baja calidad de evidencia (por ejemplo, series de casos). Superada esta primera etapa, el presente informe se plantea valorar a partir de ahora únicamente aquellos ensayos clínicos y estudios observacionales que cumplan dos requisitos mínimos: ser publicados de acuerdo con una **revisión por pares** y ofrecer información comparativa con un **brazo control apropiado**.

En la actualidad se encuentran en marcha numerosos ensayos clínicos con CRQ e HCQ (4), destacando en nuestro medio estudios multicéntricos como SOLIDARITY (5) o EPICOS (6). El primer artículo publicado mencionando el uso de CRQ en pacientes con COVID-19 fue una **carta al editor** (7) donde no se aportan datos verificables acerca de sus potenciales beneficios en más de 100 pacientes infectados, tal y como se afirma en dicho documento.

Tabla 1. Estudios con resultados disponibles para hidroxiclороquina en pacientes COVID-19.

Ensayos clínicos	Diseño	Pacientes	Intervención	Variable principal	Resultado	Comentarios
<b>Chen (8)</b>	Abierto Controlado Aleatorizado 1:1 Unicéntrico	N=30 (15 HCQ, 15 control) Edad media 50 años, varones 70%, ingreso por COVID-19, sin patología concomitante grave	HCQ 400mg/24h vs Control durante 5 días (todos con T.Est)	Aclaramiento viral a los 7 días o muerte en 2 semanas	Sin diferencias en variable principal HCQ (86,7%) T.Est (93,3%)	Ensayo clínico de escasa potencia estadística y sin resultados positivos. Todos los pacientes mejoran el estado basal
<b>Chen (9)</b>	Abierto Controlado Aleatorizado 1:1:1 Unicéntrico	N=62 (31 HCQ, 31 control) Edad media 45 años, varones 47%, COVID-19 con signos de neumonía sin hipoxia grave	HCQ 200mg/24h vs Placebo durante 5 días	Aclaramiento viral y tiempo recuperación de células T	No se ofrecen los resultados de las variables principales	<b>AÚN NO PUBLICADO</b> Ensayo clínico con gran discrepancia entre el protocolo y el artículo. Hallazgo en variables secundarias incierto.
<b>Tang (10)</b>	Abierto Controlado Aleatorizado 1:1 Multicéntrico	N=150 (75 HCQ, 75 control) Edad media 46 años, varones 55%, ingreso por COVID-19 leve-moderada	HCQ 1200-800mg /24h vs Control durante 2-3 sem. (todos con T.Est)	Aclaramiento viral a los 28 días	Sin diferencias en variable principal HCQ (85,4%) T.Est (81,3%)	Ensayo clínico sin resultados positivos. Hallazgo post-hoc de incierta significación
<b>Boulware (11)</b>	Doble ciego Controlado Aleatorizado 1:1	N=821 (414 HCQ, 407 control) Edad mediana, 41 años, varones 48%, contactos de paciente COVID-19	HCQ 800mg 1ª dosis + 600mg a las 6-8 h. + 400mg durante 4 días vs Placebo	Síntomas compatibles o confirmación de COVID-19 en 14 días	Sin diferencias en variable principal HCQ (11,8%) Placebo (14,3%)	Ensayo clínico sin resultados positivos. Eventos adversos no graves más frecuentes con HCQ (40% vs 17%)

Otros estudios	Diseño	Pacientes	Intervención	Variable principal	Resultado	Comentarios
<b>Gautret (12)</b>	No controlado No aleatorizado Con grupo control externo	N=42 (26 HCQ, 16 control) Edad media 45 años, varones 42%, COVID-19, cualquier estado clínico	HCQ 600mg/24h (+ AZT opcional) durante 10 días	Aclaramiento viral a los 6 días	HCQ+AZT (100%) HCQ (57,1%) No HCQ (12,5%) N=36 evaluados	Baja calidad evidencia. Se excluyen pacientes. Sesgo de publicación. Conflicto de intereses.
<b>Gautret (13)</b>	No controlado No aleatorizado	N=80 Mediana edad 53 años, varones 53%, COVID-19, con o sin comorbilidades	HCQ 600mg/24h (+ AZT pauta fija) durante ≥3 días	Curso clínico Contagiosidad Días ingreso	81,3% evolución favorable; 83% PCR negativa el día 7; Ingreso medio de 4,6 días	Baja calidad evidencia. 6 sujetos ya evaluados. Protocolo no aportado.
<b>Molina (14)</b>	No controlado No aleatorizado	N=11 Edad media 59 años, varones 64%, COVID-19, con o sin comorbilidades	HCQ 600mg/24h (+ AZT pauta fija) durante 10 días	Aclaramiento viral a los 5/6 días	HCQ+AZT (20%)	Baja calidad evidencia. Protocolo no aportado.
<b>Magagnoli (15)</b>	No aleatorizado Retrospectivo APS	N=368 (97 HCQ, 113 HCQ + AZT, 158 control) Mediana de edad 69 años, varones 100%, COVID-19, hospitalizados	HCQ HCQ + AZT vs Control	Mortalidad y necesidad de ventilación mecánica	Mortalidad: HCQ 27.8%, HCQ+AZT 22.1%, control 11.4%. Ventilación: SD	<b>AÚN NO PUBLICADO</b> Estudio observacional Sin resultados positivos Protocolo no aportado
<b>Mahévas (16)</b>	No aleatorizado Simulación de ensayo clínico APS	N=181 (84 HCQ, 89 control) Mediana de edad 60 años, varones 72%, COVID-19 con neumonía y oxígeno	HCQ 600mg/24h vs Control	Supervivencia sin ingreso en UCI a los 21 días de la inclusión	Supervivencia sin ingreso en UCI HR 0,9 (0,4-2,1)	Estudio observacional Sin resultados positivos Protocolo no aportado
<b>Geleris (17)</b>	No aleatorizado APS	N=1085 (811 HCQ, 274 control) Edad >60 años (63%), varones 59%, COVID-19 hospitalizados	HCQ 600mg/12h Día 1 + 400mg/24h durante 5 días vs Control	Intubación + mortalidad	Intubación + mortalidad. HR: 0,97 (0,74-1,28) Ajustado propensity score	Estudio observacional Sin resultados positivos Protocolo no aportado
<b>Rosenberg (18)</b>	No aleatorizado Retrospectivo Modelo de Cox	N=1438 (735 HCQ+AZT, 271 HCQ, 211 AZT, 221 control) Mediana de edad 63 años, varones 60%, COVID-19 hospitalizados	HCQ + AZT HCQ AZT Control vs Varias dosis	Mortalidad intra-hospitalaria	Mortalidad (HR) 1.35 (0.76-2.40) 1.08 (0.63-1.85) 0.56 (0.26-1.21)  Sin diferencias	Estudio observacional Sin resultados positivos Protocolo no aportado

APS: Ajustado con Propensity Score; AZT: Azitromicina; HCQ: Hidroxicloroquina; HR: Hazard Ratio; Sem.: Semanas; SD: Sin Diferencias; T.Est: Tratamiento estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Actualmente disponemos de información procedente de cuatro ensayos clínicos (8,9,10,11), uno de ellos aún no publicado, y siete estudios con un diseño observacional (12-18), uno no publicado (Tabla 1). Un último estudio observacional está actualmente pendiente de retractación (20).

## 1. ENSAYOS CLÍNICOS

*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.*

El estudio de *Chen J et al.* (8) es interesante por ser el primer ensayo publicado en pacientes con COVID-19 que aleatoriza los pacientes a recibir HCQ o tratamiento estándar. No se ha tenido acceso a su protocolo. El tamaño de muestra es pequeño, si bien las características basales parecen equilibradas en ambos brazos. Al final de las dos semanas de seguimiento, todos los pacientes mejoran su estado *sin diferencias en las variables estimadas*. La eficacia de HCQ frente al COVID-19 continúa sin estar demostrada, aunque son necesarios estudios de mayor envergadura para confirmar los resultados.

Con fecha 31 de marzo se han difundido los resultados de otro ensayo clínico chino, *Chen Z et al.*, **aún no publicado** (9). El proceso de aleatorización y cegado presenta dudas. Los *hallazgos positivos a favor de HCQ* en la mejora de la temperatura corporal y tos no parecen convincentes dada la interrupción prematura del estudio, las discrepancias entre protocolo y artículo en las variables comunicadas y el rango de edad de los pacientes (20), así como la ausencia de resultados del grupo HCQ 200mg/día. Tampoco está claro que finalmente se utilizara placebo en el estudio y que las diferencias apreciadas sean clínicamente significativas.

Con fecha 14 de abril se han difundido los resultados de otro ensayo clínico chino, *Tang W et al.*, ya publicado (10). Se trata del estudio con mayor tamaño de muestra del que se conocen resultados. *No se apreciaron diferencias a favor de HCQ* en la variable principal (aclaramiento viral a los 28 días) ni en la mayoría de las secundarias (aclaramiento viral en otros puntos temporales, mejora de síntomas clínicos y recuento de linfocitos). La proporción de eventos adversos fue sensiblemente superior en el grupo HCQ (30,0%, dos de ellos graves) que en el grupo control (8,8%). Los potenciales hallazgos post-hoc y en normalización de la proteína C-reactiva deberían ser confirmados en posteriores estudios.

Finalmente, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (**Boulware DR et al.**) se ha llevado a cabo para evaluar el efecto de HCQ como profilaxis de la incidencia de COVID-19 en adultos con contacto estrecho de pacientes afectados por la infección (11). Los participantes recibían HCQ o placebo durante 4 días tras la exposición y se estimaba la incidencia de nuevos casos de COVID-19 durante 14 días. *No se hallaron diferencias estadísticamente significativas* en esta variable (11,8% vs 14,3%). En cuanto a los eventos adversos, estos fueron más frecuentes en el grupo HCQ (40,1%) que en el grupo control (16,8%), si bien no se registraron eventos adversos graves. En conclusión, HCQ no ha mostrado un efecto protector al ser utilizado en un escenario de profilaxis post-exposición.

## 2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Un primer estudio de *Gautret et al.* (12) presenta *notables limitaciones* que es preciso tener en cuenta a la hora de ponderar su contribución científica. La principal limitación procede del hecho de *no estar originalmente planteado como un estudio comparativo* pero analizado finalmente como tal. La *falta de aleatorización y de cegado* son déficits adicionales. En segundo lugar, la *exclusión del análisis* de 6 pacientes no parece justificada y favorece al grupo HCQ. Por otro lado, los tres *grupos de participantes* que se pretenden comparar (HCQ, HCQ+AZT, controles) son altamente *heterogéneos* en criterios de inclusión, centros de reclutamiento y rango de edad. El criterio para añadir AZT quedó al mero juicio clínico del profesional. *La variable principal* es de corto plazo y no se

respetaron los puntos temporales de medida previstos en el protocolo. Tampoco se trataron de forma equivalente para ambos grupos las ausencias de datos de carga viral en un punto temporal determinado. No es posible confirmar si los datos de carga viral se traducen en consecuencias clínicas de mayor orden (por ejemplo en altas, ingreso en UCI, mortalidad o eventos adversos graves). Por último, la publicación presenta significativos conflictos de interés. Uno de los autores del estudio (Rolain JM) es el editor jefe de la revista donde se ha publicado el trabajo. Así mismo, el promotor del estudio (Fondation Méditerranée Infection) tiene a Sanofi Aventis (<https://www.mediterranee-infection.com/en/institute/partners/>) como s reconocido, quien a su vez comercializa la HCQ en Francia bajo la especialidad Plaquenil®.

El mismo grupo de autores ha dado a conocer un segundo estudio con un diseño que comparte las importantes deficiencias metodológicas del primero (13). El estudio de *Molina et al.* presenta una pequeña cohorte de 11 pacientes tratados con idéntico régimen terapéutico que el estudio de Gautret et al. Ha obtenido resultados claramente discordantes, registrando aclaramiento viral de solo el 20% (2/10) a los 5-6 días de iniciar los tratamientos (14).

Posteriormente se han conocido los resultados de otros cuatro estudios observacionales (15-18) con mayor tamaño de muestra, variables clínicamente relevantes (mortalidad, necesidad de intubación o ventilación mecánica) y aproximación estadística globalmente más sólida. Ninguno de los estudios ha encontrado beneficios relacionados con la administración de HCQ o CRQ, con o sin macrólidos, en las variables principales estimadas.

Finalmente ha tenido una gran repercusión el estudio de *Mehra et al.*, hasta el momento el que había incorporado una muestra más amplia de pacientes (19) y que sugería una mayor mortalidad asociada al uso de HCQ y CRQ en el contexto de la infección por COVID-19. Sin embargo, tras surgir importantes dudas con respecto a la integridad de la base de datos, la revista *The Lancet* ha emitido una nota de preocupación (*expression of concern*) sobre el estudio y tres de los cuatro autores ya han solicitado la retractación del artículo (21). Entre las enseñanzas deseables que la comunidad científica puede extraer de este caso particular destacan la necesidad de transparencia total en los datos que sustentan las publicaciones, el riesgo de acelerar en exceso el proceso de publicación, la cautela a guardar en relación a las expectativas depositadas en la tecnología *big data* o la necesaria corresponsabilidad de los autores de un artículo con las bases de datos de sus propios estudios.

Considerando la totalidad de la información en su conjunto, hasta el momento los datos continúan siendo insuficientes para recomendar CRQ e HCQ como tratamiento del COVID-19 (1).

## RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS

La prolongación del intervalo QT se ha asociado con un mayor riesgo de torsade de pointes y muerte súbita. Tanto CRQ como HCQ tienen la capacidad de prolongar el intervalo QT, lo que puede conducir a una interacción grave cuando se administran junto a otros fármacos que provocan el mismo efecto (entre otros, azitromicina) (22). Actualmente existe información muy limitada acerca de la seguridad de su administración combinada (23) y no se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico (1).

En este sentido, un estudio de una cohorte de 90 pacientes hospitalizados con COVID-19 y neumonía tratados con HCQ ± azitromizina, ha concluido que la HCQ incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT, siendo aún mayor cuando se administraba azitromicina de forma concomitante (24). Por otro lado, se ha realizado un análisis de los eventos adversos cardiovasculares de HCQ notificados a la base de farmacovigilancia francesa desde el 27 de marzo hasta el 10 de abril de 2020. Se han recogido 43 eventos, algunos en combinación con azitromicina, de los cuales 7 fueron muertes súbitas [3 recuperadas mediante electroshock], una decena de arritmias/síncope y el resto otros problemas cardiacos de evolución favorable tras la interrupción del tratamiento (25).

La AEMPS (26) y la Agencia Europea del Medicamento (27) han alertado de que CRQ e HCQ pueden producir problemas graves del ritmo cardiaco, riesgo que se incrementa con dosis altas y cuando se administra con otros fármacos que comparten este efecto adverso, pudiendo aparecer trastornos neuropsiquiátricos graves. Por lo tanto, la AEMPS desaconseja explícitamente la combinación de HCQ con fármacos que comparten el riesgo cardiaco (26). La FDA recomienda no usarla fuera del hospital o fuera del contexto de un ensayo clínico (28). En el caso de que HCQ se utilice de forma masiva en el futuro, es previsible que algunos pacientes sufran eventos adversos raros pero potencialmente muy graves, como las ya citadas arritmias, reacciones cutáneas o fallo hepático fulminante (29).

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no presenta conflicto de intereses en la redacción del presente informe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine/>
2. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 28/05/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%91119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
3. Hinton DM. Food and Drug Administration. FDA Emergency use authorization (EUA) of chloroquine and hydroxychloroquine. 28 Mar 2020. <https://www.fda.gov/media/136534/download>
4. 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.jcrrc.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2020.03.005)
5. Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients [Protocol]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN83971151>
6. EPICOS - Ensayo para la Prevención de la Infección por CORonavirus en Sanitarios [Protocol]. Identificador: 2020-001385-11. Disponible en: <https://reec.aemps.es/>
7. 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
8. 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.jissn.1008-9292.2020.03.03.
9. 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>
10. 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.
11. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2016638
12. 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>
13. 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.



14. 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>
15. 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]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>
16. 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
17. 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.
18. 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.
19. 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; Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
20. Zhang Z. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
21. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction - Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
22. Drug interaction results for hydroxychloroquine sulfate. *Micromedex* 2020. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>
23. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation* 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521
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. Doi:10.1001/jamacardio.2020.1834. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>
25. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 : une surveillance renforcée des effets indésirables - Point d'information. 10/04/2020. Disponible en: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>
26. Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 14/05/2020. MUH (FV) 07/2020. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\\_MUH\\_FV-7-2020-Hidroxicloroquina2.pdf?x91906](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-7-2020-Hidroxicloroquina2.pdf?x91906)
27. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf)
28. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
29. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432.